

A'DAN Z'YE KAPOSI SARKOMU

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Nahide ONSUN

Doç. Dr. Serkan YAZIÇI



TÜRK DERMATOLOJİ DERNEĞİ

A'DAN Z'YE KAPOSI SARKOMU

TÜRK DERMATOLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI - 10

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Nahide ONSUN
Doç. Dr. Serkan YAZICI

MART 2023

e-ISBN: 978-605-73585-6-1

Yayın Tarihi: Galenos Yayınevi, İstanbul, Mart 2023

Kitabı hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirdiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir. Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kitabın amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir. Yazıların içerik ve özgünlük ile ilgili sorumlulukları yazarlara aittir.

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Türk Dermatoloji Derneği, editörler, yönetim kurulu ve yayıncı kitaptaki hatalardan veya bilgilerin kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez.

Tüm hakları saklıdır.

Bu kitabın hiçbir bölümü Türk Dermatoloji Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

Yayına Hazırlık

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Molla Gürani Mh. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 (530) 177 30 97

Web: www.galenos.com.tr

E-posta: info@galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No: 14521

YAZARLAR

Alper Coşkun

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa

E-mail: alpercocuk@uludag.edu.tr

ID ORCID: 0000-0003-2444-6587

Aylin Okçu Heper

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji
Anabilim Dalı, Ankara

E-mail: aylinheper@yahoo.com

ID ORCID: 0000-0002-7807-0717

Begüm Güneş

Çumra Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi
Hastalıkları Kliniği, Konya

E-mail: begumyurtsever@yahoo.com

ID ORCID: 0000-0001-6122-0646

Bengü Nisa Akay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve
Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

E-mail: nisaakay@gmail.com

ID ORCID: 0000-0002-4896-1666

Burhan Engin

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları
Anabilim Dalı, İstanbul

E-mail: burhanengin2000@gmail.com

ID ORCID: 0000-0002-5140-1926

Deren Özcan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve
Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

E-mail: derenozcan@yahoo.com.tr

ID ORCID: 0000-0002-7450-6886

Didem Kazan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya Evliya
Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve
Zührevi Hastalıkları Kliniği, Kütahya

E-mail: didem.senses.280@gmail.com

ID ORCID: 0000-0001-5398-0215

Dilek Bayramgürler

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve
Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli

E-mail: dbayramgurur@yahoo.com

ID ORCID: 0000-0001-6617-0019

E. Halis Akalın

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Bursa

E-mail: halis@uludag.edu.tr

ID ORCID: 0000-0001-7530-1279

Elif Afacan Yıldırım

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

E-mail: elif_afacan@hotmail.com

ID ORCID: 0000-0001-7912-2745

Emel Bülbül Başkan

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri
ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

E-mail: bbemel@uludag.edu.tr

ID ORCID: 0000-0002-0144-3263

Emine Serra Kamer

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon
Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir

E-mail: serra.kamer@ege.edu.tr

ID ORCID: 0000-0001-8316-9976

YAZARLAR

Erdem Çubukçu

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa

E-mail: erdemcubukcu@uludag.edu.tr

ID ORCID: 0000-0002-0070-0889

Esra Adışen

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

E-mail: adisenesra@gmail.com

ID ORCID: 0000-0002-8768-231X

Ezgi Akın

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

E-mail: ezgiakinn97@gmail.com

ID ORCID: 0000-0001-9851-8382

Hazel Öztürk Belik

Bursa Orhangazi Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bursa

E-mail: drhazelozturk@gmail.com

ID ORCID: 0000-0002-7415-3339

Nahide Onsun

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

E-mail: nonarir2011@hotmail.com

ID ORCID: 0000-0001-6259-0219

Özge Zorlu

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ

E-mail: zorluzg@gmail.com

ID ORCID: 0000-0001-5555-130X

Serkan Yazıcı

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

E-mail: serkanyazici@uludag.edu.tr

ID ORCID: 0000-0001-6407-0962

Tuğba Atcı

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

E-mail: dr.tugbaertan@hotmail.com

ID ORCID: 0000-0003-0505-3788

Tuğçe Ertürk Yılmaz

Özel Muayenehane, Deri ve Zührevi Hastalıkları Uzmanı, Bursa

E-mail: tug_erturk@hotmail.com

ID ORCID: 0000-0002-6940-5212

Turana Mammadova

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

E-mail: turana.mammadova.3009@gmail.com

ID ORCID: 0000-0002-1679-4875

ÖNSÖZ

Saygıdeğer Meslektaşlarımız,

Türk Dermatoloji Derneği Dermatoonkoloji Çalışma Grubu olarak 2021 yılında gerçekleştirdiğimiz “A’dan Z’ye KAPOSİ SARKOMU” başlıklı çevrimiçi toplantımızda değerli hocalarımız ve meslektaşlarımız konuyla ilgili güncel literatür verilerini kendi tecrübeleri ile paylaşmıştır. Kaposi Sarkomu ile ilgili özellikle ülkemizde kaynak sıkıntısı yaşanmaktadır.

Okuyucularımız bu kitapta alanında deneyimli yazarların yorumuyla Kaposi Sarkomu’nun moleküler patogenezinin kişiyeye özel tedavi seçeneklerine kadar A’dan Z’ye güncel verilere ulaşma imkanı bulacaktır.

Kitabın hazırlanmasında çok değerli katkıları bulunan hocalarımıza ve meslektaşlarımıza; eserin ortaya konmasında büyük emekleri olan Galenos Yayınevi’ne; Türk Dermatoloji Derneği Dermatoonkoloji Çalışma Grubu’nun faaliyeti olarak hazırlanan kitabın üyelerine ulaşması için maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen Türk Dermatoloji Derneği’ne ve Türk Dermatoloji Derneği Yönetim Kurulu’nun saygın üyelerine A’dan Z’ye KAPOSİ SARKOMU kitabının editörleri olarak teşekkürlerimizi sunarız.

Asrın felaketinde aramızdan ayrılan meslektaşlarımızın anısına, kitabımızın camiamıza, bilime, eğitime ve hastalarımıza faydalı olmasını diliyoruz...

17.02.2023

Prof. Dr. Nahide ONSUN

Doç. Dr. Serkan YAZICI

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	1
Esra Adışen, Elif Afacan Yıldırım	

BÖLÜM 2

Moleküler Patogenez ve Histopatoloji	10
Aylin Okçu Heper	

BÖLÜM 3

Kaposi Sarkomu İlişkili Herpes Virüs (HHV8)	24
Nahide Onsun	

BÖLÜM 4

Alt Tipleri ve Klinik	28
Özge Zorlu, Serkan Yazici	

BÖLÜM 4.1

Klasik Kaposi Sarkomu	30
-----------------------------	----

BÖLÜM 4.2

AIDS ilişkili Kaposi Sarkomu	32
------------------------------------	----

BÖLÜM 4.3

Endemik (Afrikan) Kaposi Sarkomu	34
--	----

BÖLÜM 5

İyatrojenik Kaposi Sarkomu ve Komorbiditeler	36
Tuğba Atcı	

BÖLÜM 6

Transplantasyon, COVID-19 ve Kaposi Sarkomu	44
Deren Özcan	

BÖLÜM 7

Dermoskopik Tanı	54
Tuğçe Ertürk Yılmaz, Bengü Nisa Akay	

BÖLÜM 8

Evreleme ve Prognoz	61
Burhan Engin, Turana Mammadova	

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 9

Lokal Tedavi Yöntemleri 66

BÖLÜM 9.1

Topikal Tedaviler..... 67

Dilek Bayramgürler, Didem Kazan

BÖLÜM 9.2

Radyoterapi 74

Emine Serra Kamer

BÖLÜM 10

Sistemik Tedavi Yöntemleri..... 79

BÖLÜM 10.1

Kemoterapi 80

Alper Coşkun, Erdem Çubukçu

BÖLÜM 10.2

İnterferon..... 87

Begüm Güneş

BÖLÜM 10.3

Antiretroviral Tedavi 94

Hazel Öztürk Belik, E. Halis Akalın

BÖLÜM 10.4

DeneySEL Tedaviler 111

Emel Bülbül Başkan, Ezgi Akın

BÖLÜM 1

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Esra Adışen, Elif Afacan Yıldırım

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZ

Kaposi sarkomu (KS), ilk defa 1872 yılında tanımlanan, multipl vasküler kutanöz ve mukozal nodüller ile karakterize nadir görülen anjiyoproliferatif bir neoplazmdir. Etiyolojide KS herpes virüs, insan herpes virüs 8 (human herpes virus-8) olarak da bilinen bir gamma herpes virüs rol oynar ve KS'nin tüm epidemiyolojik formlarının %95'inden fazlasında bu virüs tespit edilmektedir. KS'nin epidemiyolojik olarak 4 alt tipi tanımlanmış olup bunlar klasik (Sporadik, Akdeniz) tip KS, Epidemik (AIDS ilişkili) KS, endemik (Afrika tipi) KS ve iyatrojenik (immünosüpresif) KS'dir. Ayrıca son dönemlerde literatürde 5. epidemiyolojik alt tipten bahsedilmektedir. KS, viral bir etiyojolojiye sahip olmakla birlikte hastalık gelişiminde genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin rol aldığı multifaktöriyel bir patogenezi söz konusudur.

Anahtar kelimeler: Kaposi sarkomu, epidemiyoloji, risk faktörleri, ilaçlar

ABSTRACT

Kaposi's sarcoma (KS) is a rare angioproliferative neoplasm characterized by multiple vascular cutaneous and mucosal nodules, first described in 1872. A gamma herpes virus, also known as KS herpes virus or human herpes virus 8 (human herpes virus-8) plays a role in the etiology, and this virus is detected in more than 95% of all epidemiological forms of KS. Four epidemiological subtypes of KS have been defined: Classical (Sporadic, Mediterranean) type KS, epidemic (AIDS-associated) KS, endemic (African type) KS, and iatrogenic (Immunosuppressive) KS. In addition, the 5th epidemiological subtype has been mentioned in the literature recently. Although KS has a viral etiology, there is a multifactorial pathogenesis in which genetic, immunological and environmental factors play a role in the development of the disease.

Keywords: Kaposi's sarcoma, epidemiology, risk factors, drugs

Kaposi sarkomu (KS), multipl vasküler kutanöz ve mukozal nodüller ile karakterize nadir görülen bir anjiyoproliferatif tümördür.¹ Hastalık ilk defa Moritz Kaposi (1837-1902) tarafından 1872'de Viyana'da alt ekstremitelerde multipl idiyopatik pigmente hemanjiyosarkomu olan üç olgu üzerinden tanımlanmıştır.² Bu ilk tanımlanan varyant klasik KS olarak kabul edilmiştir ve tipik olarak ileri yaş erkek hastalarda görülür. Klasik KS, en sık Akdeniz, Orta Doğu, Doğu Avrupa ve Yahudi kökenli toplumlarda izlenir ve kronik bir seyir sahiptir.^{3,4} Yaş klasik tip KS için önemli bir risk faktörü olup "immunosenesescence" denilen immün-yaşlanmanın hastalık oluşumunda rolü olduğu düşünülür.⁵ 1947'de Afrika (Endemik) KS tanımlanmış olup bu tip daha çok Sahra-Altı Afrika'da genç-orta yaşlı bireylerde ve çocuklarda izlenir.⁴ 1970'lerde hastalığın üçüncü alt tipi olan immünoşüpresif (iyatrojenik) tip organ transplantasyonu nedeniyle immünoşüpresif tedavi kullanan hastalarda, çeşitli nedenlerle uzun süreli kortikosteroid kullananlarda, kemoterapiler nedeniyle bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalarda tanımlanmıştır.^{3,6,7} HIV/AIDS epidemisinin ortaya çıkmasından sonra ise ilk olarak 1981'de New York ve Kaliforniya'da genç homoseksüel erkeklerde epidemik KS tanımlanmıştır.^{8,9} Takiben, 1994'te Chang ve ark.'nın¹⁰ KS lezyonlarından HHV-8'i izole etmesiyle KS etiolojisinin aydınlatılmasında çok önemli bir gelişme yaşanmıştır.

HHV-8 seroprevalansı yaşla birlikte artmakta ve coğrafik bölgelere göre farklılık göstermektedir. Örneğin; Kuzey Avrupa ve Amerika'da HHV-8 prevalansı düşük (<%5) iken, Sicilya'da %35, Afrika'da bir ülke olan Botswana'da ise oldukça yüksektir (%85). HHV-8 seroprevalansı ile KS sıklığı arasında korelasyon olduğu bildirilmektedir.^{3,11-13} Sahra-Altı Afrika'da HHV-8 seroprevalansı genel olarak yüksek kabul edilmekle birlikte ülkeler arasında farklılıklar izlenmektedir, Uganda'da bu oran %50 iken, Güney Afrika ve Zimbabve'de %15'in altındadır.^{14,15} 2018 yılı global kanser istatistiklerine göre dünya genelinde 42.000 yeni KS olgusu ve 20.000 KS ilişkili ölüm olduğu belirtilmektedir.¹⁶ KS'nin genel olarak erkeklerde daha sık görüldüğü bilinmekle birlikte bu cinsiyet farklılığı Sahra-Altı Afrika'da Avrupa ve Kuzey Amerika'ya göre daha az belirgindir.¹⁷

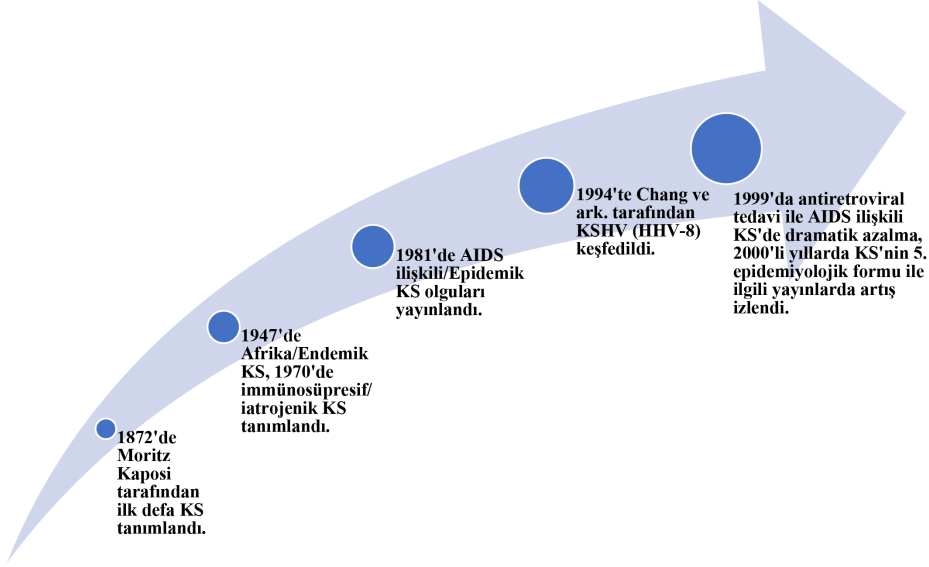
Özetle, KS'nin epidemiyolojik olarak 4 alt tipi tanımlanmış olup bunlar klasik (Sporadik, Akdeniz) tip KS, epidemik (AIDS ilişkili) KS, endemik (Afrika tipi) KS ve iyatrojenik (immünoşüpresif) KS'dir. Ayrıca son dönemlerde 5. epidemiyolojik alt tip olarak HIV-negatif olup, erkeklerle cinsel ilişkide bulunan erkek (*men who have sex with men*; MSM) popülasyonunda izlenen KS'den bahsedilmektedir.^{4,18,19} KS epidemiyolojik alt tiplerinin tanımlanmasında tarihsel süreç içerisinde kaydedilen gelişmeler **Şekil 1**'de gösterilmektedir.

Klasik (Sporadik, Akdeniz) Tip KS

Klasik KS, sıklıkla Akdeniz, Orta Doğu, Doğu Avrupa, Yahudi kökenli ileri yaş (60-70) erkek hastalarda görülmektedir. Klasik KS'nin sık görüldüğü bölgelerden olan Sardinya'da insidans 1.58/100.000 hasta yılı iken, hastalığın nadir görüldüğü Birleşik Krallık için insidans 0.014/100.000'dir.^{20,21} Klasik KS'nin sık görüldüğü Akdeniz'de HHV-8 seroprevalansı %20-30 iken, Kuzey Avrupa, Asya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde prevalans %10'un altında bildirilmiştir.⁴

Epidemik (AIDS ilişkili) KS

KS, 1982'den itibaren CDC tarafından AIDS-tanımlayıcı hastalık (*AIDS-defining disease*) olarak kabul edilmektedir.²² Non-Hodgkin lenfoma ve invaziv servikal kanser ile birlikte KS 1993 yılında yapılan



Şekil 1. Kaposi sarkomu epidemiyolojisinde tarihsel dönüm noktaları

KS: Kaposi sarkomu

sınıflandırmada üç AIDS-tanımlayıcı kanserden biri olmuştur.²³ HIV enfeksiyonu varlığı HHV-8 pozitifliği için coğrafik bölge ve etnik gruptan bağımsız olarak risk faktörüdür. Bu ilişkinin açıklanmasında birden fazla mekanizma öne sürülmüştür ve bunlar arasında HIV nedeniyle önceden mevcut olan HHV-8'in reaktivasyonu, HIV-pozitif hastalarda HHV-8 enfeksiyonlarına yatkınlığın artmış olması ve bulaş yollarının ortak olması sayılabilir. Genel popülasyonda KS için ortalama tanı yaşı 60 iken, HIV-pozitif bireylerde bu yaş ortalama 40'tır.²⁴ HIV-pozitif bireylerde KS gelişimi için risk faktörleri arasında CD4 sayısında azalma, HIV viral yükü ve ileri yaş sayılırken, 6 aydan uzun süre kombine antiretroviral tedavi almış olmak KS riskini azaltmaktadır.²⁵ KS prevalansındaki coğrafik farklılıklar HHV-8 ve HIV prevalansının yanı sıra antiretroviral tedaviye erişimde kısıtlılık ile de ilişkilidir, HIV için antiretroviral tedavilerin geliştirilmesinden sonra KS insidansının tüm dünyada azaldığı bilinmektedir.¹⁷ Ancak HIV-pozitif bireylerde KS riski genel popülasyona göre halen 300-500 kat daha fazladır.²⁴

Endemik (Afrika tipi) KS

KS dünyanın çoğu bölgesinde oldukça nadir görülen bir kanser türü olup global insidansı 100.000 hasta yılında erkekler için 0,5, kadınlar için 0,3'tür. Ancak Sahra-Altı Afrika'da KS en sık izlenen kanserlerden biri olup Güney Afrika ve Doğu Afrika'da prevalansı daha yüksektir ve çoğunlukla HIV-pozitif bireylerde izlenir. HIV epidemisinin sonra ise olgu sayılarının katlanarak arttığı bilinmektedir.²⁶ 2012'de Doğu Afrika'da KS kadınlarda en sık üçüncü, erkeklerde ise en sık saptanan kanserdir.²⁷ Endemik KS'nin 4 alt tipi bulunmaktadır. Bunlar; nodüler tip, florid ya da vegetatif tip, infiltratif tip ve lenfoproliferatif tip KS'dir. En agresif tipi lenfoproliferatif tip olup sıklıkla 1-5 yaş arası Afrikalı çocuklarda izlenmektedir.¹

iyatrojenik (immünosüpresif) KS

Solid organ transplantasyonu alıcılarında KS insidansı genel popülasyona göre yaklaşık 200 kat artmış bulunmaktadır.⁴ KS'nin sporadik, endemik ve epidemik formlarında izlenen erkek predominansı post-transplant KS'de de görülmektedir, farklı çalışmalarda erkek/kadın oranı 2-40 arasında değişmektedir.^{28,29} Post-transplant KS için ortalama başlangıç yaşı bir çalışmada 43 olarak belirtilmiştir ve klasik KS'ye göre daha genç yaşlarda izlenmektedir.³⁰ Ayrıca çocuk hastalarda da transplant sonrası KS saptanabilmektedir.³¹ Amerika'da gerçekleştirilen yakın zamanlı bir çalışmada post-transplant KS gelişimi ile ilişkili faktörler ile yüksek HHV-8 seroprevalansı ile ilişkili faktörlerin ortak olduğu gösterilmiştir.³² HHV-8 prevalansı düşük bir ülkede (<%5), post-transplant KS insidansı 12.4/100.000 iken, İtalya gibi HHV-8 prevalansının %10-30 arası seyrettiği bir ülkede bu oran 123.7/100.000 olarak saptanmıştır.^{32,33}

HIV-negatif MSM Popülasyonunda KS

1980'li yılların sonlarından itibaren orta yaşlı HIV-negatif ve immünosüpresyonu olmayan MSM bireylerde KS olguları tanımlanmaya başlamıştır.¹ Bu hastalardaki klinik görünüm klasik KS'ye benzer şeklindedir ve hastalık ılımlı bir seyre sahiptir. Lanternier ve ark.³⁴ 2008 yılında 28 hastadan oluşan bir olgu serisi yayınlamışlardır. Bu çalışmada ortalama yaş 55 olarak saptanmıştır ve hastaların %88'i HHV-8 pozitifdir. Bir meta-analizde MSM'de HHV-8 seroprevalansı %33 olarak saptanmıştır ve bu oranın yüksek olmasının MSM popülasyonundaki yüksek riskli davranışlar ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir.³⁵ Başka bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde genel popülasyonda HHV-8 seroprevalansı %5 iken, HIV-pozitif MSM'de %25-60 ve HIV-negatif MSM'de %20-30 bulunmuştur.³⁶ HHV-8 pozitifliği için risk faktörleri arasında yaş, partner sayısı, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, KS tanısı olan partnere sahip olmak sayılmaktadır. Sonuç olarak MSM popülasyonunda, HHV-8 pozitifliğinde cinsel yolla bulaşın önemli bir orana sahip olduğu kabul edilmektedir.³⁷ KS'de tanımlanan epidemiyolojik alt tipler **Tablo 1**'de özetlenmektedir.

KS Risk Faktörleri

KS, viral bir etiyojiye sahip olmakla birlikte hastalık gelişimi immün disfonksiyonun da önemli rol oynadığı multifaktöriyel bir patogenezi ile açıklanır. Hastalığın tüm alt tiplerinde kaposi sarkomu herpes virüs (KSHV) etiyojide ortaktır ve KSHV enfeksiyonu, KS gelişimi için gerekli ancak yeterli olmayan bir koşul olarak kabul edilir. Hastalık gelişimi için KSHV'nin yanı sıra genetik, immünojenik ve çevresel faktörlerin de varlığı gereklidir.³

KSHV

KSHV, insan herpes virüs 8 (*human herpesvirus-8*, HHV8) olarak da bilinen bir gamma herpes virüstür ve KS'nin tüm epidemiyolojik formlarının %95'inden fazlasında polimeraz zincir reaksiyonu ile KSHV DNA tespit edilmektedir.⁴ KSHV, endotelial hücreler, B hücreler, epitelyal hücreler, monositler, dendritik hücreler ve fibroblastlar olmak üzere birçok farklı hücreyi enfekte edebilir.³⁹ KS tümörleri endotelial hücre markerları açısından pozitif olduğundan, KS tümörlerinde KSHV ile enfekte hücrenin endotelial hücreler olduğu kabul edilir. KSHV ilişkili lenfoproliferatif hastalıklardan olan primer efüzyon lenfoması ve multisentrik Castelman hastalığında ise KSHV ile enfekte olan hücreler B hücrelerdir.⁴ KSHV, diğer herpesvirüslere benzer şekilde organizmanın immün sisteminden çeşitli mekanizmalar ile kaçarak

Tablo 1. Kaposi sarkomunda epidemiyolojik tipler^(1,3,4,28)

KS tipi	Epidemiyoloji	Klinik	Davranış
Klasik (sporadik)	Akdeniz, Orta Doğu, Doğu Avrupa, Yahudi kökenli ileri yaş (60-70) erkek hastalar	Sıklıkla alt ekstremitelerde, mukozal ve iç organ tutulum nadir	Kronik ılımlı seyir
Endemik (Afrika tipi)	Genç-orta yaşlı, Sahra-Altı Afrika kökenli erkek hastalar ve lenfadenopatik varyant için çocuk (1-3 yaş) hastalar	Dört alt tipe sahiptir: nodüler tip, florid ya da vegetatif tip, infiltratif tip ve lenfadenopatik tip KS. (lenfadenopatik tipte yaygın lenf nodu ve visseral tutulum)	Değişken seyir-ılımlı, lokal agresif veya mortal (özellikle lenfadenopatik varyant)
Epidemik (AIDS ilişkili)	HIV-pozitif hastalar, CD4 hücre sayısı düşükçe risk artar	Yaygın mukokütanöz ve iç organ tutulumu	Değişken seyir-ılımlı veya hızlı progresif hastalık (antiretroviral tedavi ve/veya kemoterapi ihtiyacı)
İyatrojenik (immünosüpresif)	Organ transplant öyküsü olan veya immünosüpresif tedavi alan hastalar	Genellikle lokalize mukokütanöz ancak yaygın iç organ tutulumu olabilir	Değişken seyir-ılımlı veya agresif (immünosüpresif tedavinin kesilmesiyle/modifiye edilmesiyle geriler)
HIV-negatif MSM (non-epidemik)	Genç veya orta yaşlı (40-50), HIV-negatif ve immünosüpresif olmayan MSM popülasyonu	Sıklıkla kutanöz, nadiren mukokütanöz tutulum	İlmlı seyir

KS: Kaposi sarkomu, MSM: Erkeklerle cinsel ilişkide bulunan erkek

hücrelerde latent kalma özelliğine sahiptir ve insan B hücreleri ile endotelial hücreleri enfekte ettikten sonra bu hücrelerde latent olarak kalır. Latent dönem ilişkili KSHV proteinleri arasında viral FLICE inhibitör protein (vFLIP), vCyclin, latency-associated nuclear protein (LANA) ve kaposinler bulunur.⁴⁰ Latent genler, KSHV ile enfekte tümörlerin çoğunda eksprese olurlar ve bu genlerin tümörogenesi uyardıkları düşünülür. Latent KSHV genomu, normal hücre bölünmesi sırasında viral genomun konak genomu ile replike olması için KSHV LANA tarafından konak kromozomuna bağlanan bir epizom oluşturur. Diğer latens genlerinin protein ürünleri ise enfekte olmuş hücrenin hayatta kalmasına destek olur.⁴¹ Latent KSHV proteinlerinden en immünojenik olanı LANA olup biyopsi örneklerinin immünohistokimyasal incelenmesinde HHV8 latent nükleer antijen saptanması tanıyı doğrular.³ KSHV insanda tükürük ve semen gibi vücut salgılarında bulunmaktadır ve insandan insana diğer herpes virüslere benzer şekilde öpüşme ve cinsel ilişki yoluyla bulaşabilmektedir. Orofarenks HHV-8 DNA'sının en sık tespit edildiği bölgedir. Bu nedenle tükürük en yaygın olarak KSHV'yi barındıran vücut sıvısıdır ve bulaşma için en önemli kanal kabul edilmektedir. HHV-8'in kan yolu ile transferi de mümkündür ancak daha nadir olarak izlenir.⁴²

İmmünosüpresyon

Hastalık gelişimi ve progresyonunda immünosüpresyonun düzeyi temel belirleyici faktördür.²⁹ Mbulaiteye ve Engels'a²⁸ göre organ transplant alıcıları genel popülasyona göre KS açısından 54-kat daha riskli bulunmuştur. Ayrıca transplant alıcısının yaşı arttıkça KS riski de artmaktadır. Organ transplantasyonu ve KS başlangıcı arası süre ortalama 13 ay olup birkaç haftadan 18

yıla kadar değişebilmektedir.^{30,43} Transplantasyonu izleyen dönemde başlanan ilaçlarla ilişkili immünoşüpresyonun kontrolsüz HHV-8 viral replikasyonuna, tümör progenitör hücrelerde çoğalmaya ve KS gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca daha nadir olarak HHV-8 donör organlar yoluyla da alıcıya geçebilmektedir.⁴⁴ KS riski transplantasyonu takip eden ilk 2 yılda en yüksektir ve zamanla bu risk azalmaktadır.²⁸ KS insidansının 2 yıldan sonra azalması immünoşüpresif ilaçların doz azaltımı ile immün sistemin iyileşmesiyle ilişkili olabilir. Ayrıca post-transplant KS insidansı mTOR inhibitörü alan hastalarda almayanlara göre daha düşük saptanmıştır.³³

Genetik Yatkınlık

KS gelişiminde genetik yatkınlığın rolüne dair literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bazı HLA tipleri (Cw7, DRB1*1104, DRB1*1302, DQA1*0302 ve DQB1*0604) ve HHV-8 enfeksiyonuna yatkınlıkta rolü olan diğer genetik faktörler ile KS gelişimi arasında ilişki saptanmıştır.^{45,46} Başka bir çalışmada ise beyaz ırkta klasik KS olgularında heterozigot *MDM2* SNP309 T/G genotipinde anlamlı artış olduğu saptanmıştır.⁴⁷ *MDM2* proteininin hücre siklusu kontrolünde rolü olduğu bilinmektedir ve insanlarda görülen birden fazla kanserde *MDM2*'nin fazla ekspresyonu gösterilmiştir. Bu durum p53 yolağında değişikliğe neden olarak etkisini göstermektedir. KSHV, diğer onkogenik DNA virüslerine benzer şekilde p53 protein fonksiyonlarını bozan viral genler eksprese etmekte ve bu yolla viral onkogenezi tetiklemektedir.⁴⁸

Çevresel Faktörler

Endemik KS olgularında, KS ve podokoniozis (non-filarial elefantiyazis) arasında ilişki gösterilmiş ve KS prevalansının kırsal bölgede yaşayan ve volkanik kil mineralleri içeren topraklarda tarımla uğraşanlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir.⁴⁹ Volkanik topraklarda çıplak ayak ile dolaşmanın alüminosilikatlar ve demir oksit gibi toksik maddelerin deri yoluyla vücuda alınıp lenfatik dolaşıma katılmasına neden olduğu ve sonuç olarak lenfatik akışta obstrüksiyon, bölgesel lenf nodlarında inflamasyon ve alt ekstremitelerde lokal olarak immünitede bozulma meydana geldiği düşünülmektedir.³ Klasik KS'de lenfatik dolaşımda bozukluk ve bölgesel immün disfonksiyon arasındaki ilişki ilk kez 1984'te gündeme gelmiştir.⁵⁰ Ayrıca, lokalize travmanın aynı bölgede KS gelişimini tetikleyebileceği bildirilmektedir.⁵¹

KS patogenezindeki rolü tartışılan çevresel etmenlerden bir diğeri ilaçlardır. Bazı ilaçların immünomodülatuar ve pro-anjiyogenik etkileri nedeniyle KS riskini artırabileceği öne sürülmektedir. Bunlar arasında antimalaryal ilaçlar ve ACE inhibitörleri bulunmaktadır. Kinin ve türevlerinin sık kullanıldığı coğrafi bölgelerde KS insidansının yüksek olması, bu ilaçların diğer otoimmün hastalıklarda da tedavide kullanılmasına neden olan bilinen immünomodülatuar etkileri ve TNF-alfa ekspresyonunu inhibe etmeleri KS gelişiminde rolünü destekleyen hipotezler arasındadır. Benzer şekilde ACE inhibitörleri için de immünomodülatuar etki ve B2-reseptör yolağı üzerinden anjiyogenez aktivasyonu yapmaları nedeniyle KS riskini artırdıklarına dair görüşler vardır.^{3,52} Ancak her iki ilaç grubu için aksi yönde kanıtlar da mevcut olup bu nedenle KS riskinin arttığına dair sonuçlar çelişkilidir ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.³

Kaynaklar

- 1 Vangipuram R, Tying SK. Epidemiology of Kaposi sarcoma: review and description of the nonepidemic variant. *Int J Dermatol*. 2019;58:538-42.
- 2 Kaposi M. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. *Arch Dermatol Syph*. 1872;4:265-73.
- 3 Ruocco E, Ruocco V, Tornesello ML, Gambardella A, Wolf R, Buonaguro FM. Kaposi's sarcoma: etiology and pathogenesis, inducing factors, causal associations, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31:413-22.
- 4 Cesarman E, Damania B, Krown SE, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:9.
- 5 Régnier-Rosencher E, Guillot B, Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:313-31.
- 6 Safai B, Mike V, Giraldo G, Beth E, Good RA. Association of Kaposi's sarcoma with second primary malignancies: possible etiopathogenic implications. *Cancer*. 1980;45:1472-9.
- 7 Stribling J, Weitzner S, Smith GV. Kaposi's sarcoma in renal allograft recipients. *Cancer*. 1978;42:442-6.
- 8 Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981;30:305-8.
- 9 Hymes KB, Greene JB, Marcus A, et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men-a report of eight cases. *Lancet*. 1981;2:598-600.
- 10 Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 1994;266:1865-9.
- 11 de Sanjose S, Mbisa G, Perez-Alvarez S, et al. Geographic variation in the prevalence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and risk factors for transmission. *J Infect Dis*. 2009;199:1449-56.
- 12 Whitby D, Luppi M, Barozzi P, Boshoff C, Weiss RA, Torelli G. Human herpesvirus 8 seroprevalence in blood donors and lymphoma patients from different regions of Italy. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:395-7.
- 13 Dukers NHTM, Rezza G. Human herpesvirus 8 epidemiology: what we do and do not know. *AIDS*. 2003;17:1717-30.
- 14 Dollard SC, Butler LM, Jones AMG, et al. Substantial Regional Differences in Human Herpesvirus 8 Seroprevalence in Sub-Saharan Africa: Insights on the Origin of the "KS Belt." *Int J Cancer*. 2010;127:2395-401.
- 15 Butler LM, Were WA, Balinandi S, et al. Human herpesvirus 8 infection in children and adults in a population-based study in rural Uganda. *J Infect Dis*. 2011;203:625-34.
- 16 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
- 17 Rohner E, Bütikofer L, Schmidlin K, et al. Comparison of Kaposi Sarcoma Risk in Human Immunodeficiency Virus-Positive Adults Across 5 Continents: A Multiregional Multicohort Study. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1316-26.
- 18 Rashidghamat E, Bunker CB, Bower M, Banerjee P. Kaposi sarcoma in HIV-negative men who have sex with men. *Br J Dermatol*. 2014;171:1267-8.
- 19 Denis D, Seta V, Regnier-Rosencher E, et al. A fifth subtype of Kaposi's sarcoma, classic Kaposi's sarcoma in men who have sex with men: a cohort study in Paris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:1377-84.
- 20 Cottoni F, de Marco R, Montesu MA. Classical Kaposi's sarcoma in north-east Sardinia: an overview from 1977 to 1991. *Br J Cancer*. 1996;73:1132-3.
- 21 Grulich AE, Beral V, Swerdlow AJ. Kaposi's sarcoma in England and Wales before the AIDS epidemic. *Br J Cancer*. 1992;66:1135-7.

- 22 Centers for Disease Control (CDC). Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. *MMWR Suppl.* 1987;36:1S-15S.
- 23 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Impact of the expanded AIDS surveillance case definition on AIDS case reporting--United States, first quarter, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1993;42:308-10.
- 24 Grabar S, Costagliola D. Epidemiology of Kaposi's Sarcoma. *Cancers (Basel).* 2021;13:5692.
- 25 Guiguet M, Boué F, Cadranet J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D; Clinical Epidemiology Group of the FHDH-ANRS CO4 cohort. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2009;10:1152-9.
- 26 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-249.
- 27 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136:E359-E386.
- 28 Mbulaiteye SM, Engels EA. Kaposi's sarcoma risk among transplant recipients in the United States (1993-2003). *Int J Cancer.* 2006;119:2685-91.
- 29 Francès C, Lebbé C. Kaposi's sarcoma. *Cancer Treat Res.* 2009;146:299-309.
- 30 Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003;348:1681-91.
- 31 Ozen S, Saatci U, Karaduman A, et al. Kaposi's sarcoma in a paediatric renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:1162-3.
- 32 Cahoon EK, Linet MS, Clarke CA, Pawlish KS, Engels EA, Pfeiffer RM. Risk of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation in the United States. *Int J Cancer.* 2018;143:2741-8.
- 33 Piselli P, Taborelli M, Cimaglia C, Serraino D; Italian Transplant & Cancer Cohort Study. Decreased incidence of Kaposi sarcoma after kidney transplant in Italy and role of mTOR-inhibitors: 1997-2016. *Int J Cancer.* 2019;145:597-8.
- 34 Lanternier F, Lebbé C, Scharz N, et al. Kaposi's sarcoma in HIV-negative men having sex with men. *AIDS.* 2008;22:1163-8.
- 35 Liu Z, Fang Q, Zuo J, et al. Global epidemiology of human herpesvirus 8 in men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2018;90:582-91.
- 36 Rezza G, Dorrucci M, Serraino D, et al. Incidence of Kaposi's sarcoma and HHV-8 seroprevalence among homosexual men with known dates of HIV seroconversion. Italian Seroconversion Study. *AIDS.* 2000;14:1647-53.
- 37 Giuliani M, Cordiali-Fei P, Castilletti C, et al. Incidence of human herpesvirus 8 (HHV-8) infection among HIV-uninfected individuals at high risk for sexually transmitted infections. *BMC Infect Dis.* 2007;7:143.
- 38 Radu O, Pantanowitz L. Kaposi sarcoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:289-94.
- 39 Bechtel JT, Liang Y, Hvidding J, Ganem D. Host range of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in cultured cells. *J Virol.* 2003;77:6474-81.
- 40 Sarid R, Flore O, Bohenzky RA, Chang Y, Moore PS. Transcription mapping of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) genome in a body cavity-based lymphoma cell line (BC-1). *J Virol.* 1998;72:1005-12.
- 41 Ballestas ME, Chatis PA, Kaye KM. Efficient persistence of extrachromosomal KSHV DNA mediated by latency-associated nuclear antigen. *Science.* 1999;284:641-4.
- 42 Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, Page-Shafer KA, Macrae D, Kedes DH. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med.* 1998;338:948-54.

43. Woodle E, Hanaway M, Buell J, et al. Kaposi's sarcoma: an analysis of the US and international experiences from the Israel Penn International Transplant Tumor Registry. *Transplant Proc.* 2001;33:3660-1.
44. Chiereghin A, Barozzi P, Petrisli E, et al. Multicenter Prospective Study for Laboratory Diagnosis of HHV8 Infection in Solid Organ Donors and Transplant Recipients and Evaluation of the Clinical Impact After Transplantation. *Transplantation.* 2017;101:1935-44.
45. Masala MV, Carcassi C, Cottoni F, Mulargia M, Contu L, Cerimele D. Classic Kaposi's sarcoma in Sardinia: HLA positive and negative associations. *Int J Dermatol.* 2005;44:743-5.
46. Blumenthal MJ, Cornejo Castro EM, Whitby D, Katz AA, Schäfer G. Evidence for altered host genetic factors in KSHV infection and KSHV-related disease development. *Rev Med Virol.* 2021;31:e2160.
47. Tornesello ML, Buonaguro L, Cristillo M, et al. MDM2 and CDKN1A gene polymorphisms and risk of Kaposi's sarcoma in African and Caucasian patients. *Biomarkers.* 2011;16:42-50.
48. Si H, Robertson ES. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded latency-associated nuclear antigen induces chromosomal instability through inhibition of p53 function. *J Virol.* 2006;80:697-709.
49. Ziegler JL. Endemic Kaposi's sarcoma in Africa and local volcanic soils. *Lancet.* 1993;342:1348-51.
50. Ruocco V, Astarita C, Guerrera V, et al. Kaposi's sarcoma on a lymphedematous immunocompromised limb. *Int J Dermatol.* 1984;23:56-60.
51. Kostaki M, Pham XC, Toutous-Trellu L, et al. Kaposi's sarcoma after repeated surgical procedures in an immunocompetent patient: the lymphatic hypothesis. *Dermatology.* 2010;221:313-6.
52. Bilen N, Bayramgürler D, Aydeniz B, Apaydin R, Ozkara SK. Possible causal role of lisinopril in a case of Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol.* 2002;147:1042-4.

BÖLÜM 2

Moleküler Patogenez ve Histopatoloji

Aylin Okçu Heper

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZ

Kaposi sarkomu (KS), Kaposi sarkoma herpes virüs (KSHV) ilişkili bir damar tümörü olarak tanımlanabilir. Genellikle deri lezyonları ile karakterli olmakla birlikte iç organ tutulumu ile yaygın hastalık tablosu oluşturarak fatal seyredebilir. Burada KS'nin moleküler patogenetik mekanizmaları, özellikle tümörün mikroskopik bulguları ile ilişkilendirilerek özetlenmiştir. Mikroskopik olarak enfekte endotelial hücrelerde proliferasyon, fenotipik ve fonksiyonel farklılaşma ile anjiyogenez ve eşlik eden inflamatuvar mikro çevre temel bulguları oluşturur. Virüsün yaşam siklusunda bulunan latent ve litik faza özgü çeşitli proteinler ile enfekte hücre kökenli sitokinler tümör gelişiminde rol oynar. Ancak KSHV enfeksiyonu KS gelişimi için tek başına yeterli değildir. Hedef hücre ve konakçı organizmaya bağlı genetik özellikler, bağışıklık durumu, diğer viral enfeksiyonların tümör gelişimine önemli katkısı olduğu var sayılmaktadır. Ayrıca patogeneze yer alan bazı faktörlerin tedavi hedefi olma potansiyeli bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kaposi sarkomu, Kaposi sarkoma herpes virüs, mikroskopik bulgular, patogenez

ABSTRACT

Kaposi's sarcoma (KS) can be defined as Kaposi sarcoma herpes virus (KSHV)-induced vascular tumor. Although it usually manifests by skin lesions, it can show a fatal course by a widespread disease with visceral involvement. Molecular pathogenetic mechanisms of KS were summarized; in particular, the ones related to the microscopic features of tumor. Proliferation with phenotypic and functional changes of the infected endothelial cells with neo-angiogenesis and accompanying inflammatory microenvironment constitute the key microscopic findings. Various proteins released in latent and lytic phase of life cycle of KSHV in conjunction with cytokines originating from infected cells are considered as triggering events in tumor development. However, KSHV infection alone is not sufficient for development of KS. Co-factors like genetic characteristics and immune status of host, other viral infections are thought to contribute to tumor development. Additionally, some steps of pathogenesis considered as a potential therapy target.

Keywords: Kaposi's sarcoma, kaposi sarcoma herpes virus, microscopic features, pathogenesis

Giriş

Kaposi sarkomu (KS) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “genellikle deride çok sayıda yama, plak veya nodüller ile kendini ortaya koyan, ancak mukozal yüzeylerde, lenf nodlarında ve iç organlarda da tutulum gösterebilen lokal agresif endotelial proliferasyon” olarak tanımlanmaktadır. Klasik indolan KS, Endemik Afrika KS, AIDS-assosiyeli KS ve iatrojenik KS olmak üzere 4 klinik ve epidemiyolojik alt tipi tanımlanmıştır. Yukarıda da vurgulandığı gibi tipik olarak deri lezyonları ile bulgu verir; ancak bazen mukozal yüzeyler, lenf nodları veya iç organ tutulumları, deri lezyonları olmaksızın gelişebilir. Beyin ve kemik tutulumlarının yanı sıra nadiren yaygın hastalık da yapabilir. Hastalığın gelişimi, prognozu epidemiyolojik-klinik tip ve yaygınlığa bağlıdır.^{1,2}

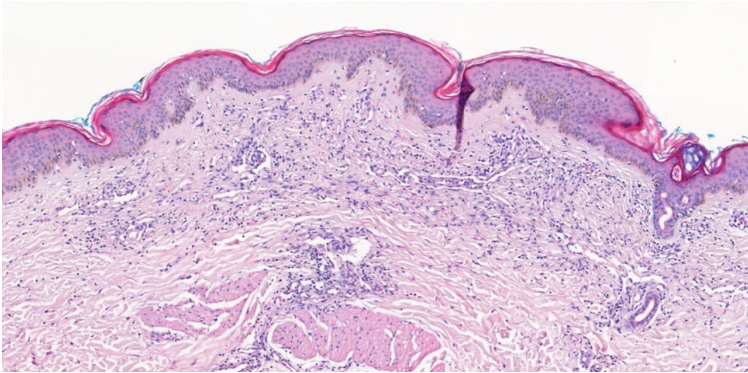
KS dışında, KSHV “primer efüzyon lenfoma” ve “multisentrik Castleman hastalığının plazma hücreli varyantı” olmak üzere iki B-hücreli neoplazinin de nedeni olarak gösterilmiştir.^{3,4} Ayrıca bazı “plazmablastik lenfoma” olguları ile “multisentrik Castleman hastalığında gelişen poliklonal plazmasitik proliferasyonlarda” da KSHV pozitifliği olabilmektedir.^{5,6} IARC/WHO 2009 yılında KSHV'yi class 1 karsinojen olarak kabul etmiştir.^{7,8}

KSHV enfeksiyonu ve KS arasında serolojik korelasyon bulunmakla birlikte, KS bulunmayan KSHV pozitif bireylerin varlığı enfeksiyonun KS gelişimi için tek başına yeterli olmadığını göstermektedir.⁹ KSHV enfeksiyonu sonrasında, karmaşık genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkisi ile hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir.

KS'nin Histopatolojik, İmmünohistokimyasal Özellikleri

Histojik olarak tüm KS alt tiplerinde benzer bulgular saptanır. Temel olarak hastalığın dönemine göre değişken derecelerde yeni damar oluşumu yani neo-anjiyogenez, işsi hücre proliferasyonu, inflamasyon ve ekstrasvaze yani damar dışına çıkmış eritrositler ile hemosiderin pigment birikimi bulunur. İnflamasyon sıklıkla lenfositler, plazma hücreleri, hemosiderin içeren makrofajlar (siderofajlar) ve tümör infiltre eden makrofajlardan oluşur.

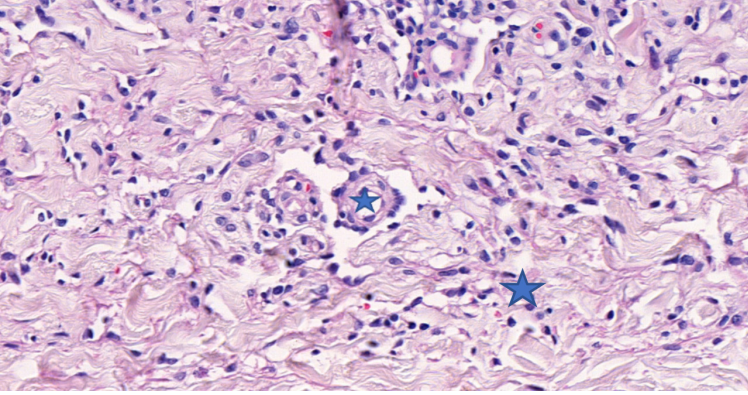
Yama dönemi erken deri lezyonlarında genellikle üst retiküler dermiste silik damar proliferasyonu saptanır (**Resim 1**). Bu dönemde papiller dermis tutulumu görülmez. Damarlarda sayıca artış bulunur.



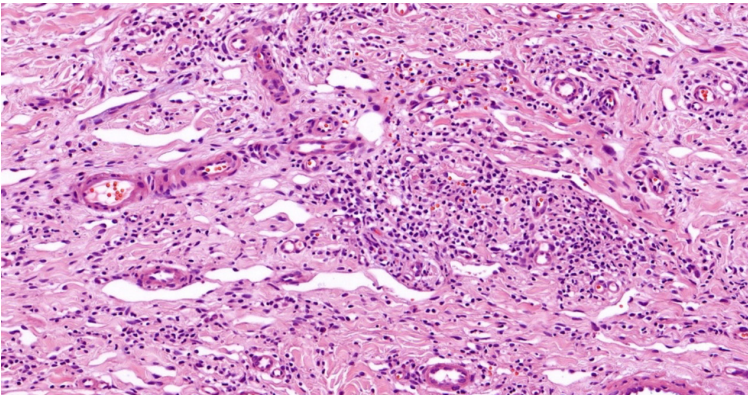
Resim 1. Yama dönemi Kaposi sarkomu: Hafif akantotik bir epidermis altında, yüzeyel dermiste hafif şiddette damar proliferasyonu ve hücresellikte artış. H-Ex10,2

Kollajen lifleri disseke eden bu damarları döşeyen endotel hücreleri hafif düz veya oval şekillidir; atıplı olmaz veya minimal bir atıplı sergilerler. Lezyon içinde yeni oluşan damarların yanı sıra dermise ait eski normal damarlar da bulur ve bazen eski damarlar yeni oluşmuş damarların lümenine doğru çıkıntı yapar ve kesit düzlemine göre “damar içinde damar” görünümüne neden olur (“promontory” bulgusu) (**Resim 2**). Prolifere içi hücreler bu erken dönemde eski damarların etrafında az miktarda saptanabilir. Zeminde sıklıkla lenfoplazmasitik infiltrasyon (**Resim 3**), ekstravaze eritrositler ve hemosiderin pigmenti izlenir (**Resim 4**). Yama döneminde mikroskopik olarak lezyonlar tümöral bir gelişimden ziyade özellikle başlangıçta reaktif damar proliferasyonu gibi görünebilir.

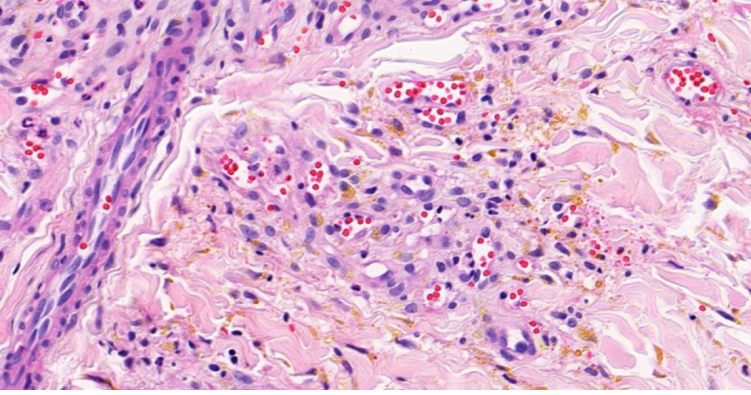
Yama döneminden, plak ve nodüler dönemlere doğru ilerledikçe mikroskopik bulgular daha abartılı bir hal alır. Plak döneminde artık damar proliferasyonu yaygın, lenfoplazmasitik infiltrasyon daha yoğundur (**Resim 5**). Yeni oluşan damarlarda sivri köşeli, çentikli luminal boşluklar bulunur; eritrosit ekstravazasyonu, hemosiderin içeren makrofajlar/siderofajlar, ayrıca hücre içinde ve dışında PAS



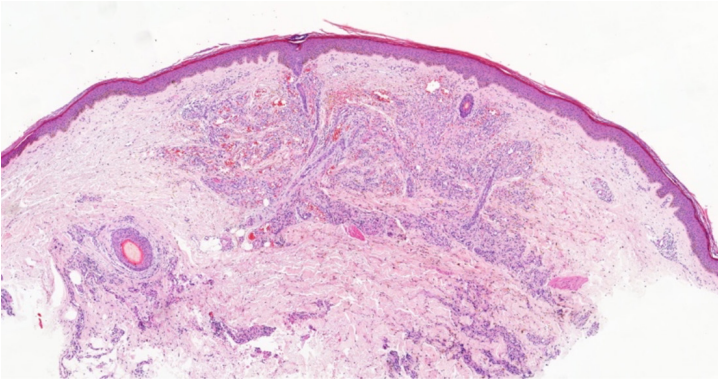
Resim 2. Yama dönemi Kaposi sarkomu: Yeni oluşmuş ince duvarlı damar içinde, çıkıntı yapmış şekilde dermal eski damar yapısı (yıldız) (“promontory” bulgusu). Zeminde yarıklar şeklinde lümenlere sahip yeni oluşmuş çok sayıda aberan damarlar bulunmaktadır. Damarları döşeyen endotel hücreleri yuvarlak-oval nükleuslu ve hafif kabarıklık görünümünde. H-Ex41,2



Resim 3. Yama dönemi Kaposi sarkomu: Yeni oluşan damarlara eşlik eden lenfoplazmasitik iltihabi hücre infiltrasyonu. H-Ex20,9



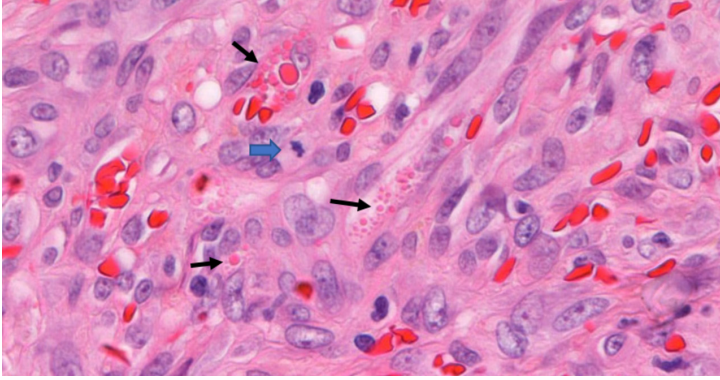
Resim 4. Plak dönem Kaposi sarkomu: Geçirgenliği fazla olan yeni oluşmuş damarların etrafında ekstravaze eritrositler ve sarı-kahverenkli pigment şeklinde hemosiderin birikimi. H-Ex41,2



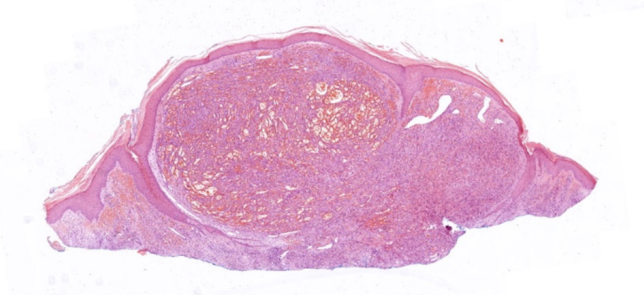
Resim 5. Plak dönem Kaposi sarkomu: Yama dönemine göre daha abartılı ve üst dermiste tabaka şeklinde damar proliferasyonu. H-Ex4,4

pozitif hyalin globüller belirgindir (**Resim 6**). Bu globüllerin hücre içi olanlarının fagosit edilmiş eritrositler olduğu düşünülmektedir. Nodüler dönemde, retiküler dermiste düzgün sınırlı, kapsülsüz tümöral nodüller oluşturan proliferen, genellikle hafif atipik özellikte içi hücre demetleri saptanır (**Resim 7,8**). İğsi hücrelerin arasında, bol eritrosit içeren yarıklar şeklinde lümenlere sahip yeni oluşmuş damarlar bulunur. Genellikle tümör nodüllerinin periferinde ektazik damarlar izlenir.¹⁰ Histolojik bulgular özellikle plak ve nodüler dönemlerde genellikle oldukça tipik olmakla birlikte, immünohistokimyasal boyamalar ile tanının kesinleştirilmesi, deri veya yumuşak dokunun kaposiform hemanjiyoendotelyoma, fibrosarkoma gibi diğer içi hücreli tümörleri ile histopatolojik olarak ayırıcı tanısının yapılması gereklidir. Daha erken, yama dönemi veya bazı plak dönem lezyonlar da arteriovenöz malformasyon, içi hücreli hemanjiyoma, çeşitli hemanjiyoma, lenfanjiyoma tipleri ve reaktif vasküler proliferasyonlar ile karışabilir.

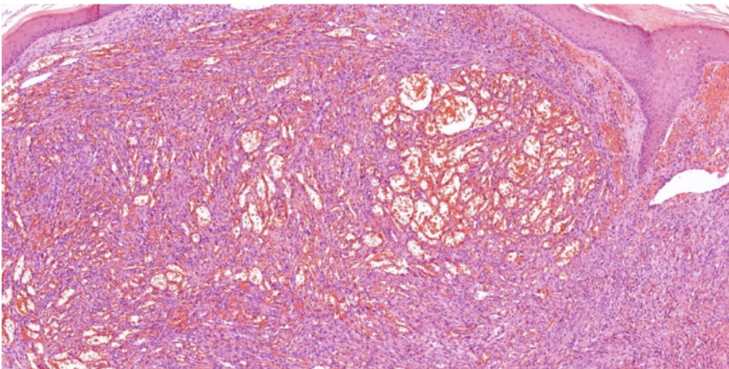
İmmünohistokimyasal olarak içi hücreler ile yeni oluşan damarları döşeyen endotel hücreleri, kan damarı belirteçleri olan CD34, CD31 (**Resim 9**), ERG yanı sıra, lenfatik damar belirteçleri podoplanin



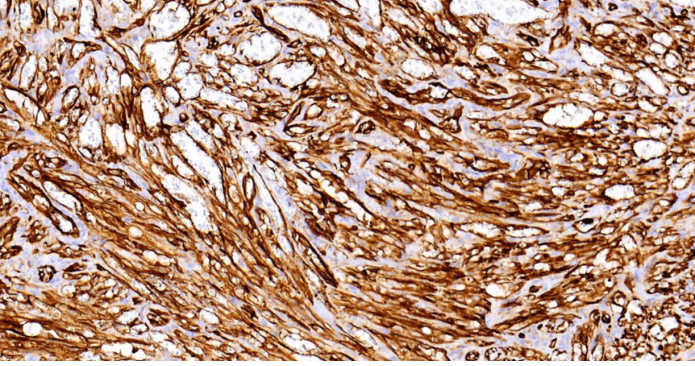
Resim 6. Nodüler dönem Kaposi sarkomu: Eozinofilik hücre içi ve dışı globüller (ince oklar). Oval nükleuslu, orta şiddette hüresel atipi sergileyen, mitotik (mavi ok) aktivitesi çok belirgin olmayan işçi hücreler. İşçi hücrelerin arasında çok sayıda eritrosit bulunmakta. H-Ex104,9



Resim 7. Nodüler dönem Kaposi sarkomu: Dermisi tamamen dolduran ve epidermisi yüzeye doğru kabartan, kapsülsüz, multi nodüler kitle lezyonu. H-Ex2,1



Resim 8. Nodüler dönem Kaposi sarkomu: Düzensiz demetler halinde yoğun işçi hücre proliferasyonu. İşçi hücrelerin arasında, bir kısmı yarıklar şeklinde damar boşlukları dikkati çekmekte. Yaygın damar içi ve dışı eritrositler bulunmakta. H-Ex6

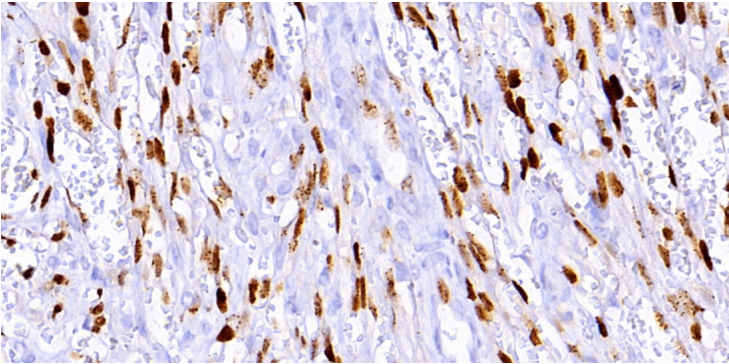


Resim 9. Nodüler dönem Kaposi sarkomu: İğsi hücrelerde yaygın ve kuvvetli, kan damarı endotel belirteci olan immünohistokimyasal CD31 boyanması. CD31x21,8

(D2-40) ile de pozitifdir. Damar veya endotel farklılaşmasının yansıması olan bu immünofenotipik özelliğin dışında, KS lezyonlarındaki iğsi hücrelerde ve endotelial hücrelerde ayrıca mezaşimal farklılaşma bulgusu olarak vimentin ve PDGFR α ifadesi de saptanır.¹¹ Bu durum endotelial-mezaşimal transformasyon olarak tanımlanmaktadır. Endotelial-mezaşimal transformasyon, hücrelerin, doku içinde invazyon ve migrasyonunu sağlayan bir özellik olarak kabul görmektedir.² Enfekte endotel hücreleri ile tümöral iğsi hücreler KSHV'nin latent dönem proteinlerinden biri olan LANA'ya karşı geliştirilmiş olan ve (anti)HHV-8 olarak isimlendirilen immünohistokimyasal belirteç ile de pozitif olarak saptanır (**Resim 10**) ve KS'nin histopatolojik tanısında, tüm dünyada yaygın şekilde kullanılır.

Lenf nodu tutulumu fokal veya multifokal olabilir ve hatta tüm lenf nodu parankimini ortadan kaldırabilir. Erken lezyonlarda tutulum daha siliik olup, sadece sinüzoidal plazma hücre infiltrasyonu ve vasküler kanallarda sayıca artış şeklinde olabilir.¹

İç organlarda lezyonların yayılımı, başlangıçta organın kendi yapısını, damarlarını takip eder; örneğin karaciğerde portal alanlar, akciğerde bronşlar çevresinde damar ve iğsi hücre proliferasyonu ile karakterlidir; zamanla parankimal invazyon gelişir.¹



Resim 10. Nodüler dönem Kaposi sarkomu: İğsi hücrelerde nükleer LANA ifadesini yansıtan immünohistokimyasal nükleer HHV-8 boyanması. HHV-8x49,7

DSÖ tarafından kabul edilmiş olan 4 ana epidemiyolojik-klinik tip dışında bazı nadir ve bazen mikroskopik ayırıcı tanıda sorun yaratabilecek olan histolojik alt tipler tanımlanmıştır. Bunların arasında lenfanjiyom- benzeri KS, kavernöz hemanjiyom-benzeri KS, piyojenik granülom-benzeri KS, anaplastik KS, intravasküler KS ve anjiyosarkom-benzeri KS bulunmaktadır.¹²⁻¹⁷ Anaplastik KS klinik olarak agresif bir tiptir ve yüksek metastatik potansiyele sahiptir.¹⁵

KSHV'nin Genel Özellikleri

KSHV (HHV-8) *Rhadinovirus* genusunun *Gammaherpesviridae* alt ailesinde *Herpesviridae* ailesi içinde yer alır. Oldukça eski çağlardan beri primat ve insanlarda bulunduğu ve konakçı diğer türler ile insan toplumlarının evrimine eşlik ettiği düşünülmektedir.¹⁸⁻²⁰

KSHV, insanlarda sadece endotel hücrelerini değil, T- ve B-lenfositleri, monositleri ve keratinositleri enfekte edebilir. Diğer tüm herpes virüslerinde olduğu gibi yaşam siklusunda latent ve litik fazlara sahiptir. Latent fazda ana rezervuar hücrelerin CD19-pozitif B-lenfositler olduğu düşünülmektedir.²¹ Virüs hedef hücreye girdikten sonra geçici olarak veya konakçının tüm yaşamı boyunca latent fazda kalır.²² Latent fazda KSHV konakçı hücrede belirgin bir patoloji bulgusu göstermez.²³ Sınırlı sayıdaki genlerde aktivasyon ve protein ifadesi olur (**Tablo 1**).²⁴

Litik faz tümörögenizde kritik bir dönemdir; viral replikasyon olur ve latent fazdan viral faza geçişi belirleyen faktörler tam olarak bilinmemektedir. Ancak viral ko-enfeksiyonlar, özellikle HIV enfeksiyonu, doğrudan toll-like reseptörleri aktive ederek ve inflamatuvar sitokinleri indükleyerek KSHV replikasyonunu tetikleyebilir.²⁵ Litik fazdaki hücrelerin, latent fazdaki hücrelerin proliferasyonunu, tümörün devamlılığını ve gelişimini sağladığı düşünülmektedir.²⁴ KS'de, genellikle latent fazdaki hücrelerin çokluğuna rağmen, az sayıda bulunan litik faz hücrelerinin tümörün devamlılığını ve progresyonunu sağladığı var sayılmaktadır.² **Tablo 2**'de litik faza ait genler ve üretilen proteinler bulunmaktadır.²⁴

KSHV'nin onkojenik etkisi bağlamında, "klasik mekanizma" ile "parakrin onkogenез" olmak üzere iki farklı mekanizma tanımlanmıştır. Viral proto-onkogenlerin [v-cyclin D (vCyc)veya v-BCL-1] neoplastik transformasyon etkisi klasik mekanizmayı oluşturmaktadır.²² Aslında sıklıkla KS onkogenезinden viral proteinler ve viral inflamatuvar sitokinler sorumlu tutulmaktadır. Bunların arasında en fazla viral

Tablo 1. KSHV'nin latent fazda ifadesi bulunan genler ve ürettikleri proteinler

Latent faz geni	Protein
ORF73	LANA
ORF72	vCyclin (vCyc)
ORF71/K13	vFLIP
ORFK12	Kaposin A,B,C
miRNA'lar	
ORFK10.5	vIRF3/LANA2

Tablo 2. KSHV'nin latent fazda ifadesi bulunan genler ve ürettikleri proteinler

Litik faz geni	Protein
ORF45	ORF45
ORFK4.2	ORFK4.2
ORFK12	Kaposinler
ORF57	ORF57
K2	vIL-6
K-bZIP	ORFK8
K5	Ubiquitin E3 ligase
K14	vOX2
K15	K15
ORF16	vBcl2
K1	K1
ORF74	vGPCR

interlökin 6 (v-IL6), viral G protein-coupled receptor (v-GPCR), viral interferon regulatory factor-1 (v-IRF-1) ve viral makrofaj inflamatuvar protein (v-MIP) üzerinde durulmaktadır.²⁶ Aslında ne latent ne de litik fazdaki KSHV, enfekte hücrelerde neoplastik transformasyona, mutasyona neden olmamaktadır. Bu nedenle “parakrin onkogenezi” hipotezi önem kazanmaktadır. Litik fazda bulunan enfekte hücrelerden salınan moleküllerin latent fazdaki enfekte hücreleri stimüle ederek parakrin sinyallere neden olduğu; bu parakrin etkileşimin sonucunda hücre siklusunu düzenleyen normal sinyallerin göz ardı edildiği, apoptoz inhibisyonu, kontrolsüz proliferasyon, anjiyogenez ve immün sistemde kaçış gibi neoplastik süreci destekleyen değişikliklerin gerçekleştiği öne sürülmüştür. KSHV, onkogenik etkisini sadece genetik duyarlılık ve immünoşüpresyon gibi kofaktörlerin varlığında gösterebilmektedir.²⁷

Parakrin hücre içi iletişimin “ekstrasellüler veziküller (EV'ler)” aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir. EV'ler plazma membranının tomurcuklanması ile oluşabildiği gibi, virüs biyogenezine analog bir şekilde, hücre içinde oluşup hücre dışı matrikse salınabilmektedir. Plazma membranının tomurcuklanması ile oluşan EV'ler “mikrovezikül”, “ektosom” veya “mikropartiküller” olarak; hücre içinde üretilerek daha sonra salınanlar ise “eksozom” olarak tanımlanmaktadır.²⁸ EV'ler proteinler, lipidler, başta microRNA (miRNA) olmak üzere nükleik asitler içerebilirler.^{29,30} KSHV ile enfekte hücrelerden salınan, viral ve konakçı hücre partikülleri içeren EV'ler, enfekte ve non-enfekte hücrelerde kompleman sistemini aktive ederek NF-kB aktivasyonu ve latent dönem geçişini tetikler ve hücre yaşam süresini artırır, viral persistansı destekler. Diğer taraftan EV'ler, KSHV'nin daha fazla EV üretmesini sağlar ve böylece sınırsız bir viral mtDNA salınımı gerçekleşir. Ayrıca endotelial hücrelerde GAS-STING yoluğu üzerinden virüs enfeksiyonlarını kontrol altına alan “interferon-stimulated genler” (ISGs) etkilenerek enfeksiyona karşı Tip 1 IFN cevabı engellenebilir. Diğer taraftan IL-6 ve IFI16 içeren EV'ler, IL-1b benzeri konakçı faktörlerin salınımına neden olarak doğal immün sistemden kaçınılmasına sağlar. Ek olarak viral komponentler içeren EV'ler, endotelial hücrede ERK yoluğu üzerinden uzun dönem yeniden programlamayı etkileyerek tümör hücrelerinin immün denetimini bozar; IL-6'nın artışına neden olarak endotelial hücrede proliferasyon ve migrasyonu artırır; hücrel yolakları değiştirerek endotel hücrelerinden KS-tümör hücreğine transformasyonu tetikler.²⁸

KS'de tümör progresyonu için tümöral hücrelerin içinde KSHV'nin bulunması gereklidir.¹⁸ Bütün KSHV-assosiyeli tümör tiplerinde tümör hücrelerinde “*latency-associated nuclear antigen*” (LANA) ifadesi saptanır.^{31,32} İsminden de anlaşılacağı gibi viral siklus sırasında latent dönemde sentezlenir. Tanısal amaçlı üretilmiş olan ticari immünohistokimya belirteci (antiHHV-8), LANA proteine karşı geliştirilmiştir. KS'de LANA ifade eden hücre sayısı olgular arasında değişkenlik gösterir, ancak genellikle lezyonlarda LANA içeren hücre sayısı, litik faz proteinleri içeren hücre sayısından fazla olur. Yani KS'de genellikle hücrelerin çoğunluğu latent fazda enfektedir.¹⁸

KS Gerçek Bir Sarkom Mu? Virüs Kökenli Agresif Reaktif Bir Lezyon Mu?

KS olgularının çoğunda tümör dokusu poliklonal veya oligoklonal özelliktedir; ancak bazı olguların monoklonal olduğu ve hatta aynı olguda farklı klonal özellikte monoklonal tümör nodüllerinin olduğu da bildirilmiştir;^{33,34} bu nedenle KS'nin gerçek bir neoplazi mi (sarkom)?; yoksa agresif, reaktif virüs kökenli bir lezyon mu olduğu halen tartışılmaktadır.³⁵ Transplant alıcılarında gelişen KS'lerinde immünoşüpresif tedavinin azaltılmasının sonrasında, tümörde regresyon gelişebilmesi reaktif lezyonu desteklemektedir. Bununla birlikte bazı HIV viral yükü kontrol altında olan AIDS hastalarında da KS kalıcı

olabilmekte veya tekrarlayabilmektedir. Bu gözlemler KS'nin poliklonal bir hastalık olarak başladığını ve daha sonra monoklonal sürece evrildiğini düşündürmektedir.³⁶ Hücre kültürü çalışmalarında, KSHV ile enfekte insan endotelial hücrelerinde uzun kültürler sonrasında proliferasyonun, anjiyogenezin ve yaşam süresinin uzadığı, ayrıca parakrin etkiyle enfekte olmayan hücrelerde de yaşam süresinin uzadığı saptanmıştır.³⁷⁻³⁹ Ancak enfekte olmayan eşlikçi hücrelerin sayısını çok aşmadıkları, tam olarak neoplastik transformasyon göstermedikleri, hatta tekrarlanan *in vitro* pasajlar sonrasında KSHV genomunun kaybolduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte telomeraz-immortal insan endotelial hücre serilerinde ve primer rat mezenşimal prekürsör hücrelerinde KSHV enfeksiyonu sonrasında neoplastik transformasyon bulguları saptanmıştır. Ayrıca LANA, c-myc onkogeninin stabilitesi ve transkripsiyonunda artışa neden olduğu gibi, ek olarak EZH2 upregülasyonu ile onkogeneze ve anjiyogeneze neden olurken; p53 ve Rb protein inaktivasyonu ile cadherin 13 üzerinden de tümör süpresyonunu azaltır.^{40,41} KS gelişiminde, tek bir transformasyon başlatıcı olaydan çok KSHV'nin endotelial hücrelerde diferansiyasyon ve proliferasyon etkilerine ek olarak, lokal inflamatuvar etkilerin sonucunda neoplastik gelişimin başladığı, virüs-kökenli DNA hasarının da otonomik hücre çoğalmasına neden olduğu düşünülmektedir.^{18,42}

KSHV'nin Endotelial Hücreler Üzerindeki Etkileri

İğsi Hücre Dönüşümü ve Proliferasyon

KS'nin temel histopatolojik bulgularından birisi endotelial ve iğsi hücre proliferasyonudur. İğsi hücrelerin kökeninin KSHV enfekte endotelial hücreler olduğu ve iğsi hücre değişimine hem latent hem de yavaş litik faz dönemdeki KSHV enfeksiyonunun kombine bir şekilde neden olduğu; özellikle v-FLIP'nin etken olduğu düşünülmektedir.^{2,43,44}

KSHV ile enfekte hücrelerde, latent dönemde ifade edilen viral proteinlerin çoğu KSHV-aracılı hücre proliferasyonunda fonksiyon görür. LANA, viral genomu konakçı kromatine bağlar ve p53 ile GSK3b'nin pro-apoptotik etkilerini baskılar; enfekte hücrelerin yaşam süresini uzatır.⁴⁰ Diğer çoğu neoplazinin tersine KS'da TP53 gen mutasyonu genellikle saptanmaz; ancak tıpkı LANA gibi, litik faz proteinlerinden ORF45 de p53 proteinine bağlanarak apoptozu baskılayabilmektedir ve ORF45 proteinin muhtemel bir tedavi hedefi olabileceği düşünülmüştür.⁴⁵ Diğer bir latent faz proteini olan vCyc (hücre seliklin D'nin viral homoloğu) ise cdc6 ve Rb proteinlerini fosforile ederek siklusta G1-S geçişini sağlar; ama aynı zamanda otofaji-aracılı onkogen-kökenli yaşlanmayı da indükler.⁴² Buna karşılık KSHV tarafından vFLIP ve vCyc birlikte ifade edilerek indüklenmiş olan yaşlanmayı otofajiyi bloke ederek etkisizleştirir, vCyc-aracılı otofajik yaşlanmadan kaçınılmış olur.⁴⁶

Anjiyogenez (Yeni Damar Oluşumu)

Anjiyogenez terimi, yeni damar oluşumu ve damarların yeniden şekillenmesini tanımlar. KS'de yeni damar oluşumu, en erken lezyonlarda bile saptanabilen temel histopatolojik bulgulardan birisidir ve aberan özellikte, geçirgenliği fazla olan, fenotipi ve diferansiyasyonu değişmiş endotelial hücrelerle çevrelenen damar boşlukları ile karakterlidir. Geçirgenliğin fazla olması histopatolojik incelemeye ekstravaze eritrositler, hemosiderin pigment birikimi ve siderofajlar şeklinde yansır. KSHV anjiyogenik özelliğe sahip çok çeşitli proteinler kodlar. K1, vIL-6 ve K15 litik faz proteinleri olmakla birlikte, bazen gevşek latent faz programının bir parçası olarak da tanımlanmaktadır.⁴⁷ K1, VEGF sekresyonunu

artırır; anjiyogenik ve inflamatuvar sitokin ifadesinde artışa neden olur; anjiyogenezi teşvik eder. Ayrıca endotelial hücrelerde Akt-PI3K yolağını aktive ederek PTEN gibi pro-apoptotik proteinlerin inaktivasyonuna, hücrenin yaşam süresini pozitif olarak etkileyen majör protein mTOR aktivasyonuna neden olur.⁴⁸ İmmünoşüpresif KS'li hastalarda, mTOR inhibitörü rapamycin tedavisi lezyonlarda regresyonu tetikleyebilmektedir. Bu durum mTOR yolağı aktivasyonunun KS patogenezinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.² K15 proteini enfeksiyon bölgesine PLCg1'i toplar ve aktive ederek NFAT-aracılı pro-anjiyogenetik genlerin transkripsiyonunu başlatarak anjiyogenik ve pro-inflamatuvar cevabı artırır ve VEGF-bağımsız anjiyogeneze de neden olur.^{37,48} Viral proteinler vGPCR, ve vIL-6 da tıpkı K1 gibi pro-anjiyogenik sitokinlerin ifadesini sağlar ve anjiyogenezi tetikler. Viral protein vIL-6 da anjiyogenik, anti-apoptotik ve mitojenik etki gösterirken, konakçı dokuda da IL-6 ifade artışına neden olarak, KS'nin gelişiminde önemli bir etken olan inflamatuvar ve pro-anjiyogenik ortamın sağlanmasına katkıda bulunur.⁴⁹

KSHV'nin Inflamatuvar Etkisi

KS lezyonlarında yoğunluğu değişken olmakla birlikte izlenen diğer bir temel bulgu ise lenfositler, plazma hücreleri, monosit ve makrofajlardan oluşan inflamasyondur. KSHV tarafından kodlanan sitokinler KS gelişimine katkıda bulunabilecek inflamatuvar mikro çevrenin oluşmasını sağlar. KSHV ile enfekte endotelial hücre kökenli viral proteinler K15 ve vFLIP-aracılı Cox2 ifadesi ile pro-inflamatuvar sitokinler ve MMP'ler (matriks metalloproteinazlar) salınır. MMP'ler hücre dışı matriks proteinlerinin yıkımından sorumlu enzimlerdir. Ek olarak KSHV'nin salgıladığı bazı sitokinler (vCCL1, vCCL2, vCCL3) dokuda Th2 paterninde inflamatuvar cevabı tetikler. Viral sitokinler Th2 fenotipindeki T hücrelerden CCR8, CCR3 ve CCR4 salgılanmasına neden olur. Kemotaktik olarak bölgeye çağırılmış olan Th2 hücreler, Th1 fenotipindeki T-lenfositlerce salgılanan CCR1 ve CCR5'i antogonize ederler.^{50,51} Böylece ortamda antiviral bağışıklığın baskınlanmasına katkıda bulunurlar. İnflamatuvar sitokinlerin sonucunda gelişen kronik immün aktivasyonun, özellikle AIDS'li hastalarda KSHV'nin onkogenik etkisini artırdığı ve inflamatuvar sitokin düzeyinin yüksek olmasının KS gelişimini kolaylaştırdığı düşünülmektedir.²

Mitojenik ve pro-inflamatuvar uyarılar ile ifadesi tetiklenen ve inflamasyonun hücrel mediyatörlerinden birisi olan Cox2, KS'de aşırı ifade edilmektedir.⁵² Viral proteinler vFLIP ve K15 Cox2'yi indükleyebilmekte ve Cox2, LANA ifadesini artırmaktadır. Ayrıca Cox2 hem lökositlerin hem de proanjiyogenik faktörlerin mikro çevreye dahil olmasını, hem de enfekte hücrelerin, MMP'lerce parçalanmış olan hücre dışı matriks içinde ilerlemesini sağlar.^{53,54} Sonuç olarak KSHV'nin neden olduğu artmış Cox2 ifadesi latent ve litik enfeksiyon regülasyonunda, inflamatuvar infiltrasyonun düzenlenmesinde, enfekte hücrelerin yaşam süresinin artışında, invazyonun kolaylaştırılmasında, aberan anjiyogeneze rol oynadığı için KS için ilginç bir tedavi hedefi olarak değerlendirilmektedir.²

Sonuç olarak, gerek hücre serilerinde veya hayvan deneyleri şeklindeki çalışmalarda, gerekse KS'li hastalar üzerindeki gözlemler, KS'nin, muhtemelen başlangıçta virüs (KSHV)-kökenli indüklenmiş bir agresif vasküler lezyon olan, ama zamanla ve gerekli koşullarda neoplastik karakter kazanan patolojik süreç olduğunu düşündürmektedir. Bu süreçte virüs ve konakçı kökenli çeşitli faktörler ve kofaktörler (örneğin; başka viral enfeksiyonlar) sonucunda, enfekte hücrelerde ve inflamatuvar mikro çevrede ortaya çıkan kümülatif etkiler, klinik ve epidemik faktörler ile birlikte agresif, hastaların ölümüne neden olabilecek bir tümör gelişimi ile sonuçlanmaktadır. Özellikle KSHV kökenli veya enfekte

hücreden salınan proteinler ve faktörler üzerinden etki gösterebilecek hedefe yönelik muhtemel tedavi yöntemleri umut vadetmektedir.

***Dipnot:** Sunulan derlemedeki mikroskopik resimler Ankara Üniversitesi BAP tarafından desteklenmiş (14A0230003) olan dijital patoloji teknik altyapısı kullanılarak hazırlanmıştır.*

Kaynaklar

1. Thway K, Doyle LA, Mentzel TDW, et al. Kaposi Sarcoma. In: R. Antonescu CR, (Ed). WHO Classification of Soft Tissue and Bone Tumours [Internet]. Lyon, Paris: International Agency for Research on Cancer <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/33> 2020.
2. Gramolelli S, Schulz TF. The role of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in the pathogenesis of Kaposi sarcoma. *J Pathol.* 2015;235:368-80.
3. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus-Like DNA Sequences in AIDS-Related Body-Cavity-Based Lymphomas. *N Engl J Med.* 1995;332:1186-91.
4. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castlemans disease. *Blood.* 1995;86:1276-80.
5. Du M-Q, Liu H, Diss TC, et al. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infects monotypic (IgM λ) but polyclonal naive B cells in Castlemans disease and associated lymphoproliferative disorders. *Blood.* 2001;97:2130-6.
6. Dupin N, Diss TL, Kellam P, et al. HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castlemans disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood.* 2000;95:1406-12.
7. Bouvard V BR, Straif K, Grosse Y, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009;10:321-2.
8. Humans. IWGoTEoCRt. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2012;100 B:1-441.
9. Schneider JW, Dittmer DP. Diagnosis and Treatment of Kaposi Sarcoma. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18:529-39.
10. Goldblum JR, Folpe AF, Weiss SW. Kaposi Sarcoma. In Goldblum JR, Weiss SW, Folpe AF, (Eds). *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors (Internet): Elsevier* 2019.
11. Ojala PM, Schulz TF. Manipulation of endothelial cells by KSHV: implications for angiogenesis and aberrant vascular differentiation. *Semin Cancer Biol.* 2014;26:69-77.
12. Haller CN, Carrillo B, Soldano AC, Keeling BH. A Case of a Rare Histologic Variant: Cavernous Hemangioma-Like Kaposi Sarcoma. *Am J Dermatopathol.* 2023;45:62-3.
13. Ramirez JA, Laskin WB, Guitart J. Lymphangioma-like Kaposi sarcoma. *J Cutan Pathol.* 2005;32:286-92.
14. McClain CM, Haws AL, Galfione SK, Rapini RP, Hafeez Diwan A. Pyogenic Granuloma-Like Kaposi's Sarcoma. *J Cutan Pathol.* 2016;43:549-51.
15. Chapalain M, Goldman-Lévy G, Kramkimel N, et al. Anaplastic Kaposi's sarcoma: 5 cases of a rare and aggressive type of Kaposi's sarcoma. *Ann Dermatol Venereol.* 2018;145:21-8.
16. Luzar B, Antony F, Ramdial PK, Calonje E. Intravascular Kaposi's sarcoma - a hitherto unrecognized phenomenon. *J Cutan Pathol.* 2007;34:861-4.
17. Plaza JA, Sangueta OP, Giubellino A, et al. Angiosarcoma-like Kaposi Sarcoma: A Distinctive Histomorphologic Variant Representing an Important Diagnostic Pitfall. *Am J Surg Pathol.* 2022;46:1732-8.
18. Mariggìò G, Koch S, Schulz TF. Kaposi sarcoma herpesvirus pathogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017;372:20160275.
19. Whitby D, Marshall VA, Bagni RK, et al. Genotypic characterization of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in asymptomatic infected subjects from isolated populations. *J Gen Virol.* 2004;85:155-63.
20. Biggar RJ, Whitby D, Marshall V, Linhares AC, Black F. Human Herpesvirus 8 in Brazilian Amerindians: A Hyperendemic Population with a New Subtype. *J Infect Dis.* 2000;181:1562-8.
21. Iftode N, Radulescu MA, Arama SS, Arama V. Update on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV or HHV8) - review. *Rom J Intern Med.* 2020;58:199-208.

22. Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis (Internet) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47376>. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
23. Cordes AK, Schulz TF. Kaposi's Sarcoma-associated herpesvirus. In Bamford DH, Zuckerman M, (Eds). Encyclopedia of Virology. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier 2021:598-607.
24. Rusu-Zota G, Manole OM, Galeş C, Porumb-Andrese E, Obadă O, Mocanu CV. Kaposi Sarcoma, a Trifecta of Pathogenic Mechanisms. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12:1242.
25. Mercader M, Taddeo B, Panella JR, Chandran B, Nickoloff BJ, Foreman KE. Induction of HHV-8 lytic cycle replication by inflammatory cytokines produced by HIV-1-infected T cells. *Am J Pathol*. 2000;156:1961-71.
26. Baresova P, Pitha PM, Lubyova B. Distinct roles of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded viral interferon regulatory factors in inflammatory response and cancer. *J Virol*. 2013;87:9398-10.
27. Cavallin LE, Goldschmidt-Clermont P, Mesri EA. Molecular and cellular mechanisms of KSHV oncogenesis of Kaposi's sarcoma associated with HIV/AIDS. *PLoS Pathog*. 2014;10:e1004154.
28. Barrett L, Dai L, Wang S, Qin Z. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and extracellular vesicles. *J Med Virol*. 2021;93:3294-9.
29. Maas SLN, Breakefield XO, Weaver AM. Extracellular Vesicles: Unique Intercellular Delivery Vehicles. *Trends Cell Biol*. 2017;27:172-88.
30. Kim KM, Abdelmohsen K, Mustapic M, Kapogiannis D, Gorospe M. RNA in extracellular vesicles. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2017;8.
31. Parravicini C, Chandran B, Corbellino M, et al. Differential viral protein expression in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-infected diseases: Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman's disease. *Am J Pathol*. 2000;156:743-9.
32. Katano H, Sato Y, Kurata T, Sata T. Expression and localization of human herpesvirus 8-encoded proteins in primary effusion lymphoma, Kaposi's sarcoma, and multicentric Castleman's disease. *Virology*. 2000;269:335-44.
33. Yuan D, Xiujian W, Yan Z, et al. Use of X-Chromosome Inactivation Pattern to Analyze the Clonality of 14 Female Cases of Kaposi Sarcoma. *Med Sci Monit Basic Res*. 2015;21:116-22.
34. Gill PS, Tsai YC, Rao AP, et al. Evidence for multiclonality in multicentric Kaposi's sarcoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:8257-61.
35. Indave Ruiz BI, Armon S, Watanabe R, et al. Clonality, Mutation and Kaposi Sarcoma: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2022;14:1201.
36. Judde JG, Lacoste V, Brière J, et al. Monoclonality or oligoclonality of human herpesvirus 8 terminal repeat sequences in Kaposi's sarcoma and other diseases. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:729-36.
37. Bala K, Bosco R, Gramolelli S, et al. Kaposi's sarcoma herpesvirus K15 protein contributes to virus-induced angiogenesis by recruiting PLC γ 1 and activating NFAT1-dependent RCAN1 expression. *PLoS Pathog*. 2012;8:e1002927.
38. Flore O, Rafii S, Ely S, O'Leary JJ, Hyjek EM, Cesarman E. Transformation of primary human endothelial cells by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Nature*. 1998;394:588-92.
39. Wang L, Damania B. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus confers a survival advantage to endothelial cells. *Cancer Res*. 2008;68:4640-8.
40. Liu J, Martin HJ, Liao G, Hayward SD. The Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus LANA protein stabilizes and activates c-Myc. *J Virol*. 2007;81:10451-9.
41. Mashima E, Sawada Y. Epigenetics of Cutaneous Sarcoma. *Int J Mol Sci*. 2021;23:422.

42. Koopal S, Furuhielm JH, Järviluoma A, et al. Viral oncogene-induced DNA damage response is activated in Kaposi sarcoma tumorigenesis. *PLoS Pathog.* 2007;3:1348-60.
43. Ciuffo DM, Cannon JS, Poole LJ, et al. Spindle cell conversion by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: formation of colonies and plaques with mixed lytic and latent gene expression in infected primary dermal microvascular endothelial cell cultures. *J Virol.* 2001;75:5614-26.
44. Cheng F, Pekkonen P, Laurinavicius S, et al. KSHV-initiated notch activation leads to membrane-type-1 matrix metalloproteinase-dependent lymphatic endothelial-to-mesenchymal transition. *Cell Host Microbe.* 2011;10:577-90.
45. Alzhanova D, Meyo JO, Juarez A, Dittmer DP. The ORF45 Protein of Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus Is an Inhibitor of p53 Signaling during Viral Reactivation. *J Virol.* 2021;95:e0145921.
46. Leidal AM, Lee PW, McCormick C. Viral subversion of autophagy impairs oncogene-induced senescence. *Autophagy.* 2012;8:1138-40.
47. Chandriani S, Ganem D. Array-based transcript profiling and limiting-dilution reverse transcription-PCR analysis identify additional latent genes in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Virol.* 2010;84:5565-73.
48. Wang L, Dittmer DP, Tomlinson CC, Fakhari FD, Damania B. Immortalization of primary endothelial cells by the K1 protein of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Cancer Res.* 2006;66:3658-66.
49. Zhu X, Guo Y, Yao S, et al. Synergy between Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) vIL-6 and HIV-1 Nef protein in promotion of angiogenesis and oncogenesis: role of the AKT signaling pathway. *Oncogene.* 2014;33:1986-96.
50. Stine JT, Wood C, Hill M, et al. KSHV-encoded CC chemokine vMIP-III is a CCR4 agonist, stimulates angiogenesis, and selectively chemoattracts TH2 cells. *Blood.* 2000;95:1151-7.
51. Weber KS, Gröne HJ, Röcken M, et al. Selective recruitment of Th2-type cells and evasion from a cytotoxic immune response mediated by viral macrophage inhibitory protein-II. *Eur J Immunol.* 2001;31:2458-66.
52. Sharma-Walia N, Paul AG, Bottero V, et al. Kaposi's sarcoma associated herpes virus (KSHV) induced COX-2: a key factor in latency, inflammation, angiogenesis, cell survival and invasion. *PLoS Pathog.* 2010;6:e1000777.
53. Sharma-Walia N, Patel K, Chandran K, et al. COX-2/PGE2: molecular ambassadors of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus oncoprotein-v-FLIP. *Oncogenesis.* 2012;1:e5.
54. Douglas JL, Gustin JK, Dezube B, Pantanowitz JL, Moses AV. Kaposi's sarcoma: a model of both malignancy and chronic inflammation. *Panminerva Med.* 2007;49:119-38.

BÖLÜM 3

Kaposi Sarkomu İlişkili Herpes Virüs (HHV8)

Nahide Onsun

Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZ

Kaposi sarkomuna eşlik eden virüs (KSHV) veya daha çok bilinen ismiyle insan herpes virüs-8 (HHV-8) neoplazilerin infeksiyöz sebepleri arasında yer alır. Kaposi sarkomunun gelişmesi için HHV-8 gerekli kabul edilse de tek başına hastalığın oluşmasında yeterli değildir. Genetik, immünolojik ve çevresel faktörler gibi kofaktörlerin virüs ile etkileşimi, immünolojik etkileri ve vazoaaktif davranışları Kaposi sarkomunun gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. KSHV, LANA-1, v-cyclin, gibi hücre yolakları etkileyen ve kanserlerin karakteristik özellikleri apoptozis inhibisyonu, hücre proliferasyon stimülasyonu, anjiyogenezis, inflamasyon ve immün kaçak oluşumunda etkili olan onkojenik proteinleri kodlamaktadır. Bu bölümde KSHV'nin Kaposi oluşumundaki etkisi gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kaposi sarkomu, insan herpes virüs-8, HHV-8, Kaposi sarkomu ilişkili virüs KSHV

ABSTRACT

Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus [KSHV; also known as human herpes virus-8 (HHV-8)] is the infectious cause of this neoplasm. HHV-8 infection can be considered a necessary but not sufficient condition for the development of KS, because further factors (genetic, immunologic, and environmental) are required. The role of cofactors can be attributed to their ability to interact with HHV-8, to affect the immune system, or to act as vasoactive agents. KSHV encodes oncogenic proteins (LANA-1, v-FLIP, v-cyclin, v-GPCR, v-IL6, v-CCL, v-MIP, v-IRF, etc.) that can modulate cellular pathways in order to induce the characteristics found in all cancer, including the inhibition of apoptosis, cells' proliferation stimulation, angiogenesis, inflammation and immune escape, and, therefore, are involved in the development of Kaposi's sarcoma. Here, we summarized the current data on the KSHV viral particle's.

Keywords: Kaposi sarcoma, human herpes virus-8, HHV-8, Kaposi sarcoma-associated herpes virus KSHV

Kaposi sarkomu ilk kez 1872 yılında Moritz Kaposi tarafından Akdeniz kökenli orta yaşlı erkeklerde multipl pigmente sarkomlar şeklinde görülen idiyopatik bir hastalık olarak tanımlamıştır. Ancak 1980'lerden hemen önce Afrika'da çocuklarda Kaposi sarkomu olgularının bildirilmesi ile hastalığa bakış açısı değişmiştir.^{1,2} Batı ülkelerinde seyrek görülen Kaposi sarkomu AIDS/HIV'nin ortaya çıkması ile birlikte artmaya başlamış ve AIDS ile ilişkilendirilen malignitelerden biri olmuştur. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda tüm AIDS hastalarında Kaposi sarkomunun görülmediği saptanmıştır. Eşcinsel erkeklerde yaygın biçimde görülürken kontamine faktör VIII transfüzyonu sonunda enfekte olan hemofili hastalarında ve HIV enfekte kadınlarda neredeyse hiç Kaposi sarkomu görülmemiştir. Bu gözlemler ve HIV enfekte ve AIDS hastalarında yapılan ayrıntılı epidemiyolojik araştırmalar cinsel temas yolu ile bulaşabilen ve Kaposi sarkomuna yol açan HIV'den bağımsız yeni bir ajanın saptanmasının yolunu açmıştır. HHV-8 (Kaposi sarkomu ile ilişkili virüs) ilk kez Chang ve ark.³ tarafından Kaposi sarkomlu bir hastanın doku örneklerinde tespit edilmiştir.

Daha sonra yapılan araştırmalarda HHV-8 in Kaposi sarkomunun tüm tiplerinde (klasik, endemik, iyatrojenik ve AIDS ilişkili) var olduğu gözlenmiştir. *In situ* hibridizasyon yöntemi ile Kaposi sarkomunda virüsün vasküler endotel hücrelerinde ve perivasküler iç şekilli hücrelerde bulunduğu saptanmıştır.⁴

HHV8'in genel popülasyondaki prevalansı konusunda yapılan çalışma sonuçları çelişkili olup coğrafik bölgelere göre de farklılıklar göstermektedir. Afrika ülkelerinde %50-70 oranında görülürken Akdeniz ülkelerinde İngiltere ve Amerika'ya göre daha yüksek prevalansla karşılaşılmaktadır.^{5,6}

Kaposi sarkomunun etiyojisinde KSHV-8 etyolojik faktör olarak yer alsa da hastalığın gelişmesi için tek başına yeterli değildir ve ilave faktörlere ihtiyaç vardır. Kaposi sarkomu, transplantasyon geçiren hastalarda 500 kez AIDS hastalarında 20000 kez fazla sıklıkta görülür. Poliklonal lenfoproliferasyon ve vasküler hiperplazi ile kendini gösteren multisentrik Castleman hastalığı ile de Kaposi sarkomu birlikte görülebilmektedir. Bu sıklık %13 olarak bildirilmektedir.⁷

HHV8 Gamma Herpes virüs grubuna ait olup proliferasyona ve maligniteye neden olduğu bilinmektedir. HHV-8, B hücreleri, endotelial hücreler, makrofajlar, epitelyal hücreler dahil olmak üzere birçok hücreyi enfekte edebilir.⁸ Tüm Herpes virüslerde olduğu gibi KHHV 8'in de replikasyon siklusunun latent ve litik fazları bulunmaktadır. B ve endotel hücrelerinde virüs yaşam boyu latent sıklısta varlığını sürdürebilir. Latent dönemde çok az gen ekspresyonu izlenir.⁹ Yine de latent fazdan litik faza geçiş çok açık şekilde gerçekleşmez ve bazı viral transkript ekspresyonları her iki fazda da izlenebilir.¹⁰ KSHV çeşitli protein stimulusları veya kimyasal maddelerin etkisiyle ya da hipoksi veya oksidatif stres altında reaktif olup replikasyon aşamasına geçebilir. Replikasyon enfekte hücrelerde lizise ve yeni enfekte viral partiküllerin yapımına sebep olur. Kaposi sarkomunda gen ekspresyon modelinin incelenmesi ile enfekte hücrelerin büyük kısmının latent olarak enfekte olduğu, litik viral replikasyonun sınırlı sayıda hücrede gerçekleştiği saptanmıştır.¹¹

Bütün bunlardan anlaşılacağı üzere Kaposi sarkomunun patogeneğinde çok fazla faktör rol oynamaktadır. Kaposi sarkomundaki anjiyoproliferatif lezyonların gelişebilmesi için sitokinlere, ekstraselüler matriks moleküllerine ve integrinlere ihtiyaç vardır. HHV8 endotelial hücrelerde aktivasyona, içşi şekle dönüşüme ve proliferasyona yol açar. Bu olay apoptozis ve anti-apoptozisde rol oynayan spesifik sitokinler ve proteinler aracılığı ile gerçekleşiyor olabilir. Diğer bir olasılık ise HHV8'in bilinmeyen bir hücresel faktör ile etkileşmesi olabilir. HHV8'in sekans analizleri hücre siklinlerini

kodlayan ve G proteinle eşleşmiş reseptörlerle homolog özellikler taşıyan viral genler taşıdığını göstermiştir. Ayrıca IL-6 kodlayan bölgeler de tespit edilmiştir.¹²

Sonuç olarak HHV8 şimdiye kadar saptanan onkojenik özellik taşıyan virüslerden birisidir ve bu özellikleri ile sitokinler ve viral genlerle kompleks bir sinerjik etkileşimle Kaposi sarkomunun tüm epidemiyolojik tiplerinin etiopatogenezinde rol oynamaktadır.

Kaynaklar

1. Maclean CM. Kaposi's sarcoma in Nigeria. *Br J Cancer*. 1963;17:195-205.
2. Slavin G, Cameron HM, Forbes C, Mitchell RM. Kaposi's sarcoma in East African children: a report of 51 cases. *J Pathol*. 1970;100:187-99.
3. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266:1865-9.
4. Boshoff C, Schulz TF, Kennedy MM, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infects endothelial and spindle cells. *Nat Med*. 1995;1:1274-8.
5. Gao SJ, Kingsley L, Li M, et al. KSHV antibodies among Americans, Italians and Ugandans with and without Kaposi's sarcoma. *Nat Med*. 1006;2:925-8.
6. Lennette ET, Blackbourn DJ, Levy JA. Antibodies to human herpesvirus type 8 in the general population and in Kaposi's-sarcoma patients. *Lancet*. 1996;348:858-61.
7. Soulier J, Grollet L, Oksanhandler E, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castlemann's disease. *Blood*. 1995;86:1276-80.
8. Hassman LM, Ellison TJ, Kedes DH. KSHV infects a subset of human tonsillar B cells, driving proliferation and plasmablast differentiation. *J Clin Invest*. 2011;121:752-68.
9. Sarid R, Flore O, Bohenzky RA, Chang Y, Moore PS. Transcription mapping of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) genome in a body cavity-based lymphoma cell line (BC-1). *J Virol*. 1998;72:1005-12.
10. Abere B, Samarina N, Gramolelli S, et al. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Nonstructural Membrane Protein pK15 Recruits the Class II Phosphatidylinositol 3-Kinase PI3K-C2 α To Activate Productive Viral Replication. *J Virol*. 2018;92:e00544-18.
11. Zhong E, Wang H, Herndier B, Ganem D. Restricted expression of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) genes in Kaposi's sarcoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:6641-6.
12. Motokura T, Arnold A. Cyclins and oncogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 1993;1155:63-78.

BÖLÜM 4

Alt Tipleri ve Klinik

Özge Zorlu¹, Serkan Yazıcı²¹Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ²Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

ÖZ

Kaposi sarkomunun (KS) dört ana klinik tipi bulunmaktadır; klasik, AIDS-ilişkili (epidemik), endemik (Afrikan) ve iyatrojenik KS'lerdir. Lezyonlar çoğunlukla asemptomatik, kırmızı-morumsu veya kahverengi-siyahımsı renkli yama, plak veya nodüller şeklindedir. Klasik KS, çoğunlukla ileri yaş erkeklerde görülen, yavaş progresyon gösteren, iyi seyirli KS tipidir. Tutulan alanda venöz staz ve lenfödem görülebilir. AIDS-ilişkili KS, daha sıklıkla homoseksüel erkeklerde görülen agresif seyirli bir tiptir. Afrika'da görülen endemik KS'nin kutanöz (nodüler, florid, infiltratif) ve lenfadenopatik tipleri bulunur. İyatrojenik KS, immünosüpresif tedavi ile ilişkili olup özellikle organ transplant hastalarında görülmektedir. AIDS-ilişkili ve endemik KS'lerde viseral organ tutulumu daha sıktır.

Anahtar kelimeler: Sarkom, Kaposi, AIDS-ilişkili Kaposi sarkomu, AIDS-ilişkili olmayan Kaposi sarkomu

ABSTRACT

Four clinical types of KS is described based on the clinical circumstances in which it develops: Classic, AIDS-related (epidemic KS), endemic (African), and iatrogenic. Lesions are mostly characterized by asymptomatic purplish, reddish blue, or dark brown/black patches, plaques, and nodules on the skin. Classic KS is slowly progressive and typically presents in older age-men with a good prognosis. Venous stasis or lymphedema may occur at the site of disease. AIDS-related KS is more common in homosexual males with an aggressive disease course. Endemic KS is widely seen in Africa and has two subtypes: cutaneous (nodular, florid, infiltrative) and lymphadenopathic. Iatrogenic KS, which is associated with immunosuppressive therapies, is especially seen in the organ transplantation patients. Visceral involvement is more common in AIDS-related and endemic types of KS.

Keywords: Sarcoma, Kaposi, AIDS-related Kaposi sarcoma, non-AIDS-related Kaposi sarcoma

Giriş

Kaposi sarkomu (KS), endotelial hücre kökenli, insan herpes virüsü-8 (HHV-8) ilişkili, primer olarak genellikle deride yerleşim gösteren, multifokal, anjiyoproliferatif bir neoplazidir.¹ Hastalığın klasik, AIDS-ilişkili (epidemik), endemik (Afrikan) ve iyatrojenik olmak üzere **dört klinik** alt tipi bulunmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Kaposi sarkomunun alt tiplerinin genel özellikleri

Tip	Risk faktörleri	Klinik	Viseral ve mukozal tutulum	Prognoz
Klasik (sporadik)	E>K; >60 yaş; Orta Doğu, Akdeniz, Doğu/Orta Avrupa kökenliler	Alt ekstremitelerde, genellikle az sayıda lezyon.	Nadir. Tutulum olduğunda genellikle GİS'de ortaya çıkar.	Yavaş seyirli, iyi prognozlu. Nadiren dissemine ve agresif seyirli olabilir.
AIDS-ilişkili (Epidemik)	Düşük CD4 hücre sayısı, homo/biseksüel erkekler	Ekstremiteler, gövde ve yüzde multipl kutanöz lezyonlar.	Mukozal ve viseral tutulum diğer tiplere göre daha sıktır	Viseral tutulum agresif seyirli olabilir. Antiretroviral tedavi ile gerileyebilir.
Endemik (Afrikan)	Sahra Altı Afrika bölgesindeki HIV negatif kişiler	Çocuklar: Lenfödem, multipl lenf nodları. Erişkinler: Klasik KS benzeri.	Çocuklar: Viseral tutulum görülebilir. Erişkinler: Nadir.	Çocuklar: Agresif seyirli, yaygın LAP ve viseral tutulum. Erişkinler: Yavaş seyirli, lokal invaziv olabilir.
İyatrojenik	Solid organ transplantı sonrası immüsupresif tedavi alanlar, Multiorgan transplantları, HLA uyumsuzluğu	Lokalize kutanöz lezyonlar.	Nadir	İmmünosüpresyonda azalma ile lezyonlar gerileyebilir.

E: Erkek, K: Kadın, GİS: Gastrointestinal sistem, KS: Kaposi sarkomu, LAP: Lenfadenopati, HLA: İnsan lökosit antijeni

Lezyonlar çoğunlukla asemptomatik, kırmızı-morumsu veya kahverengi-siyahımsı renkli yama, plak veya nodüller şeklindedir. Lezyonlar aynı anda multifokal olarak ortaya çıkabilir, aylarca değişmeden kalabileceği gibi haftalar/aylar içinde hızlı büyüme veya yayılım gösterebilir. Yama, plak ve nodüller varyantların yanı sıra farklı morfolojik varyantlar tanımlanmıştır: Lenfadenopatik (genellikle Afrikalı çocuklarda), ekzofitik, infiltratif (endemik KS'li Afrikalı erişkinlerde), ekimotik, telenjektatik, keloidal, kavernöz veya lenfanjiyom benzeri varyantlar.²

BÖLÜM 4.1

Klasik Kaposi Sarkomu

Klasik KS, sıklıkla yaşlı erkeklerde ve HHV-8 prevalansının yüksek olduğu Akdeniz (İtalya, Yunanistan, İsrail ve Türkiye), Orta Doğu, Doğu/Orta Avrupa bölgelerinde görülen KS tipidir.^{3,4}

Klinik: Genellikle distal ekstremitelerde (bacak distalleri, el ve ayaklar), asemptomatik kırmızı-morumsu veya kahverengi-siyahımsı renkli yama, plak veya nodüller şeklinde ortaya çıkar (**Resim 1-3**). Lezyonların sertliği değişkendir. Yüzeyi düzgün olabileceği gibi erode, verrüköz veya hiperkeratotik de olabilir (**Resim 4**). Lezyonların üzerinde kanama, ülserasyon veya krutlanma gelişebilir.³

Etkilenen ekstremitede, lokal dermal infiltrasyon veya dermal lenfatiklerin tutulumu sonucu lenfödem gelişebilir. Klasik KS'de kronik lenfödem zemininde kavernöz ya da lenfanjiyom benzeri varyantlar sıktır. Bu varyantta alt ekstremitelerde içi sıvı dolu kist şeklinde nodüler lezyonlar görülür.⁵

Klasik KS'de daha az sıklıkta baş-boyun, genital bölge, gövdede de lezyonlar ortaya çıkabilir. Dış genital organların tutulumu özellikle AIDS-ilişkili KS'de görülmekle birlikte klasik KS nadiren sadece genital bölge lezyonları ile seyredebilir.



Resim 1. Klasik KS hastasının el parmakları, palmar alan ve el bileğinde morumsu eritemli papülonodüler lezyonlar

KS: Kaposi sarkomu



Resim 2. Klasik KS hastasının bilateral ayaklarında morumsu eritemli makül ve papülonodüller lezyonlar
KS: *Kaposi sarkomu*



Resim 3. Ayak dorsalinde ve ayak parmak üstlerinde morumsu plaklar



Resim 4. Klasik KS hastasının ayak lateralinde erode yüzeyli polipoid lezyon
KS: *Kaposi sarkomu*

Deri Dışı Tutulum: Mukozalar [oral mukoza, gastrointestinal sistem (GİS)] ve bölgesel lenf nodu tutulumları diğer KS tiplerine göre daha nadir görülür.

GİS tutulumu genellikle asemptomatiktir, ancak kanama, ishal, protein-kayıplı enteropati, intüpeksiyon, perforasyon bildirilmiştir.^{6,7} Asemptomatik hastalara rutin endoskopi işlemi uygulanmamaktadır. GİS dışı viseral organ tutulumları oldukça nadirdir.

Hastalık Seyri: Klasik KS genellikle yavaş seyirlidir. Lezyonlar aylar boyunca değişmeden kalabileceği gibi hızlı yayılım gösterebilir, yama ve plak lezyonlar nodüler evreye ilerleyebilir. Tek taraflı başlayan lezyonlar hastalık sürecinde multifokal yayılım gösterebilir. Mukozal, visseral ve lenf nodu tutulumu diğer tiplere göre daha nadirdir.⁸ Beklenen yaşam süresi etkilenmez.

BÖLÜM 4.2

AIDS İlişkili Kaposi Sarkomu

AIDS ilişkili (epidemik) KS, genellikle CD4 (+) hücre sayısı $<500/\text{mm}^3$ olan, HIV (+) hastalarda görülen tiptir. Homoseksüel erkeklerde risk daha fazladır. HIV tedavisindeki gelişmelerden önce, HIV (+) kişilerde KS insidansının normal popülasyona göre 20.000 kat arttığı gösterilmiştir; ancak, yüksek aktiviteli antiretroviral tedaviler (HAART) sonrası KS insidansı oldukça düşmüştür.⁹

Klinik: Klasik KS'ye göre lezyonlar daha yaygın, mukoza, lenf nodu ve visseral tutulum daha sıktır. Baş-boyun bölgesi (burun, kulak), alt ekstremiteler, oral mukoza veya genital bölgede görülebilir (**Resim 5-7**). Genellikle asemptomatik olan lezyonlar eritemli veya morumsu siyah renkli makül, papül, plak veya nodüller şeklindedir. Lezyonlar deri pililerine paralel, lineer ve simetrik dağılım gösterebilir (**Resim 8**). Ülser ya da nekroz görülmez.



Resim 5. Peniste Kaposi sarkomu



Resim 6. Oral mukozada Kaposi sarkomu

Lenfadenopati sonucu gelişen vasküler obstrüksiyon ve hastalığın patogenezindeki sitokinlerin etkisiyle, hastalığın tutulumu ile orantısız şekilde lenfödem görülebilir.

Deri Dışı Tutulum: Hastalığın ilk bulgusu da olabilen visseral organ tutulumu diğer tiplere göre daha sık görülür. En sık görülen deri dışı tutulum bölgeleri oral mukoza, GIS ve respiratuvar sistemdir. Antiretroviral tedavilerin kullanılmaya başlanması sonucunda visseral tutulum daha az sıklıkta görülmektedir. Hastaların semptomlarına yönelik endoskopik, bronkoskopik incelemeler ile tüm vücut bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları yapılmalıdır.⁸

Oral mukoza tutulumu, hastaların yaklaşık %20-25'inde hastalığın başlangıç bölgesidir ve gizli bir HIV enfeksiyonunun ilk bulgusu da olabilir.¹⁰⁻¹² En sık damak ve jinvjalar tutulur. HAART almayan hastalarda önemli bir prognostik faktördür ve CD4 sayısından bağımsız olarak yüksek mortalite hızı ile ilişkilidir.^{13,14}



Resim 7. Oral mukozada Kaposi sarkomu



Resim 8. Boyun ve gövdede Kaposi sarkomu

Gastrointestinal tutulum, asemptomatik olabileceği gibi kilo kaybı, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, kanama, malabsorpsiyon, obstrüksiyon şeklinde bulgu verebilir. İnvazyon veya diseminasyon görülebilir.^{6,7} İzole veya birleşik hemorajik nodüller şeklinde, gastrointestinal kanalın herhangi bir bölümünde ortaya çıkabilir. Lezyonlar tespit edildiğinde tanı histopatolojik olarak doğrulanmalıdır; ancak, lezyonlar submukozal tutulum yapma eğiliminde olduğundan histopatolojik incelemede KS tespit edilemeyebilir.¹⁵

Respiratuvar sistem tutulumu siktir. Progresif dispne, kuru öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı şeklinde bulgu verebileceği gibi asemptomatik de olabilir. Akciğer tutulumu tanısına; klinik, radyolojik, bronkoskopi ve transbronşiyal biyopsi sonuçları birlikte değerlendirilerek ulaşılabilir. Toraks muayenesi genellikle normaldir; ancak non-spesifik hışıltı, hırıltı veya stridor eşlik edebilir. Parenkimal, endobronşiyal tutulum, pleural efüzyon veya hilar/mediastinal lenfadenopatiler radyografide saptanabilecek bulgulardır. Yüksek çözünürlüklü BT'nin (YÇBT) spesifisite ve sensitivitesi daha yüksektir. YÇBT'de; peribronkovasküler ve interlobuler alanlarda septal kalınlaşmalar, parenkime doğru uzanan hilar dansiteler, pleural efüzyon, mediastinal adenopatiler, peribronkovasküler dağılıma uygun yerleşen bilateral nodüller KS'nin akciğer tutulumu lehine bulgulardır.¹⁶ Bronkoskopide kırmızımsı kabarıklık lezyonlar görülür. Bronkoskopide karına seviyesi altında KS lezyonları görüldüğünde, radyografi ve BT'de de parenkimal anormallikler görülür. Bu nedenle fizik muayene, radyografi ve BT bulguları ile bronkoskopide karakteristik trakeobronşiyal KS lezyonlarının görülmesi pulmoner KS tanısı için yeterli kabul edilmektedir.¹⁶

Seyir: Gelişen tedavi yöntemleri sonrası epidemik KS'nin mortalitesi önemli ölçüde azalmıştır. Batı ülkelerinde 24. ayda, CD4 (+) hücre sayısı $<300/\text{mm}^3$ olanlarda %71, $>300/\text{mm}^3$ olanlarda %94 kümülatif survi bildirilmiştir.⁸

BÖLÜM 4.3

Endemik (Afrikan) Kaposi Sarkomu

Hem çocuklarda hem de erişkinlerde görülebilen endemik KS, HIV enfeksiyonunun ortaya çıkışından önce tanımlanmıştır. HHV-8 prevelansı, Sahra altı Afrika'da önemli ölçüde daha yüksektir. Doğu ve Orta Afrika, dünyadaki en yüksek çocukluk çağı HHV-8 enfeksiyonu oranlarına sahiptir ve bu bölge 50 yılı aşkın bir süredir pediatrik KS'nin merkezi olmuştur.¹⁷

Klinik: Endemik KS'nin; kutanöz (nodüler, florid, infiltratif) ve lenfadenopatik tipleri bulunmaktadır. Nodüler tip, hastalık seyri ve kliniği bakımından klasik KS'ye benzemektedir. Ancak, florid ve infiltratif tipler daha agresif seyretmektedir. Florid tip, ekzofitik nitelikte olup lokal agresif seyir gösterirken, infiltratif tipte yaygın kutanöz lezyonların yanı sıra kemik infiltrasyonu görülebilir. Lenfadenopatik tip ise genellikle çocuklarda ortaya çıkmakla birlikte primer olarak lenf nodları tutulur. Mukokütanöz lezyonların her zaman görülmediği bu tip fulminan seyirli ve fataldir.^{1,18}

Deri dışı tutulum: Lenf nodu ve viseral organ tutulumu çocuklarda sık görülmekte olup erişkinlerde nadirdir.

Seyir: Erişkinlerde yavaş seyirli ve lokal invazif özellik gösterirken, çocuklarda görülen lenfadenopatik tip agresif seyirlidir. Yaygın lenfadenopatiler ve viseral tutulum ile seyreder.

Kaynaklar

1. North PE. Vascular Neoplasms and Neoplastic-Like Proliferations. In: Bologna J CL, Schaffer JV, eds. *Dermatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 2020-49.
2. Schwartz RA. Kaposi's sarcoma: an update. *J Surg Oncol*. 2004;87:146-51.
3. Schneider JW, Dittmer DP. Diagnosis and Treatment of Kaposi Sarcoma. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:529-39.
4. Yazici S, Zorlu O, Bulbul Baskan E, Balaban Adim S, Aydogan K, Saricaoğlu H. Retrospective Analysis of 91 Kaposi's Sarcoma Cases: A Single-Center Experience and Review of the Literature. *Dermatology*. 2018;234:205-13.
5. Mohanna S, Sanchez J, Ferrufino JC, Bravo F, Gotuzzo E. Lymphangioma-like Kaposi's sarcoma: report of four cases and review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:1010-1.
6. Danzig JB, Brandt LJ, Reinus JF, Klein RS. Gastrointestinal malignancy in patients with AIDS. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:715-8.
7. Laine L, Amerian J, Rarick M, Harb M, Gill PS. The response of symptomatic gastrointestinal Kaposi's sarcoma to chemotherapy: a prospective evaluation using an endoscopic method of disease quantification. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:959-61.
8. Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, et al. Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *Eur J Cancer*. 2019;114:117-27.
9. Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet*. 1990;335:123-8.
10. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Oral Kaposi's sarcoma: a review and update. *Int J Dermatol*. 2013;52:666-72.
11. Arul AS, Kumar AR, Verma S, Arul AS. Oral Kaposi's sarcoma: Sole presentation in HIV seropositive patient. *J Nat Sci Biol Med*. 2015;6:459-61.
12. Feller L, Jadwat Y, Raubenheimer EJ. Kaposi sarcoma and calcium channel blocker-induced gingival enlargement occurring simultaneously: review of the literature and report of a case. *Oral Biosci Med*. 2004;4:291-7.
13. Rohrmus B, Thoma-Greber EM, Bogner JR, Röcken M. Outlook in oral and cutaneous Kaposi's sarcoma. *Lancet*. 2000;356:2160.
14. Feller L, Lemmer J. Oral Kaposi sarcoma. In: L Pantonowitz, J Stebbing, BJ Dezube, eds. *Kaposi Sarcoma: a Model of Oncogenesis*. Kerala: Research Signpost, 2010: 295-303.
15. Ioachim HL, Adsay V, Giancotti FR, Dorsett B, Melamed J. Kaposi's sarcoma of internal organs. A multiparameter study of 86 cases. *Cancer*. 1995;75:1376-85.
16. Gasparetto TD, Marchiori E, Lourenço S, et al. Pulmonary involvement in Kaposi sarcoma: correlation between imaging and pathology. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:18.
17. Kamiyango W, Villiera J, Silverstein A, Peckham-Gregory E, Campbell LR, El-Mallawany NK. Navigating the heterogeneous landscape of pediatric Kaposi sarcoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2019;38:749-58.
18. Etemad SA, Dewan AK. Kaposi Sarcoma Updates. *Dermatol Clin*. 2019;37:505-17.

BÖLÜM 5

İyatrogenik Kaposi Sarkomu ve Komorbiditeler

Tuğba Atıcı

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZ

İyatrogenik Kaposi sarkomu, başta organ transplantasyonu öyküsü olan hastalarda olmak üzere çeşitli nedenlerle immünosüpresif tedavi alan veya eşlik eden malignitesi olan hastalarda görülen Kaposi sarkomu formudur (immünosüpresyon ile ilişkili). Birçok hastalığın tedavisinde yaygınca kullanılan sistemik kortikosteroidler, iyatrojenik Kaposi sarkomu lezyonlarının ortaya çıkışında ve yayılımındaki etiyolojik nedenlerin başında gelir ve tedavisinde uzun süreli sistemik kortikosteroidde yer verilen çok sayıda hastalığın seyri de iyatrojenik Kaposi sarkomu gelişimi ile karşılaşılabilmektedir. Ancak literatürdeki geniş serilerde bu hasta grubunda sistemik kortikosteroid kullanım endikasyonu açısından benzer hastalıkların (romatolojik hastalıklar ve myastenia gravis) ön planda olması dikkat çeken bir durumdur. Ayrıca nadir de olsa topikal kortikosteroid uygulamalarının da lokal olarak yarattığı immünosüpresif etkiyle iyatrojenik Kaposi sarkomu gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Kortikosteroid tedavisi dışında immünosüpresyona yol açan diğer sistemik tedavilerle ilişkili olarak da iyatrojenik Kaposi sarkomu gelişebilmektedir. Kaposi sarkomunun hematolenfoid maligniteler başta olmak üzere diğer primer maligniteler ile ilişkili olabileceği uzun yıllardır bilinmektedir. Literatürde sistemik tutulum ile seyreden çok sayıda hematolojik malignite ile iyatrojenik Kaposi sarkomu birlikteliği tanımlanmıştır. Sistemik hematolojik malignitelerden farklı olarak kutane lenfomalar ile Kaposi sarkomu arasındaki ilişki hakkındaki bilgiler sınırlı olmakla birlikte son yıllarda bildirilen geniş serilerde iyatrojenik Kaposi sarkomu hastalarında eşlik eden mikozis fungoides tanısının sıkça yer alması dikkat çekici bir bulgu olarak yorumlanabilir.

Anahtar kelimeler: Kaposi sarkomu, iyatrojenik, kortikosteroid, immünosüpresyon, myastenia gravis, mikozis fungoides

ABSTRACT

Iatrogenic Kaposi's sarcoma (immunosuppression- associated) is a subtype of Kaposi's sarcoma seen in patients with a history of organ transplantation or receiving immunosuppressive therapy for various reasons or with a concomitant malignancy. Systemic corticosteroids, which are widely used in the treatment of many diseases, are the leading etiological factors in the emergence and spread of iatrogenic Kaposi's sarcoma lesions, and iatrogenic Kaposi's sarcoma may develop in the course of many diseases in which long-term systemic corticosteroids are used in the treatment. However, in the large series in the literature, it is noteworthy that similar diseases (rheumatological diseases and myasthenia gravis) are at the forefront in terms of systemic corticosteroid use indication in this patient group. In addition, although rare, it is thought that topical corticosteroid applications may play a role in the development of iatrogenic Kaposi's sarcoma due to a local immunosuppressive effect. Apart from corticosteroid therapy, iatrogenic Kaposi's sarcoma may develop in association with other systemic treatments that cause immunosuppression. It has been known for many years that Kaposi's sarcoma may be associated with other primary malignancies, especially hematolymphoid malignancies. The association of many systemic hematological malignancies and iatrogenic Kaposi's sarcoma has been described in the literature. Although there is limited information on the relationship between cutaneous lymphomas and Kaposi's sarcoma, unlike systemic hematological malignancies, the frequent diagnosis of mycosis fungoides in patients with iatrogenic Kaposi's sarcoma in large series reported in recent years can be interpreted as a remarkable finding.

Keywords: Kaposi sarcoma, iatrogenic, corticosteroid, immunosuppression, myasthenia gravis, mycosis fungoides

Kaposi sarkomu (KS) başta deri olmak üzere tüm organları tutabilen ve immünoşüpresyona yol açan durumlara eşlik etme özelliği olan, neoplastik bir hastalıktır.¹⁻³ KS'nin histopatolojik özellikleri ortak olan, klinik özellikleri ve prognozları ise bazı farklılıklar gösteren dört alt tipi tanımlanmış olmakla birlikte güncel sınıflamalarda HIV enfeksiyonu olmaksızın homoseksüel erkeklerde görülen ek bir KS formu daha yer almıştır.^{1,4,5} İyatrojenik KS (İKS), başta organ transplantasyonu öyküsü olan hastalarda olmak üzere çeşitli nedenlerle immünoşüpresif tedavi alan veya eşlik eden malignitesi olan hastalarda (immünoşüpresyon ile ilişkili) görülen KS formudur.^{1-3,5-7} Transplantasyon ile ilişkili KS ayrı bir bölümde bahsedileceğinden bu bölümde transplantasyon dışı nedenlerle ortaya çıkan İKS ve ilişkili olabilecek komorbiditelerden güncel literatür ışığında ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

İKS'nin görülme sıklığı çeşitli ülkelerden oldukça farklı oranlarda bildirilmekle birlikte dağılımı genellikle hastalık etyolojisinde önemli bir faktör olan Human herpes virüs-8'in coğrafik dağılımı ile paralellik göstermektedir.^{2-4,7,8} Bununla birlikte başta romatolojik ve otoimmün hastalıklar olmak üzere çeşitli endikasyonlarla immünoşüpresif tedavi kullanımı artışına bağlı olarak İKS görülme sıklığının son yıllarda arttığı bildirilmektedir.² Türkiye'den hematoloji, onkoloji ve transplantasyon bölümlerini içeren bir üçüncü basamak merkezin dermatoloji kliniğinden bildirilen bir çalışmada İKS klasik alt tipi takiben ikinci sıklıkta (%27) görülen KS formu olarak bildirilmiştir ve bu oran literatürdeki en yüksek sıklıklardan birisidir.^{2,9-21}

Klasik KS erkeklerde ve ileri yaş hastalarda daha sık olarak gözlenirken, İKS genellikle daha genç yaşta ortaya çıkar ve erkek cinsiyet baskınlığı nispeten daha azdır. İKS lezyonları immünoşüpresif tedavi alan hastalarda genellikle ani ortaya çıkar, kısa sürede büyür ve yaygınlaşabilir. Hastalığın şiddeti immünoşüpresyonun derecesi ile paralellik göstermez ve oldukça değişkendir. Klasik KS'de tipik olarak alt ekstremitelerde, özellikle de dizden aşağıdaki bölgede yerleşen, az sayıda lezyon görülürken, İKS'de deri lezyonları benzer lokalizasyonlarda yerleşmekle birlikte genellikle daha yaygındır. Bununla birlikte İKS bazı hastalarda tek veya az sayıda lezyonla da seyredebilir ve vücudun diğer bölgeleri de seyrek olmayarak tutulur.^{2,3,8,22} Çoklu lezyonlarda KS tanısı daha kolay akla gelirken, soliter İKS lezyonların klinik görünümü başlıca piyojenik granülom, glomus tümörü, eozinofilili anjiyolenfoid hiperplazi, anjiokeratom ve basiller anjiyomatosis gibi diğer damarsal tümörler ile karışır.²² Bu nedenle kesin tanı için mutlaka histopatolojik incelemeye başvurulmalıdır.^{4,6,8,23}

KS'nin deri dışı önemli yerleşim bölgelerinden biri olan mukozalar klasik tipte nadiren etkilenirken, İKS hastalarında mukozal tutulum oranı düşük değildir ve en sık oral mukoza tutulur. Tipik olarak sert damakta yerleşen, kahverengimsi veya morumsu plaklar şeklinde görülürken dil yerleşimi de sıktır. Oral mukoza gibi genital bölge tutulumuna da İKS hastalarında daha sık rastlanır.^{2,9,22} Ayrıca İKS hastalarında deri ve mukozadaki yaygın KS lezyonlarına lenf bezi ve iç organ tutulumu da eşlik edebilir. Gastrointestinal kanal, akciğer, karaciğer, dalak ve kemik iliği başta olmak üzere tüm sistemler tutulabilir. Ancak İKS dahil KS alt tiplerinin tamamında lezyonlar vücudun değişik yerlerinde aynı anda (multifokal) başlar ve bu durumun hastalık metastazı olmadığı akılda tutulmalıdır.^{2-4,23}

Başta otoimmün hastalıklar olmak üzere çok sayıda hastalığın tedavisinde yaygınca kullanılmakta olan sistemik kortikosteroidler, İKS lezyonlarının ortaya çıkışında ve yayılımındaki etiyolojik nedenlerin başında gelir.²⁴⁻²⁶ İKS ile ilgili bildirilen geniş serilerde organ transplantasyonu dışı İKS hastalarında immünoşüpresif tedavinin en sık kullanım endikasyonu başta romatoid artrit olmakla birlikte diğer otoimmün ve bağ dokusu hastalıkları da sık olarak yer almaktadır.^{2,9} Ayrıca myastenia

gravis hastalarında KS gelişimi ile ilgili olgu bildirimleri 1980'li yıllardan beri literatürde yer almakla birlikte son yıllarda konu ile ilgili geniş serilerde de İKS hastalarında myastenia gravis oldukça sık eşlik etmektedir.^{2,9,11,27-32} Otoimmün büllöz hastalıkların (pemfigus ve pemfigoid grubu) tedavisinde de uzun süreli sistemik kortikosteroid ihtiyacı olmaktadır ve bu hastalıkların seyrinde de İKS gelişebilmektedir.^{2,9,26,33,34} Otoimmün büllöz hastalık tanısı olan hastalarda KS sıklığının arttığını bildiren çeşitli çalışmalar olmakla birlikte,³⁵ böbrek nakilli hastalar ve pemfigus vulgaris tanılı hastalardaki KS gelişimi riskini karşılaştıran bir çalışmada, pemfigus hastalarında bu yönde artmış bir risk bulunmadığı bildirilmiştir.³⁶ Türkiye'den bildirilen 137 hastalık geniş bir KS serisinde de sadece bir hastada pemfigus vulgaris tanısı olduğu belirtilmiştir.⁹ Tedavisinde uzun süreli sistemik kortikosteroidde yer verilen başta ülseratif kolit olmak üzere çok sayıda hastalığın (Crohn hastalığı, sarkoidoz, idiyopatik trombositopenik purpura vs.) seyrinde de İKS gelişimi ile karşılaşılabilir.^{2,9,37-41} Ancak literatürdeki geniş serilerde İKS hastalarında kortikosteroid kullanım endikasyonu açısından benzer hastalıkların (romatolojik hastalıklar ve myastenia gravis) ön planda olması dikkat çeken bir durumdur.^{2,9}

Sistemik kortikosteroid tedavisi İKS gelişimde majör etiyolojik faktörler arasında olmakla birlikte nadir de olsa topikal/intralezyonel/intraartiküler/epidural kortikosteroid uygulamalarının da lokal olarak yarattığı immünoşüpresif etkiyle İKS gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir.^{9,33,34,42-47} Ayrıca ekstrakutanöz olarak uzun süreli kullanılan topikal kortikosteroidli oftalmik damlalara bağlı olarak da konjunktival İKS gelişebileceği bildirilmektedir.⁹ Bu nedenle İKS hastalarında sistemik immünoşüpresif tedaviler dışında hem deri hem de mukozalara yönelik uzun süreli topikal potent kortikosteroid kullanım öyküsü de ayrıntılı sorgulanmalıdır. Topikal kalsinörin inhibitör kullanımını takiben KS gelişimi ise günümüze kadar sadece bir olguda bildirilmiş olup hastanın edinsel immün yetmezlik tanısı da olması nedeniyle bu konuda kesin yorum yapmak güçtür.⁴⁸

Kortikosteroid tedavisi dışında immünoşüpresyona yol açan diğer tedavilerle (siklosporin, azatiyoprin, mikofenolat mofetil, metotreksat, rituksimab, siklofosamid vs.) ilişkili olarak da İKS gelişebildiği bilinmektedir.^{2,9,49} Bu ilaçlardan bazılarının aynı hastada bir arada kullanımı da riski artırabilir. Bu tedavilere ek olarak son yıllarda kullanım alanları oldukça genişleyen tümör nekroz faktör-alfa blokerleri (inflksimab, adalimumab, etanersept vs.) ve JAK inhibitörleri (ruksolitinib, tofasitinib vs.) ile de çok sayıda İKS olgusu bildirilmektedir.^{37,50-52}

KS'nin hematolenfoid maligniteler başta olmak üzere diğer primer maligniteler ile ilişkili olabileceği uzun yıllardır bilinmektedir.^{2,8,10} İkincil malignite KS tanısı öncesi, sonrası ya da eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir. Lenfomalara eşlik eden KS'nin seyri değişikdir ve bazen hızlı seyrederek yaygın deri tutulumu ve iç organ tutulumuna yol açabilir. Literatürde sistemik tutulum ile seyreden çok sayıda hematolojik malignite (Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar, multipl myelom, polisitemia vera, miyelodisplastik sendrom, timoma vs.) ile İKS birlikteliği tanımlanmıştır.^{2,8,9,31,53-55} Nodal lenfomalardan farklı olarak kutane lenfomalar ile KS arasındaki ilişki hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Son yıllarda bildirilen KS ile ilgili geniş serilerde ise İKS tanısı olan hastalarda eşlik eden mikozis fungoides tanısının sıkça yer alması dikkat çekici bir bulgu olarak yorumlanabilir.^{9,11,56,57} Erken evre mikozis fungoides hastalarında immünoşüpresyon beklenen bir bulgu olmadan KS gelişimi her iki hastalık patogeneğinde ortak etyolojik faktörlerin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.^{9,11,58}

İKS diğer adıyla "immünoşüpresyon ile ilişkili KS" olarak tanımlanmış olmakla birlikte çoğunlukla başta organ transplantasyonu öyküsü olan hastalarda olmak üzere çeşitli nedenlerle immünoşüpresif

tedavi sonrası gelişen KS formu olarak kabul edilmektedir. Ancak ilaç ve malignite öyküsü gibi edinsel immünoşüpresyona yol açan nedenler dışında konjenital immün yetmezlik ile seyreden hastalıklar seyri de nadiren KS gelişebilmektedir ve bu hastaların gerek klinik görünüm gerekse hastalık seyri açısından İKS grubunda sınıflanmasının uygun olacağı düşünülmektedir.^{9,59,60} Bu nedenle özellikle erken yaşlarda görülen KS hastalarında eşlik eden konjenital immün yetmezlik öyküsü de sorgulanmalıdır.⁹

İKS tanılı hastalarda tedavi yönetiminde birçok etmen göz önünde bulundurulmalıdır. İmmünoşüpresyonun ortadan kalkması ile lezyonların gerilemesi İKS'nin en önemli özelliğidir. Bu nedenle İKS gelişimine yol açan immünoşüpresif tedavinin dozunun azaltılması veya özellikle organ nakilli hastalarda kalsinörin inhibitörleri yerine m-TOR inhibitörlerinin kullanımında olduğu gibi tedavi değişikliği yapılması ilk basamak yaklaşımdır.^{2,3,9,61,62} Bununla birlikte hem organ nakilli hastalarda hem de başta otoimmün hastalıklar olmak üzere birçok hastalıkta organ reddi veya organ yetmezliğine yol açabilmesi nedeniyle her zaman mümkün olmayabilir. Ayrıca özellikle yaygın lezyonları olan hastalarda altta yatan immünoşüpresif tedavinin azaltılması ve tedavi değişikliği ile her zaman İKS lezyonları kontrol altına alınamayabilir.² Bu durumda tedavi seçiminde İKS lezyonların yaygınlığı, yerleşimi, büyüme hızı ve hastanın yaşı göz önünde bulundurulur. Bu tedavilerin kullanım amacı semptomları kontrol altına almaya, tümörü küçülterek ödemi veya organ yetmezliğini hafifletmeye ve hastalığın ilerlemesini durdurmaya yöneliktir. İç organ tutulumu saptanmadığı sürece agresif tedaviler fazla tercih edilmez.^{1,5,22} Az sayıda küçük lezyon olduğunda cerrahi tedavi kolaylıkla uygulanabilir. Bazı hastalarda yaşam boyu çok sayıda eksizyon gerçekleştirilir. Radyoterapi özellikle bir bölgeye sınırlı fakat geniş veya çok sayıda lezyonlarda iyi sonuç verir ve yan etki oranı düşüktür. Diğer tedavilere dirençli şiddetli lenfödeme yol açan veya yaygın lezyonlar için tek başına veya radyoterapi ile birlikte sistemik kemoterapi yapılabilir.^{1-3,7}

Kaynaklar

1. Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, et al. Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *Eur J Cancer*. 2019;114:117-27.
2. Brambilla L, Tourlaki A, Genovese G. Iatrogenic Kaposi's sarcoma: a retrospective cohort study in an Italian tertiary care centre. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017;29:e165-e71.
3. Brambilla L, Genovese G, Berti E, et al. Diagnosis and treatment of classic and iatrogenic Kaposi's sarcoma: Italian recommendations. *Ital J Dermatol Venerol*. 2021;156:356-65.
4. Ruocco E, Ruocco V, Tornesello ML, Gambardella A, Wolf R, Buonaguro FM. Kaposi's sarcoma: etiology and pathogenesis, inducing factors, causal associations, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31:413-22.
5. Esser S, Schöfer H, Hoffmann C, et al. S1 guidelines for the Kaposi sarcoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20:892-904.
6. Etemad SA, Dewan AK. Kaposi sarcoma updates. *Dermatol Clin*. 2019;37:505-17.
7. Schneider JW, Dittmer DP. Diagnosis and treatment of Kaposi sarcoma. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:529-39.
8. Buonaguro FM, Tornesello ML, Buonaguro L, et al. Kaposi's sarcoma: aetiopathogenesis, histology and clinical features. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:138-54.
9. Baykal C, Atci T, Buyukbabani N, Kutlay A. The spectrum of underlying causes of iatrogenic Kaposi's sarcoma in a large series: a retrospective study. *Indian J Dermatol*. 2019;64(5):392-9.
10. Yazici S, Zorlu O, Bulbul Baskan E, Balaban Adim S, Aydogan K, Saricaoglu H. Retrospective analysis of 91 Kaposi's sarcoma cases: a single-center experience and review of the literature. *Dermatology*. 2018;234:205-13.
11. Güneş B, Mert Ö, Onsun N. Demographic characteristics, treatment, and outcome of patients with Kaposi sarcoma: ten-year follow-up results of a single center. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21:2559-65.
12. Şentürk N, Şahin S, Erciş S, Kocagöz T, Atakan N. Human herpesvirus 8 (HHV-8) in non-HIV associated forms of Kaposi's sarcoma from Turkey. *Turk J Med Sci*. 2001;31:503-8.
13. Dogan M, Dogan L, Ozdemir F, et al. Fifty-one Kaposi sarcoma patients. *Clin Transl Oncol*. 2010;12:629-33.
14. Jakob L, Metzler G, Chen KM, Garbe C. Non-AIDS associated Kaposi's sarcoma: Clinical features and treatment outcome. *PLoS One*. 2011;6:e18397.
15. Tiussi RM, Caus AL, Diniz LM, Lucas EA. Kaposi's sarcoma: Clinical and pathological aspects in patients seen at the hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes-Vitória-Espírito Santo-Brazil. *An Bras Dermatol*. 2012;87:220-7.
16. Zaraa I, Labbene I, El Guellali N, Ben Alaya N, Mokni M, Ben Osman A. [Kaposi's sarcoma: Epidemiological, clinical, anatomopathological and therapeutic features in 75 patients]. *Tunis Med*. 2012;90:116-21.
17. Wu XJ, Pu XM, Kang XJ, et al. One hundred and five Kaposi sarcoma patients: A clinical study in Xinjiang, Northwest of China. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1545-52.
18. Rescigno P, Di Trolino R, Buonerba C, et al. Non-AIDS-related Kaposi's sarcoma: A single-institution experience. *World J Clin Oncol*. 2013;4:52-7.
19. Laresche C, Fournier E, Dupond AS, et al. Kaposi's sarcoma: A population-based cancer registry descriptive study of 57 consecutive cases diagnosed between 1977 and 2009. *Int J Dermatol*. 2014;53:e549-54.
20. Kamyab K, Ehsani AH, Azizpour A, et al. Demographic and histopathologic study of Kaposi's sarcoma in a dermatology clinic in the years of 2006 to 2011. *Acta Med Iran*. 2014;52:381-4.
21. Sen F, Tambas M, Ciftci R, et al. Factors affecting progression-free survival in non-HIV-related Kaposi sarcoma. *J Dermatolog Treat*. 2016;27:275-7.

22. Baykal C, Yazganoglu KD. Cutaneous sarcomas. Clinical atlas of skin tumors. 1st ed. Springer, Berlin, 2014.p.359-370.
23. Dupin N, Jary A, Boussouar S, et al. Current and future tools for diagnosis of Kaposi's sarcoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13:5927.
24. Cai J, Zheng T, Lotz M, Zhang Y, Masood R, Gill P. Glucocorticoids induce Kaposi's sarcoma cell proliferation through the regulation of transforming growth factor-beta. *Blood*. 1997;89:1491-500.
25. Trattner A, Hodak E, David M, Sandbank M. The appearance of Kaposi sarcoma during corticosteroid therapy. *Cancer*. 1993;72:1779-83.
26. Chen SA, Wang LT, Chen ZH, et al. Extensive cutaneous iatrogenic Kaposi's sarcoma after bullous pemphigoid treatment with oral methylprednisolone: a rare Chinese case report. *J Int Med Res*. 2021;49:300060520982829.
27. Mantero V, Mascolo M, Bandettini di Poggio M, Caponnetto C, Pardini M. Myasthenia gravis developing in an HIV-negative patient with Kaposi's sarcoma. *Neurol Sci*. 2013;34:1249-50.
28. Krengel S, Satzger I, Alter M, Kapp A, Gutzmer R. [Remission of an iatrogenic Kaposi sarcoma in a patient with myasthenia gravis after switching immunosuppressive therapy to the mTOR inhibitor everolimus]. *Hautarzt*. 2012;63:573-6.
29. Binet O, Rabary G, Darmon M, Aron-Brunetiere R, Mikol F, Bouchareine A. [Kaposi's disease in myasthenia]. *Nouv Presse Med*. 1981;10:2040-1.
30. Bedrick JJ, Savino PJ, Schatz NJ. Conjunctival Kaposi's sarcoma in a patient with myasthenia gravis. *Arch Ophthalmol*. 1981;99:1607-9.
31. Snyder RA, Schwartz RA. Telangiectatic Kaposi's sarcoma. Occurrence in a patient with thymoma and myasthenia gravis receiving long-term immunosuppressive therapy. *Arch Dermatol*. 1982;118:1020-1.
32. Frangiamore R, Giossi R, Vanoli F, et al. Iatrogenic Kaposi's sarcoma in myasthenia gravis: learnings from two case reports. *Neurol Sci*. 2021;42:2081-3.
33. Serdaroglu S, Antonov M, Demirkesen C, Tuzun Y. Iatrogenic Kaposi's sarcoma in a patient with pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:839-40.
34. Avalos-Peralta P, Herrera A, Ríos-Martín JJ, Perez-Bernal AM, Moreno-Ramírez D, Camacho F. Localized Kaposi's sarcoma in a patient with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:79-83.
35. Tourlaki A, Genovese G, Guanziroli E, Scoppio BM, Berti E, Brambilla L. Autoimmune bullous diseases in non-HIV Kaposi's sarcoma: a retrospective study in a large cohort of patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:1777-83.
36. Sharquie KE, Noaimi AA, Al-Jobori AA. Skin tumors and skin infections in kidney transplant recipients vs. patients with pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol*. 2014;53:288-93.
37. Wetwittayakhleng P, Golovics PA, Afif W, Bessissow T, Lakatos PL. Tofacitinib-associated iatrogenic Kaposi sarcoma in a patient with ulcerative colitis. *ACG Case Rep J*. 2021;8:e00678.
38. Salle de Chou C, Tazi A, et al. Sarcoidosis associated with Kaposi's sarcoma: description of four cases. *Eur J Dermatol*. 2012;22:550-1.
39. di Gennaro G, Canzonieri V, Schioppa O, Nasti G, Carbone A, Tirelli U. Discordant HHV8 detection in a young HIV-negative patient with Kaposi's sarcoma and sarcoidosis. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1100-2.
40. Choi KH, Byun JH, Lee JY, Cho BK, Park HJ. Kaposi sarcoma after corticosteroid therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Dermatol* 2009;21:297-9.
41. Stasi E, De Santis S, Cavalcanti E, Armentano R. Iatrogenic Kaposi sarcoma of the terminal ileum following short-term treatment with immunomodulators for Crohn disease: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e15714.

42. Burnet SP, McNeil JD. Kaposi's sarcoma in an elderly patient with rheumatoid arthritis after intra-articular corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:107-8.
43. Azais I, Lambert de Cursay G, Deblais F, et al. [Association of rheumatoid arthritis and Kaposi disease. Apropos of a case arising after intraarticular corticotherapy]. *Rev Rhum Ed Fr*. 1993;60:240-4.
44. Tyros G, Potouridou I, Tsaraklis A, et al. A generalized Kaposi's sarcoma after chronic and extensive topical corticosteroid use. *Eur J Dermatol*. 2014;24:111-2.
45. Boudhir H, Mael-Ainin M, Senouci K, Hassam B, Benzekri L. Kaposi's disease: an unusual side-effect of topical corticosteroids. *Ann Dermatol Venereol*. 2013;140:459-61.
46. Pérez E, Barnadas MA, García-Patos V, et al. Kaposi's sarcoma in a patient with erythroblastopenia and thymoma: reactivation after topical corticosteroids. *Dermatology*. 1998;197:264-7.
47. Trattner A, Hodak E, David M, Neeman A, Sandbank M. Kaposi's sarcoma with visceral involvement after intraarticular and epidural injections of corticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:890-4.
48. Cho M, Puma I, Nguyen D, Schut R, Glesne L. Development of Kaposi's sarcoma in an AIDS patient after treatment with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:149-50.
49. Jerdan K, Brownell J, Singh M, Braniecki M, Chan L. A case report of iatrogenic cutaneous Kaposi sarcoma due to rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Oncol*. 2017;56:111-3.
50. Mariappan AL, Desai S, Locante A, Desai P, Quraishi J. Iatrogenic Kaposi sarcoma precipitated by anti-tumor necrosis factor-alpha (Anti-TNF- α) therapy. *Cureus*. 2021;13:e13384.
51. Moutel M, Noel V, Jary A, et al. Iatrogenic Kaposi's sarcoma in a myelofibrosis patient treated with ruxolitinib: Case-report, literature review, and French pharmacovigilance data. *Am J Hematol*. 2022;97:E31-E34.
52. Omine T, Yamaguchi S, Yasumura R, Asakura Y, Takahashi K. Iatrogenic Kaposi's sarcoma in a myelofibrosis patient treated with ruxolitinib. *J Dermatol*. 2020;47:e131-e132.
53. Safai B, Miké V, Giraldo G, Beth G, Good RA. Association of Kaposi's sarcoma with second primary malignancies: possible etiopathogenic implications. *Cancer*. 1980;45:1472-9.
54. Ulbright TM, Santa Cruz DJ. Kaposi's sarcoma: relationship with hematologic, lymphoid, and thymic neoplasia. *Cancer*. 1981;47:963-73.
55. Ascoli V, Minelli G, Kanieff M, Crialesi R, Frova L, Conti S. Cause-specific mortality in classic Kaposi's sarcoma: a population-based study in Italy (1995-2002). *Br J Cancer*. 2009;101:1085-90.
56. Kalamkarian AA, Sych LI. A case of coexistence of mycosis fungoides and Kaposi's sarcoma. *Vestn Dermatol Venerol*. 1968;42:12-6.
57. Bedier H, Lin J, Julien LA, Routy JP. Concurrent development of HIV-negative Kaposi's sarcoma and mycosis fungoides in an elderly Inuit from Canada. *BMJ Case Rep*. 2021;14:e238644.
58. Zinzani PL, Ferreri AJM, Cerroni L. Mycosis fungoides. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;65:172-82.
59. Camcioglu Y, Picard C, Lacoste V, et al. HHV-8-associated Kaposi sarcoma in a child with IFN γ R1 deficiency. *J Pediatr*. 2004;144:519-23.
60. Kusenbach G, Rubben A, Schneider EM, et al. Herpes virus (KSHV) associated Kaposi sarcoma in a 3-year-old child with non-HIV-induced immunodeficiency. *Eur J Pediatr*. 1997;156:440-3.
61. Raeisi D, Payandeh M, Madani SH, Zare ME, Kansestani AN, Hashemian AH. Kaposi's sarcoma after kidney transplantation: a 21-years experience. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2013;7:29-33.
62. de Fijter JW. Cancer and mTOR inhibitors in transplant recipients. *Transplantation*. 2017;101:45-55.

BÖLÜM 6

Transplantasyon, COVID-19 ve Kaposi Sarkomu

Deren Özcan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZ

Kaposi sarkomu, endotel kaynaklı hücrelerden köken alan multisentrik vasküler bir neoplazidir. Etkeni olan insan herpesvirüs-8 genellikle primer enfeksiyon sonrası latent kalır. İnsan herpesvirüs-8'in latent fazdan litik faza geçmesini uyaran en önemli tetikleyiciler immünoşüpresyon, proinflatuvar sitokinlerin dengesiz salınımı ve viral ko-enfeksiyonlardır. Litik faza geçişle birlikte onkojenik ve anjiyojenik özelliklere sahip gen ekspresyonu olur ve Kaposi sarkomu gelişimi için gerekli endotel hücre proliferasyonu, inflamasyon ve anjiyogenez başlar. Graft rejeksiyonunu önlemek amacıyla yaşam boyu immünoşüpresif tedavi alması gereken organ transplant alıcılarında Kaposi sarkomu gelişme riski artmıştır. COVID-19 seyrinde görülen yoğun inflamasyon, proinflatuvar sitokinlerin dengesiz salınımı, viral reaktivasyonun artışı ve ilaçlara bağlı immünoşüpresyon, COVID-19 hastalarını da Kaposi sarkomu gelişimi için yeni bir risk grubu haline getirmiştir. Burada, organ transplant alıcıları ve COVID-19 hastalarında görülen Kaposi sarkomunun genel özellikleri derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, immünoşüpresyon, insan herpesvirüs-8, Kaposi sarkomu

ABSTRACT

Kaposi sarcoma is a multicentric vascular neoplasm originating from endothelial cells. The causative virus human herpesvirus-8 usually remains latent after primary infection. The most important triggers that stimulate its transition from latent phase to lytic phase are immunosuppression, unbalanced release of proinflammatory cytokines, and viral co-infections. With switching to the lytic phase, gene expression with oncogenic and angiogenic properties occurs and endothelial cell proliferation, inflammation and angiogenesis, which are necessary for the development of Kaposi sarcoma, ensue. Organ transplant recipients who require lifelong immunosuppressive therapy to prevent graft rejection have an increased risk of developing Kaposi sarcoma. Intense inflammation, unbalanced release of proinflammatory cytokines, increased viral reactivation and immunosuppression due to drugs observed in the course of COVID-19 have also made COVID-19 patients a new risk group for the development of Kaposi sarcoma. Herein, the general features of Kaposi sarcoma seen in organ transplant recipients and COVID-19 patients are reviewed.

Keywords: COVID-19, immunosuppression, human herpesvirus-8, Kaposi sarcoma

Giriş

Kaposi sarkomu (KS), insan herpesvirüs-8 (HHV-8) ile enfekte olmuş endotel kaynaklı hücrelerden köken alan multisentrik vasküler bir neoplazidir.¹⁻⁴ Patogeneizde başlıca rolü oynayan ve bir gama herpesvirüs olan HHV-8'in en önemli etkisi doğal ve adaptif immünite ile ilişkili insan hücre genlerini yağmalamak ve adeta immün sistemden kaçmaktır.^{5,6} HHV-8 genellikle primer enfeksiyon sonrası latent kalır ve ve bu fazda gen ekspresyonu ile virion oluşumu gerçekleşmez.^{1,4,7} Litik faza geçişle birlikte onkojenik ve anjiyojenik özelliklere sahip gen ekspresyonu olarak endotel hücre proliferasyonu, inflamasyon ve anjiyogenez başlar; apoptozis baskılanır.^{1,6,7} HHV-8'in latent fazdan litik faza geçmesini uyarayan en önemli tetikleyiciler ise immünosüpresyon, proinflamatuvar sitokinlerin dengesiz salınımı ve viral ko-enfeksiyonlardır.^{3,4,7}

HHV-8'in immün sistem üzerindeki etkisi ve immünosüpresyonun enfeksiyonu tetikleyen önemli bir faktör olması karşımıza immünosüpresif tedavi alan kişilerde görülen "iatrojenik KS" şeklinde çıkar.¹⁻⁴ Graft rejeksiyonunu önlemek amacıyla yaşam boyu immünosüpresif tedavi alması gereken organ transplant alıcıları (OTA) da KS'nin bu klinik tipindeki en önemli hasta grubunu oluşturur.^{1-4,8-10}

KS gelişimi ve immün sistem arasındaki ilişki Aralık 2019'dan itibaren tüm dünyayı etkileyen bir salgın haline gelen koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) hastalarını da bir bakıma yeni bir risk grubu haline getirmiştir.^{7,11-15} COVID-19 seyirindeki proinflamatuvar sitokinlerin dengesiz salınımı ile aşırı inflamasyon ve şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü-2'nin (SARS-Cov-2) HHV tipleri başta olmak üzere viral reaktivasyonu tetiklemesi nedeniyle KS'nin gelişebileceği öne sürülmüştür.¹³⁻¹⁵

Burada OTA ve COVID-19 hastalarında görülen KS'nin genel özellikleri derlenmiştir.

Transplantasyon ve Kaposi Sarkomu

Epidemiyoloji

Post-transplant KS (PT-KS) prevalansı HHV-8'in dünyanın farklı bölgelerindeki seroprevalansı ile paralellik gösterir.^{1,4} Buna göre Doğu ve Orta Afrika en yüksek (>%50), Kuzey Avrupa, Amerika ve Asya en düşük (<%10) seroprevalansa sahiptir.^{1,4,16,17} Güney İtalya ve Türkiye'nin de içinde yer aldığı diğer Akdeniz ülkeleri ile Güney Amerika ve Batı Afrika'da ise HHV-8 seropozitifliği %10 ile %20 arasında değişir.^{1,4,16-18}

OTA'da KS gelişimi riski genel popülasyona göre 54 ile 500 kat arasında artmıştır.^{1,4,19-21} PT-KS insidansı Akdeniz, Orta Doğu ve Afrika kökenlilerde en yüksek olup %0,5 ile %5,3 arasında değişir.^{4,19} Türkiye'den yapılan farklı çalışmalarda KS'nin transplantasyon sonrası en sık görülen neoplazilerden biri olduğu bildirilmiştir.^{22,23}

PT-KS en sık renal transplantasyon sonrası görülmektedir.^{3,4,9} Bununla birlikte, bazı çalışmalarda renal, kalp ve karaciğer transplant alıcılarında benzer sıklıkta ortaya çıktığı, bazı çalışmalarda ise karaciğer transplantasyonunda daha fazla izlendiği raporlanmıştır.^{4,24-26} Kemik iliği transplantasyonu sonrası ise nadirdir. Bunun sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte transplantasyon sonrası uygulanan miyeloablatif kemoterapi ve tüm vücut irradiasyonunun HHV-8 pozitif hücre rezervuarlarını yok ettiği ya da immün sistemin yeniden yapılanmasının koruyucu etki yarattığı düşünülmektedir.²⁶

PT-KS erkeklerde kadınlara göre 2-40 kat daha sık ortaya çıkar ve transplantasyon yaşı arttıkça, özellikle 50 yaşından sonra risk artar.^{2,4} Risk, transplantasyon sonrası immünoşüpresif tedavilerin yoğun olarak ve yüksek dozda uygulandığı ilk 2 yıl en yüksektir.^{1,3,4,8} Organ transplantasyonu ile KS gelişimi arasında geçen süre ortalama 13 ay olup birkaç hafta ile 18 yıl arasında değişir.^{3,4}

Transplantasyon sonrası uygulanan immünoşüpresif tedavinin türü ve yoğunluğu immünoşüpresyonun düzeyini dolayısıyla da KS gelişme riskini etkiler. Özellikle siklosporin ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri kullananlarda sadece azatiyoprin alanlara göre kümülatif insidans daha yüksek olup KS'nin ortaya çıkış süresi daha kısadır. Genellikle kalsinörin inhibitörleri ile birlikte kullanıldığı için mikofenolat mofetilin KS gelişimi üzerindeki etkisi net değildir.^{1,2,4} Transplantasyon sonrası akut rejeksiyonu önlemek amacıyla uygulanan yüksek doz intravenöz kortikosteroid ve anti-timosit globulin gibi indüksiyon tedavileri de riski artırır.⁴ Sirolimus ve everolimus gibi "*mammalian target of rapamycin*" (mTOR) inhibitörleri kullananlarda ise KS'nin ortaya çıkış riski azalmaktadır.²⁷⁻³⁰

Patogenez ve HHV-8 Bulaşı

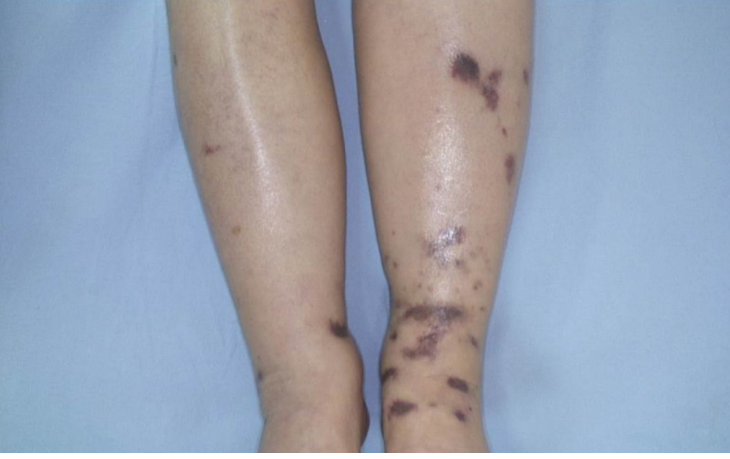
PT-KS'nin immünoşüpresyon zemininde, HHV-8 ve sitokin disregülasyonu arasındaki etkileşimin gerekli olduğu kompleks olaylar zinciri sonucunda geliştiği düşünülmektedir.² İnterlökin (IL)-6, IL-8, fibroblast büyüme faktörü ve interferon-g gibi pek çok kemokin ve büyüme faktörünün anjiyogenezi tetiklediği, G proteini sellüler reseptör ekspresyonunun artmasıyla HHV-8 ile enfekte endotelial hücrelerin işi hücrelere dönüşerek çoğalmaya başladığı ve tüm bu sürecin viral gen ekspresyonundaki artışla yönetildiği öne sürülmüştür.^{1,2,4,6}

PT-KS çoğunlukla latent HHV-8 enfeksiyonunun reaktivasyonu sonucu ortaya çıkar.^{1,2} OTA'nın %80'ininden fazlasının transplantasyon öncesi HHV-8 seropozitif olduğu gösterilmiş ve bunun PT-KS gelişimi açısından başlıca risk faktörü olduğu belirtilmiştir.^{2,4,24-26} PT-KS HHV-8 ile enfekte olmuş donör nedeniyle de gelişebilir.^{2,4} Donörden transplantasyon sırasında edinilen KS öncül hücreleri de dahil olmak üzere HHV-8 ile enfekte hücrelerin alıcıda hayatta kalarak çoğaldığı düşünülmektedir.⁴ Olguların %30'unun bu şekilde ortaya çıktığı ve transplantasyon sonrası HHV-8 için serokonversiyon oranının %0 ile %50 arasında değiştiği bildirilmiştir.^{4,31,32} Daha nadir olmakla birlikte HHV-8 cinsel temas ve tükürük gibi yollarla alınarak primer enfeksiyon yapabilir veya kan transfüzyonu ile de bulaşabilir.^{2,4}

Klinik Bulgular

Mukokutanöz lezyonlar PT-KS olgularının %90'ından fazlasında izlenir.^{3,4} Klasik KS'de olduğu gibi lezyonlar morumsu maküller olarak başlar; sonrasında birleşerek büyük plaklar oluşturabilir; nodüller ve tümörler gelişebilir.^{1,3,4,6} En sık yerleşim yeri alt ekstremitedir ve lezyonlara sıklıkla lenfödem eşlik eder (**Resim 1**).^{1,4} Lenfödem genellikle deri lezyonlarından birkaç ay önce ortaya çıkar ve bu evrede HHV-8 serolojisi pozitifdir.⁴ Gövde, üst ekstremitelerde (**Resim 2**), yüz ve oral mukoza (**Resim 3**) tutulumu da sıktır.^{1,4} Oral mukozada çoğunlukla damakta yerleşir. Gingival hiperplazi izlenebilir ve siklosporinin neden olduğu hiperplazi ile karışabilir.^{2,4} Genital mukoza ve konjunktiva tutulumu daha nadirdir.^{2,4} Köbnerizasyona bağlı olarak başta transplantasyon skarları olmak üzere skar bölgelerinde de görülebilir.⁴

Visseral hastalık renal transplant alıcılarındaki KS olgularının %25'inde, karaciğer ve kalp transplant alıcılarındaki olguların %50'sinde izlenir.^{8,9,33} En sık gastrointestinal sistem (%50), lenf nodu (%20) ve akciğer (%20) tutulumu izlenir.^{3,4,8-10} Gastrointestinal sistemde genellikle mide ve duodenumda yerleşir;



Resim 1. Renal transplant alıcısında alt ekstremitelerde lenfödem eşlik ettiği Kaposi sarkomuna ait mor renkli maküller ve papüller



Resim 2. Karaciğer transplant alıcısında bilateral ellerde ve kollarda Kaposi sarkomuna ait mor renkli makül, papül ve nodüller

lezyonlar bulantı, hemoraji ve tümöral baskıya bağlı perforasyon ile obstrüksiyon gibi bulgulara nadiren yol açar.⁴ Akciğer tutulumu daha çok ilerlemiş hastalıkta görülür ve diffüz interstisyel infiltrasyon, pulmoner nodüller, plevral effüzyon kaynaklı dispne, hipoksemi ve hipokapni gelişebilir.^{2,4}

Tanı ve Evreleme

Tanı histopatolojik inceleme ile konur.^{1,2} HHV-8 enfeksiyonunu saptamak için doku ve periferik kan örneklerinde en uygun olan ve sıklıkla tercih edilen inceleme polimeraz zincir reaksiyonu testidir.^{2,4,6} Tanı sonrası otorinolaringolojik, oftalmolojik ve genital muayene KS tutulumunu değerlendirmek için mutlaka yapılmalıdır. Mukokutanöz lezyonlar fotoğraflanmalı ve zaman içindeki gelişimleri takip



Resim 3. Renal transplant alıcısında bukkal mukozada Kaposi sarkomuna ait mor renkli maküller

edilmelidir. Gastrointestinal sistem tutulumunu saptamak için endoskopi ve kolonoskopi yapılmalıdır. Akciğer lezyonlarının varlığı radyografi ve bilgisayarlı tomografi gibi yöntemlerle mutlaka araştırılmalıdır. OTA'larda akciğer tutulumuna yol açan fırsatçı enfeksiyonlar da sık görüldüğü için şüpheli durumlarda bronkoskopi yapılarak KS tanısı doğrulanmalıdır. Derin lenf nodlarını değerlendirmek için ise akciğer ve abdomen bilgisayarlı tomografisi istenmelidir.^{1,4}

Periferik kan mononükleer hücrelerindeki HHV-8 viral yükü, KS'nin tümör yükü yani hastalık progresyonu ile ilişkilidir.^{4,34} Ancak kısa aralıklarla bakıldığında değişkenlik gösterebildiği için bu test klinik uygulamada KS hastalarını izlemek veya OTA'larda KS oluşumunu saptamak için kullanılmaz.⁴ Transplantasyon merkezlerinde de düzenli olarak bakılmamakta, çoğunlukla hasta bazında gerekliliğine karar verilmektedir.

Tüm bu incelemelerin sonucuna göre KS 4 evreye ayrılır. Tek ekstremitte tutulumu ve sınırlı deri lezyonları varsa Evre 1, birden fazla ekstremitte tutulmuşsa ve deri lezyonları yaygınsa Evre 2, iç organ ve/veya lenf nodu tutulumu varsa Evre 3, ilk 3 evredeki bulgulardan herhangi birine hayati bir enfeksiyon veya başka bir neoplazi eşlik ediyorsa Evre 4 olarak sınıflandırılır.^{1,2,4} Bu evreleme sadece KS'nin yaygınlığını belirlemeyi sağlar. Tedavi kararını etkileyen fonksiyonel bozukluk, KS'nin ilerleme hızı ve KS'ye bağlı hayati risk gibi bilgileri vermez.^{2,4}

Tedavi

Tedavide amaç ciddi pulmoner ve gastrointestinal sorunlar olmaksızın stabil ve asemptomatik hastalık sağlamaktır. İmmünosüpresyonu azaltmak, mTOR inhibitörlerine geçmek ve sistemik kemoterapi olmak üzere başlıca 3 tedavi stratejisi vardır.^{1-4,6,27}

İmmünosüpresyonu Azaltmak: PT-KS tedavisinde başlıca yaklaşım, KS ile ilişkili fonksiyonel bozukluk ve hayati riskin düzeyine göre immünosüpresif ilacın/ilaçların dozunu azaltmak veya ilacı/ilaçları kesmektir.²⁻⁴ Bu tedavi stratejisinin en önemli kısıtlayıcısı graft rejeksiyonu riskidir; dolayısıyla allograft fonksiyonunu korumak önemlidir.^{2,4,27} Sadece immünosüpresyonu azaltarak PT-

KS hastalarının %30-50'sinde hem mukokutanöz hem de visseral hastalıkta kısmi veya tam remisyona elde edilmiştir.^{27,35,36} KS'nin immünoşüpresif tedavinin azaltılması/kesilmesini takiben ortalama 3,6 ayda stabilize olduğu ve 11 ayda remisyona girdiği gösterilmiştir.^{4,35}

mTOR İnhibitörlerine Geçmek: mTOR yolağı ile gen translyasyonu için anahtar bir enzim olan P70 S6 kinaz aktive olur ve protein sentezi uyarılarak hücre döngüsü ilerler.⁴ Bu mekanizmadan yola çıkarak, sirolimus başta olmak üzere mTOR inhibitörlerinin antineoplastik ve immünoşüpresif özellikleri olduğu; bu ilaçların akut graft rejeksiyonunu önlediği ve hücre proliferasyonunu baskılayarak tümör gelişimi ile metastazı engellediği öne sürülmüştür.^{4,28} Ek olarak, mTOR inhibitörlerinin vasküler endotelial büyüme faktörünü inhibe ederek gösterdikleri antiangiyojenik etkinin de antitümör aktiviteden sorumlu olduğu düşünülmüştür.^{3,4,28}

2005 yılında immünoşüpresif tedavinin mTOR inhibitörleri ile değiştirilmesinin terapötik etkisi olduğunun gösterilmesi PT-KS tedavisine farklı bir yaklaşım getirmiştir; kalsinörin inhibitörleri veya pürin antagonistlerinden sirolimusa geçiş ile hastaların %70-100'ünde yanıt alınmıştır.^{27,29,37} Sonraki yıllarda da sirolimusun PT-KS'de etkili olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır.^{27,28,37} Bununla birlikte, sirolimusun etkisiz veya etkisinin geçici olduğu, sirolimus dozunu yükseltirken KS'nin tekrarladığı olgular raporlanmıştır.^{27-29,38} Bunun üzerine, en azından bazı hastalarda KS'nin regresyonunun sirolimusun antineoplastik etkisinden çok immünoşüpresyonun azalmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.^{28,29,38} 2006'da yapılan bir çalışmada ise PT-KS'li 14 hastanın %71'inde tam veya kısmi yanıt elde edilmiş, ancak daha önce şiddetli ve dirençli KS'si olan ve kısmi yanıt veren 3 hastada hastalık tekrarlamıştır. mTOR inhibitörlerine geçmenin PT-KS tedavisinde genel olarak etkili olduğu ancak özellikle şiddetli ve visseral tutulumla seyreden olgularda relaps riski olduğu veya hiç yanıt alınamayabileceği sonucuna varılmıştır.²⁹

Sistemik Kemoterapi: Şiddetli ve semptomatik visseral KS ile diğer tedavilere dirençli, tekrarlayan ve hızlı ilerleyen KS'de endikedir; stabil visseral hastalıkta önerilmez.^{1,27} En sık kullanılan ajanlar doksorubisin, daunorubisin ve taksenlerdir (paklitaksel, dosetaksel). Tek ajan olarak en sık kullanılan kemoterapötiklerden vinblastin etkisi düşük olduğu için, belomisin ise toksisite riski nedeniyle çok fazla tercih edilmez.^{2,4}

Diğer Tedaviler: Cerrahi eksizyon, topikal imikimod, lazer, kriyoterapi ve intralezyonel kemoterapi sınırlı KS lezyonlarında tercih edilirler; çok sayıda ve yaygın lezyonlarda iyi seçenekler değildirler.^{1,2,4,6} Endemik formda daha çok kullanılan intralezyonel interferon OTA'da graft rejeksiyonu riskini artırdığı için kullanılmaz.⁴ Radyoterapi lezyonların hızlı regresyonunu sağlar ancak uzun dönemde kutanöz neoplazi riskini artırır, bu nedenle OTA'da tercih edilmez.²

Prognoz

PT-KS prognozunu olumsuz yönde etkileyen en önemli faktör, yaygın mukokutanöz ve visseral tutulumun izlendiği agresif hastalık varlığıdır.^{2,4} Mortalite oranı sadece kutanöz hastalıkta %11, visseral tutulumla seyreden KS'de ise %57 olarak bildirilmiştir.³⁶ Graft rejeksiyonu, fırsatçı enfeksiyonlar ve visseral KS komplikasyonları mortalitenin başlıca nedenleridir.^{2,4}

COVID-19 ve Kaposi Sarkomu

SARS-CoV-2'nin ve ilişkili immünoşüpresif tedavinin başta HHV-6, HHV-7 ve Epstein-Barr virüs enfeksiyonu olmak üzere pek çok latent enfeksiyonu tetiklediği bilinmektedir.¹³⁻¹⁵ COVID-19 seyri sırasındaki yoğun inflamasyon ve enfeksiyona bağlı olarak artmış viral ko-enfeksiyonlar nedeniyle uyarılan inflamatuvar sitokinlerin salınımının KS gelişimi için başlıca sebep olduğu ileri sürülmüştür.^{7,11-15} Ayrıca, *in vitro* olarak SARS-CoV-2 proteinleri ve anti-COVID-19 ilaçlarından azitromisin ve nafamostat mesilatın doz bağımlı olarak HHV-8'in litik reaktivasyonunu tetiklediği gösterilmiştir. Dolayısıyla, COVID-19 geçiren veya tedavi alan HHV-8 seropozitif hastalarda hastalık iyileşse dahi KS gelişme riskinin artabileceği öne sürülmüştür.¹³

COVID-19 ve HHV-8'in ilk kez birlikte görüldüğü olgu, daha önce KS öyküsü olan ancak aktif lezyonu olmayan ve COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılmış bir kadın hastadır. Hastada yeni ortaya çıkan deri lezyonlarına histopatolojik olarak KS tanısı konmuştur. Transmisyon elektron mikroskopisi ile deri lezyonlarında hem HHV-8 hem de SARS-CoV-2 saptanmış ve bunun ko-enfeksiyona bağlı olduğu düşünülmüştür. COVID-19'daki hiperinflamasyon, özellikle de IL-6'nın başlıca rolü ile HHV-8 reaktivasyonunun tetiklenmiş olabileceği sonucuna varılmıştır.¹²

Bir diğer olgu, 83 yaşında ve daha önce KS öyküsü ile immünoşüpresyonu olmayan bir kadın hastadır. Şiddetli akciğer bulguları ile seyreden COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılmış ve 2 ay boyunca sistemik kortikosteroid tedavisi almıştır. İki ayın sonunda bilateral plantar bölgelerde morumsu ve hassas maküller ortaya çıkmış, histopatolojik incelemede KS ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Bu hastada sistemik kortikosteroid tedavisi ve hastanın genel durumu ile yaşı gibi pek çok faktörün KS gelişiminde rol oynadığı düşünülmüş, SARS-CoV-2 ko-enfeksiyonun da muhtemel etkisi ileri sürülmüştür.⁷ Bilinen KS öyküsü ve immünoşüpresyonu olmayan, COVID-19'a bağlı solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitesinde izlenen ve yüksek doz kortikosteroid tedavisi alan 61 yaşındaki bir erkek hastada ise yaygın deri ve lenf nodu tutulumunun izlendiği dissemine KS gelişmiştir. KS'nin ortaya çıkışından sorumlu olan başlıca faktörlerin IL-6 aktivitesi ve kortikosteroid tedavisine bağlı immünoşüpresyon olduğu belirtilmiştir.¹⁵

Raporlanan başka bir olgu pandemi nedeniyle antiretroviral tedaviye uyum gösteremeyen 37 yaşında "insan immünyetmezlik virüsü" (HIV) pozitif bir erkek hastadır. Şiddetli COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastada yaygın deri lezyonları ve akciğer tutulumu ile seyreden dissemine KS gelişmiş, hasta çoklu organ yetmezliği ve kardiyojenik şok nedeniyle kaybedilmiştir. COVID-19 pnömonisinin en önemli tedavisi olan sistemik kortikosteroidlere bağlı gelişen immünoşüpresyonun kontrol altında olmayan HIV pozitif bireylerde KS gelişimini tetikleyebileceği ve bu hastalarda KS'nin dissemine olarak ölümcül seyredebileceği söylenmiştir.¹¹

COVID-19 ile ilişkili KS'nin, sınırlı sayıda olgu bildirilmesi nedeniyle, şu an için standart KS tedavisinden farklı ve özel bir tedavisi yoktur. Bununla birlikte, özellikle HIV pozitif bireylerde KS'nin ortaya çıkmasına ve/veya dissemine olmasına neden olacağı için immünoşüpresyondan kaçınılması önerilmektedir. Öte yandan, COVID-19 pnömonisinin temel tedavisi olan kortikosteroidler KS'nin, dissemine KS'de uygulanan sistemik kemoterapi de COVID-19 pnömonisinin ilerlemesine yol açabilir. Bu nedenle, hem COVID-19 hem de KS'nin evresi ve şiddetine göre hasta bazında özelleştirilmiş bir tedavi stratejisi belirlenmelidir.^{11,15}

Sonuç olarak, şiddetli COVID-19 ve immünoşüpresif tedavi, daha önce KS öyküsü olan veya olmayan hastalarda viral reaktivasyon ve hastalık progresyonu riskini artırır.^{7,11-15,39} Bu nedenle özellikle KS öyküsü olan hastalara COVID-19 aşısı mutlaka önerilmelidir.³⁹

Kaynaklar

1. Schwartz RA, Micali G, Nasca MR, Scuderi L. Kaposi sarcoma: a continuing conundrum. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:179-206.
2. Hosseini-Moghaddam SM, Soleimanirahbar A, Mazzulli T, Rotstein C, Husain S. Post renal transplantation Kaposi's sarcoma: a review of its epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical aspects, and therapy. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:338-45.
3. Gorsane I, Bacha MM, Abderrahim E, et al. Post kidney transplantation Kaposi's sarcoma: the experience of a Mediterranean North African center. *Clin Transplant*. 2016;30:372-9.
4. Céleste Lebbé, Christophe Legendre, Camille Francès. Kaposi sarcoma in transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2008;22:252-61.
5. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 1994;266:1865-9.
6. Cesarman E, Damania B, Krown SE, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:9.
7. Magri F, Giordano S, Latini A, Muscianese M. New-onset cutaneous kaposi's sarcoma following SARS-CoV-2 infection. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20:3747-50.
8. Abbaszadeh S, Taheri S. Kaposi's sarcoma after renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009;20:775-8.
9. Zavos G, Moris D, Vernadakis S, et al. Incidence and management of Kaposi sarcoma in renal transplant recipients: the Greek experience. *Transplant Proc*. 2014;46:3199-202.
10. Di Benedetto F, Di Sandro S, De Ruvo N, et al. Kaposi's sarcoma after liver transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134:653-8.
11. Nasrullah A, Patel S, Ud Din MT, et al. A case of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma in a patient with COVID-19 - A brief review of HIV-COVID Co-infection and its Therapeutic challenges! *Respir Med Case Rep*. 2021;34:101524.
12. Leoni E, Cerati M, Finzi G, Lombardo M, Sessa F. COVID-19 and HHV8 first spotted together: an affair under electron microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:e311-2.
13. Chen J, Dai L, Barrett L, et al. SARS-CoV-2 proteins and anti-COVID-19 drugs induce lytic reactivation of an oncogenic virus. *Commun Biol*. 2021;4:682.
14. Harari PM, Lambert PF. Life Beyond COVID: Pay Attention to Viruses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;108:348-50.
15. Gardini G, Odolini S, Moioli G, et al. Disseminated Kaposi sarcoma following COVID-19 in a 61-year-old Albanian immunocompetent man: a case report and review of the literature. *Eur J Med Res*. 2021;26:152.
16. Dukers NH, Rezza G. Human herpesvirus 8 epidemiology: what we do and do not know. *AIDS*. 2003;17:1717-30.
17. Plancoulaine S, Gessain A. Epidemiological aspects of human herpesvirus 8 infection and of Kaposi's sarcoma. *Med Mal Infect*. 2005;35:314-21.
18. Serraino D, Piselli P, Angeletti C, et al. Risk of Kaposi's sarcoma and of other cancers in Italian renal transplant patients. *Br J Cancer*. 2005;92:572-5.
19. Mbulaiteye SM, Engels EA. Kaposi's sarcoma risk among transplant recipients in the United States (1993-2003). *Int J Cancer*. 2006;119:2685-91.
20. Tessari G, Naldi L, Boschiero L, et al. Incidence and clinical predictors of Kaposi's sarcoma among 1721 Italian solid organ transplant recipients: a multicenter study. *Eur J Dermatol*. 2006;16:553-7.
21. Harwood AR, Osoba D, Hofstader SL, et al. Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Am J Med*. 1979;67:759-65.

22. Duman S, Töz H, Aşçı G, et al. Successful treatment of post-transplant Kaposi's sarcoma by reduction of immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:892-6.
23. Moray G, Başaran O, Yağmurdu MC, Emiroğlu R, Bilgin N, Haberal M. Immunosuppressive therapy and Kaposi's sarcoma after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36:168-70.
24. Andreoni M, Goletti D, Pezzotti P, et al. Prevalence, incidence and correlates of HHV-8/KSHV infection and Kaposi's sarcoma in renal and liver transplant recipients. *J Infect*. 2001;43:195-9.
25. Aseni P, Vertemati M, Minola E, et al. Kaposi's sarcoma in liver transplant recipients: morphological and clinical description. *Liver Transpl*. 2001;7:816-23.
26. Riva G, Luppi M, Barozzi P, Forghieri F, Potenza L. How I treat HHV8/KSHV-related diseases in posttransplant patients. *Blood*. 2012;120:4150-9.
27. Delyon J, Rabate C, Euvrard S, et al. Management of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation: A European retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:448-55.
28. Monaco AP. The role of mTOR inhibitors in the management of posttransplant malignancy. *Transplantation*. 2009;87:157-63.
29. Lebbé C, Euvrard S, Barrou B, et al. Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi's sarcoma. *Am J Transplant*. 2006;6:2164-8.
30. Piselli P, Taborelli M, Cimaglia C, Serraino D; Italian Transplant & Cancer Cohort Study. Decreased incidence of Kaposi sarcoma after kidney transplant in Italy and role of mTOR-inhibitors: 1997-2016. *Int J Cancer*. 2019;145:597-8.
31. Milliancourt C, Barete S, Marcelin AG, et al. Human herpesvirus-8 seroconversions after renal transplantation. *Transplantation*. 2001;72:1319-20.
32. Regamey N, Tamm M, Wernli M, et al. Transmission of human herpesvirus 8 infection from renal-transplant donors to recipients. *N Engl J Med*. 1998;339:1358-63.
33. Ulbright TM, Santa Cruz DJ. Kaposi's sarcoma: relationship with hematologic, lymphoid, and thymic neoplasia. *Cancer*. 1981;47:963-73.
34. Pellet C, Chevret S, Francès C, et al. Prognostic value of quantitative Kaposi sarcoma-associated herpesvirus load in posttransplantation Kaposi sarcoma. *J Infect Dis*. 2002;186:110-3.
35. Barete S, Calvez V, Mouquet C, et al. Clinical features and contribution of virological findings to the management of Kaposi sarcoma in organ-allograft recipients. *Arch Dermatol*. 2000;136:1452-8.
36. Penn I. Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation*. 1997;64:669-73.
37. Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2005;352:1317-23.
38. Boratyńska M, Zmonarski SC, Klinger M. Recurrence of Kaposi's sarcoma after increased exposure to sirolimus. *Int Immunopharmacol*. 2006;6:2018-22.
39. Indini A, Tourlaki A, Grossi F, Gambini D, Brambilla L. COVID-19 Vaccination in Patients with Classic Kaposi's Sarcoma. *Vaccines (Basel)*. 2021;9:632.

BÖLÜM 7

Dermoskopik Tanı

Tuğçe Ertürk Yılmaz¹, Bengü Nisa Akay²¹Özel Muayenehane, Deri ve Zührevi Hastalıkları Uzmanı, Bursa²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZ

Kaposi sarkomu lezyonlarının dermatoskopik incelemesinde gözlenen bulgular mavi-kırmızı renk değişikliği, beyaz çizgiler, beyaz klodlar, polikromatik renk değişikliği (gökkuşağı paterni), 4 noktalı klod, skuamlı yüzey, yakalık bulgusu, kıvrımlı, nokta, yumak ve eğik damarlardır. Yama, plak ve nodüler dönem lezyonlarda farklı dermatoskopik bulgular ağırlıklı olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kaposi sarkomu, dermoskopi, dermatoskopi, dermatopatolojik korelasyon

ABSTRACT

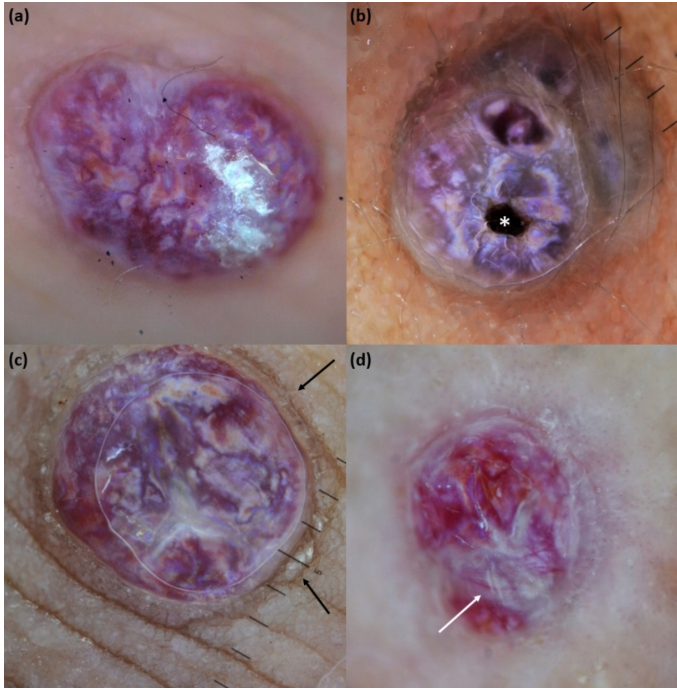
Dermoscopic features of Kaposi's sarcoma are bluish-reddish coloration, white lines, white clods, polychromatic color change (rainbow pattern), 4-dot clods, scaly surface, collarette sign, serpentine, dotted, coiled, and curved vessels. The frequency of dermoscopic findings is different in patch, plaque and nodular stage lesions.

Keywords: Kaposi sarcoma, dermoscopy, dermatoscopy, dermatopathological correlation

Kaposi Sarkomu Dermatoskopisi ve Dermatopatolojik Korelasyonu

Kaposi sarkomu (KS) lezyonlarının dermatoskopik bulguları lezyonun evresine, yerleşim yerine ve ışığın polarize olup olmasına göre farklılık göstermektedir ve KS'ye özgül olmayan çok çeşitli bulgular görülebilmektedir. En sık gözlenen bulgular mavi-kırmızı renk değişikliği, beyaz çizgiler, beyaz klodlar, polikromatik renk değişikliği (gökkuşluğu paterni), 4 noktalı klod ve skuamöz yüzey iken lezyon evresine göre değişen sıklıklarda yakalılık bulgusu, kıvrımlı, nokta, yumak ve eğik damarlar da görülebilmektedir.^{1,2}

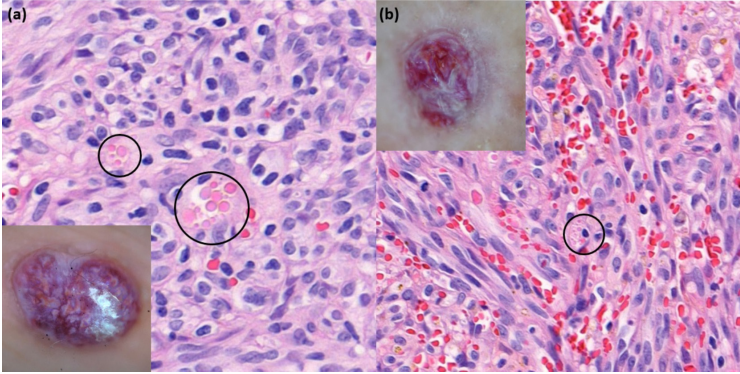
Polikromatik renk değişikliği (Gökkuşluğu paterni); polarize ışık altında gökkuşluğu benzeri refle olarak gözlenen, sadece plak ve nodül dönem KS lezyonlarında saptanan bir dermatoskopik özelliktir (**Resim 1**). İlk olarak KS'de tanımlanmış bir bulgu olmakla beraber bu lezyona özgül değildir. Melanoma, staz dermatiti ve liken planus olgularında, bazal hücreli karsinoma (BHK), skar dokusu, atipik fibroksantoma, akral psödolenfomatöz anjiyokeratoma ve mavi nevüste de polikromatik renk değişikliği bildirilmiştir.³⁻⁵



Resim 1. Kaposi sarkomu lezyonlarının dermatoskopik incelemesinde izlenen polikromatik renk değişimi

(a) Mor-beyaz renkli zeminde, yaygın polikromatik renk değişikliği olan, sağda skuamöz yüzeyin izlendiği nodüler lezyon. (b) Zeminde mavi, mor rengin izlendiği, polikromatik renk değişikliği, altta siyah bir klod (*) gözlenen nodüler lezyon. (c) Mor zeminde ortada beyaz yapışık alanın eşlik ettiği, polikromatik renk değişikliğine sahip, skuamöz bir yaka ile çevrili (siyah ok) nodüler bir lezyon. (d) Mor-pembe-beyaz renkli, polikromatik renk değişikliği ve beyaz çizgilerin (beyaz ok) izlendiği nodüler bir lezyon

Polikromatik renk değişikliğinin, dermatopatolojik olarak sırt sırta dizilmiş, bal peteği benzeri vasküler boşlukların içinden geçen ışığın kırılmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak bulgunun sıklıkla nodüler ve papüler lezyonlarda izlenmesi ve bu lezyonlarda vasküler boşlukların görece az olması farklı teorileri akla getirmiştir. Polikromatik renk değişikliği gösteren KS lezyonlarında yoğun hiyalin globüllerin varlığı gösterilmiş ve çift kırınım özelliği sayesinde böyle bir optik fenomen oluşturabileceği ileri sürülmüştür (**Resim 2**).^{2,6,7}



Resim 2. Polikromatik renk değişikliği bulgusunun dermatopatolojik korelasyonu

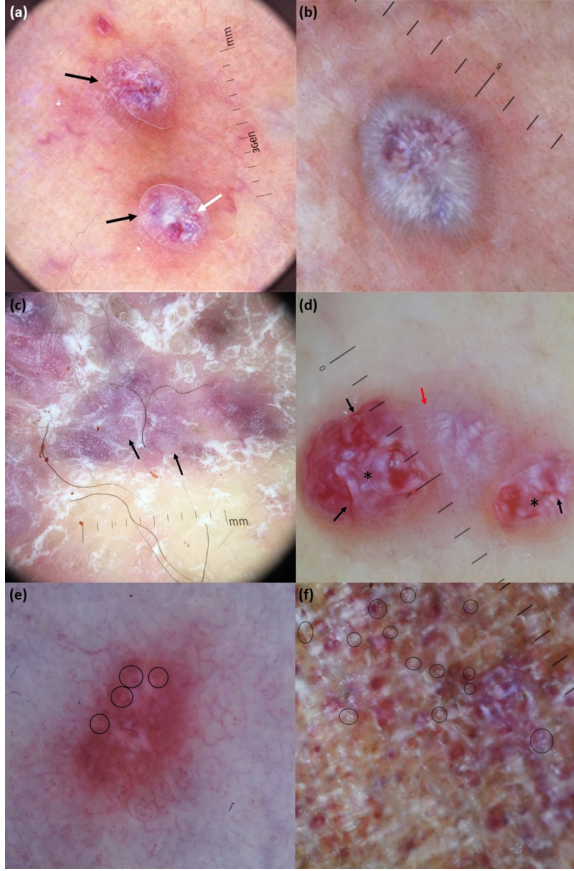
(a, b) Polarize dermatoskopide “gökkuşuğu paterni” gösteren Kaposi sarkomu lezyonlarında izlenen ekstraselüler (a) ve intraselüler (b) eozinofilik hiyalin globüller (hematoksilen-eozin, a: x80,3 b: x58,4)

Beyaz çizgiler; KS'nin maküler ve plak dönem lezyonlarında sıklıkla izlenen bir dermatoskopik bulgudur. Beyaz çizginin görüldüğü lezyonların bir kısmında eşlik eden beyaz klodlar da görülebilmektedir (**Resim 3a-f**). Bu lezyonlarda tümör ile epidermis arasında, kollajen liflerde artış ve işçi hücrelerin kollajeni diseksi etmesi sonucu oluşan tümör içindeki düzensiz kollajen yerleşimi saptanmıştır. Polarize ışığın; çift kırınım özelliği olduğu bilinen kollajen ile etkileşimi sonucu ince beyaz çizgi ve küçük beyaz klodların oluştuğu düşünülmektedir.⁶

Bazı nodüler KS lezyonlarında, daha önce piyojenik granülomada “beyaz tren rayı çizgileri” olarak da adlandırılan, lezyonu lobüllere ayıran kalın beyaz bantlar izlenebilmektedir (**Resim 4a,d**). Dermatopatolojik karşılığı damar proliferasyonlarını birbirinden ayıran fibröz bağ dokusu septaları olarak bildirilmiştir.^{6,8,9}

Dört noktalı klod; ilk tanımlandığı dönemde aktinik keratoza özgü bulgu olarak tanımlanmış olmakla beraber zamanla skuamöz hücreli karsinom, BHK, dermatofibroma, nevüs ve melanomada da varlığı bildirilmiştir.^{8,10-13} Sadece polarize dermatoskop ile görülebilen bu bulgunun, ışığın deri eklerinin açıklıklarını dolduran keratin ile etkileşimi sonucu oluştuğu kabul görmektedir.^{14,15} KS'nin özellikle plak dönemi lezyonlarında, 4 noktalı klod bulgusu izlenebilmektedir (**Resim 3a,e,f**). Bu klodlar 0,2 mm'den küçük olup dermatopatolojik karşılığı diğer lezyonlardan farklı olarak akrosiringiumları çevreleyen hipergranüloz olarak saptanmıştır.⁶

Yakalık bulgusu; piyojenik granüloma için çok spesifik ve sensitif bir dermatoskopik bulgu olarak tanımlansa da KS, berrak hücreli akantoma, melanoma, BHK, anjiyokeratoma, spitz nevüs, ekrin

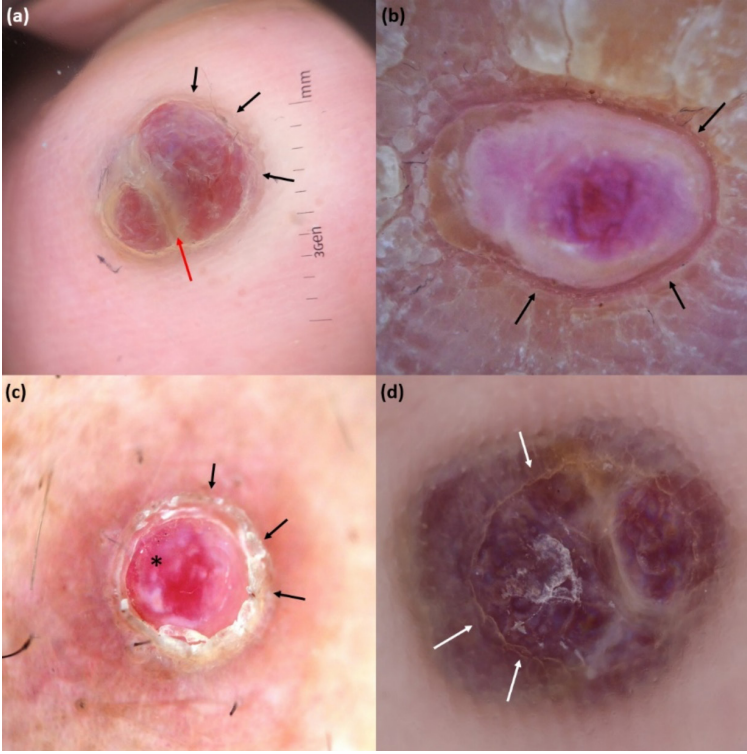


Resim 3. Kaposi sarkomu lezyonlarının dermatoskopik incelemesindeki beyaz yapılar

(a) Mor-beyaz renkli zeminde, dikey olarak düzenlenmiş çok sayıda kısa-beyaz çizgiler (siyah ok), küçük beyaz klodlar ve 4 noktalı klodlar (beyaz ok) izlenen iki papüler lezyon. (b) Mor-mavi-beyaz renkli zeminde, ışınsal dağılım gösteren beyaz çizgiler, papüler lezyon. (c) Mor-beyaz renk üzerinde yaygın skuamli yüzey ve kısa-beyaz çizgiler izlenen plak lezyon, bazı bölümlerinde küçük beyaz klodlar (siyah ok) görülmektedir. (d) Nokta damarlar (kırmızı ok), kalın kıvrımlı damarlar (siyah ok) ve farklı boyutlarda büyük beyaz klodlar (*) gözlenen üç nodüler lezyon. (e) Pembe-beyaz renkli lezyonun sol üst kısmında yer alan (siyah daire) 4 noktalı klodlar ve merkezde yerleşen beyaz klodlar, maküler lezyon. (f) Pembe-mor-beyaz renkli maküler lezyonun her tarafında dikey olarak düzenlenmiş çok sayıda beyaz çizgiler ve dağınık 4 noktalı klodlar (siyah daire)

poromada da varlığı bildirilmiştir.^{9,16-18} Nodüler KS lezyonlarının kenar hattı boyunca izlenen kahverengi ve skuamli yakalıkların (**Resim 4a-d**); tümörün kenarlarındaki akantoz ve belirgin hiperkeratozun izlendiği epidermal girinti alanlarına karşılık geldiği saptanmıştır.^{6,9}

Dermatospide skuamli yüzey, homojen olmayan beyaz ya da gümüş renkli poligonal klodlar şeklinde görülür (**Resim 1-a, 3-c, 4-d**). Her lezyon evresinde görülebilmektedir. KS'deki skuamli yüzeyin bazı lezyonlarda görülen ekzematizasyonla ilişkilendirilebileceği ileri sürülmektedir.²

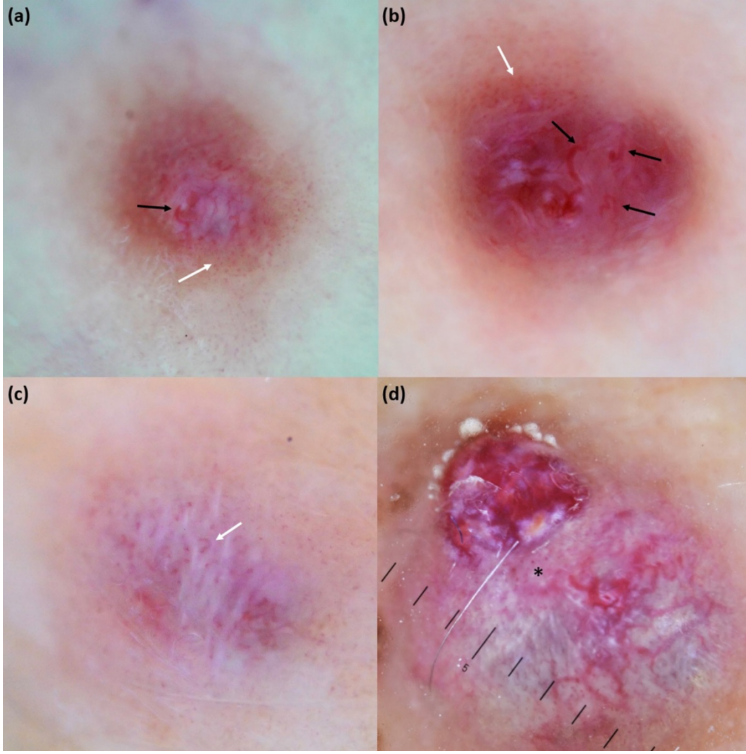


Resim 4. Kaposi sarkomu lezyonlarının dermatoskopik muayenesinde izlenen yakalık bulgusu

(a) Pembe-mor renkli zeminde, merkezde kalın beyaz bantlar izlenen (kırmızı ok), beyaz bir yakalık ve periferik kahverengi halo (siyah ok) ile çevrili nodüler lezyon. (b) Pembe-mor-beyaz renkli, skuamli yüzey ve polikromatik renk değişikliğine sahip, etrafı kahverengi yakalık ile çevrili (siyah ok) nodüler lezyon. (c) Pembe-beyaz renkli, farklı büyüklüklerde beyaz klodlar (*) izlenen, skuamöz bir yakalık (siyah ok) ile çevrili nodüler lezyon. (d) Mor renkli zeminde, kalın beyaz bantların eşlik ettiği, polikromatik renk değişimine sahip, skuamöz yüzey ve tümör yüzeyine uzanan pterijum benzeri yakalık (beyaz ok) izlenen nodüler lezyon

KS'nin dermatoskopik incelemesinde en sık görülen renk değişikliği mor/pembe iken lezyonların az bir kısmında mavi renk izlenebilmektedir.² Nodüler lezyonlarda sıklıkla bu renklere eşlik eden beyaz yapısız alanlar da gözlenmektedir. Lezyonların renkleri arasındaki bu farklılık, vasküler yapıların dermis içinde yerleşim derinliği, içerdikleri vasküler boşlukların oranı, işçi hücre ve bağ dokusunun baskın olduğu bölgeler ve ekstravaze eritrositler ile ilişkilendirilmiştir.^{2,6}

KS'nin sıklıkla maküler ve plak dönem lezyonlarında nokta, yumak, kavisli, kıvrımlı ve dallanan damar gibi farklı damar paternleri izlenebilmektedir (**Resim 5**). Nokta, kavisli ve yumak damarların; tümör ile epidermis arasında yer alan, papiler dermisteki genişlemiş kapiller damarlara karşılık geldiği saptanmıştır. Kıvrımlı ve dallanan damar izlenen lezyonların dermatopatolojik incelemesinde ise derin yerleşimli tümöral lezyonlar oldukları izlenmiş ve bu derin yerleşimli tümörlerin üst kısmında yer alan geniş kıvrımlı vasküler saptanmıştır.⁶



Resim 5. Kaposi sarkomu lezyonlarının dermatoskopik incelemesinde izlenen damar yapıları

(a) Pembe-mor-beyaz renkli lezyonun merkezinde yerleşen dallanan damar (siyah ok), periferinde ise çok sayıda nokta ve kıvrımlı damarlar (beyaz ok), nodüler lezyon. (b) Mor-pembe renkli zeminde, merkezde yerleşen beyaz çizgi ve klodlar, kalın dallanan damarlar (siyah ok), lezyonun üst kısmında nokta damarlar (beyaz ok), papüler lezyon. (c) Mor-pembe-beyaz renkli zeminde, paralel beyaz çizgiler ve aralarında dağılım gösteren nokta, kıvrımlı ve eğik (beyaz ok) damarlar, papüler lezyon. (d) Üst kısmı mor-pembe, alt kısmı pembe-beyaz renkli iki nodüler lezyon. Üstteki lezyonda polikromatik renk değişimi ve skuamli yüzey, alttaki lezyonda büyük dallanan damarlar görülmekte. İki lezyonun birleşim yerinde nokta damarlar izlenmekte (*)

Kaynaklar

1. Cheng ST, Ke CL, Lee CH, Wu CS, Chen GS, Hu SC. Rainbow pattern in Kaposi's sarcoma under polarized dermoscopy: a dermoscopic pathological study. *Br J Dermatol.* 2009;160:801-9.
2. Hu SC, Ke CL, Lee CH, Wu CS, Chen GS, Cheng ST. Dermoscopy of Kaposi's sarcoma: areas exhibiting the multicoloured 'rainbow pattern'. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1128-32.
3. Kelati A, Mernissi FZ. The rainbow pattern in dermoscopy: A zoom on nonkaposi sarcoma skin diseases. *Biomed J.* 2018;41:209-10.
4. Pérez-Pérez L, García-Gavín J, Allegue F, Zulaica A. The rainbow pattern and rosettes in cutaneous scars. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:96-7.
5. Vázquez-López F, García-García B, Rajadhyaksha M, Marghoob AA. Dermoscopic rainbow pattern in non-Kaposi sarcoma lesions. *Br J Dermatol.* 2009;161:474-5.
6. Ertürk Yılmaz T, Akay BN, Okçu Heper A. Dermoscopic findings of Kaposi sarcoma and dermatopathological correlations. *Australas J Dermatol.* 2020;61:e46-e53.
7. Satta R, Fresi L, Cottoni F. Dermoscopic rainbow pattern in Kaposi's sarcoma lesions: our experience. *Arch Dermatol.* 2012;148:1207-8.
8. Kittler H, Rosendahl C, Cameron A, Tschandl P. *Dermoscopy: Pattern Analysis of Pigmented and Non Pigmented Lesions.* 1st ed: Facultas Publishing AG; 2011.
9. Zaballos P, Carulla M, Ozdemir F, et al. Dermoscopy of pyogenic granuloma: a morphological study. *Br J Dermatol.* 2010;163:1229-37.
10. Haspelslagh M, Noë M, De Wispelaere I, et al. Rosettes and other white shiny structures in polarized dermoscopy: histological correlate and optical explanation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:311-3.
11. Liebman TN, Rabinovitz HS, Dusza SW, Marghoob AA. White shiny structures: dermoscopic features revealed under polarized light. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:1493-7.
12. Marques-da-Costa J, Campos-do-Carmo G, Ormiga P, Ishida CE, Cuzzi T, Ramos-e-Silva M. Rosette sign in dermoscopy: a polarized finding. *Skinmed.* 2011;9:392.
13. Popadić M. Statistical evaluation of dermoscopic features in basal cell carcinomas. *Dermatol Surg.* 2014;40:718-24.
14. Liebman TN, Scope A, Rabinovitz H, Braun RP, Marghoob AA. Rosettes may be observed in a range of conditions. *Arch Dermatol.* 2011;147:1468.
15. Rubegni P, Tataranno DR, Nami N, Fimiani M. Rosettes: optical effects and not dermoscopic patterns related to skin neoplasms. *Australas J Dermatol.* 2013;54:271-2.
16. Bugatti L, Filosa G, Broganelli P, Tomasini C. Psoriasis-like dermoscopic pattern of clear cell acanthoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:452-5.
17. Dupont J, Culpepper KS, Curiel-Lewandrowski C. [Red papule with collarette scale on thigh]. *Hautarzt.* 2013;64:603-5.
18. Edamitsu T, Minagawa A, Koga H, Uhara H, Okuyama R. Eccrine porocarcinoma shares dermoscopic characteristics with eccrine poroma: A report of three cases and review of the published work. *J Dermatol.* 2016;43:332-5.

BÖLÜM 8

Evreleme ve Prognoz

Burhan Engin, Turana Mammadova

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZ

Kaposi sarkomu (KS), deride pembe-mavi-mor renkli plak, yama veya nodül ile karakterize anjiyoproliferatif yumuşak doku tümörüdür. KS insan herpes virüs-8 ile ilişkili olup 4 alt tipi bulunmaktadır: Klasik KS, Afrika endemik KS, iyatrojenik KS ve AIDS ilişkili (epidemik) KS. Deri tutulumu ile beraber mukozal tutulumu da görülebilmektedir. KS tedavisinde prognoz ve evrelemenin önemli bir yeri vardır. Bu derlemede KS'nin kendine hast spesifik evrelemesini ve prognozunu güncel bilgi ışığında özetlenmeye çalıştık.

Anahtar kelimeler: Kaposi sarkomu, insan herpes virüsü 8, AIDS

ABSTRACT

Kaposi's sarcoma (KS) is an angioproliferative soft tissue tumor characterized by a pink-blue-purple colored plaque, patch or nodule on the skin. KS is associated with human herpes virus-8 and has 4 subtypes: Classic KS, African endemic KS, iatrogenic KS, and AIDS-associated (epidemic) KS. Along with skin involvement, mucosal involvement can also be seen. Prognosis and staging play an important role in the treatment of KS. In this review, we tried to summarize the specific staging and prognosis of KS in the light of current knowledge.

Keywords: Kaposi's sarcoma, human herpes virus 8, AIDS

Giriş

Kaposi sarkomu (KS) viral ve immün disfonksiyona bağlı gelişen anjiyoproliferatif yumuşak bir doku tümörüdür.¹ Selim bir klinikten, fulminana kadar değişen klinik seyirlerle ilerlemekte olup, deride pembe-mavi-mor renkli plak, yama veya nodül şeklinde lezyonlarla seyredir.²

Klinikopatolojik olarak 4 ana sınıfı bulunmaktadır: Klasik KS, AIDS ile ilişkili KS, endemik KS ve iyatrojenik KS. Bu alt tiplerin hepsi ortak histopatolojik bulgular içermekle beraber, son dönemlerde patolojik açıdan farklı alt tipleri belirtilmiştir.³

KS için yaygın olarak kullanılan veya evrensel olarak kabul edilen evreleme sistemi yoktur. Tüm kanser türleri için geçerli olan Amerika Birleşik Kanser Komitesi (*American Joint Committee on Cancer*) TNM sistemi KS'nin hiçbir klinikopatolojik alt tipini içermez, bu nedenle KS'nin bazı alt tiplerine uygun spesifik evreleme sistemleri oluşturulmuştur. Bu tarz evreleme sistemlerinin oluşturulması hastalığın kontrol altına alınmasında ve mortalitenin azaltılmasında önemli yere sahiptir.

Klasik KS için evreleme sistemi oluşturulurken tümörün dağılımı ve klinik ilerleme hızı esas alınmıştır.⁴

Klasik KS'nin evrelemesi şu şekildedir:

- **Evre I (makülonodüler evre)** - Küçük maküller veya nodüller ile alt ekstremitelerle sınırlı,
- **Evre II (infiltratif evre)** - Çoğunlukla alt ekstremiteleri tutan, bazen birkaç nodül ile ilişkili plaklar.
- **Evre III (florid evre)** - Genellikle ülsere olan alt ekstremiteleri tutan çoklu anjiyomatöz plaklar veya nodüller,
- **Evre IV (dissemine evre)** - Alt ekstremiterden farklı yerlerin tutulum olduğu, çoklu anjiyomatöz nodüller ve plaklardır.

AIDS ile ilişkili KS evrelemesi Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün AIDS Klinik Çalışma Grubu (ACTG- Aids Clinical Trials Group) tarafından geliştirildi (**Tablo 1**).⁵

Bilindiği üzere KS sadece erişkinlerde görülmeyip, pediatrik yaş grubunda da karşımıza çıkmaktadır. Özellikle insan herpes virüsü-8 (HHV-8)/KS ile ilişkili herpes virüsünün endemik olduğu Afrika bölgelerinde en yaygın üç çocukluk çağı malignitesi arasında bulunmaktadır.⁶⁻⁹

Çocukluk çağında görülen KS, erişkinlerdeki KS'ye göre farklı özelliklere sahiptir. Endemik bölgelerde görülen bu olgularda lenf nodu tutulumu deri tutulumuna göre daha yaygın görülmektedir.¹⁰ Hastalar doğru tanı ile tedavi edilmezse bu yaş grubunda çok kısa sürede fulminan seyir izlenebilir. Bu yaş grubu hastalarda görülen mortalite yüzdesi, immünoşüpresyon ile ilişkisi vardır.^{10,11} Tüm bunlar ele alındığında pediatrik yaş grubu KS'li hastalarda spesifik evreleme sistemi oluşturulmuştur (**Tablo 2**).¹⁰

Prognoz

KS'nin alt tipi, prognozu belirleyen en önemli faktörlerdendir. Amerikan Kanser Derneği, Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından hazırlanan SEER veri tabanından alınan bilgiler esas alındığında 5 yıllık sağ kalım için KS'nin alt tipi, hastanın demografik özellikleri ile beraber hastalık evresi, lokalizasyon, lenf nodu yayılımı ve visseral organ tutulumunun da önemli bir yere sahip olduğunu görmekteyiz.

Klasik KS, genellikle ileri yaşlarda görülen, kronik kliniğe sahip, düşük malignite potansiyeline sahiptir. Hastaların ileri yaşı ve eşlik eden komorbiditeleri gözönüne alındığında genelde ölüm klasik KS

Tablo 1. ACTG (AIDS klinik çalışma grubu) sınıflandırma sistemi

Tümör (T)	Tümörün vücut tutulum oranı
T0 (iyi risk)	Kaposi sarkomu deri ve/veya lenf nodları ile sınırlıdır ve/veya minimal oral tutulum (ağız çatisında) mevcuttur; oral mukozadaki KS lezyonları mukoza seviyesindedir.
T1 (zayıf risk)	Kaposi sarkomunun tutulum yeri daha yaygın ve aşağıdakilerden bir veya birkaç tanesi mevcut <ul style="list-style-type: none"> • Tümör nedeniyle ödem • Geniş yüzeyde yerleşmiş oral kaposi sarkomu: Damak dışında oral kavitenin diğer bölgelerinde nodüler lezyonlar • KS, lenf nodu dışındaki bölgelerde de tutulum göstermektedir (örneğin; akciğerler, bağırsaklar, karaciğer)
Bağışıklık sistemi (I)	CD4 hücre seviyeleri ile ölçülen bağışıklık sisteminin durumu
I0 (iyi risk)	CD4 hücre sayısı $\geq 200/\mu\text{L}$ (normal aralık, 600-1500/ μL);
I1 (zayıf risk)	CD4 hücre sayısı $< 200/\mu\text{L}$
Sistemik hastalık (S)	Vücutta veya sistemik hastalıkta tutulumun derecesi
S0 (iyi risk)	Sistemik hastalık yok; aşağıdakilerin tümü doğrudur: <ul style="list-style-type: none"> • Fırsatçı enfeksiyon veya mukokutanöz kandidiyazis öyküsü yok • Aşağıdaki B semptomlarından hiçbiri mevcut değildir: Açıklanamayan ateş, gece terlemesi, >10 istem dışı kilo kaybı, >2 haftadır devam eden ishal • Karnofsky performans durumu puanı ≥ 70 (yani hasta çoğu zaman ayakta ve kendi kendine bakabilecek durumda)
S1 (zayıf risk)	Sistemik hastalık mevcut; aşağıdakilerden biri veya birkaçı doğrudur: <ul style="list-style-type: none"> • Fırsatçı enfeksiyonlar veya mukokutanöz kandidiyazis öyküsü • Bir veya daha fazla B semptomu mevcut • Karnofsky performans durumu puanı < 70 • HIV ile ilgili başka bir hastalık varsa (örneğin; nörolojik hastalık veya lenfoma)

Tablo 2. Kaposi sarkomlu hastalarda spesifik evreleme sistemi

Evre 1 Hafif KS	<ul style="list-style-type: none"> • Deriyle sınırlı hastalık, oral mukoza lezyonları ve/veya ten renginde subkütan nodüller • Toplamda 10'dan az lezyon 	
Evre 2 Lenfadenopatik KS	<ul style="list-style-type: none"> • Lenf nodu tutulumu • Nodüler oral lezyonlar • Fasiyal ödem • Konjonktival lezyonlar • Ekzofitik kitle veya 10-19 tane hiperpigmente deri/oral mukoza lezyonu (veya evre 1, 3 kriterlerini karşılamayan herhangi bir hasta) 	
Evre 3 Woody Edema KS	Evre 3a	Evre 1 veya 2 lezyonları ile birlikte tahmini vücut yüzey alanının (BSA) %10'undan daha azını içeren ödem
	EVRE 3b	Evre 1 veya 2 lezyonları ile birlikte tahmini BSA'nın %10'unu içeren ödem
Evre 4	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 20 hiperpigmente deri/oral lezyon • Lenf nodu dışında, visseral organ tutulumu 	

nedenli değil, diğer sebeplere bağlı görülür. Bu grup hastalarda tek başına klinik kontroller genellikle yeterlidir. Klasik KS lokalize bir tip olup genelde jeneralize olması veya visseral organ tutulumu nadirdir.¹²

iyatrojenik immünosüpresyona bağlı oluşan KS'de genellikle kutanöz/mukozal tutulum görülür. Genellikle iyi seyirlidir.^{12,13} Visseral tutulum daha nadirdir. Agresif hastalık seyri nadir olup, ilk basamak tedavi olarak immünosüpresyonun kesilmesi, klinik olarak iyileşmeye neden olmaktadır. Ancak transplant hastalarında immünosüpresyonun kesilmesi greft kaybına neden olabilir. Bu hastalarda immünosüpresanların kar ve zarar etkileri arasında bir denge kurulmalıdır.¹³

Afrika'ya özgü, endemik KS, hızlı bir şekilde ölüme yol açan, agresif seyir gösteren bir alt tipidir. Yapılan bir çalışmada 20 endemik KS tanılı 20 hasta tedavi olunduğu süreçte 39 aylık medyan aralıkta takip edilmiştir. Bu medyan aralıkta sadece 13 hasta (%65) hayatta idi. Dokuzu (%45) tam remisyonda, üçü ise (%15) stabil hastalıkla yaşıyor olarak bildirilmiştir. Yedi (%35) hasta, KS tanısı aldığı tarihten itibaren 2 aylık medyan aralıkta (0,1-52 aralığında) vefat etmiş; bu ölümlerin altısı KS'a bağlı olduğu kabul edilmiştir.¹¹ Tüm bu araştırma sonuçları endemik tipin özellikle pediatrik yaş grubunda tedaviye rağmen daha agresif seyirli olduğunu göstermektedir.

HIV ile ilişkili Kaposi sarkomu için de durum benzerdir. Hastalık yıllarca kronik durağan seyirli veya fulminan gidişle seyredebilir. KS-AIDS'li hastalar genellikle oppurtunistik veya kanamalı gastrointestinal KS'den hayatını kaybetmektedir. KS-AIDS'li hastaların HAART tedavisi öncesinde ortalama hayatta kalma oranı yaklaşık 15-24 ay olmuştur.¹⁴ Yüksek derecede aktif antiretroviral kombinasyon tedavisinin (HAART) ortaya çıkışı, Kaposi sarkomunun insidansında ve prevalansında önemli bir azalmaya neden oldu.¹²

Kaynaklar

1. Ruocco E, Ruocco V, Tornesello ML, Gambardella A, Wolf R, Buonaguro FM. Kaposi's sarcoma: etiology and pathogenesis, inducing factors, causal associations, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31:413-22.
2. Bologna J, Cerroni L, Schaffer JV. *Dermatology* (4th ed.) Philadelphia: Elsevier, 2018.
3. Reubina W, Grayson W. Cutaneous Kaposi sarcoma and its mimics. *Diagnostic Histopathology*. 2022;28:38-52.
4. Brambilla L, Boneschi V, Taglioni M, Ferrucci S. Klasik Kaposi sarkomunun evrenmesi: terapötik seçimler için faydalı bir araç. *Eur J Dermatol*. 2003;13:83.
5. Karakas Y, Aksoy S, Gullu HI. Kaposi's Sarcoma Epidemiology, Risk Factors, Staging and Treatment: AN OVERVIEW. *Acta Oncologica Turcica*. 2017;50:148-59.
6. Msyamboza KP, Dzamalala C, Mdokwe C, et al. Burden of cancer in Malawi: Common types, incidence and trends—National population-based cancer registry. *BMC Res Notes*. 2012;5:149.
7. Mutalima N, Molyneux EM, Johnston WT, et al. Impact of infection with human immunodeficiency virus-1 (HIV) on the risk of cancer among children in Malawi: Preliminary findings. *Infect Agent Cancer*. 2010;5:5.
8. Orem J, Otieno MW, Remick SC. AIDS-associated cancer in developing nations. *Curr Opin Oncol*. 2004;16:468-76.
9. El-Mallawany NK, Villiera J, Kamiyango W, et al. Increasing numbers of new Kaposi sarcoma diagnoses in HIV-infected children and adolescents despite the wide availability of antiretroviral therapy in Malawi. *Clin Infect Dis*. 2017;64:818-9.
10. El-Mallawany NK, McAtee CL, Campbell LR, Kazembe PN. Pediatric Kaposi sarcoma in context of the HIV epidemic in sub-Saharan Africa: current perspectives. *Pediatric Health Med Ther*. 2018;9:35-46.
11. El-Mallawany NK, Villiera J, Kamiyango W, et al. Endemic Kaposi sarcoma in HIV-negative children and adolescents: an evaluation of overlapping and distinct clinical features in comparison with HIV-related disease. *Infect Agent Cancer*. 2018;13:33.
12. Vogt T, Brockmeyer N, Kutzner H, Schöfer H. Brief S1 guidelines--Cutaneous angiosarcoma and Kaposi sarcoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11 Suppl 3:2-9, 2-10.
13. Brambilla L, Tournalaki A, Genovese G. Iatrogenic Kaposi's Sarcoma: a Retrospective Cohort Study in an Italian Tertiary Care Centre. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017;29:e165-71.
14. Schwartz RA. (2021) Dermatologic Manifestations of Kaposi Sarcoma Clinical Presentation. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1083998-overview>

BÖLÜM 9
Lokal Tedavi Yöntemleri

BÖLÜM 9.1

Topikal Tedaviler

Dilek Bayramgürler¹, Didem Kazan²¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Kütahya

ÖZ

Kaposi sarkomu (KS) deride lenfatik kökenli endotelial hücrelerin anormal proliferasyonu ile karakterize olan vasküler bir neoplazidir. Sıklıkla lenfödem eşlik ettiği alt ekstremitelere lokalize eritemli, lividi veya koyu kahverengi makül, yama, plak ve nodüler lezyonlar izlenir. Tanı, histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemede endotelial proliferasyon ve HHV-8 varlığının gösterilmesi ile konulur. KS tanısı alan hastalarda tedavi seçiminde klinik tip, lezyonların yaygınlığı, yeni tümör oluşum hızı, ağrı, kanama gibi semptom varlığı ve hastanın immün sistem durumu rol oynar. Bu nedenle tedavi öncesinde hastalarda organ transplantasyon öyküsü, immüno-supresif ilaç ve ACE inhibitörleri başta olmak üzere kullandıkları tüm sistemik ilaçlar sorgulanmalı ve mutlaka HIV serolojisi bakılmalıdır. Lokalize, semptomatik lezyonları olan hastalarda lokal tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Bu tedavi seçenekleri arasında kriyoterapi, radyoterapi, cerrahi eksizyon, lazer tedavileri, intralezyonel tedavi, elektrokemoterapi, topikal imiquimod, topikal alitretinoin jel bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Topikal tedavi, kaposi sarkomu, kriyoterapi, lazer, cerrahi eksizyon

ABSTRACT

Kaposi's sarcoma (KS) is a vascular neoplasia characterized by abnormal proliferation of lymphatic-derived endothelial cells. Erythematous, violaceous or dark brown macules, patches, plaques and nodular lesions localized to the lower extremities, often accompanied by lymphedema, are observed. Diagnosis is made by demonstrating endothelial proliferation and the presence of HHV-8 in the histopathological and immunohistochemical examination. Clinical type, extent of lesions, rate of new tumor formation, presence of symptoms such as pain, bleeding, and immune system status of the patient play a role in the choice of treatment in patients diagnosed with KS. For this reason, before the treatment, the history of organ transplant, immunosuppressive drugs for any reason, and additional systemic drugs, especially ACE inhibitors, and HIV serology should be questioned. Local treatment methods are used in patients with localized, symptomatic lesions. These treatment options include cryotherapy, radiotherapy, surgical excision, laser treatments, intralesional therapy, electrochemotherapy, topical imiquimod, topical alitretinoin gel.

Keywords: Topical treatment, kaposi sarcoma, cryotherapy, laser, surgical excision

Giriş

Kaposi sarkomu (KS) deride lenfatik kökenli endotel hücrelerinin insan herpes virüs-8 (HHV-8) ile enfekte olması sonucu anormal proliferasyonu ile karakterize olan bir neoplazidir. Akdeniz Bölgesi'nde ve 50 yaş üzeri erkek hastalarda daha sık görülür. Dermatolojik değerlendirmede sıklıkla lenfödemin eşlik ettiği alt ekstremitelere lokalize eritemli, lividi veya koyu kahverengi makül, yama, papül, plak ve nodüler lezyonlar izlenir. Klinik ve epidemiyolojik özelliklerine göre dört temel klinik alt tipi mevcuttur: Klasik, endemik, epidemik [insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ilişkili] ve iyatrojenik tip. Son yıllarda HIV negatif homoseksüel erkek hastalarda epidemik tipe göre daha yavaş seyirli olan beşinci klinik tip tanımlanmıştır.¹ Tanı, histopatolojik incelemede iğsi hücrelerde anormal proliferasyon, yarık benzeri vasküler kanallar, lenfoplazmositer infiltrasyon, immünohistokimyasal incelemede endotelial orijini gösteren CD34 ve CD31 pozitifliği ve HHV-8 varlığının latensite ilişkili nükleer antijen ile gösterilmesi sonucu ile konulur.^{2,3} Sıklıkla deriye sınırlı hastalık olarak izlenmekle birlikte özellikle immünoşüprese hastalarda pulmoner, gastrointestinal, lenfatik ve karaciğer tutulumu mutlaka dışlanmalıdır.⁴

Tedavi Hedefleri

KS özellikle klasik tipinde olmak üzere sıklıkla yavaş bir seyir göstermektedir. Ancak zaman içerisinde yeni lezyon çıkışının olması, lenfödem ve venöz staz gelişimi ve lezyonlarda kanama ya da ağrı gibi şikayetlerin gelişimi hastalarda yaşam kalitesini düşürmektedir. Bu nedenle KS tedavisinde temel tedavi hedefleri viseral organ tutulumunu ve hastalık progresyonunu engellemek, lezyon boyutlarını küçültmek, lenfödemi ve venöz stazı azaltmak, psikolojik stres ve kaygıyı azaltmak böylelikle yaşam kalitesini artırmaktır.⁵ Bu amaçla hastaya ait kişisel faktörler ve hastalık evresi göz önünde bulundurularak çeşitli lokal ve/veya sistemik tedavi seçenekleri kullanılmaktadır.

Tedavi Seçimini Etkileyen Faktörler

Histopatolojik inceleme sonucunda KS tanısı alan hastalarda hastalığın klinik tipi, lezyonların yaygınlığı, yeni tümör oluşum hızı, ağrı, kanama gibi semptom varlığı ve hastanın immün sistem durumu tedavi seçiminde belirleyici rol oynayan faktörlerdir. Bu nedenle tedavi öncesinde hastalarda mutlaka organ transplant öyküsü, herhangi bir nedenle immünoşüpresif ilaç kullanımı olup olmadığı sorgulanmalı ve HIV serolojisi kontrol edilmelidir.⁵ Ayrıca promodülatör ve proanjiojenik etkileri nedeniyle ACE inhibitörleri başta olmak üzere infliksimab ve kinin grubu ek sistemik ilaç kullanımı da mutlaka sorgulanmalı, tespiti halinde bahsi geçen ilaçların kullanımı kesilmelidir.⁶⁻⁸

KS tedavisinde genel kural olarak; deriye sınırlı hastalıkta lokal tedavi seçenekleri kullanılırken viseral tutulumda, ağrılı lezyonlarda, immünoşüprese hastalarda, hızlı progrese olan şiddetli ve yaygın hastalıkta ise sistemik tedavi seçenekleri değerlendirilir.

Lokal Tedavi Seçenekleri

KS sıklıkla yavaş seyir göstermesi nedeniyle histopatolojik olarak KS tanısı doğrulanan, evreleme sonrası sistemik tutulum saptanmayan lokalize ve stabil hastalığı olan ileri yaş hastalarda 3 ila 12 ay ara ile tedavisiz klinik izlem yapılabilir. Bu hastalarda lenfödem ve venöz staz gelişimi açısından dikkat edilmeli, gerekirse elastik bandaj kullanımı önerilmelidir.⁹

Hastalık aktivitesini ve şiddetini değerlendiren uluslararası kabul görmüş standardize sınıflama sistemi bulunmaması nedeniyle literatürde tedavi seçeneklerini birbiri ile karşılaştıran kontrollü çalışma sayısı azdır. Bu nedenle de standart bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Lokalize, semptomatik lezyonları olan hastalarda lokal tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Bu tedavi seçenekleri arasında kriyoterapi, radyoterapi, cerrahi eksizyon, lazer tedavileri, intralezyonel (İL) tedavi, elektrokemoterapi, topikal imikuiomod, topikal alitretinoin jel bulunmaktadır.

Kriyoterapi

Özellikle farklı anatomik bölgelere yerleşen ve 1 cm'den küçük lezyonlarda iyi bir tedavi seçeneğidir. Uygulama lezyon çevresinden 1 ila 3 mm dışarıya taşacak şekilde, 30 ila 60 sn süresince 2 ya da 3 donma halkası şeklinde yapılmalıdır. Tedavi sıklığı açısından 3-4 haftada bir 3 seansa kadar uygulama önerilmektedir. Özellikle yüzeysel lezyonlarda tedavi yanıtı %80-90'lara ulaşmaktadır. Ancak hastalar tedaviye başlamadan önce tedavi sonrası gelişebilecek hipo-hiperpigmentasyon ya da skar gelişimi konusunda uyarılmalıdır. Kriyoterapi basit, hızlı etkili, ucuz ve görece komplikasyon riski az olması nedeniyle klinik pratikte sık kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte hastalarda çok sayıda lezyon varsa ağrı, erozyon gibi yan etkileri nedeniyle diğer tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.¹⁰

Radyoterapi

Radyoterapi tüm lokalize KS tiplerinde etkili bir diğer lokal tedavi seçeneğidir. Tedavide günlük 2-3 Gy toplamda ise 30-36 Gy radyasyon dozunda düşük enerjili radyoterapi rejimi kullanılmaktadır. Yüksek enerjili radyoterapi ve beraberinde sistemik kemoterapi kullanımı uzun dönemde gelişen komplikasyonlar nedeniyle terk edilmiştir. Radyoterapide ortalama tedavi yanıt oranı %47-99 arasında değişmektedir. Hastalar tedavi öncesinde radyoterapi lokal yan etkileri olan telenjektazi, skar, atrofi ve hiperpigmentasyon gelişimi konusunda uyarılmalıdır.¹¹

Cerrahi eksizyon

Sınırlı sayıda, yüzeysel, lokalize lezyonlarda kullanılabilir bir seçenektir. Bununla birlikte yüksek rekürrens oranı nedeniyle tekrarlayan cerrahi eksizyon işlemleri fonksiyonel bozukluğa neden olabilmektedir.¹² Ancak Toulaki ve ark.'nın¹³ cerrahi küretaj ve sonrasında hemostazın sağlanması için hidrojen peroksit (H₂O₂) uygulama yöntemini değerlendirdikleri çalışmada toplam 90 KS hastasının 12. aydaki izlemlerinde ise rekürrens izlenmediği belirtilmiştir. Bu nedenle küretaj ile total eksizyon ve ardından H₂O₂ uygulamasının, klasik koruyucu cerrahi eksizyon karşısında güvenli bir alternatif tedavi seçeneği oluşturduğu vurgulanmıştır.

Lazer tedavileri

KS tedavisinde lazer tedavileri diğer tedavi seçeneklerine görece daha yeni kullanıma girmiştir. Literatür incelendiğinde günümüze kadar CO₂ lazer, argon lazer, *pulse dye lazer* (PDL) ve *neodymium-doped yttrium aluminium garnet* (Nd-yag) lazerlerin kullanıldığı görülmektedir. CO₂ lazer (1060 nm) ile vaporizasyon; argon lazer (418 nm-514 nm), PDL lazer (585 nm) ve Nd-yag lazer (1064 nm) ile ise oksihemoglobinin selektif fototermolizi sonucu epidermis ve dermisteki vasküler yapılar hasara uğramaktadır. Birkaç

hastada atrofi ve skar gelişimi dışında ciddi komplikasyon bildirilmemiştir. Lazer tedavileri hızlı, kolay uygulanabilir ve etkili tedavi seçenekleri olup şiddetli hastalıkta diğer tedavi yöntemleri ile de kombine edilebilir.^{9,14-16} Ancak pahalı olmaları ve bu nedenle kolay ulaşılabilir olmamaları ise dezavantajlarıdır.

Topikal imikuiomod

Topikal imikuiomod antianjiyogenik, antiviral, antitümöral ve immünomodülasyon etkisi nedeniyle KS tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Haftada 3 gün tüm lezyonların üzerine sürülüp 8 saat kaldıktan sonra yıkama yapılacak şekilde toplam 12 haftalık tedavi rejimi önerilmektedir.¹⁷ Odyakmaz Demirsoy ve ark.'ları¹⁸ toplam 8 KS hastasının 53 lezyonunda topikal imikuiomod ve kriyoterapi tedavi yanıtlarını karşılaştırdıkları çalışmada; papül ve plak lezyonlarda topikal imikuiomodun kriyoterapi kadar başarılı olduğu bulunurken nodüler lezyonlarda kriyoterapinin daha etkili olduğu gözlenmiştir. Yazarlar yama ve plak lezyonların tedavisinde imikuiomodun kriyoterapi kadar etkin olduğunu ancak nodüler lezyonlarda etkinin artırılması için oklüzyon ile uygulamanın tedavi başarısını yükseltebileceğini savunmuştur.

İntralezyonel kemoterapi

İL kemoterapi seçenekleri özellikle nodüler lezyonların tedavisinde iyi yanıt oranları sağlamaktadır. Bu amaçla İL vinkristin, vinblastin, bleomisin, interferon (İFN) alfa, doksorubisin ve sodyum tetradesil sulfat (STS) kullanılmaktadır. Vinkristin doğal bir alkaloid olup mikrotübül ve iç proteinlerine bağlanarak sitotoksik etki gösterir. Nazzaro ve ark.'nın¹⁹ 5 KS hastasında 6 nodüler lezyonu İL vinkristin ile tedavi ettikleri çalışmada 1. ay sonunda 4 lezyonda 3. ayda ise tüm lezyonlarda tam düzelme izlenmiştir. Mirza ve ark.²⁰ ise KS olan bir hastada nodüler lezyonlara İL doksorubisin (2 mg/mL, 1:1 serum fizyolojik ile sulandırılmıştır) 6 haftada bir 4 seans uygulaması sonrası tam yanıt elde etmiş ve 1 yıllık izlemde nüks tespit etmemişlerdir. İL doksorubisinin sistemik yan etkisi olmamakla birlikte uygulama bölgelerinde nekroz gelişimi ve uygulama sırasında ağrı bildirmişlerdir. İFN-alfa ise antineoplastik, immunomodulator, antianjiyogenik ve antiviral etkisi nedeniyle KS tedavisinde kullanılmıştır. Trattner ve ark.'nın²¹ 10 KS hastasının nodüler lezyonlarında İL İFN alfa tedavisini değerlendirdikleri çalışmada 2 hastada tam, 7 hastada parsiyel düzelme ve 1 hastada tedaviye yanıtızlık izlenmiştir.

STS ise endotel hasarına neden olarak damarlarda sklerozan etki gösteren bir tedavi ajanıdır. Kim ve ark.'ları²² KS olan bir hastanın sağ ayak dorsumundaki plak lezyonlarına %3'lük STS'yi (0,2 mg/mL) İL yol ile ayda 1 kez, 6 seans uygulama sonrasında herhangi bir yan etki izlenmeksizin tam düzelme izlediklerini bildirmişlerdir. Sitotoksik etkili vinka alkaloidlerine kıyasla daha az etkili olmakla birlikte daha güvenilir bir yan etki profiline sahiptir. Özellikle diğer tedavi ajanlarıyla kombine kullanımı ön plana çıkmaktadır.

Elektrokemoterapi

Elektrokemoterapi ise elektroporasyon yöntemi ile tümör hücrelerinde tedavi için geçici por oluşturulması ve İL ya da intravenöz kemoterapi uygulama kombinasyonuna dayanan görece olarak yeni bir tedavi prosedürüdür. Bu amaçla sıklıkla kemoterapotik ilaç olarak bleomisin ve sisplatin kullanılmaktadır. Bu zamana kadar yapılan prospektif klinik çalışmalarda KS tedavisinde %65'lere varan tam düzelme yanıtları mevcuttur.²³

Difensipron

Difensipron (DFS) bir kontakt duyarlandırıcı ajan olup immunmodülatuar etkilidir ve tekrarlayan uygulamalar sonucu lenfosit aracılı tümör hasarına yol açarak etki gösterir. Literatürdeki yayınlarda DFS'nin %2'lik konsantrasyonunun 48 saat oklüzyon olacak şekilde ofiste, %0,2 DFS'nin ise 24 saat oklüzyon olacak şekilde haftada 1 evde uygulama şeklinde kullanılabilceği önerilmektedir. Bu şekilde kullanım sonucu 1.-3. ayda tam düzelme yanıtı alındığı bildirilmektedir.²⁴

Timolol

Non-selektif beta bloker olan timolol antianjiojenik etkisi nedeniyle KS tedavisinde kullanılmıştır. Literatür verileri incelendiğinde bu zamana kadar KS tedavisinde timololu değerlendiren az sayıda çalışma olmasına rağmen tedavi sonunda tam düzelme izlendiği görülmektedir.^{25,26} Etkili, basit, ucuz ve ağrısız bir tedavi seçeneği olup diğer tedavi yöntemleri ile de kolayca kombine edilebilmektedir. Giorgio ve ark.'nın²⁷ 12 KS hastasında günde 2 kez propanolol %2 krem ile timolol %0,5 jel tedavi protokollerini karşılaştırdıkları çalışmada her iki tedavi ile de lezyonlarda belirgin gerileme elde edilmiş ve yan etki gözlenmemiştir.

Rapamisin

mTOR yolağı inhibitörü olan rapamisin herpes virüsün kodladığı G protein coupled reseptör ve vasküler endotelial büyüme faktörünü inhibe eder, ayrıca apoptozu düzenler. Özellikle renal transplantlı hastalarda transplantasyon sonrası gelişen KS lezyonlarında oral rapamisin tedavisinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur.^{28,29} Ancak yazarlar oral formun gelişebilecek sistemik yan etkiler açısından yakın izlem yapılarak uygun hastalarda kullanımını önermişlerdir. Díaz-Ley ve ark.³⁰ ise 73 yaş HIV negatif bir erkek hastada %0,5 rapamisin topikal uygulaması ile 16. haftada tam düzelme elde etmişler ve 2 yıllık izlemde rekürrens bildirmemişlerdir.

Alitretinoin

Retinoid grubu bir tedavi ajanı olan alitretinoin ile HIV ilişkili olgularda %25-37 oranında başarı elde edildiği görülmüştür.³¹ Ancak Rongioletti ve ark.'ları³² tarafından 83 yaşında klasik KS olan bir kadın hastada %0,1 alitretinoin 2 ay boyunca günde 2 kez topikal olarak uygulanmış ancak yanıt alınamamıştır. Bu nedenle HIV pozitif KS hastalarında alitretinoin tedavi başarısının antiretroviral tedaviden bağımsız olduğunun gösterilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak; KS özellikle yaşlı hasta grubunu etkileyen yavaş ancak uzun seyirli bir neoplazidir. Klasik tip KS, lokalize hastalık ve herhangi bir semptom eşlik etmeyen hastalarda tedavisiz takip yapılabileceği gibi gerekli durumlarda tedavi de verilebilir. Uygun tedavi seçiminde hastalığın yaygınlığı, hastanın immün durumu, eşlik eden semptomlar kadar uygulanacak tedavinin tekrarlayan uygulamalara imkan sağlaması ve tedaviye sekonder komplikasyon riskinin düşük olması özellikle bu yaş grubu hastalar için büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Dupin N. Update on oncogenesis and therapy for Kaposi sarcoma. *Curr Opin Oncol.* 2020;32:122-8.
2. Friedman-Birnbaum R, Bergman R, Bitterman-Deutsch O, Weltfreund S, Lichtig C. Classic and iatrogenic Kaposi's sarcoma. Histopathological patterns as related to clinical course. *Am J Dermatopathol.* 1993;15:523-7.
3. Radu O, Pantanowitz L. Kaposi Sarcoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:289-94.
4. Requena C, Alsina M, Morgado-Carrasco D, et al. Sarcoma de Kaposi y angiosarcoma cutáneo: directrices para el diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109:878-87.
5. Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, et al. Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *Eur J Cancer.* 2019;114:117-27.
6. Bilen N, Bayramgürler D, Aydeniz B, Apaydin R, Ozkara SK. Possible causal role of lisinopril in a case of Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol.* 2002;147:1042-4.
7. Martínez-Martínez ML, Pérez-García LJ, Escario-Travesedo E, Ribera-Vaquerizo PA. [Kaposi sarcoma associated with infliximab treatment]. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:462-4.
8. Ruocco E, Ruocco V, Tornesello ML, Gambardella A, Wolf R, Buonaguro FM. Kaposi's sarcoma: Etiology and pathogenesis, inducing factors, causal associations, and treatments: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31:413-22.
9. Brambilla L, Genovese G, Berti E, et al. Diagnosis and treatment of classic and iatrogenic Kaposi's sarcoma: Italian recommendations. *Ital J Dermatology Venereol.* 2021;156:356-65.
10. Tappero JW, Berger TG, Kaplan LD, Volberding PA, Kahn JO. Cryotherapy for cutaneous Kaposi's sarcoma (KS) associated with acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a phase II trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1991;4:839-46.
11. Stelzer KJ, Griffin TW. A randomized prospective trial of radiation therapy for AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol.* 1993;27:1057-61.
12. Maral T. The Koebner Phenomenon in Immunosuppression-Related Kaposi's Sarcoma. *Ann Plast Surg.* 2000;44:646-8.
13. Tournalaki A, Bellinva M, Brambilla L. Recommended surgery of Kaposi's sarcoma nodules. *J Dermatolog Treat.* 2015;26:354-6.
14. Chun Y-S, Chang S-N, Park WH. A Case of Classical Kaposi's Sarcoma of the Penis Showing a Good Response to High-Energy Pulsed Carbon Dioxide Laser Therapy. *J Dermatol.* 1999;26:240-3.
15. Marchell N, Alster TS. Successful Treatment of Cutaneous Kaposi's Sarcoma by the 585-nm Pulsed Dye Laser. *Dermatologic Surg.* 1997;23:973-5.
16. Özdemir M, Balevi A. Successful Treatment of Classic Kaposi Sarcoma With Long-Pulse Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser: A Preliminary Study. *Dermatologic Surg.* 2017;43:366-70.
17. Curatolo P, Careri R, Simioni A, Campana LG. Cryotherapy, Imiquimod, and Electrochemotherapy Are Effective Options for Kaposi Sarcoma: A Call for Standardization to Allow for Comparisons and Informed Decisions. *J Cutan Med Surg.* 2020;24:218-9.
18. Odyakmaz Demirsoy E, Bayramgürler D, Çağlayan Ç, et al. Imiquimod 5% Cream Versus Cryotherapy in Classic Kaposi Sarcoma. *J Cutan Med Surg.* 2019;23:488-95.
19. Nazzaro G, Genovese G, Tournalaki A, Passoni E, Berti E, Brambilla L. Ultrasonographic intraoperative monitoring and follow-up of Kaposi's sarcoma nodules under treatment with intralesional vincristine. *Skin Res Technol.* 2019;25:200-3.
20. Mirza YA, Altamura D, Hirbod T, Verdolini R. Long-Term Response of Classic Kaposi's Sarcoma to Intralesional Doxorubicin: A Case Report. *Case Rep Dermatol.* 2015;7:17-9.

21. Trattner A, Reizis Z, David M, Ingber A, Hagler J, Sandbank M. The therapeutic effect of intralesional interferon in classical Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol*. 1993;129:590-3.
22. Kim JY, Kim JS, Kim MH, Park BC, Hong SP. Intralesional 3% Sodium Tetradecyl Sulfate for Treatment of Cutaneous Kaposi's Sarcoma. *Yonsei Med J*. 2015;56:307-8.
23. Campana LG, Miklavčič D, Bertino G, et al. Electrochemotherapy of superficial tumors - Current status:: Basic principles, operating procedures, shared indications, and emerging applications. *Semin Oncol*. 2019;46:173-91.
24. Abdelmaksoud A. Topical diphencyprone for Kaposi sarcoma. *Dermatol Ther*. 2017;30:e12462.
25. Alcántara-Reifs CM, Salido-Vallejo R, Garnacho-Saucedo GM, Vélez García-Nieto A. Classic Kaposi's sarcoma treated with topical 0.5% timolol gel. *Dermatol Ther*. 2016;29:309-11.
26. Meseguer-Yebra C, Cardeñoso-Álvarez ME, Bordel-Gómez MT, Fraile-Alonso MC, Pérez-Losada ME, Sánchez-Estella J. Successful treatment of classic Kaposi sarcoma with topical timolol: report of two cases. *Br J Dermatol*. 2015;173:860-2.
27. Giorgio CMR, Licata G, Briatico G, et al. Comparison between propranolol 2% cream versus timolol 0.5% gel for the treatment of Kaposi sarcoma. *Int J Dermatol*. 2021;60:631-3.
28. Ho CM, Huang SF, Hu RH, Ho MC, Wu YM, Lee PH. Sirolimus-induced signaling modifications in Kaposi's sarcoma with resolution in a liver transplant recipient. *Clin Transpl*. 2010;24:127-32.
29. Guenova E, Metzler G, Hoetzenecker W, Berneburg M, Rocken M. Classic Mediterranean Kaposi's sarcoma regression with sirolimus treatment. *Arch Dermatol*. 2008;144:692-3.
30. Díaz-Ley B, Grillo E, Ríos-Buceta L, et al. Classic Kaposi's sarcoma treated with topical rapamycin. *Dermatol Ther*. 2015;28:40-3.
31. Bodsworth NJ, Bloch M, Bower M, Donnell D, Yocum R. Phase III Vehicle-Controlled, Multi-Centered Study of Topical Alitretinoin Gel 0.1% in Cutaneous AIDS-Related Kaposi's Sarcoma. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2:77-87.
32. Rongioletti F, Zaccaria E, Viglizzo G. Failure of topical 0.1% alitretinoin gel for classic Kaposi sarcoma: first European experience. *Br J Dermatol*. 2006;155:856-7.

BÖLÜM 9.2

Radyoterapi

Emine Serra Kamer

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

Teorik olarak kür elde edilebilme şansı olmaması nedeni ile Kaposi sarkomunun standart önerilen bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Deride veya mukozada lokalize hastalık durumunda radyoterapi, diğer lokal tedavi yöntemleri ile birlikte veya tek başına önerilebilir. Radyoterapinin amacı lokal lezyonun kontrolü, özellikle lezyona bağlı gelişen semptomlarda palyasyonun elde edilmesi şeklindedir. Lezyonun yerine, yaygınlığına, hastaya bağlı faktörlere göre farklı radyoterapi dozları ve teknikleri önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Kaposi sarkoma, radyoterapi, lokal tedavi

ABSTRACT

There is no standard recommended treatment method for Kaposi's sarcoma due to the theoretical lack of cure. In case of localized disease of the skin or mucous membranes, radiotherapy can be recommended alone or in combination with other local treatment methods. The aim of radiotherapy is to control the local lesion, especially to obtain palliation in the symptoms that develop due to the lesion. Depending on the location of the lesion, its extent, and patient-related factors, different radiotherapy doses and techniques may be recommended.

Keywords: Kaposi sarcoma, radiotherapy, local treatment

Giriş

Kaposi sarkomu (KS) insan herpes virüs 8 (HHV8) enfeksiyonu ilişkili organ tutulumu ile birlikte veya değil derinin kür elde edilmeyen malign bir hastalığıdır.^{1,2} KS lezyonları genellikle deride mor kırmızı veya koyu kahverengi maküller plaklar veya nodüller şeklinde ortaya çıkar. Bazen deri dışı mukoz membranlarda da tutulum görülebilir. Bu lezyonlarda kanama, ülserleşme, ağrı, enfeksiyon ortaya çıkabilir. Aynı zamanda lezyonun yaygınlığına bağlı olarak özellikle ekstremitelerde lenfödeme neden olabilir.³ KS tanılı olguların çoğunda hastalık yavaş bir klinik seyir gösterir.

KS'nin Klasik (Akdeniz, Doğu Avrupa tipi), Afrika Endemik, iatrojenik immünosüpresif, AIDS ile ilişkili (epidemik) KS olarak tanımlanan dört alt tipi bulunmaktadır.⁴

Teorik olarak kür elde edilebilme şansı olmaması nedeni ile KS'nin standart önerilen bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır.¹ Seçilen tüm tedavi yöntemlerinde hastalar özellikle lokal tedavi alanı dışındaki yinelemeler açısından bilgilendirilmelidir. Deride lokalize hastalık radyoterapi, kriyoterapi, intralezyonel kemoterapi (vinblastin) ile tedavi edilebilir.² Yaygın deri tutulumu ve organ tutulumu varlığında sistemik kemoterapi ve immünoterapi önerilebilir. Yüksek aktif antiretroviral viral tedaviler (HAART) özellikle AIDS ilişkili KS'lerinde ilk tedavi yöntemi olarak önerilmektedir.⁵ İmmünosüpresif tedavilere bağlı gelişen KS'lerinde öncelikle immün baskılayıcı tedavinin azaltılması veya kesilmesi ardından lezyonun durumuna göre tedavi kararlarının gözden geçirilmesi önerilir.²

Radyoterapi (RT) KS tedavisinde diğer tedavi yöntemleri ile birlikte veya tek başına çeşitli endikasyonlarda önerilmektedir.^{1,6} RT ile genellikle lokalize deri veya mukozal lezyonların tedavisi hedeflenir, visserel veya sistemik hastalıkta RT uygulamalarının yeri tanımlanmamıştır. Özellikle lokalize ve sınırlı hastalık varlığında, semptomatik olgularda düşünülmesi gereken bir tedavi yöntemi olmasına karşın etki yan etki dengesinin sağlanması amacı ile uygulanacak radyoterapi tekniği ve dozu konusunda özellikle dikkatli tercihler yapılması, hastaya uygun yaklaşımların geliştirilmesi önemlidir.

Hasta Seçim Kriterleri

KS'nin tüm alt tiplerinin radyoduyarlı olmaları nedeniyle en etkin lokal tedavi yöntemlerinden biri olarak radyoterapi önerilmektedir. Tipik dermal lezyonların dışında mukozal lezyonlarda da etkin bir tedavi yöntemi olarak akılda tutulmalıdır.⁷

Nadir bir tümör olması, etkin ve net olarak tanımlanmış bir tedavi yaklaşımının olmaması nedeni ile geniş gruplarca kabul görmüş tedavi öneri kılavuzları nadirdir. En güncel kılavuz 2022'de Almanya tarafından dermatoloji, viroloji, onkoloji ve radyoterapi gruplarının ortak çalışması ile tanımlanmış durumdadır. RT genellikle lokal lezyonların kanama ve ağrı gibi lezyona bağlı semptomların palyasyonu için önerilir.²

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*National Comprehensive Cancer Network*) tarafından oluşturulmuş tedavi kılavuzları onkolojik hastalıkların yönetiminde yaygın olarak kabul gören kılavuzlar olarak takip edilmektedir.⁶ 2021'de en son güncellenen KS'ye özel tedavi versiyonunda radyoterapi endikasyonları aşağıda özetlenmiştir:

1. Lokalize lezyonlarda HIV negatif olan semptomatik lezyonlar için ilk tedavi seçeneği,
2. Lokalize lezyonlarda HIV pozitif olgularda ART (antiretroviral) tedavi sonrası yanıt alınamayan olgularda ikincil tedavi seçeneği,

3. Yaygın kutanöz hastalıkta (visseral tutulum+/-) sistemik tedaviye uygun olmayan olgularda semptomatik palyasyon amacı ile,
4. Yaygın kutanöz hastalık (visseral tutulum+/-) sistemik tedavi altında progresif olgularda semptomatik palyasyon amacı ile uygulanmaktadır.

Radyoterapi Doz ve Teknik

Radyoduyarlı bir tümör olarak tanımlanması nedeni ile genellikle diğer kanserlerde uygulanan dozlarla kıyaslandığında daha düşük radyoterapi dozları ile etkin bir tedavi yapılabileceği bildirilmektedir.⁸⁻¹³ Düşük doz ile hastalık kontrolünün sağlanabilmesi uzuvlar ve yüz gibi alanlarda kozmetik ve fonksiyonel problemlerle karşılaşmadan tedavinin uygulanabilmesi avantajını sağlamaktadır.

Çoğu deri lezyonunda derin normal dokuları ve organların aldığı radyasyon dozunun azaltmak amacıyla düşük enerjili elektron veya yüzeysel X ışını tedavi teknikleri tercih edilmelidir. Yüzeysel lezyonlarda brakiterapi uygulamaları da önerilmektedir.^{2,11}

Özellikle ekstremitelerde ışınlanmalarında tümöre bağlı dolaşımında kötü olması nedeni ile radyoterapi uygulamalarında yeterli drenajın sağlanabileceği volümetrik ark tedavileri, su fantom içinde ışınlama teknikleri de tercih edilebilir.^{13,14}

Tedavinin amacına, hastanın performans durumuna, lezyonların boyutuna ve uzanımına göre farklı doz ve fraksiyon şemaları seçilebilir. En sık olarak kullanılan reçete dozlar; 1 fraksiyon 8 Gy, 5 fraksiyon 4 Gy, 12-20 fraksiyonda 24-40 Gy'dir.^{2,6} Yüzeysel makuler ve plak şeklindeki lezyonlarda tek fraksiyonda 4-5 Gy olacak şekilde haftada 3 kez total doz 20-30 Gy uygulanabilir.^{2,6} Kural olarak küçük lezyonlar hipofraksiyone dozlar ile tedavi edilirken, geniş lezyonlarda da daha düşük fraksiyon dozlarının tercih edildiği şemalar önerilmektedir.¹⁵ Geniş lezyonlarda özellikle lenfödem ve lenf nodu metastazı olan olgularda konvasiyonel fraksiyonasyon şemaları (fraksiyon dozu 2 Gy, haftada 5 gün, total doz 40 Gy) olacak şekilde tercih edilebilir. En sık uygulanan fraksiyon şemaları **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kaposi sarkomlarında en yaygın kullanılan radyoterapi dozları

Fraksiyon dozu	Fraksiyon sayısı	Uygulama aralığı	Total doz
8 Gy	1	Haftada bir	16-40 Gy
4 Gy	3-10	Haftada beş gün	12-40 Gy
4-5 Gy	4-6	Haftada üç gün	20-30 Gy
2 Gy	20	Haftada beş gün	40 Gy

Gy: Gray

Tedavi Sonuçları

KS'lerde tedavi amacı genellikle lokal lezyonda uzun süreli yanıtın elde edilmesi, semptomatik olgularda semptomların kontrol altına alınmasının hedeflenmektedir. Genellikle hastanın yönetimini multidisipliner olarak planlanması ve hastanın en uygun tedavi yöntemi ile yönetilmesi tedavi başarısı için altın bir kural olarak görülmelidir. Radyoterapi uygun hasta seçimi ile uygulandığında özellikle hayat kalitesine katkısı, tedaviye cevabın elde edilmesi ve uzun süreli hastalık kontrolünün sağlanabilmesi için önemlidir ve uygulanan radyoterapi dozlarının sınırlı olmaması nedeni ile yan etki

açısından güvenilir sonuçlar bildirilmektedir. Klasik ve ilaç kullanımına bağlı immün baskılayıcı tedavi zeminde gelişen olgularda radyoterapi ile farklı fraksiyonasyon ve teknikler ile lokal kontrol oranları %80-90 olarak bildirilmektedir.¹⁶⁻¹⁹

Kaynaklar

1. Brambilla L, Boneschi V, Taglioni M, Ferrucci S. Staging of classic Kaposi's sarcoma: a useful tool for therapeutic choices. *Eur J Dermatol.* 2003;13:83-6.
2. Esser S, Schofer H, Hoffmann C, et al. S1 Guidelines for the Kaposi Sarcoma. *JDDG.* 2022;20:892-904.
3. Brambilla L, Tourlaki A, Ferrucci S, Brambati M, Boneschi V. Treatment of classic Kaposi's sarcoma-associated lymphedema with elastic stockings. *J Dermatol.* 2006;33:451-6.
4. Tappero JW, Conant MA, Wolfe SF, Berger TG. Kaposi's sarcoma. Epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:371-95.
5. Martinez V, Caumes E, Gambotti L, et al. Remission from Kaposi's sarcoma on HAART is associated with suppression of HIV replication and is independent of protease inhibitor therapy. *Br J Cancer.* 2006;94:1000-6.
6. NCCN Guidelines, https://www.nccn.org/guidelines/category_1
7. Thariat J, Kirova Y, Sio T, et al. Mucosal Kaposi sarcoma, a rare cancer network study. *Rare Tumors.* 2012;4:e49.
8. Yildiz 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;98:1136-9.
9. Caccialanza M, Marca S, Piccinno R, Eulisse G. Radiotherapy of classic and human immunodeficiency virus-related Kaposi's sarcoma: results in 1482 lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:297-302.
10. Hamilton CR, Cummings BJ, Harwood AR. Radiotherapy of Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12:1931-5.
11. Ruiz MÁG, Rivero JQ, García JLM, et al. High-dose-rate brachytherapy in the treatment of skin Kaposi sarcoma. *J Contemp Brachytherapy.* 2017;9:561-5.
12. Inan GA, Aral IP, Arslan SA, Tezcan Y. Palliative treatment of Kaposi sarcoma with radiotherapy: a single center experience. *Radiat Oncol J.* 2021;39:41-7.
13. Weshler Z, Loewinger E, Loewenthal E, Levinson R, Fuks Z. Megavoltage radiotherapy using water bolus in the treatment of Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12:2029-32.
14. Nicolini G, Abraham S, Fogliata A, et al. Critical appraisal of volumetric-modulated arc therapy compared with electrons for the radiotherapy of cutaneous Kaposi's sarcoma of lower extremities with bone sparing. *Br J Radiol.* 2013;86:20120543.
15. Singh NB, Lakier RH, Donde B. Hypofractionated radiation therapy in the treatment of epidemic Kaposi sarcoma--a prospective randomized trial. *Radiother Oncol.* 2008;88:211-6.
16. Cooper JS, Steinfeld AD, Lerch I. Intentions and outcomes in the radiotherapeutic management of epidemic Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20:419-22.
17. Akmansu M, Goksel F, Erpolat OP, Unsal D, Karahacioglu E, Bora H. The palliative radiotherapy of classic Kaposi's sarcoma of foot region: retrospective evaluation. *Int J Hematol Oncol.* 2014;24:147-52.
18. Harrison M, Harrington KJ, Tomlinson DR, Stewart JS. Response and cosmetic outcome of two fractionation regimens for AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Radiother Oncol.* 1998;46:23-8.
19. Ramírez K, Zavala J, Morán D, Hernández D, Jiménez A. Classic Kaposi's sarcoma - complete response to radiation therapy: a case report. *J Med Case Rep.* 2016;10:322.

BÖLÜM 10

Sistemik Tedavi Yöntemleri

BÖLÜM 10.1

Kemoterapi

Alper Coşkun, Erdem Çubukçu

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa

ÖZ

Kaposi sarkomunun sistemik tedavi endikasyonları konusunda net bir fikir birliği bulunmamaktadır. İlerlemiş deri tutulumu ve/veya viseral tutulumu olan hastalarda sistemik tedavi ile yaşam süresi uzatılmakta ve hastalık kontrolü sağlanabilmektedir. Literatürde sistemik tedavi olarak öncelikle lipozomal doksorubisin ve paklitaksel kemoterapötikleri önerilmektedir. Bu iki ajan dışında daha az sıklıkla kullanılan vinorelbin, etoposid, gemsitabin gibi başka ilaçlar da mevcuttur. Diğer çoğu malignitede olduğu gibi Kaposi sarkomu tedavisinde de kemoterapi dışında imatinib, pazopanib gibi hedefe yönelik tedavi seçenekleri karşımıza çıkmaktadır. İmmünoterapi ile ilgili ise faz 2 çalışmaları halen devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Tümör, kemoterapi, sarkom, Kaposi

ABSTRACT

There is no clear consensus on the indications for systemic treatment of Kaposi's sarcoma. In patients with advanced cutaneous involvement and/or visceral involvement, life expectancy can be prolonged and disease control can be achieved with systemic treatment. In the literature, primarily liposomal doxorubicin and paclitaxel chemotherapeutics are recommended as systemic treatment. Apart from these two drugs, there are other drugs such as vinorelbine, etoposide, gemcitabine that are used less frequently. As in most other malignancies, in the treatment of Kaposi's sarcoma, targeted treatment options such as imatinib and pazopanib appear, apart from chemotherapy. Immunotherapy, phase 2 studies are still ongoing.

Keywords: Tumor, chemotherapy, sarcoma, Kaposi

Kaposi sarkomu, vasküler endotelial hücrelerden köken alan, kronik, multifokal bir malignitedir. Genellikle kırmızı ve kahverengi papüllerle prezente olmaktadır. Hastalık adını ilk kez 1872 yılında Viyana Üniversitesi Hastanesi'nde "derinin idiyopatik multipl pigmentli sarkomu" olarak tanımlayan Moritz Kaposi'den almıştır.¹ Kaposi sarkomunun gelişebilmesi için kişinin, Kaposi sarkomu ilişkili herpes virüsü olarak da bilinen insan herpes virüs-8 (HHV-8) ile enfekte olması gerekmektedir.^{2,3} Kaposi sarkomu geliştiği klinik koşullara göre dört sınıfta incelenmektedir. Bunlar; kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS) ilişkili Kaposi sarkomu, klasik Kaposi sarkomu, iyatrojenik veya transplant ilişkili Kaposi sarkomu ve endemik Kaposi sarkomudur.⁴

Kaposi sarkomunda 5 yıllık genel sağkalım oranı %74, lokal hastalıkta 5 yıllık sağkalım oranı %81, ilerlemiş hastalıkta ise 5 yıllık sağkalım oranı %40 olarak belirtilmiştir. Özellikle ilerlemiş hastalığı olanlarda sağkalım oranları düşük olduğu için tedavisi oldukça önemlidir. Kaposi sarkomunda tedavinin amacı, semptomların hafifletilmesi, hastalığın ilerlemesinin önlenmesi ve ödem, organ yetmezliği gibi sonuçlara neden olan tümör yükünün azaltılmasıdır. Kaposi sarkomu tedavisinde lokal tedaviler (cerrahi, radyoterapi, kriyoterapi, lazer tedavisi, intralezyonel kemoterapi ve topikal tedaviler), sistemik kemoterapi ve AIDS ilişkili tipte anti-retroviral tedavi (ART) önerilmektedir. Klasik Kaposi sarkomu tanılı, sınırlı cilt tutulumu olan, asemptomatik ve kozmetik açıdan kabul edilebilir lezyonları olan bazı seçili hastalarda tedavisiz yakın izlem de bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kaposi sarkomunun sistemik tedavi endikasyonları konusunda net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bununla birlikte semptomatik viseral ve/veya kutanöz tutulumu olan hastalarda, tek veya sınırlı sayıda radyasyon alanı tarafından kolayca kapsanmayan yaygın tutulumu olanlarda ve elastik çorap gibi lokal müdahalelerle kontrol altına alınamayan orta-şiddetli lenfödem durumlarında sistemik tedavi düşünülmelidir. AIDS ilişkili Kaposi sarkomunda ART sistemik kemoterapi eklenmesi için genel olarak kabul edilen endikasyonlar: Yaygın deri tutulumu (örneğin, 25'ten fazla lezyon), lokal tedaviye yanıt vermeyen yaygın kutanöz tutulum varlığı, yaygın ödem, semptomatik viseral tutulum, immün yeniden yapılanma inflamatuvar sendromu (IRIS) ve hastalığın tek başına ART ile ilerlemesidir.

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı Kaposi sarkomu kılavuzunda hem sınırlı deri tutulumu olanlarda hem de viseral tutulumu olan hastalarda birinci basamak sistemik kemoterapi seçiminde lipozomal doksorubisin tedavisi önerilmektedir. Paklitaksel, diğer birinci seçim tedavi seçeneği olarak belirtilmektedir.⁵ Lipozomal doksorubisin ve paklitaksel dışında sistemik tedavide vinorelbin, etoposid, gempitabin, bleomisin, nab-paklitaksel, bortezomib, pomalidomid gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Sistemik tedavide kullanılan bu ilaçlardan bazıları aşağıda daha ayrıntılı olarak bahsedilmiştir.

Lipozomal Doksorubisin

Kardiyak kontrendikasyon yoksa viseral tutulum veya deri tutulumu olanlarda birinci basamak tedavide lipozomal doksorubisin kullanımı önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda hem AIDS ilişkili Kaposi sarkomunda hem de klasik Kaposi sarkomunda etkinliği gösterilmiştir. İki yüz elli sekiz AIDS ilişkili Kaposi sarkomu hastasının dahil edildiği randomize faz 3 bir çalışmada; lipozomal doksorubisin ve doksorubisin/bleomisin/vinkristin (ABV) tedavilerinin etkinliği karşılaştırılmış, tedaviye yanıt oranları

%46'ya %25 şeklinde lipozomal doksorubisin kolunda daha iyi bulunmuştur. Her iki kolda en az 1 grade 3-4 advers olay izlenmiştir. Lipozomal doksorubisin kolunda en sık lökopeni, bulantı-kusma, anemi ve nöropati saptanmıştır.⁶ İki yüz kırk bir AIDS ilişkili Kaposi sarkomu hastasının dahil edildiği, lipozomal doksorubisin ve bleomisin/vinkristin (BV) tedavilerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, BV kolunda yanıt oranı %23 iken; lipozomal doksorubisin kolunda %59 olarak yüksek izlenmiştir.⁷ Viseral tutulumu olmayan klasik Kaposi sarkomu tanılı hastalarda birinci basamak tedavide lipozomal doksorubisinin etkinlik ve güvenlik verilerinin değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, lipozomal doksorubisin alan 55 hastanın 16'sında (%29) tam yanıt, 23'ünde (%42) majör yanıt izlenmiştir. Medyan yanıt süresi 25 ay olarak saptanırken, hastaların %43'ünde kanama, %78'inde fonksiyonel bozukluk, %63'ünde ülserasyon ve %40'ında lenfore bulguları düzelmiştir.⁸ Lipozomal doksorubisin tedavisi kardiyak toksisite ile ilişkilidir.^{9,10} Bu nedenle tedavi başlangıcında ve sonrasında belli aralıklarla ekokardiyografi takibi yapılmalı, tedavide toplam doz ömür boyu 400-450 mg/m² ile sınırlandırılmalıdır.

Paklitaksel

Viseral tutulum veya deri tutulumu olan Kaposi sarkomu hastalarında birinci basamak tedavide önerilen diğer bir ajan paklitaksel'dir. Bu konuda yapılan ilk çalışmalarda özellikle ilerlemiş hastalık durumunda paklitakselin etkinliğinin yüksek olduğu ve nötropeninin tedavide doz kısıtlayıcı toksisite olduğu gösterilmiştir.^{11,12} İlerlemiş AIDS ilişkili Kaposi sarkomu tanılı 73 hastanın dahil edildiği lipozomal doksorubisin ve paklitakselin karşılaştırıldığı bir randomize çalışmada, her iki kol arasında yanıt oranları, medyan progresyonsuz sağkalım ve 2 yıllık genel sağkalım istatistiksel olarak eşdeğer bulunmuştur.¹³ Bu çalışmada grade 3-5 advers olaylar %84 oranıyla paklitaksel kolunda daha çok görülürken; %66 oranıyla lipozomal doksorubisin kolunda daha az görülmüştür. Paklitaksel tedavisinin klasik Kaposi sarkomunda kullanımı ile ilgili veriler daha sınırlıdır.^{14,15}

Lipozomal Daunorubisin

Lipozomal daunorubisin ile ABV kombine tedavinin karşılaştırıldığı faz 3 bir çalışmada; her iki kolda yanıt oranları, çoğu kısmi yanıt olmakla birlikte sırayla %25 ve %28 olarak benzer bulunmuştur. Yine aynı çalışmada medyan genel sağkalım ve medyan tedavi başarısızlığına kadar geçen süre her iki kolda benzer olarak değerlendirilmiştir.¹⁶ Lipozomal doksorubisin ve lipozomal daunorubisin tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; hem klinik faydanın hem de tümör yanıt durumunun lipozomal doksorubisin kolunda daha iyi olduğu gösterilmiştir.¹⁷

Nüks veya refrakter hastalığı olanlarda, başlangıç tedavisi sonrası gelişen progresyonda, eğer ilk tedavi tolere edilebilirdi ve en az 3 aylık bir yanıt durumu sağlandıysa hasta birinci basamakta kullanılan tedavinin tekrarı açısından değerlendirilmelidir. Eğer ilk tedavi tolere edilemediyse ya da tedaviye yanıt gelişmediyse hastaya alternatif tedavi seçenekleri sunulmalıdır. Lipozomal doksorubisin ya da paklitaksel ajanlarından hangisi birinci basamakta kullanıldıysa, hastada progresyon gelişmesi halinde diğerine geçilmesi önerilmektedir.^{18,19} Hızlı, agresif ilerleyen hastalık durumunda bu iki tedavi seçeneği altında progresyon gelişirse vinorelbin, bortezomib, lenalidomid, nab-paklitaksel veya gemsitabin kullanımı tavsiye edilmektedir.

Vinorelbin

AIDS ilişkili Kaposi sarkomu tanılı 35 hastanın dahil edildiği, vinorelbin etkinlik ve güvenlik verilerinin değerlendirildiği faz 2 bir çalışmada, vinorelbin tedavisi ile hastaların %9'unda tam yanıt, %34'ünde kısmi yanıt izlenmiştir.²⁰ Medyan tedavide kalma süresi yaklaşık 6 ay olarak izlenirken; nötropeni doz kısıtlayıcı toksisite olarak görülmüştür. Yirmi klasik Kaposi sarkomu hastasının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, vinorelbin tedavisi ile medyan progresyonsuz sağkalımın 35,1 ay olduğu saptanmıştır.²¹

Etoposid

Daha önce kemoterapi alan, AIDS ilişkili Kaposi sarkomu tanılı, oral etoposid tedavisi alan 36 hastanın değerlendirildiği faz 2 bir çalışmada, genel yanıt oranı %36 olarak saptanırken; hastaların %33'ünde stabil hastalık izlenmiştir.²² Medyan tedavide kalma süresi yaklaşık 6 ay olarak belirtilmiştir. Üç yüz otuz dört AIDS ilişkili Kaposi sarkomu hastasının dahil edildiği, üç kollu, açık etiketli, randomize bir çalışmada, ART ile birlikte paklitaksel, oral etoposid ve BV tedavileri karşılaştırılmış, ölüm oranları istatistiksel olarak benzer olmakla birlikte, paklitaksel tedavisiyle diğer iki tedavi rejimine göre daha iyi sağkalım sonuçları izlenmiştir.²³

Gemsitabin

Birinci basamakta ABV tedavisi alan, refrakter AIDS ilişkili Kaposi sarkomu tanılı 23 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, gemsitabin tedavisiyle 3 hastada (%13) tam yanıt, 8 hastada (%35) kısmi yanıt, 11 hastada (%48) stabil hastalık izlenirken; sadece 1 hastada progresyon gelişmiştir.²⁴ Yetmiş AIDS ilişkili Kaposi sarkomu hastasının değerlendirildiği faz 2 başka bir çalışmada, genel sağkalım ve yanıt oranları gemsitabin ve BV kolunda benzer bulunmuştur.²⁵

Yavaş, minimal ilerleyen hastalık durumunda, lipozomal doksorubisin ve paklitaksel tedavi seçenekleri sonrasında, iyi yanıt oranları ve kabul edilebilir yan etki profili nedeniyle pomalidomid alternatif tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.

Bortezomib

Nüks ya da refrakter AIDS ilişkili Kaposi sarkomu hastalarında yapılan AMC-063 doz yükseltme çalışmasında değerlendirilen bortezomib için maksimum tolere edilebilir doza ulaşamamıştır. ART'ye eklenen bortezomib ile hastaların %60'ında kısmi yanıt sağlanırken, geri kalanında stabil hastalık görülmüştür.²⁶

Nab-paklitaksel

Altı klasik Kaposi sarkomu hastasının değerlendirildiği faz 2 bir çalışmada; nab-paklitaksel tedavisi ile 2 hastada kısmi yanıt, 4 hastada tam yanıt gelişmiştir. Grade 3 ve üstü advers olay 3 hastada nötropeni, 1 hastada trombositopeni olarak görülmüştür.²⁷

Pomalidomid

Açık etiketli, tek kollu, hastaların %75'inin daha önce kemoterapi almış olduğu bir çalışmada, pomalidomid tedavisiyle 18 AIDS ilişkili Kaposi sarkomu hastasının 3'ünde (%17) tam yanıt, 12'sinde

(%67) genel yanıt gelişmiştir. Yine aynı çalışmada 10 klasik Kaposi sarkomu hastasının 1'inde (%10) tam yanıt, 8'inde (%80) genel yanıt geliştiği izlenmiştir.²⁸ Pomalidomid tedavisiyle miyelosüpresyon ve venöz tromboembolizm (VTE) gelişebilmektedir. Bu nedenle hastaların tam kan sayımları yakından izlenmeli ve tedavi sırasında hastalara uygun VTE profilaksisi uygulanmalıdır. Ayrıca pomalidomidin teratojenik etkisi bilinmektedir ve klinik pratikte dikkat edilmelidir.

İntralezyonel tedavi, viseral tutulumu olmayan ve deride lezyon sayısı 10'dan az olan hastalarda kullanılabilir. Ağrılı bir işlem olması ve skar izi bırakma ihtimali nedeniyle genellikle Kaposi sarkomu tedavisinde tercih edilmemektedir. Hastada intralezyonel kemoterapi planlandıysa sıklıkla vinblastin olmak üzere, bleomisin, vinkristin ve doksorubisin tercih edilebilir.

Nüks veya refrakter hastalıkta sonraki tedavi basamakları için diğer tedavi seçenekleri arasında lenalidomid, imatinib bulunmaktadır. Ayrıca post transplant Kaposi sarkomu tedavisinde sirolimus, kortikosteroid dirençli IRIS tedavisinde talidomid kullanımı önerilmektedir.²⁹

DeneySEL tedavi yaklaşımları olarak, AIDS ilişkili tipte gansiklovir ve foskarnet antiviral ajanları ile HHV-8 tedavisi, temsirolimus ve bevasizumab;³⁰⁻³² klasik Kaposi sarkomunda ise indinavir, everolimus, pazopanib, pembrolizumab, nivolumab ve ipilimumabla ilgili çalışmalar karşımıza çıkmaktadır.³³⁻³⁸

Kaynaklar

1. Kaposi M. Idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin. *CA Cancer J Clin.* 1982;32:342.
2. Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR, et al. Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med.* 1996;335:233-41.
3. Gao SJ, Kingsley L, Li M, et al. KSHV antibodies among Americans, Italians and Ugandans with and without Kaposi's sarcoma. *Nat Med.* 1996;2:925-8.
4. Dezube BJ, Pantanowitz L, Aboulafia DM. Management of AIDS-related Kaposi sarcoma: advances in target discovery and treatment. *AIDS Read.* 2004;14:236-8, 243-4, 251-3.
5. Kaposi Sarcoma. NCCN Guidelines Version 1.2022, Available from: www.nccn.org
6. 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;16:2445-51.
7. Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, et al. Randomized comparative 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.
8. Di Lorenzo G, Kreuter A, Di Trollo R, et al. Activity and safety of pegylated liposomal doxorubicin as first-line therapy in the treatment of non-visceral classic Kaposi's sarcoma: a multicenter study. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1578-80.
9. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol.* 2007;25:3991-4008.
10. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35:893-911.
11. Régnier-Rosencher E, Guillot B, Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:313-31.
12. Saville MW, Lietzau J, Pluda JM, et al. Treatment of HIV-associated Kaposi's sarcoma with paclitaxel. *Lancet.* 1995;346:26-8.
13. Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer.* 2010;116:3969-77.
14. Ercolak V, Sahin B, Gunaldi M, Duman BB, Afsar CU. Efficacy of paclitaxel in the treatment of Kaposi sarcoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:4095-100.
15. Turlaki A, Germiniasi F, Rossi LC, Veraldi S, Brambilla L. Paclitaxel as first- or second-line treatment for HIV-negative Kaposi's sarcoma: a retrospective study of 58 patients. *J Dermatolog Treat.* 2020;31:183-5.
16. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 1996;14:2353.
17. Cooley T, Henry D, Tonda M, Sun S, O'Connell M, Rackoff W. A randomized, double-blind study of pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Oncologist.* 2007;12:114-23.
18. Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, et al. Efficacy of pegylated-liposomal doxorubicin in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma after failure of standard chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997;15:653-9.
19. Stebbing J, Wildfire A, Portsmouth S, et al. Paclitaxel for anthracycline-resistant AIDS-related Kaposi's sarcoma: clinical and angiogenic correlations. *Ann Oncol.* 2003;14:1660-6.

20. Nasti G, Errante D, Talamini R, et al. Vinorelbine is an effective and safe drug for AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2000;18:1550-7.
21. Brambilla L, Recalcati S, Toulaki A. Vinorelbine therapy in classic Kaposi's sarcoma: a retrospective study of 20 patients. *Eur J Dermatol.* 2015;25:535-8.
22. Evans SR, Krown SE, Testa MA, Cooley TP, Von Roenn JH. Phase II evaluation of low-dose oral etoposide for the treatment of relapsed or progressive AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Clinical Trials Group clinical study. *J Clin Oncol.* 2002;20:3236-41.
23. Krown SE, Moser CB, MacPhail P, et al. Treatment of advanced AIDS-associated Kaposi sarcoma in resource-limited settings: a three-arm, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020;395:1195-207.
24. Strother RM, Gregory KM, Pastakia SD, et al. Retrospective analysis of the efficacy of gemcitabine for previously treated AIDS-associated Kaposi's sarcoma in western Kenya. *Oncology.* 2010;78:5-11.
25. Busakhala NW, Waako PJ, Strother MR, et al. Randomized Phase IIA Trial of Gemcitabine Compared With Bleomycin Plus Vincristine for Treatment of Kaposi's Sarcoma in Patients on Combination Antiretroviral Therapy in Western Kenya. *J Glob Oncol.* 2018;4:1-9.
26. Reid EG, Suazo A, Lensing SY, et al. Pilot Trial AMC-063: Safety and Efficacy of Bortezomib in AIDS-associated Kaposi Sarcoma. *Clin Cancer Res.* 2020;26:558-65.
27. Fortino S, Santoro M, Iuliano E. Treatment of Kaposi's Sarcoma (KS) with nab-paclitaxel. *Ann Oncol.* 2016;27:(Suppl 4):iv124.
28. Ramaswami R, Polizzotto MN, Lurain K, et al. Safety, Activity, and Long-term Outcomes of Pomalidomide in the Treatment of Kaposi Sarcoma among Individuals with or without HIV Infection. *Clin Cancer Res.* 2022;28:840-50.
29. Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005;352:1317-23.
30. Mocroft A, Youle M, Gazzard B, Morcinek J, Halai R, Phillips AN. Anti-herpesvirus treatment and risk of Kaposi's sarcoma in HIV infection. Royal Free/Chelsea and Westminster Hospitals Collaborative Group. *AIDS.* 1996;10:1101-5.
31. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, Palestine AG, Li H, Robinson CA. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:1063-70.
32. Uldrick TS, Wyvill KM, Kumar P, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma receiving antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* 2012;30:1476-83.
33. Monini P, Sgadari C, Grosso MG, et al. Clinical course of classic Kaposi's sarcoma in HIV-negative patients treated with the HIV protease inhibitor indinavir. *AIDS.* 2009;23:534-8.
34. Mourah S, Porcher R, Battistella M, et al. Paradoxical simultaneous regression and progression of lesions in a phase II study of everolimus in classic Kaposi sarcoma. *Br J Dermatol.* 2015;173:1284-7.
35. Harris BHL, Walsh JL, Neciunaite R, Manders P, Cooper A, De Souza P. Ring a ring o'roses, a patient with Kaposi's? Pazopanib, pazopanib, it might go away. Mediterranean (classic) Kaposi sarcoma responds to the tyrosine kinase inhibitor pazopanib after multiple lines of standard therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43:234-6.
36. Delyon J, Biard L, Renaud M, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in classic or endemic Kaposi's sarcoma: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23:491-500.
37. Galanina N, Goodman AM, Cohen PR, Frampton GM, Kurzrock R. Successful Treatment of HIV-Associated Kaposi Sarcoma with Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Immunol Res.* 2018;6:1129-35.
38. Zer A, Icht O, Yosef L, et al. Phase II single-arm study of nivolumab and ipilimumab (Nivo/Ipi) in previously treated classical Kaposi sarcoma (cKS). *Ann Oncol.* 2022;33:720-7.

BÖLÜM 10.2

İnterferon

Begüm Güneş

Çumra Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Konya

ÖZ

İnterferonlar (IFN) glikoprotein yapıda bir sitokin ailesidir. Rekombinant olarak kanser tedavisinde kullanılan ilk sitokindir. Birçok viral hastalık ve malignite tedavisinde kullanılmaktadır. İnterferon; immünomodülatör, antiviral ve antineoplastik etkileri ile Kaposi sarkomu (KS) tedavisinde de uygun bir sistemik ajandır. IFN sistemik (subkütan) olarak uygulanabilir. KS'de sistemik tedavi kararı KS tipi, lezyonların yaygınlığı, yerleşimi veya hastanın semptomlarına, yaşına ve komorbiditelerine bağlı olarak verilir. Özellikle lokal persiste lezyonlarda ise tek başına veya diğer tedavilerle kombine şekilde intralezyonel olarak uygulanabilir. İnterferon tedavisinin dozu, tedavi şeması ve tedavi süresi konusunda bir uzlaşma yoktur. Klasik formlara (IFN- α -2a ve IFN- α -2b) üretim olmadığı için mevcut şartlarda erişim mümkün değildir. Bu formlar yerine tercih edilebilecek form ise peg-İnterferondur. Peg-İnterferon haftada tek sefer 135 veya 180 mcg dozunda, subkütan uygulanır. İnterferonun yan etkileri doza bağımlı ve geri dönüşümlüdür; doz ayarlanarak veya uygulama sıklığı değiştirilerek çoğunlukla kontrol altına alınır. En sık yan etkisi ise grip benzeri şikayetlerdir.

Anahtar kelimeler: İnterferon, peg-İnterferon, immünomodülatör, antiviral, antineoplastik

ABSTRACT

Interferons (IFNs) are a group of cytokines in glycoprotein structure. IFN was the first recombinant cytokine used therapeutically in cancer treatment. It has been used in the treatment of many viral diseases and malignancies. Due to its immunomodulatory, antiviral and antineoplastic effects, IFN is also a suitable systemic agent in the treatment of Kaposi's sarcoma (KS). Interferon can be administered systemically (subcutaneously). Systemic treatment decision is based on the type of KS, extent and location of the lesions, and symptoms, age, and comorbidities of patients'. Also, intralesional IFN can particularly be applied in locally persistent lesions either alone or combined with other treatments. There is no consensus on the dose, treatment schedule and duration of interferon therapy. Due to no manufacturing, classical forms (IFN- α -2a and IFN- α -2b) are not available under current conditions. The preferred form is peg-interferon. Peg-interferon is administered subcutaneously, 135 or 180 mcg once a week. Majority of the adverse effects of IFN are dose-dependent and reversible. They are usually controlled by adjusting the dose or changing the frequency of administration. The most common adverse effect is flu-like symptoms.

Keywords: Interferon, peg-interferon, immunomodulator, antiviral, antineoplastic

Giriş

İnterferonlar (IFN) glikoprotein yapıda bir sitokin ailesidir. Tanımlanan IFN'den IFN- α HBV ve HCV başta olmak üzere viral enfeksiyonların tedavisinde, IFN- β ise multipl skleroz tedavisinde uzun yıllardır kullanılıyor. Ayrıca interferon solid organ tümörlerinde ve hematolojik malignitelerde de kullanılmaktadır ve hatta rekombinant olarak kanser tedavisinde kullanılan ilk sitokindir.¹

HHV 8 konakta persiste olmak amacıyla konak immün sistemini zayıflattığından immünomodülatör tedaviler Kaposi sarkomu'nda (KS) işe yarayabilir. İnterferon KS sistemik tedavisinde onaylı olarak kullanılan bir immünomodülatördür. Bunun yanında antiviral ve antineoplastik etkileri de olması nedeniyle interferon, KS tedavisinde uygun bir sistemik ajandır.

Etki Mekanizması

1. Antiviral Etki

IFN virüsler dahil pek çok patojene karşı immün sistem tarafından üretilen sitokinlerdir. Virüsün hücre içine girmesini ve viral protein sentezini engellerler. Viral replikasyonda kısıtlama sağlarlar. Enfekte olan hücrelerde ise büyümeyi durdurma veya apoptoz uyarısı ile virüs yayılımını durdururlar.¹⁻³

Kaposi HHV 8 ilişkili bir tümördür. İnterferonun antiviral etkileri ile HHV 8'in yayılımı ve persiste olması engellenmeye çalışılır.

2. İmmünomodülatör Etki

HHV 8 latent fazda konak hücreye yerleşince birçok sinyal yolağını aktifleştirir. Proteinlerini ürettirip çoğalmaya başlar. Litik fazda ise hücreler arasında ve hatta konaklar arasında yayılmaya başlar. Bu yayılma esnasında konağın immün sisteminden kaçmaya çalışır ve bunun için konak immün sistemini zayıflatacak proteinler sentezlettirir. İşte bu düzenlemelere immünomodülatör tedavilerle karşı koyulabilir.

İnterferon MHC-1 sentezini artırır, sitotoksik T lenfosit, doğal öldürücü hücre ve monosit/makrofaj vb. immün sistem hücrelerinin çoğalmasını sağlar.^{2,3-5} Sonuçta interferon HHV 8'in baskılayıcı etkisine karşı immün sistemin aktifleşmesini amaçlar.

3. Antiproliferatif/Antineoplastik Etki:

HHV 8 salgılattığı inflamatuvar sitokinlerle enfekte hücrelerin büyümesini ve çoğalmasını sağlar. Onkojen virüs olması nedeniyle transforme edici etkisi de mevcuttur. İnterferon ise enfekte hücrelerin ve tümöral hücrelerin hücre siklusunu uzatır, çoğalmasını durdurur. Hücreleri apoptoz yönünde uyarır ve virüsün transforme edici etkisini de inhibe eder.^{1,2,4-6}

KS başlıca endotel hücrelerini tutan lenfoanjyoproliferatif bir tümördür. İnterferon anjiyogenezi inhibe eder, enfekte hücrelerde yaptığı gibi tümöral hücrelerde de apoptoz yoluyla sitotoksik etki gösterir.

Hangi Hastada İnterferon Tedavisi?

KS tedavisinde henüz üzerinde uzlaşmış altın standart bir tedavi yöntemi mevcut değildir. Tedavi kararı KS'nin tipi, lezyonların karakteri, yaygınlığı, yerleşimi ile hastanın semptomlarına, yaşına ve komorbiditelerine bağlı olarak verilir.^{7,8}

Hastanın lezyonlarının yaygın olması, hızlı yayılması, lokal tedavilere yanıt vermemesi, şiddetli ödem veya lokal komplikasyonlar nedeniyle hastanın semptomatik olması ile sistemik tedavi kararı verilebilir. Ayrıca lenf nodu ve/veya sistemik tutulum olması durumunda da sistemik tedavi ve dolayısıyla interferon tercih edilebilir.

İnterferon, intralezyonal veya sistemik (subkütan) şekilde uygulanabilir. İntralezyonel olarak özellikle lokal persiste lezyonlarda fayda sağlar. Tek başına veya diğer lokal ve sistemik tedavilerle kombine olarak uygulanabilir. Sistemik olarak ise anti-retroviral tedavi dahil diğer tedavi seçenekleriyle kombine edilebilmesi, tolere edilebilecek düşük dozlarda da etkili olması ve kemoterapi ajanları ile benzer sonuçlar vermesi nedeniyle tercih sebebi olabilir.⁸ Ancak KS'nin sistemik tedavilerinin hepsinde olduğu gibi interferon tedavisinde de amaç kür değil, hastalık kontrolünü sağlayıp hastanın hayat kalitesini artırmaktır.^{7,8}

Genel Tedavi Prensipleri

İnterferon tedavisinin dozu, tedavi şeması ve tedavi süresi konusunda bir uzlaşma yoktur. IFN- α -2a ve IFN- α -2b Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından HIV ilişkili KS tedavisinde 1988 yılından itibaren onaylıdır. İki form interferon arasında yalnızca 1 aminoasit fark vardır ve etkinliklerinde de belirgin farklılık olmadığı düşünülmektedir.⁹ IFN- α -2a ve 2b intralezyonel ve subkütan olarak uygulanabilir. Doz hastalık şiddetine ve hastanın toleransına göre ayarlanabilir. Çalışmalarda farklı doz ve tedavi şemaları denenmiş ve belirgin bir şema için fark saptanmamıştır. Haftada 5 kez 3 MIU SC başlanıp devamında 2-6 MIU haftada 3-6 defa olarak devam edilebilir, bu şekilde cevap oranı %71-100 olarak belirlenmiştir.⁷ Haftada 3 kez 3-5 MIU sık kullanım şekillerindedir.¹⁰

Geçmiş dönemde sıkça kullandığımız klasik formlara (IFN- α -2a ve IFN- α -2b) üretim olmadığı için mevcut şartlarda erişim mümkün değildir. Bu formlar yerine tercih edilebilecek form ise peg-interferondur. Peg, poli etilen glikol'ün kısaltmasıdır ve pegilasyon işlemi küçük moleküllerin terapötik etkinliğini artırmak için uygulanır. Bu sayede pegile olmuş moleküllerin yarı ömrü ve potansi artar, toksisitesi azalır. Peg-interferon bu nedenle haftada tek doz 135 veya 180 mcg, subkütan uygulanır. Uygulama sıklığının ve toksisitenin klasik formlara göre azlığı sayesinde hasta uyumu daha iyidir. Peg-interferon hepatit B ve hepatit C tedavisinde tek başına veya antiviral ajanlarla kombine olarak uzun zamandır güvenle kullanılmaktadır.¹¹⁻¹³ Literatüre göre yan etkiler açısından klasik formlar ve peg-interferon arasında fark yoktur.¹⁴ KS'de peg-interferonun klasik interferon formlarıyla karşılaştırmalı çalışması mevcut değildir ancak etkinliklerinin benzer olduğu düşünülmektedir.

İnterferon tedavisinde cevap geç görülür ancak yanıt süresi nispeten uzundur.¹⁵ Tedavide amaç kür değildir. Nüks görülebilir. Ancak interferon tedavisi sonrası nüksler daha düşük doz ve süre interferon ile kontrol edilebilir.¹⁶ Dolayısıyla, interferon aralıklı tedavi için uygun bir ajandır. Proliferasyon ve anjiyogenez üzerine etkili olduğu için hastalık aktif olduğunda daha etkilidir. Yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve önceki tedaviler ise tedavi sonucunu etkilememektedir.¹⁶ HIV pozitif hastalardaki etkinliği CD 4+ sayısına göre değişir.¹⁷⁻¹⁹ CD 4+ sayısı yüksek, fırsatçı enfeksiyon yükü olmayan, B semptomları olmayan ve düşük evre hastalığı olan HIV pozitif hastalarda başarı oranı artar.²⁰

İnterferon immünojenitede etkili olduğu için diğer tedavilere cevabı da etkileyen bir ajandır. Kemoterapi ajanları, radyoterapi ve anti-retroviral tedaviyle kombine kullanımına yönelik çalışmalar mevcuttur.^{10,17-20} HIV pozitif hastalarda özellikle zidovidin ile kombinasyonda başarı oranı CD 4+

sayısı düşük olan hastalarda bile artar ancak nötropeni ve anemi konusunda dikkatli olunmalıdır.^{19,20} Kemoterapi ajanları ile kombinasyonda ise başarı oranlarında istenilen artış olmamakla birlikte toksisitede ciddi bir artış olabilir.^{18,20-22} KS'de etkili bir diğer tedavi yöntemi olan radyoterapiyle kombinasyonda interferonun hücreleri radyoterapiye daha duyarlı hale getirdiği saptanmıştır ancak bu kombinasyonda da artmış toksisite mevcuttur.²³

Yan Etki ve Güvenilirlik

İnterferonun yan etkileri doza bağımlı ve geri dönüşümlüdür. Doz ayarlanarak veya uygulama sıklığı değiştirilerek çoğunlukla kontrol altına alınabilirler. Haftada 3 kez 5 MIU'dan fazla dozlarda verildiğinde yan etkiler artar. İnterferon tedavisi yan etkiler sebebiyle hasta uyumunda zorlanılan bir tedavidir. Ancak aslında KS'de hem düşük dozlarda etki sağlanabilmesi hem de yan etkilerin çoğunlukla geri dönüşümlü olması sebebiyle yan etki kontrolü klinisyen için zorlayıcı olmaz.

Sık görülen yan etkiler aşağıdaki gibidir:²⁴⁻²⁷

- Grip benzeri şikayetler: Ateş, titreme, yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı vb. En sık görülen akut yan etkidir. Uygulamadan kısa süre sonra görülür ve genellikle birkaç saat sürer. Düşük dozlarda semptomlar daha hafiftir. Hastalara interferon tedavisi uygulanmadan önce ve sonra parasetamol veya non-steroid anti inflamatuvar ajanlar önerilerek ve uygulama gece yapılarak semptomların şiddeti azaltılabilir. Tedavi ilerledikçe uygulamalar sonrası grip benzeri semptomlar daha az görülür ancak doz artışıyla yeniden şiddetlenebilir.^{26,27}
- Kilo kaybı.
- Gastrointestinal yan etkiler: Mide bulantısı, ishal, karın ağrısı, tad değişikliği, iştah kaybı vb.
- Kemik iliği süpresyonu (anemi, lökpeni, trombositopeni): Doza bağımlıdır. Görülmesi durumunda tedaviye ara verildiğinde veya doz ayarlaması yapıldığında çoğunlukla düzelir. Genellikle anemi veya trombositopeni tedavi süresince yavaş yavaş derinleşir.²⁶ Peg-interferonda klasik formlara göre daha sık lökopeni gözlemlenebilir.¹⁴
- Hepatotoksosite: Karaciğer enzimlerinde artış daha çok tedavinin ilk haftasında görülür, genellikle geçicidir ve tedavinin durdurulmasına neden olmaz. Kombine tedavilerde daha dikkatle takip edilmelidir.
- Renal toksisite: En sık proteinüri görülür, çoğunlukla asemptomatiktir.²⁵
- Psikiyatrik yan etkiler: Dikkatle takip edilmesi gereken yan etkilerdir. Depresyon, anksiyete, psikoz, intihar eğilimi, uyku bozukluğu ile konsantrasyon, dikkat ve hafıza gücünü gibi kognitif bozukluklar görülebilir.^{25,26,28,29}
- Nörolojik yan etkiler: Nadirdir. Nöropati, iştah kaybı, tinnitus, parestezi vb.^{26,27}
- Kardiyovasküler yan etkiler: Nadir ama ciddidir. Dilate kardiyomyopati, aritmi, iskemik kalp hastalıkları, hipotansiyon vb.^{26,30}
- Dermatolojik yan etkiler: Uygulama yerlerinde kutane ülserler veya lokal eritem, alopesi, kuruluk, kaşıntı, eritema multiforme vb. Ayrıca interferon atopik dermatit, psoriasis gibi bazı hastalıkların alevlenmesine de neden olabilir.^{26,31}

- Serum lipit düzeylerinde artış: Trigliserid düzeylerinde artış sıklığıdır.²⁵
 - Enfeksiyonlara duyarlılıkta artış.
 - Otoimmün yan etkiler: Otoantikör oluşumu, diyabet, tiroid bozuklukları, artrit, vaskülit, otoimmün trombositopeni vb.^{25,26}
 - Tiroid disfonksiyonu (hipotiroidi veya hipertiroidi): Otoimmün veya direk toksik etki ile olabilir.³² Özellikle kadın hastalarda tedavinin ilk yılında daha sık görüldüğü için tiroid fonksiyonları daha yakından takip edilmelidir.²⁷ Tedavi kesilince bu yan etki de çoğunlukla düzelir.
- Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri başta olmak üzere temel biyokimya tetkiklerine bakılmalı ve bu tetkikler tedavi süresince tekrarlanmalıdır.
- İnterferon tedavisi ciddi kalp hastalığı, ciddi renal yetmezlik, dekompanse siroz, ciddi tiroid fonksiyon bozuklukları, ciddi lökopeni, trombositopeni, anemi ve ciddi depresyon durumlarında rölatif kontraendikedir.²⁵ Gebelik ve laktasyonda da kullanımı tercih edilmez.

Kaynaklar

1. Pitha PM. Introduction: interferon's connection to cancer. *Semin Cancer Biol.* 2000;10:69-72.
2. Stanton GJ, Weigent DA, Fleischmann WR Jr, Dianzani F, Baron S. Interferon review. *Invest Radiol.* 1987;22:259-73.
3. Broussard G, Damania B. KSHV: Immune Modulation and Immunotherapy. *Front Immunol.* 2020;10:3084.
4. Bracarda S, Eggermont AM, Samuelsson J. Redefining the role of interferon in the treatment of malignant diseases. *Eur J Cancer.* 2010;46:284-97.
5. Sanlorenzo M, Vujic I, Carnevale-Schianca F, et al. Role of interferon in melanoma: old hopes and new perspectives. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17:475-83.
6. Decatris M, Santhanam S, O'Byrne K. Potential of interferon-alpha in solid tumours: part 1. *BioDrugs.* 2002;16:261-81.
7. Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, et al. Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *Eur J Cancer.* 2019;114:117-27.
8. Benajiba L, Lambert J, La Selva R, et al. Systemic Treatment Initiation in Classical and Endemic Kaposi's Sarcoma: Risk Factors and Global Multi-State Modelling in a Monocentric Cohort Study. *Cancers (Basel).* 2021;13:2519.
9. Qureshi YA, Karp CL, Dubovy SR. Intralesional interferon alpha-2b therapy for adnexal Kaposi sarcoma. *Cornea.* 2009;28:941-3.
10. Güneş B, Mert Ö, Onsun N. Demographic characteristics, treatment, and outcome of patients with Kaposi sarcoma: Ten-year follow-up results of a single center. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21:2559-65.
11. Lai L, Hui CK, Leung N, Lau GK. Pegylated interferon alpha-2a (40 kDa) in the treatment of chronic hepatitis B. *Int J Nanomedicine.* 2006;1:255-62.
12. Shepherd J, Jones J, Hartwell D, Davidson P, Price A, Waugh N. Interferon alpha (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007;11:1-205, iii.
13. Wan MB, Weng XH. Expert recommendations on the application of interferon for chronic hepatitis B. *J Dig Dis.* 2013;14:626-37.
14. Halász T, Farkas A, Tolvaj G, Horváth G. Pegylált interferonkezelés mellékhatása krónikus C-hepatitisben: agranulocytosis [Side effect of pegylated-interferon treatment in chronic C hepatitis: agranulocytosis]. *Orv Hetil.* 2006;147:321-4.
15. Vanni T, Sprinz E, Machado MW, Santana Rde C, Fonseca BA, Schwartzmann G. Systemic treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma: current status and perspectives. *Cancer Treat Rev.* 2006;32:445-55.
16. Tur E, Brenner S. Classic Kaposi's sarcoma: low-dose interferon alfa treatment. *Dermatology.* 1998;197:37-42.
17. Krown SE, Gold JW, Niedzwiecki D, et al. Interferon-alpha with zidovudine: safety, tolerance, and clinical and virologic effects in patients with Kaposi sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med.* 1990;112:812-21.
18. Evans LM, Itri LM, Campion M, et al. Interferon-alpha 2a in the treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma. *J Immunother (1991).* 1991;10:39-50.
19. Krown SE, Li P, Von Roenn JH, Paredes J, Huang J, Testa MA. Efficacy of low-dose interferon with antiretroviral therapy in Kaposi's sarcoma: a randomized phase II AIDS clinical trials group study. *J Interferon Cytokine Res.* 2002;22:295-303.
20. Santhanam S, Decatris M, O'Byrne K. Potential of interferon-alpha in solid tumours: part 2. *BioDrugs.* 2002;16:349-72.

21. Shepherd FA, Evans WK, Garvey B, et al. Combination chemotherapy and alphainterferon in the treatment of Kaposi's sarcoma associated with acquired immunodeficiency syndrome. *CMAJ*. 1988;139:635-9.
22. Krigel RL, Slywotzky CM, Lonberg M, et al. Treatment of epidemic Kaposi's sarcoma with a combination of interferon-alpha 2b and etoposide. *J Biol Response Mod*. 1988;7:359-64.
23. Goedegebuure RSA, Vonk C, Kooij LP, Derks S, Thijssen VLJL. Combining Radiation Therapy With Interferons: Back to the Future. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;108:56-69.
24. Berk L, van Gool AR, Bannink M, Kruit WH. Bijwerkingen van interferon alfa [Side effects of interferon alfa]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1999;143:1461-4.
25. Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26(Suppl 1):112S-21S.
26. Sleijfer S, Bannink M, Van Gool AR, Kruit WH, Stoter G. Side effects of interferon-alpha therapy. *Pharm World Sci*. 2005;27:423-31.
27. Forsyth CJ, Chan WH, Grigg AP, et al. Recommendations for the use of pegylated interferon- α in the treatment of classical myeloproliferative neoplasms. *Intern Med J*. 2019;49:948-54.
28. Patten SB. Psychiatric side effects of interferon treatment. *Curr Drug Saf*. 2006;1:143-50.
29. Van Gool AR, Kruit WH, Engels FK, Stoter G, Bannink M, Eggermont AM. Neuropsychiatric side effects of interferon-alpha therapy. *Pharm World Sci*. 2003;25:11-20.
30. Sonnenblick M, Rosin A. Cardiotoxicity of interferon. A review of 44 cases. *Chest*. 1991;99:557-61.
31. Descamps V. Manifestations cutanées au cours des traitements par interféron [Cutaneous side effects of alpha interferon]. *Presse Med*. 2005;34:1668-72.
32. Monzani F, Caraccio N, Dardano A, Ferrannini E. Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. *Clin Exp Med*. 2004;3:199-210.

BÖLÜM 10.3

Antiretroviral Tedavi

Hazel Öztürk Belik¹, E. Halis Akalın²¹Bursa Orhangazi Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bursa²Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

ÖZ

Tanımlandığı yıllarda sınırlı bir bölgeyi ve popülasyonu ilgilendiren HIV enfeksiyonu şu anda tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. UNAIDS verilerine göre 2021 yılı itibarıyla dünya genelinde 38,4 milyon HIV ile enfekte olgu bulunmaktadır, yılda 1,5 milyon yeni olgu ve AIDS ilişkili hastalık nedeniyle 650 bin ölüm kaydedilmiştir. HIV enfeksiyonunun tedavisi için 1996'dan beri kullanılan güçlü kombinasyon tedavileri sayesinde HIV ile ilişkili morbidite ve mortalite azalmıştır. HIV enfeksiyonu kontrol edilebilir kronik bir hastalığa dönüşmüş, beklenen yaşam süresi HIV ile enfekte olmayan bireylere yaklaşmıştır. Antiretroviral tedavi (ART) aynı zamanda viral yükü baskılayarak HIV'nin bulaşmasını da önlemektedir. CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız olarak mümkün olan en kısa süre içinde ART başlanması mutlaka önerilmektedir. ART rejimi içindeki ilaçların tercihinde ilaç gruplarının etkililik, direnç bariyeri, istenmeyen etkileri ve kullanım kolaylığı değerlendirilmelidir. HIV tedavisinin başarısı büyük oranda hastanın tedaviye bağlılığı ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: Antiretroviral tedavi, HIV/AIDS

ABSTRACT

HIV infection, which concerned a limited region and population at the time of its definition, is now common all over the world. According to UNAIDS data, as of 2021, there are 38.4 million HIV-infected cases worldwide, 1.5 million new cases and 650 thousand deaths due to AIDS-related diseases per year. HIV-related morbidity and mortality have been reduced by potent combination therapies used since 1996 for the treatment of HIV infection. HIV infection has turned into a controllable chronic disease, and life expectancy has approached those of non-HIV-infected individuals. Antiretroviral therapy (ART) also prevents the transmission of HIV by suppressing the viral load effectively. It is strongly recommended to start ART as soon as possible, regardless of the CD4+ T lymphocyte count. The efficacy, resistance barrier, side effects, and ease of use of the drug groups should be evaluated in the choice of drugs in the ART regimen. The success of HIV treatment is largely related to the patient's adherence to treatment.

Keywords: Antiretroviral therapy, HIV/AIDS

Giriş

İlk kez 1980-1982 yılları arasında önceden sağlıklı erkek ile seks yapan erkeklerde *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi ve Kaposi sarkomlu olgular tespit edilmiştir.^{1,2} Bu olguların tedavilere iyi cevap vermemesi, ölümlerle sonuçlanması ve bağışıklık sisteminde bir yetmezlik olması nedeniyle bu hastalığa edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) adı verilmiştir.³ Bu hastalığa neden olan virüs 1983 yılında izole edilmiş, ardından insan immün yetmezlik virüsü (HIV) olarak adlandırılmıştır.⁴⁻⁶ HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere nükleotid dizilimleri benzer olan 2 farklı virüs tanımlanmış olup, alt grup ve tipleri de bulunmaktadır.⁷⁻⁹ 1996 yılında kullanılmaya başlanan kombinasyon tedavisi [*highly active antiretroviral therapy* (HAART)] ile HIV hastalığı ölümcül bir hastalık olmaktan çıkmış, sürekli ilaç kullanımı gerektiren kronik bir hastalığa dönüşmüştür.¹⁰ Son yıllarda günde tek tablet kullanımı sağlayan kombinasyon ilaçlar sayesinde tedavi sadeleştirilmiş, yan etkiler azalmış, kullanım kolaylığı artmıştır.^{11,12}

Başlangıçta sınırlı bir popülasyonu etkileyen hastalık bugün dünyada her bölgeyi etkiler hale gelmiştir. UNAIDS (the joint united nations programme on HIV/AIDS) verilerine göre 2021 yılı itibarıyla dünya genelinde 38,4 milyon HIV ile enfekte olgu bulunmaktadır, yılda 1,5 milyon yeni olgu ve AIDS ilişkili hastalık nedeniyle 650 bin ölüm kaydedilmiştir. 2021 sonunda tüm dünyada HIV ile yaşayanların %85'inin HIV durumunu bildiği, bunların %88'inin ART aldığı, bunların da %92'sinin viral yüklerinin baskılanmış olduğu saptanmıştır. UNAIDS tarafından, 2030 yılına kadar 95-95-95 hedefleri aşağıdaki gibidir:

1. HIV ile yaşayanlarının %95'inin durumunu bilmeleri,
2. HIV ile yaşadığını bilenlerin %95'inin tedavi alması,
3. Tedavi alanların %95'inin viral yükünün baskılanmış olmasıdır.^{13,14}

HIV enfeksiyonu tüm dünyada bu kadar yaygınken, klinisyenler tüm hastalarında HIV enfeksiyonu olasılığını dikkatli bir şekilde değerlendirmelidir. Sadece fırsatçı enfeksiyonu veya HIV ile ilişkili kanseri olan olgularda değil, ağır hastalık, diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar, riskli teması olan olgularda da tarama yapılmalıdır. Ayrıca rutin tarama programları ile enfekte kişilerin saptanması, sekonder yayılımın önlenmesi, seronegatif kişilere danışmanlık hizmeti verilmesi de hedeflenmelidir.¹⁵

Tanı Konduktan Sonra Yapılacak İşlemler

İlk görüşme için sakın bir ortamda yeterli zaman ayrılması gerekir. Damgalanma ve ayrımcılık riski konusunda hasta bilgilendirilir. Yasal veya cinsel eşin de bilgilendirilmesi (mutlaka HIV ile yaşayan eş tarafından bilgilendirme yapılmalıdır), varsa çocuklarla birlikte incelenmesi önerilir. Bulaşma ve korunma yolları anlatılır. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve HIV süperenfeksiyonu olasılığı anlatılır. Hastalığın evresi, seyri, ilk testler, düzenli takip ve tedavi gereği hakkında bilgi verilir.¹⁵⁻¹⁷

Öykü

Standart bir anamneze ek olarak olası bulaş yolu ve zamanı saptanmaya çalışılır. Cinsel kimliği ve riskli cinsel aktivite düzeyi belirlenir. Anti-HIV testinin ne amaçla yapıldığı, daha önce test yaptırdığı sorgulanır. HIV ile ilişkili hastalık belirtileri, akut retroviral sendrom düşündürülen semptom ve bulgular sorgulanır. Geçirilen hastalıklar ve enfeksiyonlar, yandaş hastalıklar, ailede hastalık öyküsü, aşılama öyküsü alınır. Sigara, alkol, uyuşturucu gibi alışkanlıkların sorgulanması ile birlikte depresyon,

anksiyete, stres bozukluğu, intihar girişimi öyküsü olup olmadığı öğrenilmelidir. Kadın hastada gebelik ve çocuk durumu saptanır; çocuk yapma planı varsa kaydedilir.¹⁶

Fizik Muayene

Hastanın yakınması olmasa da sistemik muayene yapılır. Genel durum, vital fonksiyonlar, boy, kilo ve bel çevresi kaydedilir, vücut kitle indeksi hesaplanır. Özellikle deri ve mukozadaki lezyonların, periferik lenf bezlerinin muayenesi dikkatle yapılır. Kadınlarda jinekolojik servikal muayene istenir. Kardiyovasküler hastalık riski ve kırık riski gerekli hastalarda hesaplanır. CD4+ T lenfositlerinin sayısı biliniyorsa immünolojik evreye göre beklenen fırsatçı enfeksiyonlara dikkat edilir.^{16,17}

Laboratuvar Değerlendirmesi

HIV enfeksiyonu olan kişide virüsün özelliklerini, hastanın bağışıklık ve organ fonksiyonlarının durumunu belirlemek amacıyla tam kan sayımı, biyokimyasal testler, CD4+ ve CD8+ T lenfosit sayısı ve yüzdesi, HIV RNA düzeyi, HIV direnç testleri, viral ko-reseptör analizi ve HLA-B*5701 allel araştırması yapılmalıdır. Bu testlerin yapılma zamanı ve sıklığı **Tablo 1**'de gösterilmiştir.^{16,17}

Tablo 1. HIV enfeksiyonu tanısı alan hastalarda ilk klinik ziyaretinde ve tedavi başlanmadan önce yapılacak laboratuvar testleri ve zamanlaması (HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı ve Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi'nden alınmıştır)^{16,17}

	İlk tanı	ART başlangıcında veya değişikliğinde	Her 3-6 ay	Her 6 ay	Her yıl	Kronik endikasyon
CD4+ T lenfosit sayısı, yüzdesi ve CD4+/CD8+ T lenfosit oranı	+	+	+			+
HIV RNA	+	+	+			+
Direnç testleri	+	+				Viral başarısızlık ve süperenfeksiyon durumunda +
HLA-B*5701		Tedavide abakavir verilmesi düşünülüyorsa +				
Viral tropizm		Tedavide CCR5 antagonisti verilmesi düşünülüyorsa +				
Hemogram	+	+				+
AST, ALT	+	+	+			
Glikoz, BUN, kreatinin, Na, K, Cl, P*	+	+				
HbA1c	+	+	Son ölçümde anormal değer varsa +		Son ölçüm normale +	+
Tam idrar tetkiki	+	+		TDF veya TAF tedavisinde +	+	+

Tablo 1. Devamı

	İlk tanı	ART başlangıcında veya değişikliğinde	Her 3-6 ay	Her 6 ay	Her yıl	Kronik endikasyon
Trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL	+	+		Son ölçümde anormal değer varsa +	Son ölçüm normale +	+
Gebelik testi		Doğurganlık yaşındaki kadınlar +				

*Fosfor düzeyi kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda takip edilmelidir. HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, AIDS: Edinsel immün yetmezlik sendromu

HIV'in RNA virüsü olması ve revers transkriptaz aktivitesi nedeniyle mutasyon hızı oldukça yüksektir. Spontan mutasyonlar aynı konakta çok sayıda viral varyantların (*quasispecies*) oluşumuna neden olmaktadır. Antiretroviral ilaçların bulunmadığı ortamda replikasyon kapasitesi yüksek varyantlar baskın hale gelmektedir. Antiretroviral ilaçların varlığında ise ilaç direncine neden olan mutasyonları taşıyan virüsler baskın hale gelerek tedavi başarısızlıklarına yol açar. Ayrıca süperenfeksiyonlar ve rekombinasyonlar aracılığı ile de virüs direnç kazanabilmektedir. Direnç gelişiminde virüs ve konağın genetik özellikleri, kullanılan antiretrovirallerin farmakolojik özellikleri, tedavi uyumu gibi çeşitli faktörler etkili olabilmektedir. Bu nedenle direnç testi önem kazanmaktadır. Tanı anında ve tedaviye başlama sürecinde revers transkriptaz ve proteaz inhibitörü direnci araştırılmalı, tedavi başarısızlığı ve suboptimal baskılanma durumunda ise integraz inhibitörü direnci analize eklenmelidir. Ayrıca yerel integraz direncinin %3 ve üzerinde olduğu durumlarda integraz bölgesi direnç tayini tedavi öncesi yapılmalıdır. Akut enfeksiyon veya gebelik gibi özel durumlarda sonuç beklenmeden tedaviye başlanmalıdır. Virolojik başarısızlık durumunda direnç testi ART alırken ya da tedaviyi kestikten sonraki 4 hafta içinde yapılmalıdır.¹⁷

HIV ile yaşayan bireylerde eşlik eden diğer hastalıkların tayini açısından **Tablo 2** ve **3**'te belirtilen tarama testlerinin yapılması önerilir. Tarama testlerinde elde edilen sonuçlara göre, gerekli görüldüğü takdirde aşılama gerekmektedir.^{16,17}

Tablo 2. HIV ile yaşayan bireylerde eşlik eden diğer enfeksiyonlar için tarama önerileri (HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı'ndan alınmıştır)¹⁶

Hastalık	Tanı testleri	Öneriler
Tüberküloz	Akciğer grafisi	Her hastada yapılmalıdır.
	Tüberkülin deri testi (TDT)	CD4+ T lenfosit sayısı >200 hücre/mm ³ olan kişilerde endürasyon ≥5 mm ise pozitif kabul edilir. CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm ³ ve tüberkülin deri testi negatif olanlarda CD4+ T lenfosit sayısı >200 hücre/mm ³ olunca test tekrarlanmalıdır.
	İnterferon gama salınım testi (IGRA)	Tarama testi olarak kullanımı önerilir. Hem TDT hem de IGRA yapılacaksa önce IGRA yapılmalıdır.
Hepatit A	Anti-HAV IgG	Negatif ise aşı önerilir.
Hepatit B	HBsAg Anti-HBs Anti-HBc IgG	Tüm testler negatifse aşı önerilir. Sadece anti-HBc IgG pozitifse HBV DNA bakılmalıdır. HBV DNA negatifse aşılama programına alınmalıdır. HBsAg ve anti-HBc IgG pozitif kişilerde delta antikoru araştırılmalıdır.
Hepatit C	Anti-HCV	Pozitif ise HCV RNA bakılmalıdır.

Tablo 2. Devamı

Hastalık	Tanı testleri	Öneriler
Sifiliz	Non-treponemal testler (VDRL/RPR)	Aktif hastalık tespiti ve tedaviye yanıtın takibi için bakılır. Testleri pozitif olup, nörolojik bulgular, işitme bozukluğu, kişilik değişikliği, oküler belirti ve bulguları olan kişilere gerekli görüldüğü takdirde nörosifiliz açısından BOS incelemesi yapılmalıdır. Tedavi tamamlandıktan 6-12 ay sonra VDRL/ RPR titrelerinin dört kat azalması beklenir.
	Treponemal testler (ELISA/TPHA)	Non-treponemal testlerde elde edilen pozitifliğin doğrulanması için bakılır. Aktif hastalığı göstermez ve bir kez pozitifleştiyse yaşam boyu pozitif kalır. Tarama testlerinde sonuç negatif ise periyodik tarama yıllık yapılabilir; ancak riskli davranış halinde (çok sayıda partner, korunmasız cinsel ilişki, uyuşturucu kullanımı) veya bu davranışları sergileyen bir partneri olanlarda ise 3-6 ayda bir önerilir.
Toksoplazmoz	Anti-toksoplazma IgG	
Suçiçeği	Anti-VZV IgG	Negatif ise aşı önerilir.
CMV	Anti-CMV IgG	

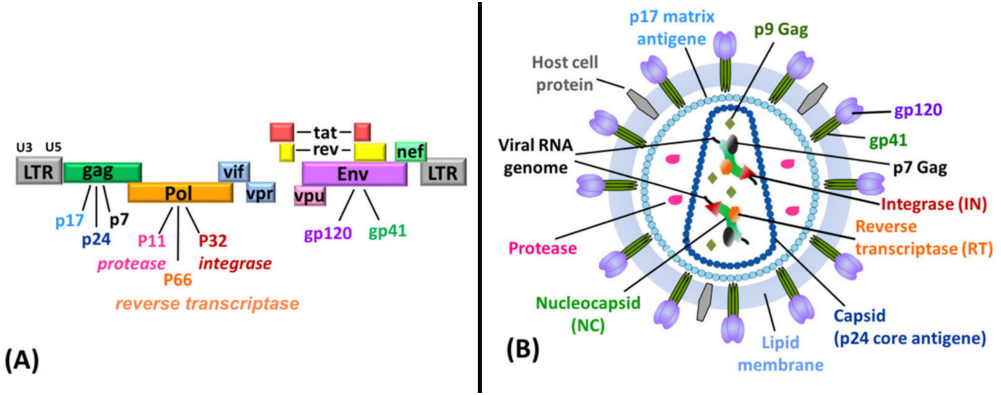
Tablo 3. HIV ile yaşayan bireylerde cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) için tarama önerileri (HIV/ AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı'ndan alınmıştır)¹⁶

Hastalık	Tanı testleri	Öneriler
HPV	Deri lezyonlarının varlığı dışında sitolojik inceleme	HIV pozitif tüm kadınlarda servikal PAP sürüntü testi, anal seks yapan tüm HIV pozitif bireylere de anal HPV taraması ve sitolojik inceleme önerilir. Kuşku sitolojik bulgular saptanması halinde anoskopi önerilir.
Klamidya	Nükleik asit amplifikasyon testleri	Kadınlarda vulvovajinal, erkeklerle seks yapan erkeklerde rektal sürüntü örnekleri, heteroseksüel erkeklerde ise idrar incelemeye alınmalıdır.
Gonore	Nükleik asit amplifikasyon testleri	Klinik şüphe halinde faringeal, vulvovajinal, erkeklerle seks yapan erkeklerde rektal sürüntü örnekleri ve idrar incelemeye alınmalıdır.
	Bakteri kültürü	Kadın ve erkek hastada genital akıntı varsa bakteri kültürü yapılabilir.
Genital herpes	Nükleik asit amplifikasyon testleri	Ülserlerin ve veziküler lezyonların tabanından alınan sürüntü örnekleri incelemeye alınır.

*Cinsel aktivite gösteren tüm bireyler, HIV tanısı sırasında ve her görüşmede CYBE açısından sorgulanmalıdır. Ayrıca bu bireylerin eşlerinde de CYBE'lerin araştırılması önerilmektedir.

HIV: Yapısı ve Replikasyonu

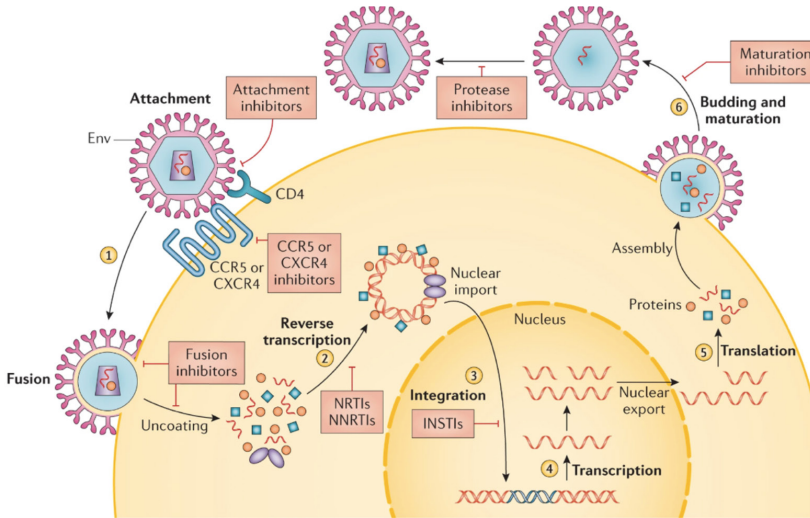
HIV, Retroviridae ailesinden zarflı bir Lentivirüstür. Tek iplikli RNA'ya sahiptir, genomu 10 kb uzunluğundadır. Genom yapısında *gag*, *pol* ve *env* genlerinin yanı sıra altı adet düzenleyici gen ve aksesuar olarak adlandırılan düzenleyici genler bulunmaktadır. Genomdaki "*pol*" geni revers transkriptaz, integras ve proteazı; "*env*" geni ise gp120 ve gp41 gibi iki zarf glikoproteinini kodlar. gp120 HIV'nin hücre yüzeyindeki reseptörlere (CD4 reseptörü ve bir kemokin reseptörü) tutunması ve birleşmesinde görev alırken, gp41 ise virüsün hücre içine girişinde membranlar arası füzyonda rol oynamaktadır. "*gag*" geni ise kor proteinlerini (p24 antijeni) kodlamaktadır.¹⁷ HIV genom ve viryon yapısı **Şekil 1**'de gösterilmiştir.



Şekil 1. A) HIV genomu, B) HIV viryon yapısı (kaynak 18'den alınmıştır)¹⁸

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

HIV zarf glikoproteinleri, hedef hücredeki CD4 reseptörlerine ve CCR5 ya da CXCR4 koreseptörlerine bağlanarak hücreye girer (Adım 1). Füzyon ve kapsidin açılmasından sonra viral RNA revers transkripsiyona uğrar (Adım 2). Oluşan kompleks çekirdeğe aktarılır ve viral DNA konak genomuna integre olur (Adım 3). Konak enzimleri aracılığı ile HIV DNA'dan viral mRNA'lar oluşur (Adım 4). Bu mRNA'lar sitoplazmada translasyona uğrar (Adım 5). Viral proteinler birleşerek olgun viryonlar oluşur ve konak hücreden tomurcuklanma ile ayrılır (Adım 6). HIV'in konak hücre içindeki replikasyonu Şekil 2'de gösterilmiştir. HIV'in yaşam döngüsündeki her adım antiretroviral ilaçlar için potansiyel bir hedeftir.¹⁹



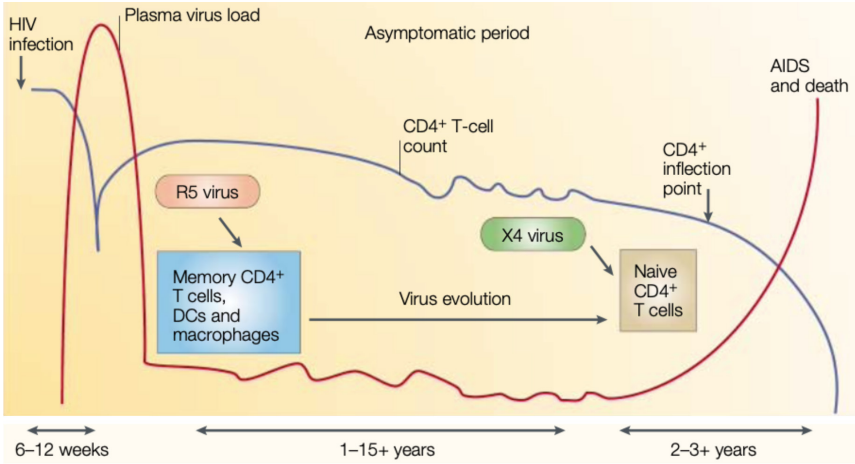
Şekil 2. HIV'in konak hücre içinde replikasyonu (kaynak 19'dan alınmıştır)¹⁹

Patogenez ve Klinik Evreler

Virüs alındıktan sonra deri ve mukozadaki doku makrofajları ve dendritik hücrelerde çoğalmaya başlar. Kırk sekiz-yetmiş iki saat içinde lenf nodlarına ulaşır, 3-5 gün sonra kan dolaşımına geçer. Akut enfeksiyonda virüs hızla çoğalır ve CD4+ T lenfositlerine saldırır. Çoğu olguda vireminin tepe noktasının 1 milyon kopya/mL olduğu saptanmıştır. Viral replikasyonun konak immün sistemi tarafından kontrol altına alınmasıyla vireminin hızı azalır; virüsün, ulaşılan tepe noktasının ve genetik faktörlerin etkisiyle viral sabitleme düzeyi belirlenir. Bu değer, HIV enfeksiyonunun seyirinin kestirilmesini sağlayan kritik göstergelerden biridir.^{16,17}

Etken vücuda alındıktan sonraki ilk 1-6 hafta içerisinde akut retroviral sendrom olarak adlandırılan non-spesifik klinik bulgular gelişir. Ateş, lenfadenopati, farenjit, deri döküntüleri, kas eklem ağrısı, baş ağrısı, ishal, bulantı, kusma, hepatosplenomegali görülebilir.¹⁷ Virüsün alınmasından serokonversiyon gelişmesine kadar geçen süre erken dönem HIV enfeksiyonu, primer dönem olarak adlandırılır. Akut dönem belirti ve bulguları 2-4 hafta içerisinde kendiliğinden kaybolur. Bu dönemden sonra persistan, asemptomatik, latent ya da inaktif dönem olarak da bilinen kronik HIV enfeksiyonu dönemi başlar. Virüsün replikasyon hızı ve CD4+ T lenfosit hücrelerinin kaybı azalmıştır. ART ile virolojik baskılanmanın sağlandığı olgularda bulaştırıcılık ve hastalık ilerleme riski de oldukça azalır.^{16,17}

Tedavi edilmeyen HIV olgularının çoğunluğunda virüsün alınmasından ortalama 8-10 yıl sonra AIDS gelişir. AIDS, CD4+ T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması ve viral yükün artışı ile karakterizedir. Fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV ile ilişkili maligniteler görülür (Şekil 3).¹⁶



Şekil 3. HIV enfeksiyonu klinik evreleri (kaynak 20'den alınmıştır)²⁰

HIV enfeksiyonunda tedavi iki bölümde ele alınır. Birincisi HIV'ye yönelik ART, ikincisi ise fırsatçı enfeksiyonların tedavisidir.

Antiretroviral İlaçlar

Aseptomatik veya semptomatik, HIV ile enfekte tüm kişilere ART olabildiğince erken başlanmalıdır. Bu sayede, etkin viral baskılanma, immün işlevlerde düzelme, yaşam kalitesinde iyileşme olur. HIV enfeksiyonu ile ilişkili olan ve olmayan komplikasyonların gelişme riski azalır, beklenen yaşam süresi uzar ve toplumda HIV enfeksiyonunun yayılımı azalır.¹⁷ Antiretroviral ilaç grupları ve etki mekanizmaları

Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Antiretroviral ilaçlar ve etki mekanizmaları (kaynak 21'den alınmıştır) ²¹		
İlaç grubu	Etki mekanizmaları	Jenerik adı
Nükleoz(t)id Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI)	-Deoksiribonükleotid (dNTP) analogu -Revers transkriptaza bağlanarak enzimi inhibe eder, yeni dNTP bağlanmasını engeller. -Sık görülen direnç mutasyonları: M184V/I ve K65R	Abakavir (ABC)
		Emtrisitabin (FTC)
		Lamivudin (3TC)
		Tenofovir disoproksil fumarat (TDF)
		Tenofovir alafenamid (TAF)
		Zidovudin (ZDV)
Non-Nükleoz(t)id Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI)	-Revers transkriptaz enzimine aynı allosterik bölgede bağlanır ve enzimin dNTP'lere bağlanma yeteneğini azaltır. -Sık görülen direnç mutasyonları: K103N/S	Doravirin (DOR)
		Efavirenz (EFV)
		Etravirin (ETR)
		Nevirapin (NVP)
		Rilpivirin (RPV)
Proteaz inhibitörleri (PI)	-Proteaz enzimine bağlanır ve enfekte hücredeki gag-pol polipeptidlerinin ayrılmasını önleyerek viral partiküllerin matürasyonunu engeller.	Atazanavir (ATV)
		Darunavir (DRV)
		Fosamprevir (FPV)
		Ritonavir (RTV)
		Tipranavir (TPV)
		Sakinavir (SQV)
		Lopinavir (LPV)
İntegraz inhibitörleri (INSTI)	-Viral DNA'nın (provirüs) hücrenin DNA'sına girişini engeller.	Kabotegravir (CAB) (Uzun etkili)
		Dolutegravir (DTG)
		Raltegravir (RAL)
		Elvitegravir (EVG)
		Biktegravir (BIC)
Tutunma inhibitörleri	-gp120'ye bağlanarak HIV'in hücrelere girişini engeller.	Fostemsavir (FTR)
Tutunma sonrası inhibitörleri	-CD4 domain Z'ye bağlanarak immün fonksiyonları bozmadan HIV'in hücrelere girişini engeller.	İbalizumab (IBA)

Tablo 4. Devamı

İlaç grubu	Etki mekanizmaları	Jenerik adı
Füzyon inhibitörleri	-gp41'e bağlanır, viral ve CD4+ hücre membran füzyonunu inhibe eder.	Enfuvirtid (T-20)
CCR-5 antagonistleri	-CCR5 ko-reseptörü bloke ederek HIV'nin hücrelere girişini engeller. -CXCR4 ve dual tropik virüslere etkisizdir, bu nedenle kullanım öncesi tropizm testi gerekir.	Maraviroc (MVC)
Farmakokinetik güçlendiriciler	-Birlikte kullanıldıkları ilaçların etkilerini artırır.	Ritonavir (RTV) Kobisistat (COBI)

Antiretroviral ilaçların virüs replikasyon basamakları üzerindeki etki yerleri **Şekil 2'**de gösterilmiştir. AIDS ile ilişkili mortalite ve morbiditede ciddi azalma 1996 yılında kombine antiretroviral kullanımı (HAART) uygulanmasının yaygınlaşması sonrasında gerçekleşmiştir. Zaman içinde monoterapiden üçlü tedavi rejimlerine geçiş, daha kalıcı immünolojik kontrol ve virolojik baskılama sağlamıştır.²²

Kronik HIV enfeksiyonu olan erişkin bireylere, CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız olarak ART başlanması mutlaka önerilmektedir.^{16,17,23} ART'ye, viral replikasyonun hızla baskılanmasını sağlamak, dolayısıyla bağışıklık sisteminin yeniden yapılanmasını bir an önce başlatmak açısından, mümkün olan en kısa süre içinde başlanmalıdır. ART'nin hızlı başlanması özellikle AIDS tanımlayan hastalığı olan hastalar, HIV ile ilişkili nefropati (HIVAN) tanısı almış olanlar, HBV veya HCV ko-enfeksiyonu olanlar, akut veya yeni edinilmiş HIV enfeksiyonu olanlar ve gebe olgular açısından daha önemlidir. Bu alt gruplarda tedavinin gecikmesi morbidite, mortalite ve HIV bulaşı açısından yüksek risk taşımaktadır.^{16,24,25} Ayrıca ART'yi seçmeden önce HIV genotipik direnç testi, HLA-B*5701 alleli varlığı, komorbiditeler, fırsatçı enfeksiyonlar araştırılmalı; bireysel tercihler, ilaca uyum da gözetilmelidir.^{16,17}

Daha önce ART almamış bireylerde ART rejimi, iki NRTI ilaçtan (TDF veya TAF + FTC ya da ABC + 3TC) oluşan omurgaya INSTI veya NNRTI grubundan bir ilacın eklenmesi ile üçlü ya da DTG + 3TC içeren ikili rejim şeklinde planlanabilir. ART rejimi içindeki ilaçların tercihinde ilaç gruplarının etkililik, direnç bariyeri, istenmeyen etkileri, kullanım kolaylığı ve ilaç etkileşimleri değerlendirilmelidir. Hastanın komorbiditeleri, kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır.^{16,23,26} **Tablo 5'**te rehberlerde önerilen ART rejimleri, dozları, dikkat edilmesi gereken durumlar özetlenmiştir.

Tablo 5. Daha önce tedavi almamış erişkin HIV pozitif bireyler için birinci basamak ART rejimi (Alfabetik sıra ile) (HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı'ndan alınmıştır)¹⁶

Rejim ve dozu	Uyarı	Gıda gereksinimi
ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg (günde 1 tablet)	<ul style="list-style-type: none"> » Al/Ca/Mg içeren antiasit ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir). » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa DTG 50 mg günde iki kez önerilir. » ABC, HLA-B*5701 alleli pozitif olan bireylerde kontrendikedir. Ayrıca kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan (>%20) kişilerde dikkatli kullanılması önerilir. » Bu kombinasyon HBsAg negatif olgularda kullanılabilir. 	Yok
DTG 50 mg (günde 1 tablet) + 3TC 150 mg (günde 2 tablet)	<ul style="list-style-type: none"> » HIV RNA >500.000 kopya/mL olanlarda ve HBV koenfeksiyonu olanlarda kullanılmaz. » Genotipik direnç sonucu yoksa tercih edilmez. » Al/Ca/Mg içeren antiasitler ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir). » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa DTG 50 mg günde iki kez önerilir. » Bu kombinasyon HBsAg negatif olgularda kullanılabilir. 	Yok
TAF*/FTC/BIC 25/200/50 mg (günde 1 tablet)	Ağır karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır.	Yok
TAF*/FTC 25/200 mg (günde 1 tablet) + DTG 50 mg (günde 1 tablet) veya TDF*/FTC 300/200 mg (günde 1 tablet) + DTG 50 mg (günde 1 tablet)	<ul style="list-style-type: none"> » Al/Ca/Mg içeren antiasit ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir). » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa DTG 50 mg günde iki kez önerilir. 	Yok
TDF*/3TC/DOR 300/200/100 mg (günde 1 tablet) veya TDF*/FTC 300/200 mg (günde 1 tablet) + DOR 100 mg (günde 1 tablet)	On sekiz yaşından büyüklerde kullanılır, CYP3A4 üzerinden metabolize olan ilaçlara dikkat edilmelidir.	Yok

Tablo 5. Devamı

Rejim ve dozu	Uyarı	Gıda gereksinimi
TAF*/FTC 25/200 mg (günde 1 tablet) + RAL 400 mg (günde iki defa 1 tablet) veya RAL 600 mg (günde bir defa 2 tablet) veya TDF*/FTC 300/200 mg (günde 1 tablet) + RAL 400 mg (günde iki defa 1 tablet) veya RAL 600 mg (günde bir defa 2 tablet)	» Al/Mg içeren antiasitlerle eş zamanlı alınması önerilmez. » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa RAL 400 veya 800 mg günde iki kez alınmalıdır. » Raltegravirli rejimler DHHS ²⁶ rehberinde alternatif rejimler bölümüne alınmıştır. Buna neden olarak: - Güncellenen Tsapemo çalışması sonucunda konsepsiyon döneminde DTG kullanımında nöral tüp defekti(NTD) prevalansı bir öncesine göre düşük çıkmıştır. Bu nedenle DTG yerine RAL tercih edilmesine gerek kalmamıştır - RAL'in düşük direnç bariyeri (BIC ve DTG'ye göre) - Diğer INSTI rejimlerine göre daha fazla tablet kullanımı gerekiyor olması	Yok
<p>*TDF 300 mg yerine 245 mg olarak etiketlenmişse, aktif metaboliti olan tenofovir disoproksil fumarat miktarını belirtmektedir. Eğer temin edilebiliyorsa bir kombinasyondaki TDF yerine TAF kullanılabilir. P-gp inhibitörü olan ilaçlarla birlikte kullanılacaksa TAF dozunun 10 mg olması, P-gp inhibisyonu yapmayan ilaçlarla birlikte kullanılacaksa TAF dozunun 25 mg olması önerilir. Hastaya ait özelliklere ve temin edilebilirliğine göre TDF veya TAF arasında tercihte bulunulabilir. TAF ile ilgili uzun dönem verileri henüz bulunmamaktadır.</p> <p>TAF aşağıdaki durumlarda TDF'ye göre ilk seçenek olarak düşünülebilir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kronik böbrek hastalığı olması veya bu açıdan yüksek risk olması; - Nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanılacaksa veya daha önce TDF kullanımı ile toksisite gelişmiş ise; - Osteoporoz veya progresif osteopeni veya risk faktörü olması; - Düşük enerjili kırık öyküsü bulunması. <p>-eGFR <30 mL/dk olanlarda TAF kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. -Uzman görüşü için klinik veri beklenmektedir.</p>		

Tanı anında hastada fırsatçı enfeksiyon olması ART başlangıç zamanını ve seçilecek rejimi etkilemektedir. **Tablo 6'**da ART başlama zamanı özetlenmiştir.

Tablo 6. Fırsatçı enfeksiyon varlığında ART başlama zamanı (EACS 2021 Rehberi'nden alınmıştır)²³

	ART başlangıç zamanı
Genel öneriler	Fırsatçı enfeksiyon için tedaviye başladıktan sonra 2 hafta içinde
Tüberküloz - TB menenjit	TB tedavisine başladıktan sonra 2 hafta içinde (CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız) ART 4 hafta ertelenmelidir. Ancak CD4+ T lenfosit sayısı <50 hücre/mm ³ ise TB tedavisi başlandıktan sonra 2 hafta içinde ART başlanabilir.
Kriptokok menenjiti	ART başlanması en az 4 hafta ertelenmelidir. DSÖ 4-6 hafta, bazı uzmanlar 6-10 haftalık erteleme önermektedir.

ART'nin amaçları şu şekilde özetlenebilir:^{16,17}

- HIV ile ilişkili morbiditeyi azaltmak,
- Yaşam süresini uzatmak,
- Yaşam kalitesini iyileştirmek,
- İmmün fonksiyonları iyileştirmek ve korumak,
- Plazma HIV RNA düzeyini baskılamak (etkili, güvenli, tolere edilebilen ve uyumu kolay virolojik kontrol),
- HIV bulaşını önlemektir.

Tedavi Başladıktan Sonra Yapılacak İzlem

HIV tedavisinin başarısı büyük oranda hastanın tedaviye bağlılığı ile ilişkilidir. Tedaviye bağlılığın yetersiz olması plazma HIV RNA düzeyinin artmasına, ilaç direncinin gelişmesine, mortalite ve morbiditenin artmasına yol açar. Tedaviye bağlılıkta sorunlar, ilaca dirençli HIV'in bulaşma ihtimali nedeniyle sadece bireyi değil toplum sağlığını da ilgilendirmektedir.¹⁶ HIV ile enfekte hastalar, ART başlandıktan veya tedavi değiştirildikten sonra ART'nin virolojik ve immünolojik etkinliğini, ART ile ilişkili yan etkileri ve eşlik eden yandaş hastalıkları değerlendirmek üzere çeşitli laboratuvar testleriyle takip edilmelidir. Bu testler **Tablo 7**'de özetlenmiştir.

Tablo 7. ART başlanmış olguda HIV enfeksiyonu takibinde kullanılan testler (HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı'ndan alınmıştır)¹⁶

	Parametre	ART değişiminden önce	Takip sıklığı	Öneri
Virolojik testler	Plazma HIV RNA düzeyi	+	3-6 ay	-ART başlandıktan 2-8 hafta sonra HIV RNA istenir ve sonra HIV RNA sonucu <200 kopya/mL oluncaya kadar 4-8 haftada bir kontrol edilir. Sonrasında HIV RNA 3-6 ayda bir istenir. -ilaç toksisitesi veya rejimin basitleştirilmesi nedeniyle ART'nin değiştirildiği, virolojik olarak baskılanmış hastalarda, yeni rejimin etkinliğini değerlendirmek için HIV RNA ölçümü, ART değişiminden sonraki 4-8 hafta içinde yapılmalıdır. -ART almakta olan hastada 3-4 ayda bir HIV RNA ölçümü istenir. Ancak, iki yıldan daha uzun süre boyunca tedavi uyumu iyi, viral yükü baskılanmış ve immünolojik durumu stabil olan hastada HIV RNA istemi 6 aya uzatılabilir.
	Genotipik direnç testi ve alt tip tayini	+	Virolojik başarısızlık geliştiğinde	-Daha önce istenmemiş veya süperenfeksiyon riski varsa ART başlamadan önce genotipik direnç testi istenir.

Tablo 7. Devamı

	Parametre	ART değişiminden önce	Takip sıklığı	Öneri
Virolojik testler	R5 tropizm (mümkünse)	+/-		-CCR5 antagonisti içeren rejim düşünüldüğünde yapılmalıdır. -Bir CCR5 antagonistinın başlanmasından önce veya bir hasta CCR5 antagonisti alırken meydana gelen virolojik başarısızlık durumunda viral tropizm testi yapılmalıdır.
İmmünolojik testler	-CD4+ T lenfosit sayısı ve yüzdesi -CD4+/CD8+ T lenfosit oranı -CD8+ T lenfosit sayısı ve yüzdesi (isteğe bağlı)	+	3-6 ay	-Tedavinin ilk yılında 50-150 hücre/mm ³ , daha sonraki yıllarda 50-100 hücre/mm ³ artış beklenir. Her hastada bu artış görülmeyebilir ve kemik iliği süpresyonu yapan ilaçlar artışı etkileyebilir. -HIV RNA baskılanmış, ART altında stabil olan ve CD4+ T lenfosit sayısı >300-500 hücre/mm ³ olan hastada, yılda bir kez CD4+ T lenfosit sayısı bakılması önerilir. -Virolojik baskılanma sağlanmış ve en az iki yıl boyunca CD4+ T lenfosit sayısı sürekli olarak >500 hücre/mm ³ olan hastalar için CD4+ T lenfosit izlemi ise isteğe bağlıdır. -CD4+/CD8+ T lenfosit oranı, prognoz açısından daha güçlü bir göstergedir.
	HLA-B*5701	+/-		-Abakavir içeren bir rejim değişikliği yapılacağı zaman, daha önce HLA-B*5701 testi yapılmamış ise istenir.

Temas Sonrası Profilaksi (TSP) ve Temas Öncesi Profilaksi (TÖP)

TSP, HIV ile enfekte olma riskini azaltmak amacıyla, riskli temastan hemen sonra 4 hafta süreyle verilen ART'dir. Temastan sonra 4 saat içinde başlanmalıdır, 48-72 saatten daha da geciktirilmemelidir.^{16,17,23} Aşağıda belirtilen durumlarda TSP önerilmektedir:²³

-HIV pozitif veya HIV enfeksiyonu açısından risk taşıyan hastada kullanılan iğne veya intravasküler cihaz ile subkutanöz veya intramusküler yolla yaralanmada,

-HIV pozitif olduğu bilinen birey ile 15 dakikadan uzun süren müköz membran veya sağlam olmayan deri temasında,

-Viremik HIV pozitif hasta ile etkin TÖP almadan anal, vajinal, oral cinsel temasta,

-İntravenöz madde kullanımında HIV pozitif hasta ile ortak enjektör vb. materyal kullanımında gerekir.

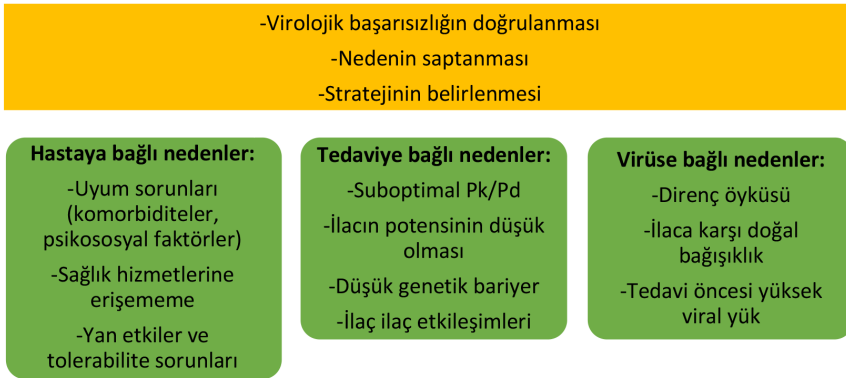
Tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden 6-8 hafta sonra serolojik test tekrarı önerilir. Hasta TÖP gerekliliği açısından değerlendirilmelidir.²³

TÖP, HIV bulaş riskinin söz konusu olduğu durumlarda temas öncesi kullanılan HIV bulaşını önlemedeki önemli seçeneklerden biridir. TÖP amacıyla TDF/FTC kombinasyonu önerilmektedir. Bir çalışmada erkekle seks yapan erkekler ve transseksüel kadınlarda TDF yerine TAF kullanımı arasında fark saptanmamıştır, ancak diğer risk grupları için yeterli veri yoktur.²³

TDF/FTC ilk riskli temastan 7 gün önce başlanır ve son riskli temastan 7 gün sonrasında kadar devam edilir. Aralıklı cinsel aktivite gösteren erkeklerle seks yapan erkeklerde farklı bir rejim de önerilebilir. Bu rejimde cinsel aktiviteden 2-24 saat önce çift doz TDF/FTC alınır, bundan 24 ve 48 saat sonra birer doz daha alınır. Diğer risk grupları için bu rejim önerilmemektedir. TÖP sadece HIV'e karşı etkin koruma sağlar, diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve gebelikten korunmak için ek yöntemlerin kullanılması gerektiği unutulmamalıdır.²³

Antiretroviral Tedavi Başarısızlığı

ART'nin 24. haftasında viral yükün baskılanması gerekir. Virolojik baskılanma HIV RNA düzeyinin kullanılan yöntemin saptanma eşliğinin altında kalmasıdır. Viral yükün 24. haftada 200 kopya/mL'nin altına inmemesi virolojik başarısızlık olarak tanımlanır. Virolojik başarısızlık nedenleri ve analizi Şekil 4'te özetlenmiştir.



Şekil 4. Virolojik başarısızlık nedenleri (kaynak 27'den alınmıştır)²⁷

HIV RNA değeri <500 kopya/mL ise, hasta bir ay içinde yeniden kontrol edilmelidir. HIV RNA >1000 kopya/mL ise genotipik ilaç direnc testi yapılmalıdır. HIV RNA 500-1000 kopya/mL düzeyinde ise genotipik direnc testi yapılmaya çalışılabilir. Direnc testi, hasta ART'ye devam ederken veya ART kesildikten sonraki en geç 4 hafta içinde yapılmalıdır. ART kullanımı kesilmişken yapılan testlerde yanlış negatif sonuç elde edilebilir.¹⁶

Başarısız rejimde ısrar edilmemelidir; hastanın hem kullanmakta olduğu ilaçlara hem de henüz kullanılmayan ilaçlara karşı direnc mutasyonu gelişme olasılığı yüksektir. Rejim değişikliği düşünüldüğünde, hastanın daha önceden kullandığı tüm ilaçlar gözden geçirilmelidir. Önceden yapılmış genotipik direnc testi varsa incelenmelidir. Hastada bir önceki direnc testinde tespit edilen mutasyonlar sonradan saptanamaz hale gelse bile, enfekte eden virüsün bu mutasyonları taşıyama devam ettiği bilinmelidir.¹⁶

Virolojik başarısızlık nedeniyle değiştirilen rejimde genetik bariyeri yüksek en az 2 ilaç olmalıdır. Proteaz inhibitörleri ve yeni nesil integras inhibitörleri (DTG, BIC) genetik bariyeri yüksek ilaçlardır.¹⁶ DHHS rehberinde yeni rejimin en azından birisi yüksek direnc bariyerine sahip (DTG veya DRV gibi) iki tam etkili ilacı içermesi önerilmektedir.²⁶

Başarılı ART'ye rağmen santral sinir sisteminde (SSS) HIV replikasyonu devam edebilir. Periferde dirençli virüs olmamasına rağmen, SSS'de virüsün replike olması durumunda, SSS'de yerleşik virüs, ART'ye dirençli olabilir. Bu kişilerde BOS'a geçen ve yüksek genetik bariyeri olan ilaçların kullanılması önerilir.¹⁶

Fostemsavir ve ibalizumab tedaviye yanıt vermeyen olgularda araştırılan ve denenen moleküllerdir ancak ülkemizde bulunmamaktadır. Bu ilaçların bir omurga tedavisine eklenmesi çok ilaç sınıfına dirençli olgularda düşünülebilir.^{16,26}

Kaynaklar

1. Pneumocystis Pneumonia --- Los Angeles. https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm (Accessed Oct 15, 2022).
2. A Cluster of Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis carinii Pneumonia among Homosexual Male Residents of Los Angeles and range Counties, California. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001114.htm> (Accessed Oct 15, 2022).
3. Current Trends Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) --United States. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001163.htm> (Accessed Oct 15, 2022).
4. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220:868-71.
5. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*. 1984;224:500-3.
6. Coffin J, Haase A, Levy JA, et al. Human immunodeficiency viruses. *Science*. 1986;232:697.
7. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986;233:343-6.
8. Taylor BS, Sobieszczyk ME, McCutchan FE, Hammer SM. The challenge of HIV-1 subtype diversity. *N Engl J Med*. 2008;358:1590-602.
9. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011;1.
10. Sterne JAC, Hernán MA, Ledergerber B, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet*. 2005;366:378-84.
11. Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS*. 2010;24:2835-40.
12. Airoldi M, Zaccarelli M, Bisi L, et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence*. 2010;4:115-25.
13. Fact sheet - Latest global and regional statistics on the status of the AIDS epidemic. | UNAIDS. https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/UNAIDS_FactSheet (Accessed Oct 16, 2022).
14. Full report — In Danger: UNAIDS Global AIDS Update 2022 | UNAIDS. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/in-danger-global-aids-update> (Accessed Oct 16, 2022).
15. Hammer SM. Management of Newly Diagnosed HIV Infection. 2005;353:1702-10.
16. Gökengin D, Korten V, Kurtaran B, Tabak F, Ünal S. HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı, Aralık 2021, Sürüm 2.0.
17. T.C. Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi, Ankara, 2019.
18. Musumeci D, Riccardi C, Montesarchio D. G-Quadruplex Forming Oligonucleotides as Anti-HIV Agents. *Molecules*. 2015;20:17511-32.
19. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;1:1-22.
20. Rowland-Jones SL. Timeline: AIDS pathogenesis: what have two decades of HIV research taught us? *Nat Rev Immunol*. 2003;3:343-8.
21. FDA-Approved HIV Medicines | NIH. <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/fda-approved-hiv-medicines> (Accessed Oct 17, 2022).
22. Cohen CJ. Successful HIV treatment: lessons learned. *J Manag Care Pharm*. 2006;12: S6-1.

23. EACS Guidelines, October 2021, Version 11.0.
24. Khanna N, Opravil M, Furrer H, et al. CD4+ T cell count recovery in HIV type 1-infected patients is independent of class of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1093-101.
25. Zolopa AR, Andersen J, Komarow L, et al. Early Antiretroviral Therapy Reduces AIDS Progression/Death in Individuals with Acute Opportunistic Infections: A Multicenter Randomized Strategy Trial. *PLoS One.* 2009;4:e5575.
26. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) How to Cite the Adult and Adolescent Guidelines: Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. <http://hivinfo.nih.gov> (Accessed Oct 17, 2022).
27. Cutrell J, Jodlowski T, Bedimo R. The management of treatment-experienced HIV patients (including virologic failure and switches). *Ther Adv Infect Dis.* 2020;7:2049936120901395.

BÖLÜM 10.4

DeneySEL Tedaviler

Emel Bülbül Başkan, Ezgi Akın

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

ÖZ

Kaposi sarkomu (KS) HHV-8'in yol açtığı, vasküler kaynaklı, mor renkli makül, plak ve nodüllerle karakterize tümördür. Patogenezinde birçok farklı yolak rol oynamaktadır. Bilinen patogenezlere yönelik tedaviler ilk basamakta kullanılmakta ve konvansiyel tedaviler olarak değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda hastalığın patofizyolojisine ait bilgilerin artması farklı sistemik ve topikal ajanların tedavide kullanılmasına öncülük etmiştir. İmmünomodülasyonda, anjiyogenezin baskılanmasında, sinyal iletiminde görevli moleküllere yönelik ajanlar, HHV-8 ilişkili tedaviler bu ajanlara örnek gösterilebilir. Bu kısımda KS tedavisinde kullanılmış olan deneysel tedaviler anlatılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kaposi sarkomu, anjiyogenez, sinyal iletim yolları, HHV-8

ABSTRACT

Kaposi's sarcoma (KS) is a tumor of vascular origin, characterized by purple-colored macules, plaques, and nodules caused by HHV-8. Various different pathways played a role in its pathogenesis. Treatments based on common pathogenesis were used in first-line and evaluate as a conventional treatments. As a result of the clinical research, the increase in knowledge of the pathophysiology of the disease has led to the use of different systemic and topical agents in treatment. Agents for molecules involved in immunomodulation, suppression of angiogenesis, signal transmission, and HHV-8-related treatments can be given as examples of these agents. The experimental treatments used to treat KS are discussed in this chapter.

Keywords: Kaposi's sarcoma, angiogenesis, signal transduction pathways, HHV-8

Giriş

Kaposi sarkomu (KS) ve patofizyolojisine dair bilginin artması farklı sistemik ajanların tedavide kullanılmasına yol açmıştır. Bazı ajanlar sınırlı aktivite gösterirken, bazılarının KS'de kullanılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.¹ Deneysel olarak kullanılan ilaçlar bu kısımda etki mekanizmalarına göre anlatılmaktadır (**Tablo 1**).

Tablo 1. Deneysel sistemik tedaviler¹

Ajan	Doz/zaman
1) İmmünomodülatör/multifonksiyonel ajanlar	
IL-12	300-500 ng/kg s.k. b.i.d.
Talidomid	100-1.000 mg/gün p.o.
Lenalidomid	Mevcut değil
2) Anjiyogenez/çoklu yolak inhibitörleri	
COL-3	25-70 mg/m ² /gün p.o.
Rebimastat	1.200 mg/gün p.o.
Bevasizumab	15 mg/kg i.v., her 3 haftada bir
PTC299	Mevcut değil
SU5416	145 mg/m ² i.v., haftada 2
VEGF-AS	200 mg/m ² /gün i.v., 5 gün için, sonra her 2 haftada bir
Tekogalan	125-500 mg/m ² , her 3 haftada bir
Pentosan	25 mg/m ² i.v. her 6 saatte (1. gün), sonra her gün s.k. b.i.d
TNP-460	10-70 mg/m ² i.v., her hafta
Alitretinoin	60-140 mg/m ² /gün p.o
Tretinoin	45 mg/m ² /gün p.o
Isotretinoin	1 mg/kg/gün p.o.
Beksaroten	Mevcut değil
Sunitinib	50 mg/gün p.o. 4 hafta için sonra her 6 haftada bir
Imatinib	300 mg b.i.d. p.o.
Sorafenib	400 mg b.i.d. p.o.
IM862	5 mg her 2 günde bir i.n.
Cilengitide	Mevcut değil
3) HHV-8'e yönelik ajanlar	
Gansiklovir	4.5 g/gün p.o., veya 10 g/gün i.v.
Valgansiklovir	900-1.800 mg/gün p.o.
Foskarnet	90-180 mg/kg/gün i.v.
Sidofovir	5 mg/kg i.v., her 1-2 haftada bir
Valproik asit	250-1.000 mg b.i.d. p.o.
Bortezomib	Mevcut değil
Sirolimus	0,0015-0,05 mg/kg/gün p.o.
HHV-8: İnsan herpesvirüs 8, i.N: İntranazal, i.v: İntravenöz, po: Oral, sk: Subkütan	

İmmünomodülatör/Multifonksiyonel Ajanlar

IL-12: IL-12 aktif monositlerden ve antijen sunucu hücrelerden üretilen heterodimerik glikoproteindir. IL-12 IFN- γ üretimini ve CXL10 ve CXL9 gibi antianjiyogenik, antitümör kemokinlerin üretimini artırarak anjiyogenezi ve tümör büyümesini durdurmaktadır. Faz 1 çalışmasında ön kanıtlar yüksek aktif anti retroviral tedavi (HAART) alan AIDS-KS hastalarında IL-12'nin önemli bir aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymaktadır.² IL-12 hastaların %70'inde yanıt oluşturmuştur. Gözlenen başlıca yan etkiler ise grip benzeri semptomlar, transaminaz veya bilirubin yükselmeleri, nötropeni, hemolitik anemi ve depresyon olarak belirlenmiştir. Çalışmalar IL-12'nin anti KS etkisi olduğunu gösterse de randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.²

Talidomid: Talidomid, KS lezyonlarının büyümesini etkileyebilecek bir dizi aktivite göstermektedir. TNF- α 'nın monosit üretimini inhibe etmektedir bu nedenle birçok dirençli dermatolojik, enfeksiyöz ve otoimmün bozukluk için yararlı bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmaktadır. Talidomid ayrıca *in vitro* HIV çoğalmasını da engellemektedir. Talidomid T hücre ko-stimulatörü gibi davranarak T helper 1 sitokinlerini artırmaktadır. Aynı zamanda anjiyogeneze rol oynayan anahtar moleküllerin transkripsiyonunu azaltmaktadır. Talidomidin KS'deki klinik deneyimler sınırlıdır. Talidomid ilk önce HAART ile tedavi edilmiş HIV ile ilişkili KS'de çalışılmıştır, bu çalışmada yanıt oranları %34 ile %47 arasında değişmektedir.³ Nötropeni, döküntü, ateş, miyozit, sedasyon ve depresyon gibi yan etkiler özellikle yüksek dozlarda ortaya çıkmaktadır. Talidomidin kullanılmasıyla daha az yan etkiye sahip olan moleküller üretilmeye başlanmıştır. Lenalidomid bu amaçla ikinci jenerasyon talidomid türevi olarak ortaya çıkmıştır. Talidomide göre daha potent ve daha az yan etkiye sahiptir. Bu nedenle lenalidomid HAART tedavisi alan AIDS-KS hastalarıyla yürütülen 2 farklı faz I/II çalışmada değerlendirilmektedir.⁴

Anjiyogenezi İnhibisyonu Yapan İlaçlar

Anjiyogenezi neredeyse tüm tümörlerin büyümesinde gerekli olsa da KS anjiyogenezi baskılayan ajanlardan daha çok etkilenmektedir. Bunun nedeni özellikle erken evrede kaposi lezyonlarında ana bileşen olarak rol oynayan vasküler hücrelerdir. Matriks metalloproteinazlar (MMP), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve kinaz inhibitörü gibi anjiyogenik yolağın çeşitli basamaklarını hedefleyen ajanlar bulunmakta veya incelenmektedir.¹

Matriks Metalloproteinazlar (MMP): MMP'ler ekstraselüler matriksin bozulmasını sağlayarak anjiyogeneze rol oynamaktadır. Yapılan Faz 1 çalışmasında MMP-2 ve 9 inhibitörü olan COL-3 (metastat) HAART ile tedavi edilen AIDS-KS hastalarında %44'lük cevap oranına sahiptir.⁵ Benzer bir cevap oranı COL-3 ile yapılan bir Faz- II çalışmasında da elde edilmiştir.⁶

Rebimastat: Rebimastat (BMS-275291) oral olarak kullanılabilen peptidomimetik olmayan bir MMP inhibitördür. Kaposide Faz I/II çalışmalarında minimal toksisiteye sahip olduğu gösterilmiş ancak tolere edilebilen dozlarda yanıtın düşük olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır.⁷

Bevasizumab: Bevasizumab anjiyogenezi baskılamak için üretilen ilk tedavi yöntemidir. VEGF'ye karşı üretilen rekombinant insan monoklonal antikorudur. Solid tümörlerde hastalısız süreyi ve yaşam süresini uzattığı belirtilmektedir. Bevasizumab HIV ile enfekte HAART tedavisi alan hastalarda

Faz II aşamasında olup sonuçları henüz yayımlanmamıştır. Pegile lipozom (PLD) ile kombine şekilde yürütülen ayrı bir çalışma da mevcuttur.⁸

PTC299: PTC299 yeni, oral kullanılabilen, posttranslasyonel modifikasyonu hedefleyerek hipoksi ile uyarılan VEGF'yi engelleyen bir moleküldür. Şu anda PTC299'un HAART ile tedavi edilen AIDS-KS hastalarında Faz I/II çalışmaları devam etmektedir aynı zamanda nörofibromatozis hastalarında da Faz I/II çalışmalarında denenmektedir.⁹

SU5416: SU5416 (Semaxinib) sentetik düşük molekül ağırlıklı bir molekül olup VEGF reseptör 2'nin tirozin kinaz kısmını inhibe etmektedir. İleri araştırmalar sırasında iki hastanın trombositopeni ve renal yetmezlikten dolayı kaybedilmesi üzerine bu molekül üzerine olan çalışmalar durdurulmuştur.¹⁰

VEGF-AS: VEGF'nin tüm izoformlarında ortak olan VEGF-A'yı hedefleyen, VEGF'ye karşı antisens bir oligonükleotit (VEGF-AS) olan molekül; AIDS-KS dahil ileri derecede maligniteleri olan hastalarda Faz I aşamasında değerlendirilmiştir. VEGF-AS tedavisi KS olan bir hastada tam remisyon ve VEGF'nin plazma konsantrasyonlarında ciddi bir azalma göstermiştir.¹¹

Tekogalan: Tekogalan (DS-4152) bakteriden elde edilen, bFGF'yi reseptörüne bağlanarak inhibe eden bunun sayesinde antianjiyogenik ve antitümoral özellikleri olan polisakkarittir. Bu bileşik kaposi sarkom hastalarını da içeren iki öncü Faz I çalışmasında değerlendirilmiş olup klinik yanıt alınamamıştır.^{12,13}

Pentosan: Pentosan polisülfat sodyum yarı sentetik heparin benzeri glikozaminoglikandır. bFGF ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) benzeri molekülü inhibe ederek hem *in vitro* hem de *in vivo* tümör büyümesini durdurmaktadır. Bu gözleme dayanılarak iki erken faz kaposi sarkom hastalarında yapılan çalışmada pentosan değerlendirilmiş olup sınırlı yanıt alınmıştır. Bu nedenle ileri araştırmalarda kullanılmamıştır.^{14,15}

IM862: IM862 (Oglufanid) anti anjiyogenik özellikleri olan bir dipeptittir. Kesin etki mekanizması anlaşılmasa da *in vitro* ortamda bFGF'yi ve anjiyogenezi baskıladığı *in vivo* ortamda tümör büyümesini azalttığı prelinik çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁶ HAART tedavisi alan AIDS-KS'li hastalarda yapılan Faz I/II çalışmalarında yanıt oranı %36 olarak gösterilmiştir.¹⁷ Daha sonraki randomize-çift körlü plasebo kontrollü Faz III çalışmasında yeterli tümör karşıtı aktivite göstermemiştir.¹⁶

Retinoid: Retinoidlerin topikal formları KS tedavisinde kullanılmaktadır. Sistemik retinoidlerde KS hastalarının tedavisinde denenmektedir. Alitretinoidin oral formu HAART tedavisi alan AIDS-KS hastalarında geniş çaplı iki Faz II çalışmasında değerlendirilmektedir. Bu çalışmalarda yanıt oranları %20-37 olarak raporlanmıştır.¹⁸

Cilengitide: Cilengitide bir halkasal arjinin-glisin-aspartat peptidir. İntegrinleri inhibe ederek endotelial hücre ekstrasellüler matriks etkileşimini ve anjiyogenezi baskılar. Cilengitide HAART tedavisi alan AIDS-KS hastalarında Faz I çalışmasında değerlendirilmektedir. Etkinliğine dair veriler yetersizdir.¹⁹

Sinyal İletim Hedefleri

Sunitinib: Sunitinib malat (SU11248) oral kullanılabilen adenozin trifosfat (ATP) yarışmalı tirozin kinaz inhibitörüdür. Platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü, VEGF reseptörü 1 ve 2, kök hücre faktör reseptörü c-kit, FMS benzeri tirozin kinaz 3 reseptörü (FLT-3), Glial hücre kaynaklı nörotropik faktör reseptörü (RET) gibi çoklu tirozin kinaz reseptörlerini hedeflemektedir. Tirozin kinazı reseptörlerinin

inhibisyonu sinyal iletimini engelleyerek tümör büyümesinde, progresyonunda, anjiyogenezde ve metastazda rol oynayan yolları etkiler.²⁰ Faz II pilot çalışması Afrikalı, HIV pozitif veya negatif KS'li hastalarda oral sunitinib'in etkilerini değerlendirmek amacıyla başlanması planlanmaktadır ancak idari nedenlerden ötürü çalışma askıya alınmıştır.¹

Imatinib: Imatinib oral kullanılabilen ATP yarışmalı platelet kaynaklı büyüme faktörünü (PDGF) ve c-Kiti hedef alan tirozin kinaz inhibitörüdür. HAART tedavisi alan AIDS-KS'li hastalarda yapılan bir pilot çalışma imatinibin iyi tolere edilebildiğini ve yanıt oranının %50 olduğunu desteklemektedir. Imatinib şu an çok merkezli bir Faz II çalışmasında denenmektedir ve %33'lük bir yanıt oranına sahip olduğu gösterilmiştir.²¹

Sorafenib: Sorafenib büyüme sinyallerini ve anjiyogenez baskılanmasını hedef alan sentetik oral multikinaz inhibitörüdür. Sorafenib RAF kinaz enzimini inhibe ederek hücre bölünmesinde rol oynayan RAF/MEK/ERK sinyal yolağını etkilemektedir. Aynı zamanda VEGF reseptörünü, c-Kit ve FLT-3 sinyal dizisini baskılayarak anjiyogenezini bloke eder.²² KS hastalarında Faz I çalışması sürmektedir.²³

TNP-470: TNP-470 (AGM-1470) *Aspergillus fumigatus*'tan elde edilen antimikrobiyal bir ajan olan fumagilin'in sentetik analogudur. Metiyonin animopeptidaz 2'yi geri dönüşümsüz baskılayarak endotel hücre döngüsünü geç G1 fazında durdurur. Aynı zamanda bu ajan p53 yolağını da aktive eder. TNP-470 AIDS-KS hastalarında Faz I çalışmasında doz bağımlı test edilmiştir. Hastaların %18'inde klinik yanıt sağlanmıştır.²⁴

Bortezomib: Bortezomib 26S proteazomu inhibe eden sentetik tripeptittir. Dirençli kaposi olgularında pilot çalışmada değerlendirilmekte olup klinik yanıt için veriler yetersizdir.

Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi (mTOR) İnhibitörleri:

Rapamisin: Rapamisin (sirolimus) *Streptomyces Hygroscopicus* tarafından üretilen, makrosiklik bir laktondur. Sirolimus antifungal, antitümör ve immünosüpresan etkilere sahip bir mTOR inhibitörüdür. Bu etkisini T hücre aktivasyonunu baskılayarak, hücre döngüsünü G1-S fazında durdurarak, VEGF'yi inhibe edip anjiyogenezini baskılayarak gerçekleştirmektedir. Yapılan olgu raporlarında ve olgu serilerinde böbrek transplant hastalarda gelişen kaposi lezyonlarında kullanıldığında lezyonların belirgin olarak gerilediğini ve organ reddinde bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir.²⁵

Everolimus: Everolimus da sirolimusa benzer şekilde immünosüpresif hastalarda gelişen KS'nin tedavisinde etkili olduğunu gösteren çeşitli olgu raporları mevcuttur.²⁶

Bortezomib: Bortezomib 26S proteazomu inhibe eden sentetik tripeptittir. Dirençli kaposi olgularında pilot çalışmada değerlendirilmekte olup klinik yanıt için veriler yetersizdir.²⁷

İnsan Herpesvirüs-8 (HHV-8) veya HHV-8 İlişkili Yolları Hedefleyen Ajanlar

HHV-8'in KS gelişimindeki rolü göz önüne alınarak HHV-8'e direk yönelik bir ajanın KS tedavisinde kullanılabileceği düşünülse de şu anda böyle bir tedavi bulunmamaktadır.²⁷ *In vitro* çalışmalar HHV-8'in sidofovire çok duyarlı olduğunu, gansiklovir ve foskarnete orta derecede duyarlı olduğunu asiklovire karşı az duyarlı veya etkisiz olduğunu göstermiştir.²⁸ Foskarnet veya gansiklovir HIV pozitif kişilerde KS gelişme riskinde azalma ile ilişkili olmasına rağmen, tedavi amacıyla kullanıldığında kaposinin nadiren gerilediği bildirilmiştir.^{29,30} Sidofovir içinde klinik yanıt sınırlı ve tutarsızdır.³⁰

Litik İndüksiyon Tedavisi

Antiviral ajanlar litik viral çoğalma fazını etkilemektedirler. Bununla birlikte KS hücrelerinin çoğunda latent enfeksiyon bulunmaktadır. Latent enfeksiyona sahip tümör hücrelerinde viral litik çoğalmayı yeniden hızlandırmak için stratejiler geliştirilmektedir. Bu sayede antiviral ilaçların etkinliği artmakta ve tümör hücrelerinin ölümünü sağlamaktadır. Litik replikasyon hücre kültürlerinde forbol esterlerle uyarılmaktadır. Litik replikasyonu uyaran diğer ajanlar histon deasetilaz inhibitörleri, proteazom inhibitörleri ve nükleer faktör kappaB inhibitörleri olarak sayılabilir.³¹ Valproik asit bir histon deasetilaz inhibitörü olup bu amaçla kaposi tedavisinde denenmiştir. Klinik yanıtı etkililik için önceden tanımlanmış kriterleri karşılamamıştır.³²

Diğer Tedaviler

Eribulin: Eribulin yumuşak doku sarkomlarında kullanılan bir mikrotübül inhibitörüdür. Yayınlanan olgu raporunda AIDS olmayan KS hastasında tedavide kullanıldığı ve lezyonlarında gerileme sağladığı gösterilmiştir.³³

Elektrokemoterapi: Elektrokemoterapi primer ve metastatik deri tümörlerinde kullanılan bir yöntemdir. Bu tedavinin etki mekanizması elektroporasyondur. Elektroporasyon hücre membranında geçici porlar yaratarak hücre zarı geçirgenliğini artırır ve farklı moleküllerin hücre içine geçişini sağlar. Bu tedavi yüksek sitotoksik etkileri olan bleomisin ve sisplatin gibi ilaçlarla kombine şekilde uygulanmaktadır. Bleomisin gibi ilaçlar işlemde birkaç dakika önce intravenöz uygulanır. Yapılan bir çalışmada bu tedaviyle hastaların %73'ünde tam yanıt gözlemlenmiştir ve tedavinin tekrarı gerektiğinde bu aralık 145 gün olarak belirlenmiştir.³⁴

Leflunomid: Leflunomid bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Leflunomid protein kinaz B (AKT) fosforilasyonunu azaltır ve mTOR yolundaki sinyali inhibe eder. Bu durum hücrenin G1 hücre döngüsünde durmasını sağlar. Yapılan çalışmada leflunomid mTOR inhibitörleriyle birlikte kullanılmış olup tek başına mTOR inhibitörlerine yanıt vermeyen kaposi hastasında lezyonların remisyonunu sağlamıştır. Bununla birlikte leflunomidin kaposi tedavisinde kullanılması açısından ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir.³⁵

Pembrolizumab: Pembrolizumab bir immün kontrol noktası inhibitörü olan programlanmış hücre ölüm proteini 1'i (PD-1) baskılamaktadır. Pembrolizumab ile ilgili çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Çok merkezli Faz II çalışmasında hastalar intravenöz 200 mg pembrolizumab 3 haftada bir 6 aylık süre boyunca kullanmıştır. Tedavi yanıtı bu çalışmada %71 olarak bulunmuştur.³⁶

İnsan Koryonik Gonadotropinin (hCG): hCG'nin intralezyoner şekilde kullandığı bir olgu raporunun sonucunda doz bağımlı şekilde AIDS ilişkili kaposi sarkomda tümör regresyonunu sağladığı gösterilmiştir. Çalışmada intralezyoner hCG haftada 3 gün iki hafta boyunca her bir lezyona 0,2 mL olacak şekilde uygulanmıştır.³⁷

Lazer Tedavileri ve Fotodinamik Tedaviler

KS tedavisinde kaposi lezyonlarını azaltmak için CO₂, argon ve Nd: YAG gibi çeşitli lazer tedavileri kullanılmaktadır. CO₂ lazer tedavisi sonrası tedavi alanında uzun süren iyileşme süresi ve sekonder enfeksiyonlar açısından risk bulunmaktadır. Argon ve Nd: YAG lazerle başlangıçta iyi sonuçlar elde edilse

de takiplerde komplikasyonlarla karşılaşılmaktadır. Bir çalışmada 585-nm Pulsed Dye Lazer kullanılan Kaposi hastasında lezyonlar başarılı bir şekilde tedavi edilmiş ayrıca 12 aylık takipte rekürrense rastlanmamıştır.³⁸ Yapılan başka bir çalışmada ise indosiyenin yeşili 2-4 mg/kg olacak şekilde hastalara intravenöz olarak verilmiş, 50 dakika sonra lezyonlara diot lazer kullanılmıştır. Takiplerde lezyonlarda gerileme gözlemlenmiştir. Indosiyenin yeşili fotosensitiviteyi artırarak etki göstermiş ve sistemik bir yan etkisi gözlemlenmemiştir. Indosiyenin yeşilinin kesin etki mekanizmasının belirlenmesi ve tedavi etkinliği açısından ileri incelemelere gereksinim duyulmaktadır.³⁹

Fotofrin fotodinamik tedavi de lazer ile birlikte kullanılan bir duyarlaştırıcıdır. Yapılan bir Faz I/II çalışmada hastalara 1 mg/kg fotofrin intravenöz bolus şeklinde uygulanıp 2 gün sonra çeşitli dozlarda argon lazer tedavileri uygulanmıştır. Sonuçta fotofrin tedavisinin HIV ilişkili Kaposi tedavisinde palyatif tedavi olarak kullanılabilceği belirtilmiştir.⁴⁰

Kaynaklar

1. Sgadari C, Bacigalupo I, Barillari G, Ensoli B. Pharmacological management of Kaposi's sarcoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12:1669-90.
2. Little RF, Pluda JM, Wyvill KM, et al. Activity of subcutaneous interleukin-12 in AIDS-related Kaposi sarcoma. *Blood.* 2006;107:4650-7.
3. Fife K, Howard MR, Gracie F, Phillips RH, Bower M. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma and correlation with HHV8 titre. *Int J STD AIDS* 1998;9:751-5.
4. List AF. Lenalidomide -- the phoenix rises. *N Engl J Med* 2007;357:2183-6.
5. Cianfrocca M, Cooley TP, Lee JY, et al. Matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: a phase I AIDS malignancy consortium study. *J Clin Oncol.* 2002;20:153-9.
6. Dezube BJ, Sullivan R, Koon HB. Emerging targets and novel strategies in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: bidirectional translational science. *J Cell Physiol.* 2006;209:659-62.
7. Brinker BT, Krown SE, Lee JY, et al. Phase 1/2 trial of BMS-275291 in patients with human immunodeficiency virus-related Kaposi sarcoma: a multicenter trial of the AIDS Malignancy Consortium. *Cancer.* 2008;112:1083-8.
8. Balasubramanian L, Evens AM. Targeting angiogenesis for the treatment of sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2006;18:354-9.
9. Bender Ignacio RA, Lee JY, Rudek MA, et al. Brief Report: A Phase 1b/Pharmacokinetic Trial of PTC299, a Novel PostTranscriptional VEGF Inhibitor, for AIDS-Related Kaposi's Sarcoma: AIDS Malignancy Consortium Trial 059. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;72:52-7.
10. Noy A, von Roenn J, Politsmakher A, Miles S, Bernd C. Fatal hepatorenal failure and thrombocytopenia with SU5416, a vascular endothelial growth factor Flk-1 receptor inhibitor, in AIDS-Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2007;21:113-15.
11. Levine AM, Tulpule A, Quinn DI, et al. Phase I study of antisense oligonucleotide against vascular endothelial growth factor: decrease in plasma vascular endothelial growth factor with potential clinical efficacy. *J Clin Oncol.* 2006;24:1712-19.
12. Eckhardt SG, Burris HA, Eckardt JR, et al. A phase I clinical and pharmacokinetic study of the angiogenesis inhibitor, tecogalan sodium. *Ann Oncol.* 1996;7:491-6.
13. Tulpule A. A phase I study of tecogalan, a novel angiogenesis inhibitor in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma and solid tumors. *Blood.* 1994;84:248.
14. Pluda JM, Shay LE, Foli A, et al. Administration of pentosan polysulfate to patients with human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:1585-92.
15. Schwartzmann G, Sprinz E, Kalakun L, et al. Phase II study of pentosan polysulfate (PPS) in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Tumori.* 1996;82:360-3.
16. Noy A, Scadden DT, Lee J, et al. Angiogenesis inhibitor IM862 is ineffective against AIDS-Kaposi's sarcoma in a phase III trial, but demonstrates sustained, potent effect of highly active antiretroviral therapy: from the AIDS Malignancy Consortium and IM862 Study Team. *J Clin Oncol.* 2005;23:990-8.
17. Tulpule A, Scadden DT, Espina BM, et al. Results of a randomized study of IM862 nasal solution in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 2000;18:716-23.
18. Aboulafia DM, Norris D, Henry D, et al. 9-cis-retinoic acid capsules in the treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Arch Dermatol.* 2003;139:178-86.
19. Desgrosellier JS, Cheresch DA. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer.* 2010;10:9-22.
20. Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol.* 2007;25:884-96.

21. Koon HB, Krown SE, Lee JY, et al. Phase II trial of imatinib in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: AIDS malignancy consortium protocol 042. *J Clin Oncol.* 2014;32:402-8.
22. Hasskarl J. Sorafenib. *Recent Results Cancer Res.* 2010;184:61-70.
23. Uldrick TS, Gonçalves PH, Wyvill KM, et al. Phase Ib Study of Sorafenib (BAY 43-9006) in Patients with Kaposi Sarcoma. *Oncologist.* 2017;22:505-e49.
24. Dezube BJ, von Roenn JH, Holden-Wiltse J, et al. Fumagillin analog in the treatment of Kaposi's sarcoma: a phase I AIDS Clinical Trial Group study. AIDS Clinical Trial Group No. 215 Team. *J Clin Oncol.* 1998;16:1444-9.
25. Yilmaz R, Akoglu H, Kirkpantur A, et al. A novel immunosuppressive agent, sirolimus, in the treatment of Kaposi's sarcoma in a renal transplant recipient. *Ren Fail.* 2007;29:103-5.
26. Rukasz D, Krajewska M, Augustyniak-Bartosik H, et al. Effective treatment of Kaposi sarcoma with everolimus in a patient with membranous glomerulonephritis. *Intern Med J.* 2015;45:230-1.
27. Adams J. The proteasome: a suitable antineoplastic target. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:349-60.
28. Kedes DH, Ganem D. Sensitivity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication to antiviral drugs. Implications for potential therapy. *J Clin Invest.* 1997;99:2082-6.
29. Glesby MJ, Hoover DR, Weng S, et al. Use of antiherpes drugs and the risk of Kaposi's sarcoma: data from the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis.* 1996;173:1477-80.
30. Morfeldt L, Torssander J. Long-term remission of Kaposi's sarcoma following foscarnet treatment in HIV-infected patients. *Scand J Infect Dis.* 1994;26:749-52.
31. Andrei G, Snoeck R. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: the role of lytic replication in targeted therapy. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28:611-2.
32. Lechowicz M, Dittmer DP, Lee JY, et al. Molecular and clinical assessment in the treatment of AIDS Kaposi sarcoma with valproic Acid. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1946-9.
33. Masuzawa M, Yamashita K, Horigome Y, Amoh Y. Successful treatment of non-AIDS Kaposi's sarcoma with eribulin. *J Dermatol.* 2021;48:e345-6.
34. Di Monta G, Caracò C, Benedetto L, et al. Electrochemotherapy as "new standard of care" treatment for cutaneous Kaposi's sarcoma. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40:61-6.
35. Basu G, Mohapatra A, Manipadam MT, Mani SE, John GT. Leflunomide with low-dose everolimus for treatment of Kaposi's sarcoma in a renal allograft recipient. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3412-5.
36. Delyon J, Biard L, Renaud M, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in classic or endemic Kaposi's sarcoma: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23:491-500.
37. Gill PS, Lunardi-Ishkandar Y, Louie S, et al. The effects of preparations of human chorionic gonadotropin on AIDS-related Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med.* 1996;335:1261-9.
38. Marchell N, Alster TS. Successful treatment of cutaneous Kaposi's sarcoma by the 585-nm pulsed dye laser. *Dermatol Surg.* 1997;23:973-5.
39. Abels C, Karrer S, Bäuml W, Goetz AE, Landthaler M, Szeimies RM. Indocyanine green and laser light for the treatment of AIDS-associated cutaneous Kaposi's sarcoma. *Br J Cancer.* 1998;77:1021-4.
40. Bernstein ZP, Wilson BD, Oseroff AR, et al. Photofrin photodynamic therapy for treatment of AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma. *AIDS.* 1999;13:1697-704.