

Leitlinie Kaposi-Sarkom

Definition und klinische Epidemiologie

Bis 1981 galt das Kaposi-Sarkom als extrem seltener Gefäßtumor, der im typischen Fall bei alten Männern an der Haut der unteren Extremitäten beginnt. Solche sporadisch, in einigen Gebieten auch endemisch auftretenden Tumoren werden unter der Bezeichnung **klassisches Kaposi-Sarkom** zusammengefaßt. Die Inzidenz wird mit ca. 1 Fall pro 10 Millionen Einwohner pro Jahr als sehr niedrig eingeschätzt. Darüber hinaus werden Kaposi-Sarkome vereinzelt auch bei massiver, iatrogener Immunsuppression (**Transplantations-assoziiertes Kaposi-Sarkom**), dann meist bei Infektion mit humanem Herpesvirus 8, und als kutane oder lymphatische Verlaufsform endemisch in Zentralafrika (**Afrikanisches endemisches Kaposi-Sarkom**) beobachtet.

Seit Anfang der achtziger Jahre tritt bei jungen HIV-infizierten homosexuellen Männern eine schwere, rasch progrediente und disseminierte epidemische Variante des Kaposi-Sarkoms auf, welche Haut, Schleimhäute, Lymphknoten und innere Organe betrifft. Dieses **epidemische HIV-assoziierte Kaposi-Sarkom** zeigt eine deutliche Abhängigkeit vom zellulären Immunsystem (opportunistischer Tumor) und gilt als maligne, von den Gefäßendothelien ausgehende, multilokuläre Systemerkrankung. Unter dem Einfluss von angiogenetischen Faktoren und Zytokinen können an beliebigen Stellen des Gefäßsystems neue Tumoren entstehen; eine Metastasierung im eigentlichen Sinne findet nicht statt. Ein Befall des lymphatischen Systems, des Gastrointestinaltraktes oder der Lunge und anderer Organe (ausgenommen ZNS) kann vor, gleichzeitig mit oder nach kutanen Tumoren auftreten. Das epidemische Kaposi-Sarkom trat vor Einführung einer effektiven antiretroviralen Therapie bei etwa 25% aller HIV-infizierten homosexuellen Männer auf. Heute wird seine Häufigkeit auf ca. 5 bis 7% bei dieser Patientengruppe geschätzt.

Neben der zellulären Immundefizienz spielt das 1994 neu entdeckte Humane Herpesvirus 8 (HHV-8) eine wichtige Rolle bei der Manifestation und Progression des Kaposi-Sarkoms.

Tabelle 1 Klassifikation der Kaposi-Sarkome

- Klassisches (sporadisches) Kaposi-Sarkom
- Kaposi-Sarkom bei iatrogener Immunsuppression
- Afrikanisches endemisches Kaposi-Sarkom
- HIV-assoziiertes (epidemisches) Kaposi-Sarkom

Diagnostik

Klinische Untersuchung der Haut

Aufgrund klinischer Merkmale ist häufig bereits eine Diagnose möglich. Das Kaposi-Sarkom zeigt lividrote Färbung, Anordnung in den Hautspaltlinien, rotblaue bis gelbgrüne periläsionale Verfärbungen (Einblutungen), Ödeme und gegebenenfalls disseminiertes Auftreten.

Histologie

Bei Einzeltumoren oder in Zweifelsfällen sowie im Rahmen von prätherapeutischen Staging-Untersuchungen erfolgt je nach Größe der Tumoren eine Exzisions- oder Inzisionsbiopsie zur histologischen Sicherung der Diagnose. Diese kann mittels der Routine-Histologie (HE-Färbung) gestellt werden und unterscheidet makulöse, plaqueförmige und noduläre Formen mit spindelzelligen oder angiomatösen Varianten.

Ausbreitungsdiagnostik

Hierzu sind eine komplette Inspektion des Integuments (inklusive der Schleimhäute), eine sonographische Erhebung des Lymphknotenstatus, eine Röntgen-Thorax-Untersuchung und eine abdominelle Sonographie erforderlich. Fallweise nützlich sind eine Computertomographie des Thorax und Abdomens sowie eine Gastroduodeno- und Rektoskopie.

Ein serologischer Tumormarker steht nicht zur Verfügung, jedoch geht der PCR-Nachweis der DNA des Kaposi-Sarkom assoziierten Herpes-Virus (HHV-8) sowie der Nachweis von HHV-8-Antikörpern im Blut der Tumorentwicklung voraus. Mit dem unter einer effizienten antiretroviralen Therapie zu beobachtenden Verschwinden der HHV-8-Viren aus dem Blut der Patienten bilden sich die Tumoren zurück.

Stadieneinteilung und Prognose

Die Prognose unterscheidet sich deutlich zwischen den vier Formen des Kaposi-Sarkoms. Das klassische Kaposi-Sarkom gilt als wenig maligner, langsam progredienter Tumor, dessen Träger aufgrund des hohen Erkrankungsalters meist an anderen Erkrankungen versterben, bevor das Kaposi-Sarkom ein bedrohliches Ausmaß erreicht. Es besteht häufig eine Assoziation mit Zweittumoren oder malignen Systemerkrankungen.

Vom Kaposi-Sarkom bei iatrogener Immunsuppression ist bekannt, dass nach Aufhebung der Immunsuppression eine spontane Rückbildung eintreten kann. Progressive, in die Tiefe wachsende Tumoren sind nach Absetzen der Immunsuppressiva allerdings nicht mehr rückbildungsfähig. Die Zusammenhänge mit einer Organtransplantation sind offen.

Das afrikanische, endemische Kaposi-Sarkom zeigt sowohl wenig maligne, dem klassischen Kaposi-Sarkom vergleichbare, als auch aggressive Verläufe. Letzte treten besonders als lymphadenopathische Form bei Kindern auf.

Das HIV-assoziierte Kaposi-Sarkom besitzt eine außerordentlich variable Dignität. Diese reicht von einem über Jahre chronisch stationären Verlauf bis zu progredienter Dissemination mit aggressivem und infiltrativem Tumorwachstum, welches binnen weniger Wochen zum Tode führen kann. Mit der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Kombinationstherapie (HAART) hat sich diese Situation stark verbessert. Die Häufigkeit des Kaposi-Sarkoms ging erheblich zurück. Mit der effektiven Suppression der HI-Viren, dem Verschwinden der HH-8-Viren und evtl. auch durch die mit dem Anstieg der CD4-Zellzahlen einhergehende Immunrekonstitution, bilden sich bereits etablierte Kaposi-Sarkome zurück.

Therapie

Allgemeine Gesichtspunkte

Ein anerkanntes Standard-Therapieschema zur Behandlung des Kaposi-Sarkoms existiert bislang nicht. Für das klassische Kaposi-Sarkom sind meist lokale Maßnahmen, wie Bestrahlungstherapie, ausreichend. Das mit iatrogener Immunsuppression assoziierte Kaposi-Sarkom kann sich in den Fällen, in denen die Immunsuppression deutlich vermindert oder abgesetzt werden kann, vollständig zurückbilden. Falls sich die Reduktion der Immunsuppression verbietet, können die Tumoren ebenfalls bestrahlt werden. In einigen Fällen reicht eine vorsichtige Verminderung der Immunsuppression zur Induktion einer Tumorregression aus. Über den Einsatz von Chemotherapeutika und niedrigdosierten Interferonen existieren bei diesen Typen des Kaposi-Sarkoms keine kontrollierten Studien.

Bei HIV-infizierten Patienten sollte immer eine antiretrovirale Kombinationstherapie eingeleitet werden. Tritt das Kaposi-Sarkom unter einer solchen Therapie auf, so ist diese auf ihre Effektivität zu überprüfen. Zeigt sich eine nachlassende Wirksamkeit, muss die Therapie umgestellt werden.

Eine suffiziente antiretrovirale Kombinationstherapie ist bei vielen Patienten in der Lage, das Kaposi-Sarkom zu stabilisieren oder ganz zur Abheilung zu bringen. Dabei entfalten Proteaseinhibitoren eine zusätzliche antiangiogenetische Wirkung und können so in besonderem Maß zur Rückbildung der Tumoren beitragen. Auch die HHV-8-Viruslast im Blut geht unter einer antiretroviralen Therapie stark zurück und trägt zur Tumorregression bei.

Operative Therapie

Diese spielt keine wesentliche Rolle. Da es sich beim Kaposi-Sarkom um eine multi-lokuläre Systemerkrankung handelt, werden lediglich initiale Exzisionsbiopsien zur Diagnosesicherung und die palliative Beseitigung kleinerer Tumoren in kosmetisch störender Lokalisation durchgeführt. Da durch die Traumatisierung neue Tumoren induziert werden können (Köbner Phänomen), ist postoperativ mit Rezidiven in loco zu rechnen.

Strahlentherapie

Das Kaposi-Sarkom gilt ausdrücklich als strahlensensibler Tumor. Die Regressionsraten liegen beim klassischen und beim Kaposi-Sarkom mit iatrogener Immunsuppression bei 80 bis 90%. Oberflächliche makulöse und plaqueförmige Kaposi-Sarkome werden mit Röntgenweichstrahlen (Einzeldosen von 4–5 Gy, 3x/Woche, Gesamtdosis 20–30 Gy) oder mit schnellen Elektronen bestrahlt. Das zu bestrahlende Feld sollte 0,5 bis 1,0 cm über den sichtbaren Tumorrand hinausreichen um Randrezidive zu verhindern. Auch hochdosierte Einzelbestrahlungen mit 8 bis 10 Gy wurden empfohlen.

Großflächige Kaposi-Sarkome mit ödematöser Schwellung und/oder Lymphknotenbeteiligung sollten nach Möglichkeit mit einer konventionellen Fraktionierung (5 x 2 Gy/Woche) bis zu einer Gesamtzielvolumendosis von 40 Gy behandelt werden.

Chemotherapie

Für das klassische Kaposi-Sarkom kommt eine systemische Chemotherapie nur in Einzelfällen mit ausgedehnten Tumoren, starker Schmerzhaftigkeit oder viszeraler Beteiligung in Betracht. Eine lokale Behandlung steht im Vordergrund. Bei ausgedehnten Befunden eingesetzte Therapieschemata umfassen Interferone oder liposomale Anthrazykline, wie sie auch zur Behandlung des epidemischen (HIV-assoziierten) Kaposi-Sarkoms Verwendung finden. Wegen der Seltenheit dieser Tumorvarianten liegen kontrollierte Therapiestudien nicht vor.

Bei der Behandlung des HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms ist eine Chemotherapiebedingte Knochenmarksuppression wegen der daraus resultierenden zusätzlichen Immunsuppression möglicherweise mit lebensbedrohlichen opportunistischen Infektionen verbunden. Neuere Therapiekonzepte mit liposomalen Anthrazyklinen führen jedoch nicht zu einer wesentlichen Erhöhung des Risikos opportunistischer Infektionen.

Als „first-line“ Monotherapie des fortgeschrittenen Kaposi-Sarkoms bei HIV-Infizierten wird pegyliertes liposomales Doxorubicin (20 mg/m², i. v. alle 2–3 Wochen) empfohlen und kann eine partielle Remission bei bis zu 60% der Patienten bewirken. Liposomales Daunorubicin ist mit etwas geringeren Remissionsraten assoziiert. Die Nebenwirkungen dieser Medikamente beinhalten meist nach 8 bis 10 Zyklen auftretende Neutropenien und Anämien. Eine wesentliche Beeinträchtigung des zellulären Immunsystems oder ein Anstieg der HI-Viruslast findet bei der Kombination von liposomalen Anthrazyklinen und antiretroviraler Therapie nicht statt. Eine Kombinationstherapie mit Proteaseinhibitoren kann, aufgrund der zusätzlichen antiangiogenetischen Komponente, zu einem signifikant besseren Überleben der Kaposi-Sarkom-Patienten führen.

Ein weiteres sehr effektives Medikament ist Paclitaxel (100 mg/m², i. v. über 3–4 Std. alle 2 Wochen). Es kann in bis zu 60% der Patienten partielle Remissionen induzieren. Von dieser Therapie profitieren auch Patienten, die unter einer vorausgegangenen Chemotherapie progredient waren.

Interferon-Therapie

Interferone besitzen immunmodulierende Wirkung, induzieren Apoptose in Tumorzellen und zeigen eine Hemmung der Angiogenese.

Beim klassischen Kaposi-Sarkom können durch Interferon- α und Interferon- β (3–9 Mio. I. E. 3x/Woche) Remissionsraten von 60 bis 70% induziert werden. Bei dem unter iatrogenen Immunsuppression auftretendem Kaposi-Sarkom organtransplanterter Patienten kann unter Kontrolle der Nierenfunktion eine niedrigdosierte Interferon-Behandlung (3 Mio. I. E./Woche s. c.) durchgeführt werden. Hohe Interferondosen sind zu vermeiden, da eine Transplantatabstoßungsreaktion ausgelöst werden könnte.

Bei der Therapie des HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms liegen insbesondere Erfahrungen mit systemischer Applikation des Interferon- α vor. Dabei zeigt sich eine klare Abhängigkeit der Wirksamkeit vom Immunstatus des Patienten. Bei > 400 CD4-T-Lymphozyten/ μ l wurden Remissionsraten von rund 45% beobachtet, die bei < 200 CD4-T-Lymphozyten/ μ l auf 7% zurückgingen. In letzterem Fall wird daher unter Experten eine Interferon-Behandlung als aussichtslos betrachtet.

Die Kombination einer antiretroviralen Therapie mit Interferonen wird als besonders effektiv eingeschätzt. Tritt ein Kaposi-Sarkom unter antiretroviraler Therapie neu auf oder zeigt ein bestehendes Kaposi-Sarkom keine Rückbildung, so reichen meist niedrige IFN- α -Dosen zur Behandlung aus. Initial werden in Kombination mit HAART 3–9 Mio. I. E. täglich, später 3–5x/Woche subkutan appliziert. Nach wenigstens 6 bis 8 Behandlungswochen, häufig jedoch erst später, können komplette Remissionen erreicht werden. Erfahrungen mit den neuen pegylierten Interferonen in der Behandlung des Kaposi-Sarkoms liegen derzeit nicht vor.

Lokale Therapie des Kaposi-Sarkoms

Je nach Größe und Lokalisation der Tumoren können Kryochirurgie, Vincaalkaloide, Bleomycin oder Interferone intraläsional, Röntgenweichstrahltherapie, schnelle Elektronen, Kobalt-Bestrahlung (fraktioniert), Retinoide und Camouflage eingesetzt werden.

Nachsorge

Die langsame Tumorprogression des klassischen Kaposi-Sarkoms bei älteren Menschen lässt eine klinische Kontrolle in sechsmonatigen Abständen für sinnvoll erscheinen.

Beim HIV-assoziierten Kaposi-Sarkom bestimmt meist die zugrunde liegende HIV-Erkrankung mit ihren opportunistischen Infektionen und der Notwendigkeit der regelmäßigen Therapiekontrollen (HAART) die Nachsorgeintervalle. Dabei sind regelmäßig klinische Untersuchungen der Haut, der Schleimhäute und der Lymphknoten sowie 6- bis 12-monatliche Kontrollen der Lunge (Röntgen-Thorax) und des Gastrointestinaltraktes (okkultes Blut, Sonographie, Endoskopie) durchzuführen. Es liegen allerdings keine verlässlichen Daten zur Prognoseverbesserung aufgrund einer engmaschigen Nachsorge vor. Dies gilt ebenso für das Kaposi-Sarkom bei iatrogenen Immundefizienz und das afrikanische endemische Kaposi-Sarkom.

Literatur:

Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften
www.awmf.de

Autoren:

Die Leitlinie wurde von den Hautärzten im Regionalen Tumorzentrum Weser Ems erstellt und konsentiert.

Zielgruppe:

Mitglieder des Regionalen Tumorzentrums Weser Ems.