

Talpi lokalizációjú Kaposi-sarcoma sikeres kezelése imikvimod krémmel

Successful treatment of plantar localized Kaposi's sarcoma with imiquimod cream

HUFNAGEL CSILLA DR.¹, VÁRSZEGI DALMA DR.¹, BALI OTTÍLIA DR.²,
GYULAI ROLLAND DR.¹, LENGYEL ZSUZSANNA DR.¹

PTE KK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs¹,
Kanizsai Dorottya Kórház, Patológia, Nagykanizsa²

ÖSSZEFOGLALÁS

A Kaposi-sarcoma négy fő variánsa közül hazánkban a klasszikus forma fordul elő leggyakrabban. Lokalizált betegség esetén a helyi kezelés általában elégséges. A szerzők egy 74 éves férfi esetét ismertetik, akinél 2013-ban a bal lábfej plantaris felszínéről lencsényi, fájdalommentes, livid csomó sebészi eltávolítása történt. A szövettani vizsgálat Kaposi-sarcomát igazolt. Néhány hét múlva a műtéti terület mellett recidíva jelentkezett, azonban a beteg a felajánlott további sebészi beavatkozástól elzárkózott. Tíz hónapos helyi imikvimod kezelést követően az elváltozás csaknem teljes regressziója következett be. Lokálisan alkalmazott imikvimod krém a sebészi kezelés alternatívája lehet kis kiterjedésű Kaposi-sarcoma esetén.

Kulcsszavak:

HHV-8 - Kaposi-sarcoma - helyi kezelés - imikvimod

SUMMARY

The most common form of Kaposi's sarcoma in Hungary is the classic form. In case of limited disease local treatment can be sufficient.

The authors present the case of a 74-year-old man, who developed a violaceous, small nodule on the plantar surface of the left foot. Surgical excision of the lesion was performed, and the histology confirmed the presence of Kaposi's sarcoma. A few weeks later recurrence occurred next to the surgical site. The patient refused any further surgical intervention. Ten months of treatment with topical imiquimod resulted in almost complete regression of the lesion. Neither local nor systemic side effects were observed. Topical imiquimod cream is a safe and effective therapeutic alternative for the treatment of localized classic Kaposi's sarcoma.

Key words:

HHV-8 - Kaposi's sarcoma - topical treatment - imiquimod

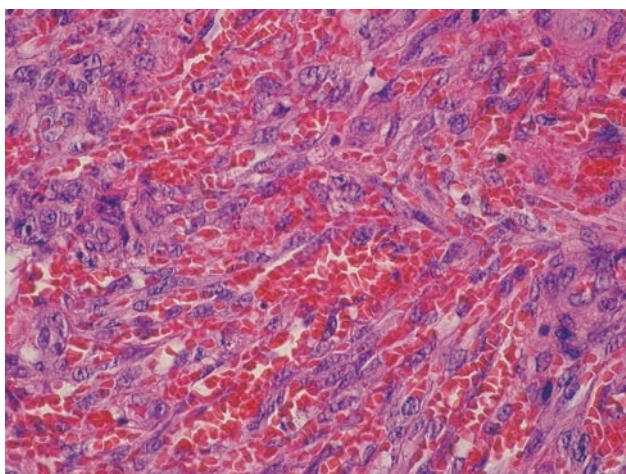
A Kaposi-sarcoma opportunist tumor, melynek kialakulásában az onkogén sajátssággal rendelkező humán herpesz-vírus-8 játszik etiológiai szerepet (1). A HHV-8 szerepe szükséges, ám nem elégséges a Kaposi-sarcoma kialakulásához. A betegség létrejöttéhez a fertőzésen túl genetikai hajlam, az immunvédekezés meggyengülése, angiogenetikus faktorok és bizonyos citokinek termelődése is szükséges. Egyelőre nem tisztázott, hogy a Kaposi-sarcoma esetében valós malignus daganatról vagy reaktív sejtproliferációról van-e szó (2). A betegségnek 4 formáját különíthetjük el. A klasszikus forma főként a 60 év feletti férfi populációt érinti. Hazánkban is ez a leggyakoribb forma. Az endémiás variáns Afrika bizonyos területeire jellemző, a klasszikus formánál kedvezőtlenebb prognózisú. Megfi-

gyelhető a kórkép immunszuprimált állapotban, elsősorban szervátültetést követően. Az AIDS-hez társult Kaposi-sarcoma lefolyása általában igen agresszív, és a HIV fertőzöttek egyik leggyakoribb rosszindulatú tumora (3, 4).

A kórkép elemi jelensége a lividvörös macula, mely idővel plakká, nodussá alakul, kifehélyesedhet és vérzé-kennyé válhat. Az elváltozás elsősorban a bőrön jelenik meg, és a klasszikus forma esetében kezelés nélkül is lassan progrediál (4).

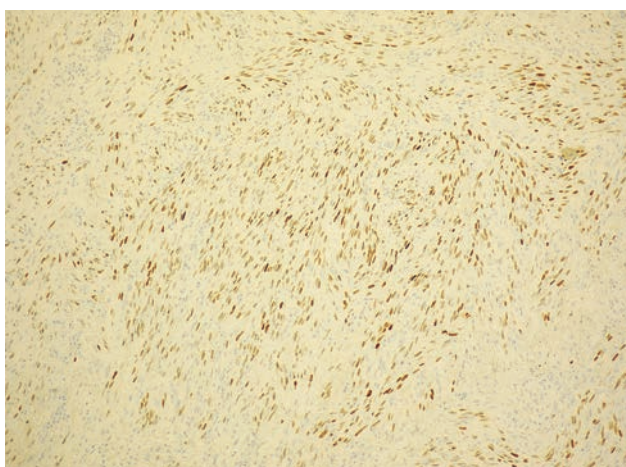
Esetismertetés

A 74 éves, igazoltan HIV-negatív férfi részletes kivizsgálást és szövettani vizsgálatot követően érkezett klinikánkra további ellátás céljából.



1. ábra

Kaposi-sarcoma mikroszkópos képe, haematoxylin-eosin festés (HE 40x): érproliferatio, endothelbélés nélküli lacunák, típusos orsó alakú sejtek, magatípiá



2. ábra

HHV-8 pozitivitás (10x)



3. ábra

Kiindulási állapot 2013. október

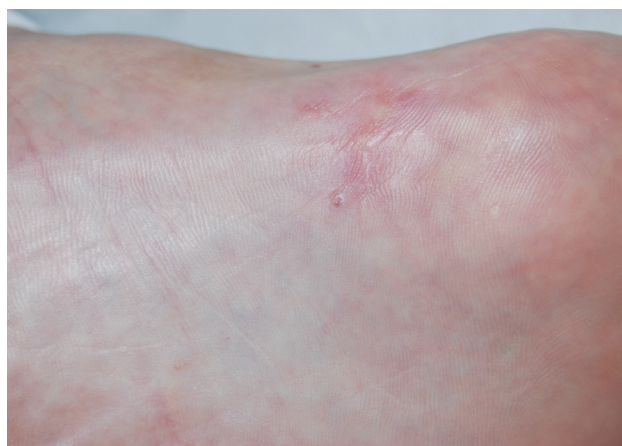
A beteg 2013 júliusa óta észlelte a bal lábfej plantaris felszínén lencsényi, fájdalmat nem okozó, livid csomó jelenlétét, ami gyors növekedést mutatott, idővel vérzékenyvé vált.

Az elváltozást más intézetben sebészileg eltávolították, és szövettani vizsgálat történt, mely Kaposi-sarcoma korai fázisát igazolta (5). Az elvégzett immunhisztológiai vizsgálat CD31, CD34 és HHV-8 magpozitivitást igazolt (1., 2. ábra).



4. ábra

7 hónapos kezelés utáni partialis regresszió



5. ábra

Tünetmentes állapot – 2014. augusztus

A kimetszést követően néhány héten belül a korábbi műtéti terület mellett recidíva jelentkezett. Képzelt vizsgálatok történtek (mellkasröntgen, hasi ultrahang vizsgálat), melyek negatív eredménnyel zárultak. A tumor kis kiterjedésére, lokalizált voltára, valamint a páciens életkorára tekintettel a beteg lakhelye szerint illetékes onkoteam az elváltozás reexcísióját javasolta, melyet a beteg elutasított. Azonban mivel a beteget az elváltozás jelenléte nyugtalanította, valamint járás közben panaszokat okozott számára, klinikánkhoz fordult további ellátás céljából.

A beteg jelentkezésekor a műtéti terület mellett izolált, lividvörös, Kaposi-sarcomának megfelelő elváltozást észleltünk (3. ábra).

A klasszikus Kaposi-sarcoma indolens formáiban tradicionálisan alkalmazott sebészeti eltávolítás a beteg elutasítása miatt nem jött szóba, sugárterápia kivitelezése az ellátó hely és a beteg lakhelye közötti jelentős távolság miatt körülményes lett volna, az intralesionálisan alkalmazható interferon-alfa feltételei nem voltak adottak. Így a betegnél helyi imikvimod kezelést kezdtünk. Egy héten naponta, majd ezt követően hetente három alkalommal használta éjszakánként occlusioban az 5%-os imikvimod (Aldara®) krémet. Egy hónap elteltével észlelhető, hét hónap múlva már igen jelentős szín- és méretbeli regresszió következett be (4. ábra). Lényeges mellékhatást nem észleltünk. Tíz hónapos kezelést követően komplett remissziót észleltünk, és a kezelést befejezettnek tekintettük (5. ábra). Recidíva jelentkezését a kézirat elkészültéig, azaz 13 hónapig nem észleltük.

Megbeszélés

Kaposi-sarcoma esetében nem létezik egységes terápiás irányelv. A kezelési lehetőségek közötti döntést a betegség szubtípusa, stádiuma, valamint a beteg általános állapota és meglévő társbetegségek határozzák meg.

A súlyos, belszervi manifesztációval járó, gyors lefolyású formáknál a szisztémás terápia elkerülhetetlen. A szisztémás kezelésben antiproliferatív szerek alkalmazásának van fontos szerepe, mint például a liposomális doxorubicin, bizonyos taxánok, sirolimus és interferon-alfa (6). Jelentős mellékhatásaik miatt ezen vegyületek adása mindenképpen nagy körültekintést és szoros megfigyélést igényel.

Ezzel szemben a bőrre lokalizált, lassan progrediáló esetekben, mint amilyen a betegünké is, a helyi kezelés elégséges lehet.

Klasszikus Kaposi-sarcoma helyi kezelésére több alternatíva kínálkozik. A kis kiterjedésű, lokalizált formáknál, amennyiben a beteg állapota megengedi, napjainkban a sebészi eltávolítás, illetve a kryoterápia a leggyakrabban alkalmazott módszerek. Egy vagy néhány régióra lokalizálódó, nagy kiterjedésű vagy nagyszámú lézió esetén jön szóba a sugárterápia, melynek leggyakrabban alkalmazott dózisa a nemzetközi irodalom szerint 30 Gray (Gy). A sugárkezelésre adott terápiás válasz (komplett-, illetve partialis remisszió) mértéke az irodalmi adatok alapján 46% és 86% között mozog (7). A módszer hátránya a lokális mellékhatások kifejezett volta. Soliter bőrelváltozások esetében sikeres kezelést írtak le vascularis lézer, intrafocalis vinblastine vagy intralesionalis interferon alkalmazása esetén is, azonban ezek a lehetőségek a napi rutinban egyelőre nem mindig érhetőek el (6).

Amennyiben a fent említett terápiás lehetőségek kontraindikáltak vagy nem állnak rendelkezésre, megkísérelhető az 5%-os imikvimod krém helyi használata. Az imikvimod az imidazoquinolon molekulacsalád tagja, mely a toll-like receptor 7-en keresztül az immunválasz modulálásához vezet, számos antiangiogenetikus hatású citokin elválasztásának fokozásával és a proangiogenetikus citokinek termelésének gátlásával vált ki tumorellesztő hatást. Ezek közül a molekulák közül legfontosabbak az interferon-alfa és -gamma, a TNF-alfa, valamint bizonyos interleukinok (IL-10, IL-12) (8). Ismert, hogy maga az interferon-alfa szisztémásan vagy intralesionalisan adva hatékonyan gátolja a tumor növekedését. A nemzetközi irodalomban a Kaposi-sarcoma kezelésében használt imikvimod terápiáról igen kevés adat érhető el. Az eddig megjelent egyik publikációban 17 klasszikus Kaposi-sarcomában szenvedő betegnél alkalmaztak lokálisan imikvimod krémet heti három alkalommal, occulsióban 24 héten keresztül. A vizsgálat befejezésekor nyolc betegnél észleltek valamely mértékű válaszreakciót (2 esetben komplett, 6 esetben partialis regresszió) (9). Ezen felül a legtöbb eseteírás is pozitív hatásról számol be kedvező mellékhatásprofil mellett (9, 10, 11). Leggyakrabban mellékhatások közé az enyhe helyi reakciók, mint irritáció, fájdalom, erythema, viszketés sorolható. A ritkán kialakuló szisztémás mellékhatások közül a fejfájás,

influenzaszerű tünetek, myalgia, valamint hányinger emelhető ki (12). Az imikvimod terápia további nagy előnye, hogy a beteg által önállóan, otthonában alkalmazható, így nem igényel speciális infrastruktúrát és intézeti elhelyezést. A kezelés hátrányaként a viszonylag magas költség említhető.

Jelenleg Magyarországon az imikvimod a következő indikációkban került törzskönyvezésre: basocellularis carcinoma, condyloma acuminatum, valamint aktinikus keratosis (12).

Kaposi-sarcoma esetében off-label, azaz indikáción túli alkalmazásról van szó, használata elsősorban a kedvező klinikai tapasztalatokon alapul. Eredménnyel alkalmazható továbbá az imikvimod malignus és benignus elváltozásokban, mint molluscum contagiosumban, Bowen-kórban, melanoma malignum cutan metasztázisában, cutan lymphomákban, extramammaris Paget-kórban és verruca vulgarisban (9).

Összefoglalva az imikvimod krém biztonságos és effektív terápiás alternatívát kínálhat lokalizált Kaposi-sarcoma esetében.

IRODALOM

1. Gyulai R., Kemény L., Adám E. és mtsai.: HHV8 DNA in angiolymphoid hyperplasia of the skin. *Lancet*. (1996) 347(9018), 1837.
2. Jakob L., Metzler G., Chen K. M. és mtsai.: Non-AIDS Associated Kaposi's Sarcoma: Clinical Features and Treatment Outcome. *PLoS One*. (2011) 6(4), e18397. doi:10.1371/journal.pone.0018397
3. Nagy S., Gyulai R., Kemény L. és mtsai.: Iatrogenic Kaposi's sarcoma: HHV8 positivity persists but the tumors regress almost completely without immunosuppressive therapy. *Transplantation*. (2000) 69(10), 2230-2231.
4. Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É.: Bőrgyógyászat és Venerológia. Medicina Könyvkiadó Zrt. (2012)
5. Iványi A.: Bőrpáthológia. Medicina Könyvkiadó Rt. (2006) 144-145.
6. Régnier-Rosencher E., Guillot B., Dupin N.: Treatments for classic Kaposi sarcoma: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. (2013) 68(2), 313-331.
7. Hauerstock D., Gerstein W., Vuong T.: Results of radiation therapy for treatment of classic Kaposi sarcoma. *J Cutan Med Surg*. (2009) 13(1), 18-2110.
8. Sauder D. N.: Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod. *J Am Acad Dermatol*. (2000) 43(1 Pt 2), S6-11.
9. Célestin Schartz N. E., Chevret S., Paz C. és mtsai.: Imiquimod 5% cream for treatment of HIV-negative Kaposi's sarcoma skin lesions: A phase I to II, open-label trial in 17 patients. *J Am Acad Dermatol*. (2008) 58(4), 585-591.
10. Gündüz K., Günay U., Inanir I. és mtsai.: Efficacy of 5% imiquimod cream in a patient with classic Kaposi sarcoma. *J Dermatol. Case Rep*. (2012) 6(2), 52-53.
11. Bernardini B., Faggion D., Calabró L. és mtsai.: Imiquimod for the treatment of classical Kaposi's sarcoma. *Acta Derm Venereol*. (2010) 90(4), 417-418.
12. Aldara 5% krém. Alkalmazási előírás http://www.meda.hu/download/aldara_spc.pdf

Érkezett: 2015. 11. 06.

Közlésre elfogadva: 2015. 12. 27.