

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicosciences.com">www.medicosciences.com</a>	
--	--	---

## Literature review: Kaposi's sarcoma pathogenesis, symptoms, diagnostic and therapeutic innovations

Paulina Petraitytė<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania.*

### Abstract

**Introduction.** Kaposi's sarcoma is a complex multifactorial angioproliferative disease caused by a virus and damage to the immune system. Clinically malignant blood or lymphatic vascular disease of many vascular nodules in the skin and internal organs. Four subtypes of the disease are distinguished, ranging from slow, only with skin lesions to lightning, which is characterized by severe visceral damage and complications.

**Materials and methods.** Sources were collected using the PubMed database. Mainly 4 filters were used in the search: “Kaposi sarcoma”, “HHV-8”, “Kaposi sarcoma treatment”, “Kaposi sarcoma HIV”. Additionally we applied language, type, publication access, and time filters. Used sources were published in the last 10 years. Innovations in treatment and diagnostics are reviewed using sources published in 2019-2021. A total of 21 bibliographic records were used in the review. After a thorough review of the titles, abstracts, and full text, 16 publications were selected and an additional 5 publications were selected manually.

**Aim.** To review the latest data on the clinical, diagnostic, and therapeutic features of Kaposi's sarcoma.

**Results and Conclusions.** Kaposi's sarcoma is a significant diagnostic challenge in a physician's professional practice. The main goal of treatment of Kaposi's sarcoma is to inhibit the progression of the disease and to improve the patient's general and physical well-being. In order to do that and prevent further complications this article comments on newest local, systemic and combined treatments.

**Key words:** Kaposi's sarcoma, rash, AIDS, HHV-8.

## Literatūros apžvalga: Kapoši sarkomos patogenezė, klinika, diagnostikos ir gydymo naujovės

Paulina Petraitytė<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Vilniaus Universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva.*

### Santrauka

**Įvadas.** Kapoši sarkoma yra kompleksinė multifaktorinė angioproliferacinė liga, kurią sukelia virusas ir imuninės sistemos pažeidimas. Kliniškai ši piktybinė kraujo ar limfinių kraujagyslių liga pasireiškia daugybe kraujagyslinių mazgų odoje ir vidaus organuose. Išskiriami keturi ligos potipiai, kurių eiga varijuoja nuo lėtos, tik su odos pažeidimais iki žaibiškos, kuriai būdingas didelis visceralinis pažeidimas bei komplikacijos.

**Metodika.** Metodika: Šaltinių paieška atlikta naudojantis PubMed duomenų baze. Paieškoje pagrinde naudoti 4 filtrai: „Kaposi sarcoma“, „HHV-8“, „Kaposi sarcoma treatment“, „Kaposi sarcoma HIV“. Papildomai taikyti kalbos, rūšies, publikacijos prieigos ir laiko filtrai. Naudoti šaltiniai išspausdinti per pastaruosius 10 metų. Gydymo ir diagnostikos naujovės apžvelgtos naudojantis šaltiniais, kurie yra publikuoti 2019-2021 metais. Iš viso apžvalgoje naudotas 21 bibliografinis įrašas. Atlikus išsamią pavadinimų, santraukų ir pilno teksto peržiūrą, atrinktos 16 publikacijų bei papildomai 5 publikacijos buvo atrinktos rankiniu būdu.

**Tikslas.** Apžvelgti naujausius duomenis apie Kapoši sarkomos klinikinius simptomus, diagnostikos bei gydymo naujovių ypatumus.

**Rezultatai ir išvados.** Kapoši sarkoma išlieka nemažu diagnostikos iššūkiu gydytojo profesinėje praktikoje. Pagrindinis Kapoši sarkomos gydymo tikslas – slopinti ligos progresavimą bei gerinti paciento bendrą psichologinę ir fizinę būklę, siekiant išvengti tolimesnių komplikacijų taikant lokalų, sisteminį ar kombinuotą gydymą.

**Raktažodžiai:** Kapoši sarkoma, bėrimas, AIDS, HHV-8

## 1. Įvadas

Kapoši sarkoma (KS) yra angioproliferacinė liga, kurią sukelia virusas, o ligos patogenezė yra multifaktorinė ir glaudžiai susijusi su imuninės sistemos sutrikimu. KS apibrėžiama kaip piktybinis kraujo ar limfinių kraujagyslių navikas, kliniškai pasireiškiantis daugybe kraujagyslinių mazgų odoje ar kituose vidaus organuose. Liga yra multifokalinė, o eiga varijuoja nuo lėtos, tik su odos pažeidimais iki žaibiškos, kuriai būdingas didelis visceralinis pažeidimas (1). KS dažniausiai pasireiškia vyresnio amžiaus vyrams (2). Kapoši sarkoma pirmą kartą aprašyta 1872 metais vengrų dermatologo Moritz Kaposi. Jis pirmasis aprašė 5 sergančius vyrus, kuriems aptiko padidėjusius limfmazgius, multifokalius odos pažeidimus ir panašius neoplazminius pakitimus kvėpavimo takuose, kepenyse bei storioje žarnoje. Stebima, jog daugiažidininis limfinio endotelio ląstelių navikas pirmiausia apima odą. Vėliau pažeidimai gali pasireišti limfmazgiuose ir visceraliniuose organuose, tokiuose kaip plaučiai, virškinimo traktas, kepenys, blužnis ir net raumenys bei kaulų sistema (3). Pažeidimai dažniau būna lokalizuoti galūnių odoje ir laikui bėgant liga gali progresuoti į mazginę-navikinę formą ir susijungti į masyvius odos navikus (4). Remiantis klinikiniais ir epidemiologiniais kriterijais, išskiriami keturi KS variantai: klasikinis, endeminis, epideminis (su žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) susijęs) ir jatrogeninis (5).

Klasikinė KS paplitusi Viduržemio jūros šalyse, vyrauja tarp vyrų santykiu 2,5:1. Didžiausias sergamumas stebimas pacientams, kurie jau yra peržengę šeštąjį gyvenimo dešimtmetį. Dėl savo lėtos klinikinės eigos klasikinė KS neturi

reikšmingos įtakos sergančių gyventojų mirtingumui (5).

Epideminės KS dažnis visame pasaulyje sumažėjo nuo 1995 metų dėl pradėto taikyti kombinuoto antiretrovirusinio gydymo (angl. *combined antiretroviral therapy* - CART). Tačiau KS vis dar yra antras dažniausias vėžys tarp ŽIV infekuotų pacientų Vakarų šalyse ir išlieka didžiulė visuomenės sveikatos problema. Mažas CD4 ląstelių skaičius išlieka pagrindiniu rizikos veiksniu ŽIV užsikrėtusiems ir kombinuotu antiretrovirusiniu gydymu gydomiems homoseksualiems vyrams (6).

Jatrogeninės KS dažnis tarp organų transplantacijos recipientų yra nuo 100 iki 500 kartų didesnis nei tarp visos populiacijos, skiriasi įvairiose geografinėse srityse, tuo tarpu jis yra 2–4 kartus mažesnis, palyginti su pacientais, kurių imuninė sistema susilpnėjusi dėl kitų sveikatos būklių (5). Jatrogeninės KS rizika didėja atsižvelgiant į recipiento amžių transplantacijos metu, dėl žmogaus leukocitų antigeno – B (ŽLA-B) lokuso neatitikimų skaičiaus ir dėl agresyvesnio imunosupresinio režimo. KS rizika didžiausia būna per pirmuosius 2 metus po transplantacijos, o vėliau mažėja (6).

Endeminė arba afrikinė KS yra dažna subekvatorinėje Afrikoje ir jai yra būdinga daug agresyvesnė eiga, apimanti visceralinius organus. Dažnai atsiranda gausūs infiltraciniai odos pažeidimai. Forma, kuriai būdingas masyvus limfmazgių pažeidimas dažnai pastebima Afrikos vaikams ir jauniems suaugusiems yra greita ir letali (4). Ši forma gali būti stebima tiek ŽIV neigiamiems, tiek ŽIV teigiamiems pacientams ir šiuo metu sudaro 10–50% visų suaugusiųjų vėžio

atvejų ir iki 25% vaikų vėžio atvejų tam tikrose Afrikos dalyse (3).

Ankstesnė buvusi žmogaus herpes viruso 8 (angl. *Human herpesvirus-8* – HHV-8) infekcija yra didelis rizikos faktorius išsivystyti KS. Todėl pacientams, kilusiems iš šalių, kuriose yra vidutinis arba didelis HHV-8 serologinis paplitimas, KS išsivystymo rizika daug didesnė. Taip pat į didesnės rizikos grupę patenka ir vyrai, turintys homoseksualių lytinių santykių, dėl dažnesnio HHV-8 perdavimo lytiniu keliu. Kiti galimi rizikos veiksniai yra kontaktas su silikatinium vulkaniniu dirvožemiu ir kraujasiurblių vabzdžių poveikis (6). KS gydymo strategija labai priklauso nuo naviko subtipo ir išplitimo masto (7). Įvairūs Kapoši sarkomos gydymo būdai taikomi su skirtingu pasisekimu, įskaitant vietinę spindulinę terapiją, krioterapiją, elektrokauterizaciją, chirurginį pašalinimą ir įvairius sisteminius chemoterapinius režimus, taip pat alfa-interferoną. Nors visi galimi gydymo būdai padeda kontroliuoti pažeidimus, nė vienas žymiai neprailgina pacientų išgyvenamumo (2). Pagrindiniai gydymo tikslai yra užkirsti kelią ligos progresavimui, sumažinti naviką ir edemą, išvengti organų pažeidimo ir sumažinti psichologinę įtampą, neretai kylančią pacientui, susirgusiam KS (8).

## 2. Metodika

Apžvalgai naudotos publikacijos buvo atrinktos naudojantis PubMed duomenų baze. Paieškoje naudoti filtrai anglų kalba: „*Kaposi sarcoma*“, „*HHV-8*“, „*Kaposi sarcoma treatment*“, „*Kaposi sarcoma HIV*“. Buvo taikomi papildomi paieškos filtrai, siekiant patikslinti paiešką: atrinktos publikacijos, išspausdintos anglų kalba, tekstas buvo pilnas, atviras ir nemokamas, šaltiniai

išspausdinti per pastaruosius 10 metų. Atlikus papildomą literatūros šaltinių pavadinimų, santraukų ir pilno teksto peržiūrą, atrinktos 16 publikacijų, tinkamų apžvalgai. Papildomai 5 publikacijos buvo atrinktos rankiniu būdu, peržvelgus jau atrinktų publikacijų literatūros sąrašus, ir yra senesnės nei 10 metų – naudotos tik bendram ligos aprašymui. Gydymo ir diagnostikos naujovės apžvelgiamos naudojantis literatūros šaltinių medžiaga, kurie yra publikuoti 2019-2021 metais.

## 3. Rezultatai ir diskusija

### 3.1. Klinikinis pasireiškimas

KS paprastai pasireiškia dėmėmis, plokštelėmis ir (arba) mazgeliais ant odos (5). Odos pažeidimai svyruoja nuo išsibarsčiusių rožinių iki purpurinių dėmių ir papulių iki greitai progresuojančių, daugiacentrių, išopėjusių plokštelių ir mazgelių, išplitusių į visceralinius organus (7). Mazgeliai gali išopėti ir kraujuoti arba priešingai - tapti hiperkeratizuoti (5). Kai kurie dermoskopiniai radiniai, tokie kaip polichromatinis spalvos pokytis, apykaklės simptomas, baltos linijos, balti susidarę grūdeliai ir serpentininės kraujagyslės, gali reikšti KS diagnozę, ypač esant mazginiams odos pažeidimams.

Odos pažaidos lokalizacija ir sunkumas, gleivinės, mazgų ir vidaus organų pažeidimas priklauso nuo KS tipo. Klasikinėje KS dažniausiai pažeidžiamos apatinės galūnės, o toliau – viršutinės galūnės, galva ir liemu. Galimi burnos, lytinių organų ir, rečiau, junginės gleivinės pažeidimai (5). Simptomai, dažniausiai pasireiškiantys esant tam tikriems vidaus organų sistemų pažeidimams, vaizduojami Lentelėje Nr. 1 (6).

Odos pažeidimai gali išlikti stabilūs mėnesius ar net metus be progresavimo arba greitai progresuoti per kelias savaites ir plisti. Klasikinė KS paprastai yra neaktyvi, o KS susijusi su transplantacijomis gali būti disceminuota ir kelti rimtą pavojų gyvybei, jei imunosupresinis gydymas esant KS yra nekoreguojamas. Klasikinės KS anaplastinė transformacija yra retas reiškinys, kuriam kliniškai būdingas padidėjęs vietinis agresyvumas, polinkis į gilią invaziją ir padidėjęs metastazinis ligos pajėgumas. Limfedema yra dažniausia vietinė odos komplikacija, pasireiškianti 20% klasikine KS sergančių pacientų ir gali rimtai pabloginti pacientų gyvenimo kokybę, kartais jau ankstyvosiose ligos stadijose (5).

Vaikų KS unikalus bruožas yra pirminis limfmazgių pažeidimas, kurį seka menki odos pažeidimai, žaibinis progresavimas, citopenija ir santykinai normalus CD4 skaičius. Daug rečiau KS pasireiškia antinksčiuose, kasoje, širdyje, sėklidėse, kaulų čiulpuose, kauluose ir griaučių raumenyse (7).

### 3.2. Diagnostika

KS diagnozė dažniausiai remiasi klinikiais tipiniais ligos simptomais (8). Pacientus, kuriems įtariama KS, turėtų įvertinti tretinio lygio sveikatos priežiūros centrų gerai apmokyti gydytojai dermatologai. Patvirtinus diagnozę, atlikus histologinį tyrimą ir aptikus HHV-8 DNR ir (arba) teigiamą HHV-8 serologiją, pacientams turi būti atlikta klinikinis ir instrumentinis ligos stadijavimas (5, 6).

Histopatologinis tyrimas yra auksinis standartas diagnozuojant KS, nors prognostinės reikšmės ir neturi (8). Svarbu pažymėti tai, kad skirtingų klinikinių stadijų histologiniai radiniai yra labai

panašūs. Biopatuose, kurie yra paimti iš pažeistų odos vietų, dermoje yra būdingas padidėjęs išsiplėtusių, vingiuotų, plonasienių kraujagyslių tarpų, padengtų plonomis endotelio ląstelėmis, kiekis. Paprastai tokie radiniai yra susiję su nedideliu ar vidutinio sunkumo uždegiminiu limfocitų ir plazmos ląstelių infiltratu dermoje. Šie radiniai yra itin ryškūs KS plokštelėse, kuriose yra ryškiai išsiplėtusių, nelygių kraujagyslių tarpų, išklotų normalių arba šiek tiek netipinių endotelio ląstelių (5). Be to, tarp kolageno ryšulių visoje dermoje gali būti ovalių ir verpstinių ląstelių. KS mazginiams pažeidimams būdinga daugybė netipinių verpstės tipo ląstelių, formuojančių dideles sankaupas ir besipynančius fascikulus visoje dermoje (6). Eritrocitai ir siderofagai dažniausiai kaupiasi tarp verpstės ląstelių, o dažnai kartu galima stebėti ir mišrų uždegiminių ląstelių infiltratą, susidedantį iš plazminių ląstelių, limfocitų ir dendritinių ląstelių. Jei biopsijos medžiaga yra paimta iš regresuojančio KS pažeidimo, tuomet bus stebimas tik jungiamasis audinys su hemosiderino pigmento nuosėdomis ir be verpstės ląstelių (5).

KS pažeistose ląstelėse, dažant galima aptikti endotelio ląstelių žymenis, tokius kaip CD34 ir CD31. Dauguma verpstės ląstelių taip pat turi limfinių endotelio ląstelių ypatybių, tad galima stebėti šių žymenų ekspresiją: D2-40 (kuris jungiasi su podoplanino antigenu), LYVE-1 (hialuronano CD44 glikoproteino receptoriaus homologas), VEGFR-3 (kraujagyslių endotelio augimo faktorius C) ir Prox-1. HHV-8 identifikavimas ir lokalizavimas KS pažeistose ląstelėse naudojant monokloninį antikūną prieš HHV-8 latentinį branduolinį antigeną (angl. *latent*

*antinuclear antigen* - LANA) yra diagnostškai naudingiausias imuninio dažymo metodas, leidžiantis atskirti KS nuo jo simuliatorių, nes jis yra specifiškas būtent tik KS (9).

Be imunohistochemijos, naudojant monokloninius antikūnus prieš LANA ant parafino pjūvių, rutiniškai nenaudojamas joks kitas specifinis HHV-8 aptikimo būdas (6). Serologiniai tyrimai ir HHV-8 DNR sekų aptikimas gali būti atliekant polimerazės grandininę reakciją (PGR) yra galimi, bet naudojami individualiais atvejais (9).

Serologiniai testai, pagrįsti imunofluorescencija, Western blot ir su fermentais susijusiais imunosorbentiniiais tyrimais, siekiant aptikti antikūnus prieš latentinius ir lizinius genus kol kas yra prieinamos veiksmingos priemonės seroepidemiologiniams tyrimams, tačiau dėl jų naudingumo kasdienėje klinikinėje praktikoje plačiai diskutuojama (10).

PGR pagrįsti metodai gali būti sėkmingai naudojami aptikti HHV-8 virusų sekas įvairiuose mėginiuose, pavyzdžiui, KS pažeidimuose, turinčius labai didelį specifškumą ir jautrumą (6). HHV-8 sekas taip pat galima aptikti plazmoje ir periferinio kraujo mononuklearinėse ląstelėse (10). Nors HHV-8 viruso kiekis KS individų periferinio kraujo mononuklearinėse ląstelėse koreliuoja su naviko pažeidimu organizme, šis testas negali būti naudojamas klinikinėje praktikoje stebint KS sergančius pacientus ar prognozuojant KS atsiradimą transplantacijos recipientams dėl mažų intervalų svyravimų (6).

### **3.3. Gydymas**

Klasikinė KS yra lėtinė liga, kuri retai kelia ūmų pavojų gyvybei. Tačiau liga neigiamai veikia pacientų gyvenimo kokybę. Tad pasirenkant bet

kokį gydymą, reikia atsižvelgti ne tik į klinikinę ir instrumentinę stadiją, bet ir į paciento gretutines ligas bei psichofizines sąlygas (5). Simptominiai odos ar gleivinės KS pažeidimai paprastai gydomi, o esant besimptomiams, lėtai besivystantiems pažeidimams, galima pasirinkti stebėjimo taktiką, nes gali atsirasti spontaniškas pagerėjimas (6). Vietinis gydymas gali būti taikomas atskirai esant lokalizuotai KS arba kartu su sisteminiu gydymu esant pažengusiai išplitusiai KS formai (5).

#### **3.3.1. Radioterapija**

Radioterapija yra vienas efektyviausių visų lokalizuotų KS formų gydymo būdų, nors nėra pirmo pasirinkimo dėl pašalinio poveikio. Bendrai šis gydymas yra veiksmingas nuo 47% iki 99% pacientų (11). Paskirtos radioterapijos dozės yra 30–36 Gy, 2 arba 3 Gy paros dalimis, naudojant mažos energijos fotonus ir (arba) elektronus. Siekiant sumažinti ilgalaikių pasekmių riziką, reikia vengti didesnės dozės vienoje frakcijoje (>3 Gy vienai frakcijai) ir kartu skiriamo sisteminio gydymo. Pacientus privalu informuoti apie radioterapijos sukulto toksinio poveikio odai riziką aplinkiniuose audiniuose (gali atsirasti telangiektazijos, hiperpigmentacijos, odos atrofijos ir fibrozės) (6).

#### **3.3.2. Chirurginės procedūros**

Chirurginis gydymas yra lydimas didelio odos pažeidimo pasikartojimo dažnio (12). Chirurginės procedūros neturėtų būti naudojamos esant dideliems odos pažeidimams, bet gali būti taikomas kai kuriems aiškiai apibrėžtiems ribotiems ir paviršiniams pažeidimams (6).

#### **3.3.3. Kriochirurgija ir lazerinis gydymas**

CO2 lazeris ir paviršinė krioterapija gali būti laikinai veiksmingos terapijos priemonės esant

paviršiniams pažeidimams (5). Teigiamas atsakas į gydymą stebimas iki 80–90% pacientų (13). Taikant šį gydymą, svarbu pacientus įspėti apie galimą padidėjusią hipopigmentacijos riziką (6).

#### 3.3.4. Vietinės cheminės arba imuninės sistemos modifikuojančios medžiagos

Vietinė chemoterapija yra ilgai naudojamas gydymo metodas, nes yra stebimas labai geras gydymo atsakas. Pavyzdžiui, vinblastino (plačiausiai naudojamo chemoterapinio vaisto sergant KS), teigiamas gydymo atsakas siekia iki 70% (14). Elektrochemoterapija yra nauja procedūra, kuri sujungia vietinę chemoterapiją, dažniausiai naudojant bleomiciną ir elektroporaciją, didinant vaistų įsisavinimą į navikines ląsteles. Keliuose tyrimuose elektroporacija kartu intravenine bleomicino (15 000 TV/m<sup>2</sup>) infuzija, parodė teigiamą gydymo atsaką maždaug 65–89% atvejų po 1–3 seansų (15). Gydymas vietiskai 9-cis-retinoido rūgštimi (0,1 % alitretinoino geliu) kartu su labai aktyviu antiretrovirusiniu gydymu parodė 37% dalinio arba visiško atsako dažnį sergant su ŽIV asocijuota KS (6).

#### 3.3.5. Sisteminis gydymas

KS gydymas priklauso nuo ligos tipo, ligos masto, ligos eigos ir paciento jaučiamų simptomų. Sisteminės terapijos tikslas yra ne išgydyti, o pasiekti ligos kontrolę ir palengvinti simptomus, išsaugant gyvenimo kokybę. Kalbant apie sisteminį gydymą, rekomenduojami pirmos eilės vaistai yra pegiliuotas liposominis doksorubicinas (PLD) ir paklitakselis (PCT) (6).

##### 3.3.5.1. Pegiliuotas liposominis doksorubicinas (PLD)

Vartojant 20 mg/m<sup>2</sup> pegiliuotą liposominį doksorubiciną kas 3 savaites, didžiausias teigiamas

gydymo atsako dažnis yra 76% sergant su ŽIV susijusia KS, o kartu taikant CART teigiamas gydymo atsako dažnis siekia 71%–100%. Vidutinė atsako trukmė yra maždaug 5 mėnesiai sergant su ŽIV susijusia KS ir 25 mėnesiai sergant klasikine KS forma. PLD patvirtintas kaip pirmosios eilės gydymo vaistas, pacientams sergantiems su ŽIV susijusia KS. Pacientams vartojant pegiliuotą liposominį doksorubiciną būtinas papildomas stebėjimas dėl galimo kardiotoksiškumo (5, 6).

##### 3.3.5.2. Paklitakselis (PCT)

Paklitakselis buvo išbandytas kartu su CART pacientams, sergantiems su ŽIV susijusia KS. PCT, švirkščiamas į veną 100 mg/m<sup>2</sup> kas 2 savaites, užtikrina maždaug 60% teigiamą atsako dažnį, o vidutinė atsako trukmė yra 8,9 mėnesio (6). PCT yra patvirtintas kaip antros eilės vaistas, pacientams sergantiems su ŽIV asocijuota KS (5). PCT taip pat buvo tiriamas ir su pacientais, kurie serga kitomis, ne su ŽIV asocijuotomis KS ligos formomis, pagal skirtingus grafikus (maža dozė: 100 mg kas savaitę 12 savaitių; 175 mg/m<sup>2</sup> kas 3 savaites), teigiamas klinikinis atsakas buvo pasiektas maždaug 80% pacientų (6). Kitose studijose teigiama, gydymo teigiamas atsako dažnis pacientams, sergantiems ne su ŽIV asocijuota KS gydant PCT gali siekti net 95% (16). Paprastai paklitakselį rekomenduojama vartoti po 80 mg/m<sup>2</sup> kas savaitę nepertraukiamai arba 3 savaites su 1 savaitės pertrauka (6). Kiti chemoterapiniai vaistai kartais gali būti taikomi kaip alternatyva, tačiau jos nenaudojamos / nerekomenduojamos kaip pirmosios eilės gydymo priemonės. Tai apima vinblastiną, etopozidą ir bleomiciną (17). Interferonas alfa-2a arba 2b Interferonas alfa (dozėmis 3 milijonai vienetų 5

kartus per savaitę 2 savaites, po to 2–6 milijonai vienetų 3–6 kartus per savaitę) buvo įvertintas sergant klasikine KS forma ir dalinis teigiamas gydymo atsakas buvo labai geras 71–100%. Interferonas alfa buvo patvirtintas gydyti su AIDS susijusią KS daugelį metų anksčiau nei buvo prieinamas CART ir liposominis antraciklinas. Tuo metu patvirtinta labai didelė ir blogai toleruojama 20 mln./m<sup>2</sup> dozė, šiuo metu yra nebenaudojama (6). Duomenų apie mažų interferono alfa dozių vartojimą kartu su CART yra nedaug (5) Specialios indikacijos pagal KS tipą KS gydymas priklauso nuo ligos nustatymo meto, masto, eigos ir KS potipio. Specifinės terapijos tikslas yra ne išgydyti, o pasiekti ligos kontrolę ir palengvinti simptomus, išsaugant gyvenimo kokybę (6). Su ŽIV susijusi KS CART yra pirmos eilės šio KS potipio gydymo būdas. Šiuo metu prieinami antiretrovirusiniai vaistai priklauso 6 klasėms: nukleozidų/nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NRTIs), nenukležidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai, proteazės inhibitoriai, integrazės inhibitoriai, sintezės inhibitoriai, CCR5 antagonistai (anti-CCR5). 2018 m. sugalvota pirmosios eilės triguba terapija išlieka: 2 NRTIs ir trečiasis veiklaus agento derinys. Yra daug patvirtintų galimų variantų, susijusių su imunovirusiniu veiksmingumu. Pirmasis gydymo kursas turi būti aptariamasis pacientu, siekiant maksimalaus atitikties lygio (18). CART sukūrimas sumažina KS riziką ŽIV infekuotiems pacientams, taip pat buvo įrodyta, kad pailgėjo pacientų, kurie buvo gydyti KS chemoterapija, išgyvenamumas. Daugeliu atveju su ŽIV susijusi KS regresuoja taikant CART, tačiau sisteminė chemoterapija rekomenduojama pacientams,

sergantiems greitai progresuojančia liga, taip pat imuninio atstatomojo uždegiminio sindromo (angl. *immune reconstitution inflammatory syndrome* – IRIS) profilaktikai ir gydymui (6). Liposominiai antraciklinai (pirmo pasirinkimo vaistai) ir taksanai (antros eilės pasirinkimo vaistai) tapo nusistovėjusiu sisteminiu KS gydymu kartu su CART (19). Tačiau ligos negalima pilnai išnaikinti - navikai yra linkę pasikartoti ir pacientams dažnai prireikia papildomos terapijos. Lėtinis citotoksinių medžiagų vartojimas yra prastai toleruojamas, todėl tokiu atveju galima svarstyti apir tokius vaistus kaip pomalidomidas ar lenalidomidas (6). KS po organų transplantacijos Gydant KS po transplantacijos, būtina sumažinti imunosupresinį gydymą iki žemiausio įmanomo lygio ir pereiti prie žinduolių taikinių rapamicino (m-TOR) inhibitorių, tokių kaip sirolimas, siekiant išlaikyti alotransplantato funkcionavimą (20). KS po organų transplantacijos specifinis gydymas nėra labai efektyvus, bet gali būti naudingas pacientams, turintiems didelių ar gyvybei pavojingų pažeidimų. Sisteminis gydymas, gali būti taikomas išimtiniais atvejais, nors tai yra menkai įvertinta šio konkretaus KS potipio atveju. Pažymėtina, kad interferonas alfa nerekomenduojamas po organų transplantacijos, nes jo vartojimas yra susijęs su didesne transplantų atmetimo rizika (6). Klasikinė ir endeminė KS Agresyvioms formoms, kurioms būdingas limfmazgių ir (arba) vidaus organų pažeidimas, sunki edema, vietinės komplikacijos ar greitas išplitimas, reikalingas sisteminis gydymas (21). Pirmas pasirinkimo variantas paprastai yra liposominių antraciklinų arba savaitinių taksanų vartojimas. Mažos alfa-interferono dozės taip pat gali būti laikomos pirmos eilės gydymu



jaunesniems, sveikiems pacientams (<70 metų ir normalios širdies funkcijos), tačiau vyresnio amžiaus pacientai dažnai šį gydymą blogai toleruoja (6). Tolimesnis pacientų stebėjimas Tolimesnis paciento sekimas priklauso nuo KS potipio, apimties ir reikalingo gydymo. Klinikinis ištyrimas, standartiniai kraujo tyrimai, įskaitant pilną kraujo tyrimą ir baltymų elektroforezę, galimi radiologiniai tyrimai (viso kūno kompiuterinė tomografija) turėtų būti siūlomi pastoviu intervalu, priklausant nuo ligos tipo (5). Esant gyvybei pavojingoms būklėms (esant su ŽIV susijusiai KS, IRIS, sunkiomis KS formomis po organų transplantacijos), klinikinis įvertinimas ir stebėjimas turi būti atliekami dažnai - bent kartą per mėnesį, o radiologinis įvertinimas – bent kas 3 mėnesius iki kol bus stabilizuota liga. Taip pat atvirkščiai, sergant klasikinės formos KS, kuri yra lėtinės eigos ir neagresyvi, stebėjimas gali būti

atliekamas kas 6–12 mėnesių, iš esmės remiantis klinikiniu ištyrimu. Pažymėtina, kad pakartotinės biopsijos, po kurių atliekamas histologinis tyrimas, nebūtinai (6). Taip pat įrodyta, kad elastinės kojinių yra svarbi prevencinė priemonė apatinių galūnių limfedemai, komplikacijai, glaudžiai susijusiai su klasikine KS forma (5).

#### 4. Išvados

Kapoši. sarkoma išlieka diagnostikos iššūkiu gydytojo praktikoje, ypač tarp tam tikrų grupių pacientų. Tačiau atsirandant vis tikslesniam patogenezės supratimui, kartu yra daug sparčiau tobulinami seniau taikyti gydymo metodai bei atrandama ir naujų gydymo alternatyvų. Pagrindinis Kapoši sarkomos gydymo tikslas – slopinti tolimesnę ligos eigą bei gerinti paciento bendrą būseną ir būklę, siekiant išvengti tolimesnių komplikacijų.

Pažeista sistema	Simptomai	Rekomenduojami diagnostiniai tyrimai
Virškinamasis traktas	Asimptotinė eiga, pilvo skausmas, svorio netekimas, vėmimas, išmatos su krauju, žarnyno obstrukcijos simptomai	Endoskopinis tyrimas ir biopsija
Kvėpavimo takai	Neproduktyvus kosulys, hemoptizė, dispnėja, svorio netekimas, hipoksemija	Krūtinės ląstos rentgenograma arba kompiuterinės tomografijos tyrimas. Bronchoskopija ir biopsija arba bronchoalveolinis lavažas
Limfatinė sistema	Limfadenopatijos	Plonos adatos aspiracija. Biopsija
Kepenys	Hepatomegalija	Pilvo organų echoskopinis tyrimas. Kompiuterinės tomografijos tyrimas.

**1 Lentelė.** Dažniausias klinikinis pasireiškimas, skirstant pagal organų sistemas (6)

### Literatūros šaltiniai

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 Aug;31(4):413–22.
2. Friedman-Kien AE, Saltzman BR. Clinical manifestations of classical, endemic African, and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Jun;22(6 Pt 2):1237–50.
3. Restrepo CS, Ocazonez D. Kaposi's sarcoma: imaging overview. *Semin Ultrasound CT MR*. 2011 Oct;32(5):456–69.
4. Sgadari C, Bacigalupo I, Barillari G, Ensoli B. Pharmacological management of Kaposi's sarcoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Aug;12(11):1669–90.
5. Brambilla L, Genovese G, Berti E, Peris K, Rongioletti F, Micali G, et al. Diagnosis and treatment of classic and iatrogenic Kaposi's sarcoma: Italian recommendations. *Ital J Dermatol Venerol*. 2021 Jun;156(3):356–65.
6. Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, Harwood C, Peris K, Marmol VD, et al. Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *Eur J Cancer*. 2019 Jun;114:117–27.
7. Etemad SA, Dewan AK. Kaposi Sarcoma Updates. *Dermatol Clin*. 2019 Oct;37(4):505–17.
8. Ceccarelli M, Facciola A, Taibi R, Pellicano GF, Nunnari G, Venanzi Rullo E. The treatment of Kaposi's sarcoma: present and future options, a review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Sep;23(17):7488–97.
9. Radu O, Pantanowitz L. Kaposi sarcoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 Feb;137(2):289–94.
10. Lebbé C. Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8) und Kaposi-Sarkom. *Der Hautarzt*. 2007 Dec 21;59(1):18.
11. Caccialanza M, Marca S, Piccinno R, Eulisse G. Radiotherapy of classic and human immunodeficiency virus-related Kaposi's sarcoma: results in 1482 lesions. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008;22(3):297–302.
12. Turlaki A, Bellinvia M, Brambilla L. Recommended surgery of Kaposi's sarcoma nodules. *Journal of Dermatological Treatment*. 2015 Jul 4;26(4):354–6.
13. Kutlubay Z, Küçüktaş M, Yardımcı G, Engin B, Serdaroglu S. Evaluation of Effectiveness of Cryotherapy on the Treatment of Cutaneous Kaposi's Sarcoma. *Dermatologic Surgery*. 2013 Oct;39(10):1502–6.
14. Nazzaro G, Genovese G, Turlaki A, Passoni E, Berti E, Brambilla L. Ultrasonographic intraoperative monitoring and follow-up of Kaposi's sarcoma nodules under treatment with intralesional vincristine. *Skin Research and Technology*. 2019;25(2):200–3.
15. Curatolo P, Quaglino P, Marengo F, Mancini M, Nardò T, Mortera C, et al. Electrochemotherapy in the Treatment of Kaposi Sarcoma Cutaneous Lesions: A Two-Center Prospective Phase II Trial. *Annals of Surgical Oncology*. 2012 Jan 1;19(1):192–8.
16. Denis D, Régnier-Rosencher E, Kramkimel N, Jafari A, Avril MF, Dupin N. First-

line treatment with paclitaxel for non-HIV-related Kaposi sarcoma: experience in 10 cases. *British Journal of Dermatology*. 2016;174(4):905–8.

17. Tas F, Sen F, Keskin S, Kilic L. Oral etoposide as first-line therapy in the treatment of patients with advanced classic Kaposi's sarcoma (CKS): a single-arm trial (oral etoposide in CKS). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013;27(6):789–92.

18. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med*. 2018 Mar 15;378(11):1029–41.

19. Robey RC, Bower M. Facing up to the ongoing challenge of Kaposi's sarcoma. *Current*

*Opinion in Infectious Diseases*. 2015 Feb;28(1):31–40.

20. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's Sarcoma in Renal-Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*. 2005 Mar 31;352(13):1317–23.

21. Régnier-Rosencher E, Guillot B, Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: A systematic review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013 Feb 1;68(2):313–31.