

# Neoplasien bei AIDS

Unter einer Infektion mit HIV erleichtert der sich entwickelnde zelluläre Immundefekt zusammen mit anderen Kofaktoren die maligne Entartung. Neben Anamnese und sorgfältiger Inspektion geben labordiagnostische Tests und bildgebende Verfahren Hinweise auf mit der Grundkrankheit assoziierte Malignome.

## Neoplasms in AIDS

In infection with AIDS the cellular immune defect which has developed facilitates — in conjunction with other co-factors — malignant deterioration. In addition to anamnesis and careful consideration, laboratory tests and imaging techniques can give pointers to the malignant neoplasms associated with the underlying disease.

Eine der ersten Beobachtungen, die 1981 zur Beschreibung des erworbenen Immundefektsyndroms (AIDS) führten, war das Auftreten eines bislang extrem seltenen Tumors bei homosexuellen Männern in New York und San Francisco. Die Diagnose dieses Tumors, des Kaposi-Sarkoms (KS), bei Männern unter 60 Jahren ohne offensichtliche Ursache für einen sekundären Immundefekt bildete einen Teil der ursprünglichen Falldefinition von AIDS durch das Center for Disease Control (CDC).

Analog zu den opportunistischen Krankheitserregern wie *Pneumocystis carinii* spricht man bei AIDS von opportunistischen Neoplasien. Die AIDS-Fall-Definition wurde in der Folge auf das Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) bei nachgewiesener HIV-Infektion erweitert, nachdem epidemiologische Beobachtungen auf eine relative Zunahme von NHL bei AIDS-Risikogruppen-Angehörigen gezeigt hatten<sup>1</sup>. Das klinische Erscheinungsbild von NHL bei AIDS unterscheidet sich in einigen

Punkten ganz wesentlich von NHL ohne zugrundeliegenden Immundefekt: Die Mehrzahl der Lymphome entstammt der B-Zell-Reihe, ein extranodaler Befall ist wesentlich häufiger, die Patienten befinden sich bereits bei der Diagnose in der Regel in höheren klinischen Stadien. Neben NHL und KS wurden aber auch weitere Neoplasien gehäuft bei AIDS beobachtet, so zum Beispiel das anorektale Karzinom und die angioimmunoblastische Lymphadenopathie. Eine Assoziation des Morbus Hodgkin mit der HIV-Infektion wurde vorübergehend diskutiert<sup>2</sup>, bei der Betrachtung einer größeren Patientenserie fehlte jedoch der epidemiologisch-statistische Nachweis der erhöhten Inzidenz<sup>3</sup>.

## Pathogenese

Die AIDS-assoziierten malignen Erkrankungen scheinen nicht direkt durch das HIV-Virus ausgelöst zu sein. Eher ist es wahrscheinlich, daß Kofaktoren im Zusammen-

hang mit dem sich entwickelnden zellulären Immundefekt die maligne Entartung erleichtern, wie es auch bisher bei aus anderen Gründen immunsupprimierten Patienten beobachtet wurde – etwa bei 26% aller nach Nierentransplantationen und 71% aller nach Herztransplantationen auftretenden Malignomen<sup>4</sup>. Bei den AIDS-assoziierten NHL handelt es sich in einem Großteil um B-Zell-Lymphome, wovon etwa 90% dem hohen Malignitätsgrad zugeordnet werden<sup>4, 5</sup>. Ein wesentlich höherer Anteil der Patienten befindet sich bei Diagnosestellung bereits in einem höheren Krankheitsstadium (z. B. 64 bis 81% in Stadium III und IV)<sup>5, 6</sup> als bei NHL ohne zugrundeliegende Immunsuppression.

B-Zell-Lymphome können als Folge abnormer B-Zell-Proliferation entstehen, wenn gleichzeitig eine eingeschränkte »immunologische Überwachung« für entartete Zellen besteht<sup>7</sup>. Eine Erklärung für die auffällige Häufigkeit der B-Zell-Lymphome, die zu einem großen Anteil Epstein-Barr-Virus (EBV) enthalten, kann in der gestörten EBV-Regulation gesehen werden. Während immunkompetente EBV-Infizierte regulatorische T-Zellen besitzen, welche die B-Zell-Aktivierung durch EBV in vitro inhibieren, kommt es bei EBV-infizierten Zellen von AIDS-Patienten zur Steigerung der Immunglobulinproduktion in vitro durch Zugabe autologer T-Zellen<sup>5</sup>. Neben EBV werden auch Koinfektionen mit Humanem B-lymphotropem Virus (HBLV) und Humanem T-lymphotropem Virus I (HTLV I) als Kofaktoren für die NHL-Pathogenese bei AIDS

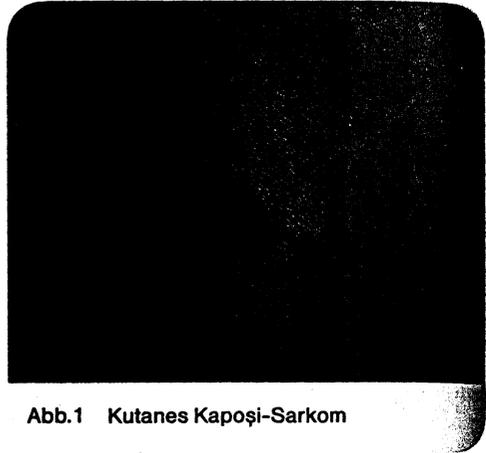


Abb.1 Kutanes Kaposi-Sarkom

angesehen<sup>8, 9</sup>. Grundsätzlich besteht jedoch bei HTLV I eher eine transformatorische Wirkung auf T-Lymphozyten (T-Zell-Leukämie des Erwachsenen), für HIV wird dagegen eher eine zytolytische Wirkung auf T-Helferzellen angenommen.

Das ätiologische Agens des KS und dessen Pathogenese sind noch unklar. Eine direkte Transformation von Endothelzellen durch HIV liegt nicht vor, so daß man sich auch hier intensiv um die Aufklärung der Rolle von Kofaktoren bemüht, z. B. angiogenetische Wachstumsfaktoren, die von Fibroblasten oder Endothelzellen produziert werden und als mögliche Auslöser lokalen Tumorstadiums und der Transformation in KS-Zellen wirken<sup>7</sup>. Die unterschiedlichen

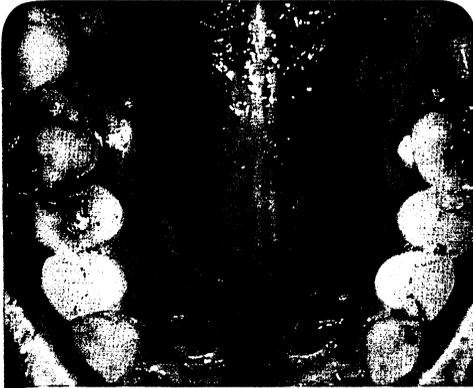


Abb.2 Kaposi-Sarkom am Gaumen



Abb.3 Duodenalstenose durch Kaposi-Sarkom

klinischen Erscheinungsbilder des KS scheinen diese These zu stützen, da es sich nicht um einen im eigentlichen Sinn metastasierenden Tumor handelt. Man unterscheidet lokalisierten und generalisierten Befall der äußeren Haut, muköse und mukokutane Formen (Abb. 1, 2) sowie Organbefall (Abb. 3).

Anorektale Karzinome treten bei homosexuellen Männern, der größten AIDS-Risikogruppe bislang, mit erhöhter Inzidenz auf. Die verfügbaren Hinweise auf die Pathogenese legen nahe, daß nicht das HIV selbst, sondern Kofaktoren eine auslösende Rolle spielen. Anorektale Infektionen mit Herpes-simplex-Virus (HSV) und Humanem Papillomvirus (HPV) lenken hier ebenfalls das Augenmerk auf virale Kofaktoren: bei

zytologischen Untersuchungen fand sich an 61 homosexuellen Männern mittels DNA-Hybridisierung eine Infektion mit HPV bei 50 von 61 Patienten. Etwa die Hälfte hiervon (24 Patienten) wies bereits eine epitheliale Dysplasie auf, die mit der Häufigkeit rezeptiven Analverkehrs signifikant korrelierte. Bei HPV-negativen Patienten trat diese Dysplasie nicht gehäuft auf<sup>10</sup>.

### Diagnostisches Vorgehen

In einer genauen Anamnese wird der Patient nach subjektiv bemerkten Hautveränderungen (KS) und Symptomen von Lymphomen gefragt: Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme. Außerdem ist nach subjektiven neurologischen, gastrointestinalen

Blutbild/Differentialblutbild		
Thrombozyten		
Gesamteiweiß	falls pathologisch	Immunglobuline quantitativ
Elektrophorese		Immunelektrophorese
BSG		

Lymphozyten-Subsets CD 4 / CD 8

Tab.1 Routine-Labordiagnostik bei AIDS-assoziierten Malignomen

und pulmonalen Symptomen zu fragen, sofern diese nicht spontan geäußert werden. Die körperliche Untersuchung umfaßt eine genaue Inspektion des gesamten Integu-

Klinik (Anamnese/physikal. Untersuchung)

Labordiagnostik

Zytologie/Immunzytologie aus peripheren Lymphozyten oder Liquor

bildgebende Verfahren  
 Abdominelle Sonographie  
 Röntgen-Thorax  
 Computertomographie  
 (Thorax, Abdomen, Schädel)  
 Kernspintomographie

Endoskopie, Histologie von Probeexzisionen

Knochenmark-Zytologie/Histologie

Tab.2 Diagnostik bei Verdacht auf AIDS-assoziierte Malignome

ments (auch Fußsohlen und unter dem Präputium [Prädilektionsstellen]) am vollständig entkleideten Patienten. Es schließt sich eine genaue Inspektion der Mundhöhle und des Rachenraumes an. Außerdem stehen die Erhebung des Lymphknotenstatus und die Palpation der Milz im Vordergrund der ausführlichen internistischen Untersuchung.

An Laboruntersuchungen sind bei bereits bekannt positiver HIV-Serologie (ELISA und Western Blot) hämatologische und immunologische Untersuchungen für die Diagnose unerlässlich (Tab. 1, 2, 3). Zytopenien der weißen und roten Reihe, Thrombopenie oder eine Panzytopenie weisen auf eine mögliche Knochenmarksinfiltration hin (bei NHL, prinzipiell aber auch bei KS). Gegebenenfalls ist eine Knochenmarkszytologie klärend, sie trägt jedoch im diagnostisch negativen Fall erfahrungsgemäß nicht zur weiteren Klärung bei.

Ebenso sind Sturzsenkung und polyklonale Gammaglobulinvermehrung häufig anzutreffende Befunde bei AIDS-Patienten mit opportunistischen Infektionen, ohne daß eine nachweisbare Neoplasie vorliegt. Speziell bei Fieber ist aus diesem Grunde die Diagnostik AIDS-assoziiierter NHL stets von mikrobiologischer Diagnostik mit der Suche nach opportunistischen Erregern (z. B. blutkultureller Nachweis von Mykobakterien, Cytomegalie) zu flankieren. Insbesondere die mykobakteriellen Infektionen (atypische, aber auch typische Mykobakterien) können durch Lymphadenopathie, Hepa-

HIV-assoziierte Tumoren	Häufigkeit bei AIDS
Kaposi-Sarkom (KS)	17,4%
KS und opportunistische Infektion	5,6%
Non Hodgkin Lymphome	3,3%
anorektale Karzinome	keine Angabe

Tab. 3 Inzidenz von Tumoren bei AIDS aufgrund der vom Bundesgesundheitsamt bekanntgegebenen Zahlen aus den freiwilligen anonymen Fallmeldungen (7/88)

tosplenomegalie, Anämie, Sturzsenkung und exzessive Hypergammaglobulinämie das Vorliegen von NHL vortäuschen.

Serologische Untersuchungen sind erfahrungsgemäß für die Differentialdiagnose zwischen opportunistischem Infekt und Neoplasie nicht hilfreich, da bei vorliegendem Immundefekt eine adäquate humorale Reaktion ausbleibt, obwohl primär nur die zellvermittelte Immunantwort von der HIV-Infektion betroffen ist.

Beim KS fehlen häufig pathologische Routinelabor-Parameter, so daß hier die klinische Untersuchung und morphologische Diagnostik ganz im Vordergrund stehen.

In der Sonographie können paraaortale Lymphome und/oder Hepatosplenomegalie auf ein NHL hinweisen. Auf der Röntgen-Thoraxaufnahme ist auf eine Mediastinal-

verbreiterung, auf Hiluslymphknoten und auf periphere Rundherde bzw. Infiltrationen zu achten. So kann z. B. ein pulmonaler Befall von KS im Thoraxbild zu fleckigen Infiltraten führen.

Bei gegebenem Anlaß kann die Computertomographie von Abdomen und/oder Thorax wichtigen Aufschluß über Größe und Lokalisation von raumfordernden Prozessen geben. Bei klinischem Anhalt für zusätzliche neurologische Symptomatik (fokale Ausfälle, Allgemeinsymptome wie Konzentrations- und Gedächtnisstörung) ist die kraniale Computertomographie, vorzugsweise mit Kontrastmittel, erforderlich mit der Frage nach Anhalt für Raumforderung, gegebenenfalls ergänzt durch eine Kernspintomographie. Wie auch bei den anderen Verfahren ist hier differentialdiagnostisch die Abgrenzung von Infektionen (z. B. Toxoplasmose) erforderlich. Hierzu ist eine Liquorzytologie mit mikrobiologischem Aufschluß einer Kryptokokkose erforderlich.

Wenn durch bildgebende Verfahren Lymphknotenvergrößerungen diagnostiziert werden und klinisch der Verdacht auf ein Malignom vorliegt, ist die histologische Klärung durch eine Probeexzision anzustreben da differentialdiagnostisch immer auch infektiöse Ursachen in Frage kommen, wie z. B. *Mycobacterium tuberculosis* bei der gut behandelbaren Lymphknotentuberkulose durch *Mycobacterium tuberculosis*.

Sowohl bei KS als auch bei NHL ist eine gastrointestinale Beteiligung häufig und be-

	Häufigkeit <sup>4-6</sup>
Im Stadium I und II	19 bis 35%
Im Stadium III und IV	65 bis 81%
hohe und intermediäre Malignität	83 bis 93%
niedrige Malignität	7 bis 17%
extranodaler Befall	65 bis 87%
zentrales Nervensystem	17 bis 25%
Gastrointestinaltrakt (o. Leber)	20 bis 28%
Leber	14 bis 16%
Haut	bis 9%
Knochenmark	22 bis 30%
Lunge	7 bis 17%

Tab. 4 Klinische Manifestationen der Non-Hodgkin Lymphome bei AIDS

trägt bei letzterem in Serien mit großen Patientenzahlen bis 28%<sup>4, 5, 6</sup>. Endoskopische Untersuchungen (Ösophagogastro-Duodenoskopie, Rektoskopie, Koloskopie) mit einer Probeexzision für die histologische Begutachtung sind zur Diagnose einer primär gastrointestinalen Lokalisation eines NHL oder zur Diagnose eines intestinalen KS-Befalls erforderlich<sup>12</sup>. Nach der makroskopischen Diagnose eines mukösen intestinalen KS ist die Probeexzision jedoch nur vorzunehmen, wenn die Möglichkeit einer lokalen Blutstillung (z. B. Elektrokoagulation) besteht. Sowohl bei KS wie auch bei NHL ist eine pulmonale Tumorkalisation möglich. Das Röntgenbild kann bronchopneumonischen Infiltraten gleichen. Bronchoskopisch ist die Nachweismöglichkeit

eingeschränkt, wenn ein peripherer Befall vorliegt, so daß im Einzelfall eine offene Lungenbiopsie nötig sein kann.

Da in etwa 90% der AIDS-assoziierten NHL eine Histologie hohen und intermediären Malignitätsgrades vorliegt und etwa 70% der Patienten bei Diagnosestellung bereits im Stadium III oder IV ihrer Lymphomkrankung stehen<sup>4, 5, 6</sup>, ist bei Nachweis eines Primärtumors eine gründliche Staging-Untersuchung angezeigt. In rund 25% der Fälle liegt eine Knochenmarksinfiltration vor, die über Knochenmark-Zytologie aus dem Sternalmark und Beckenkamm-biopsie diagnostiziert wird.

Anschrift der Verfasser:

Dr. med. J. Bogner, Prof. Dr. F.-D. Goebel, Medizinische Poliklinik der Universität München, Pettenkoferstraße 8a, 8000 München 2

## Literatur

- <sup>1</sup>Ziegler, J. L., J. A. Beckstead, P. A. Volberding: *New Engl. J. Med.* 311: 565 (1984). — <sup>2</sup>Prior, E. et al.: *Am. J. Med.* 81: 1085 (1986). — <sup>3</sup>Kaplan, L. D., D. I. Abrams, P. A. Volberding: *Abstraktband der III. International Conference on AIDS*, p. 9, Washington 1987. — <sup>4</sup>Huhn, D.: *AIFO* 1: 470 (1986). — <sup>5</sup>Lowenthal, D. A. et al.: *Cancer* 61: 2325 (1988). — <sup>6</sup>Knowles, D. M. et al.: *Ann. Intern. Med.* 108: 744 (1988). — <sup>7</sup>Robert-Guroff, M., R. Gallo: *AIFO* 2: 451 (1987). — <sup>8</sup>Krown, S. E.: *Bull. N. Y. Acad. Med.* 63: 679 (1987). — <sup>9</sup>Schoeppl, G. R. F. et al.: *Ann. Intern. Med.* 102: 68 (1985). — <sup>10</sup>Frazer et al.: *Lancet* II: 657 (1986). — <sup>11</sup>Levine, A. M., P. S. Gill, S. Raab: *Neoplasia in AIDS*. In: Broder, S. (Ed.): *AIDS. Modern Concepts and Therapeutic Challenges*. p 233, New York 1987. — <sup>12</sup>Estrin, H. M. et al.: *Gastrointestinal Endoscopy* 33: 390 (1987).