

OPȚIUNI TERAPEUTICE CURENTE PENTRU SARCOMUL KAPOSI, LA PACIENȚII HIV-POZITIVI

CURRENT THERAPEUTIC OPTIONS FOR KAPOSI'S SARCOMA IN HIV-POSITIVE PATIENTS

LIMBĂU A.*, GEORGESCU S.R.**, TAMPA M.**, SÂRBU I.**, CEBAN I.***, MUȘA E.***, BENEĂ V.***,
TĂNĂSESCU M.D.*, POPA M.I.*

Rezumat

Sarcomul Kaposi (SK) epidemic, condiție definitorie de SIDA, este cea mai frecventă neoplazie întâlnită la pacienții cu HIV, la nivel mondial. Sarcomul Kaposi (KS) este o tumoră vasculară cu grad scăzut de malignitate care se dezvoltă ca urmare a infecției cu herpesvirus uman 8 (HHV8), mai ales în contextul imunodeficienței. Leziunile sarcomului Kaposi au localizări predominant cutanate, dar pot să implice toate organele și locațiile anatomice, cu o evoluție clinică variabilă, de la forme foarte indolente, la o boală rapid progresivă. Incidența SK a scăzut dramatic în epoca terapiei antiretrovirale foarte activă (HAART) și reprezintă în prezent primul pas în managementul bolii. Opțiunile terapeutice variază pentru sarcomul Kaposi. Terapia HAART fie singură, fie în combinație cu terapia sistemică și locală are un rol crucial în controlul SK. În acest review din, am dorit să subliniem complexitatea criteriilor de stadializare și de tratament ale sarcomului Kaposi asociat SIDA.

Cuvinte cheie: sarcomul Kaposi epidemic, HAART, criterii de stadializare

Summary

Epidemic Kaposi's sarcoma (KS) is the most frequent malignancy in HIV-infected patients worldwide and it's an AIDS-defining illness. Kaposi sarcoma (KS) is a low-grade vascular tumor that develops secondary to infection with the human herpesvirus 8 (HHV8), typically occurring in the context of immunodeficiency. Kaposi sarcoma lesions predominantly present at mucocutaneous sites, may involve all organs and anatomic locations with a variable clinical course, ranging from very indolent forms to a rapidly progressive disease. The incidence of KS has dramatically decreased in the Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) era and now represents the first step in the management of the disease. Therapeutic options vary for KS. HAART, either alone, or in combination with systemic and local therapy has a crucial role in controlling KS. In this review, we aimed to pinpoint the complexity of the staging criteria and treatment of AIDS-associated Kaposi sarcoma.

Keywords: Epidemic Kaposi's sarcoma, HAART, staging criteria

Intrat în redacție: 6.01.2016

Acceptat: 17.02.2016

Received: 6.01.2016

Accepted: 17.02.2016

* Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București.
„Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest.

** Departamentul de Dermatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București.
Dermatology Department, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest.

*** Spitalul Clinic "Victor Babeș", Departamentul de Dermatologie, București.
"Victor Babeș" Clinical Hospital, Dermatology Department, Bucharest.

Introducere

Sarcomul Kaposi este o afecțiune angio-proliferativă multicentrică, în principal cu afectare cutanată și reprezintă cea mai frecventă neoplazie asociată cu infecția HIV. Sarcomul Kaposi (KS) a fost descris pentru prima dată de dermatologul Moritz Kaposi în 1872, mai mult de un secol în urmă [1]. În 1994, Chang și colab., după detectarea unui fragment de ADN viral, au identificat virusul herpes uman tip 8 (HHV-8) ca agent etiologic al sarcomului Kaposi (sarcom Kaposi asociat herpesvirusului / herpesvirus uman 8 KSHV / HHV 8). Virusul a fost descoperit a fi prezent în toate cazurile de sarcom Kaposi și este recunoscut ca un factor esențial și necesar în patogeneza SK [2]. La începutul anilor 1980, a devenit mai cunoscut după recunoașterea asocierii sale cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA). Infecția HIV potențează acțiunea agentului etiologic al sarcomului Kaposi, HHV-8, și provoacă forme fulminante și afecțiuni generalizate [3]. Până în prezent, sarcomul Kaposi rămâne cea mai frecventă formă de cancer definitorie SIDA la nivel mondial.

SK endemic asociat SIDA, cel mai frecvent afectează pacienții infectați HIV cu o deteriorare imună avansată și cu un număr de celule T CD4 + mai mic de 500 celule pe milimetru cub. În contextul imunosupresiei substanțiale, în stadiul SIDA terminal, KS poate fi foarte agresiv și se răspândește rapid la nivelul organelor interne [4]. Din punct de vedere clinic, leziunile sunt aproape identice cu cele din sarcomul Kaposi clasic. Totuși, diferențele esențiale constau în faptul că pot apărea oriunde în organism (inclusiv localizare viscerală) și au o evoluție accelerată.

SK epidemic implică frecvent organele interne, incluzând tractul gastro-intestinal, ganglionii limfatici și plămâni. Prognosticul afectării pulmonare este grav. În cazul localizărilor digestive, simptomatologia este mai zgomotoasă, manifestându-se prin sindroame de malabsorbție, ocluzii și hemoragii. Unele cercetări arată implicarea tractului gastro-intestinal la 40% din pacienții cu sarcom Kaposi asociat SIDA în momentul diagnosticării inițiale cu SK. Manifestarea pulmonară este mai rară și în general,

Introduction

Kaposi's sarcoma is a multicentric angio-proliferative disorder that frequently involves the skin and represents the most common malignancy associated with HIV infection. Kaposi's sarcoma (KS) was first described by the dermatologist Moritz Kaposi in 1872, more than a century ago [1]. In 1994, Chang et al, after detection of a viral DNA fragment, identified human herpes virus type 8 (HHV-8) as the etiologic agent of Kaposi sarcoma (Kaposi sarcoma herpesvirus/human herpesvirus 8 KSHV/HHV8). The virus has been revealed to be present in all cases of Kaposi sarcoma and is recognized as an essential and necessary factor in the pathogenesis of KS [2]. In the early 1980s, it became more widely known after recognition of its association with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). HIV infection potentiates the action of the etiologic agent of Kaposi's sarcoma, HHV-8, and causes fulminant forms and generalized disease [3]. Until now, Kaposi sarcoma remains the most frequent AIDS-defining cancer worldwide.

AIDS-related epidemic KS most commonly affects HIV-infected patients with advanced immune impairment and CD4+ T cell counts of less than 500 cells per cubic millimeter. In the context of substantial immune suppression, as terminal AIDS, KS can be highly aggressive and quickly spreads to internal organs [4]. From a clinical point of view, the lesions are almost identical to those of classical Kaposi's sarcoma. However, essential differences lie in the fact it can occur anywhere in the body and has accelerated evolution.

Epidemic KS frequently involves the viscera, including the gastrointestinal tract, lymph nodes and lungs. The prognosis of pulmonary disease is grave. In case of digestive localizations, the symptomatology is more aggressive and manifests in malabsorption syndromes, obstructions and bleedings. Some researches show involvement of the gastrointestinal tract in 40% of patients with AIDS-associated KS at the time of initial KS diagnosis. Pulmonary

pacienții cu forme pulmonare de SK au stadii avansate ale infecției cu virusul HIV. Un aspect particular este reprezentat de faptul că implicarea pulmonară este uneori asimptomatică, dar pacienții sunt de obicei simptomatici. SK a fost raportat în afectarea mai multor organe viscerale, inclusiv ficat, splină, inimă, pericard, oase și măduva osoasă, dar prezența în aceste situri este rar diagnosticată. [5] Formularea unui diagnostic se sprijină pe aspectul clinic, pe modificarea unor constante biologice, pe evaluarea statusului imun, dar diagnosticul de certitudine se pune pe baza studiului histopatologic. Deși pentru standardizarea tratamentului și pentru aprecierea evoluției și prognosticului ar fi nevoie de o clasificare/stadializare a sarcomului Kaposi epidemic, până în acest moment, nu este acceptat în mod oficial un sistem de stadializare [6]. Sistemul de stadializare cel mai utilizat pe scară largă pentru KS a fost propus în 1988 de către Comitetul de Oncologie al Grupului de Trialuri Clinice SIDA (ACTG) care urmărește trei direcții: extinderea tumorii, statusul imun măsurat prin nivelul de celule CD4, gradul de afectare al organismului sau boala sistemică. Acest sistem ia în considerare distribuția tumorii, numărul de celule CD4, simptomele asociate cu HIV și complicațiile infecțiilor oportuniste; separă pacienții în grupe cu risc scăzut și cu risc crescut, pentru fiecare dintre aceste 3 variabile. Statusul imun rămâne cel mai important predictor de răspuns la terapie pentru SK: este probabil ca, pacienții cu mai mult de 200 celule CD4 / mm³ să reacționeze mai bine decât cei cu perturbări imunitare mult mai grave [7]. Lipsa unui sistem de stadializare bun și oficial acceptat reprezintă o problemă și, în absența lui, este dificil să se compare răspunsurile la tratament.

SK poate afecta calitatea vieții într-o varietate de moduri și poate deveni amenințător de viață atunci când se extinde la plămâni, ficat și la nivelul tractului gastro-intestinal. Pe lângă desfigurarea cosmetică și impactul psihologic sever, durerea cauzată de leziunile cutanate ulcerative sau dificultățile de deplasare din cauza edemului, sunt unele dintre simptomele care pot afecta calitatea vieții [8].

manifestation is rare and generally patients with pulmonary KS have advanced HIV disease. A particular aspect is the fact that pulmonary involvement is occasionally asymptomatic and patients typically are symptomatic. KS has been reported to involve many visceral organs, including liver, spleen, heart, pericardium, bone, and bone marrow, but involvement of these sites is rarely diagnosed [5]. Determining a diagnosis depend on clinical appearance, modification of the biological constant and evaluation of the immune status, but accurate diagnosis is defined *based on* histopathological study. Although the evolution and standardization of treatment and prognosis would require a classification/staging of epidemic Kaposi's sarcoma, so far, there is no officially accepted system for staging [6]. Throughout times, several classification systems have been made. The most widely used staging system for KS was proposed in 1988, by the Oncology Committee of the AIDS Clinical Trials Group (ACTG) which follows three directions: extent of tumor, status of the immune system, as measured by CD4 cell levels and extent of involvement within the body or systemic illness. This system also takes into account the tumor distribution, HIV-associated symptoms and opportunistic complications; it separates patients into good- and poor-risk groups for each of these 3 variables. Immune status remains the most important predictor of response to therapy for KS: patients with more than 200 CD4 cells/mm³ are likely to do better than those with more serious immune disruption [7]. The lack of a good staging system represents a problem and in the absence of an accepted staging system, it is difficult to compare responses to treatment.

KS may affect quality of life in a variety of ways and may become life threatening when the cancer spreads to the lungs, liver or gastro-intestinal tract. In addition to cosmetic disfigurement and severe psychological impact, pain caused by ulcerated cutaneous lesions or mobility impairments due to edema are some of the symptoms that may affect the quality of life [8].

Terapia antiretrovirală și sarcomul Kaposi

Terapia antiretrovirală înalt activă (HAART) a fost utilizată pe scară largă de către persoanele infectate cu HIV, în jurul anului 1997. De atunci, a existat o scădere rapidă a incidenței sarcomului Kaposi, în special în acele țări în care terapia HAART este disponibilă [9]. HAART definită în conformitate cu U.S. National Institutes of Health Guidelines, în 1997, include fie 2 sau mai mulți inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT), fie un inhibitor de protează (indinavir, saquinavir, ritonavir, nelfinavir), sau un inhibitor de revers transcriptaza non-nucleozidici (NNRTI: nevirapină, delavirdină) [10]. Începând cu luna martie 2003, a fost lansat pe piață primul medicament dintr-o a patra clasă, aceea a inhibitorilor enzimei de fuziune sau intrare. Unul din aceste medicamente – numit deseori T-20 – a fost licențiat în unele țări începând cu 2003, însă doar pentru utilizarea de către persoane care au încercat deja alte tratamente [11]. Inhibitorii de intrare previn intrarea virusului HIV în celulele umane.

Virusul HIV incomplet supresat are rate foarte rapide de replicare, mutație și diversificare, cu apariția de tulpini rezistente sau foarte virulente. Ocazional, se produce o nouă tulpină care poate deveni rezistentă la efectele unui medicament antiretroviral [12]. Administrarea a două sau mai multe antiretrovirale concomitent reduce semnificativ rata la care se dezvoltă rezistența. De aici necesitatea apariției unei combinații de 3 sau mai multe medicamente anti-HIV.

HAART este asociată cu o ameliorare semnificativă a supraviețuirii la pacienții cu SK și a devenit componentă esențială a managementului SK. Efectul HAART asupra evoluției SK HIV- asociat este unul variabil. În terapia HAART se încearcă supresia replicării HIV la niveluri nedetectabile și menținerea în acest mod pe termen cât mai lung (luni sau chiar ani de zile). Răspunsul la HAART variază între 20 și 80%, în funcție de stadiul bolii și de pretratamentele urmate [13].

Într-un studiu realizat pe 37 de pacienți cu forme pulmonare de SK sub tratament chimioterapic, Holkova și colab. au observat de asemenea, îmbunătățirea supraviețuirii în rândul celor cu terapie HAART. După inițierea terapiei

Antiretroviral therapy and Kaposi's sarcoma

Highly active antiretroviral therapy (HAART) has been widely used by HIV-infected people since about 1997. Since then, there has been a rapid decline in the incidence of Kaposi's sarcoma, especially in those countries where HAART is readily available [9]. HAART was defined according to the 1997 U.S. National Institutes of Health Guidelines as 2 or more nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) plus either a protease inhibitor (indinavir, saquinavir, ritonavir, nelfinavir) or a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI: nevirapine, delavirdine) [10]. Since March 2003, the first drug in a fourth class was launched, that of fusion or entry enzyme inhibitors. One of these drugs - called T-20 - has been licensed in some countries since 2003, but only for use by people who have already tried other treatments [11]. It was found that entry inhibitors prevent HIV from entering in the human cell.

Incomplete suppressed HIV-virus has very rapid rates of replication, mutation and diversification, with the emergence of highly virulent or resistant strains. Occasionally, there is a new strain that can become resistant to the effects of an antiretroviral drug [12]. Administration of two or more antiretrovirals at the same time reduces significantly the rate at which resistance develops. Hence, the necessity of a combination of three or more anti-HIV drugs.

HAART is associated with significant improvement in the survival of patients with KS and has become an essential component of KS management. Therapy attempts suppression of HIV replication to undetectable levels and maintains it as such, for a long-term (months or even years). Response to HAART varies between 20 and 80% depending on the stage of disease and pretreatments followed [13].

In a study of 37 patients with pulmonary KS undergoing chemotherapy, Holkova et al. also observed improved survival among those on HAART therapy. After HAART was initiated, CD4+ cell count increased fourfold, HIV-viral load decreased to undetectable levels, and the

HAART, numărul celulelor CD4 + a crescut de patru ori, nivelul de încărcătură virală în infecția HIV a scăzut la niveluri nedetectabile și simptomatologia pulmonară a SK a regresat în mod dramatic. Anterior introducerii acesteia în practică se consideră că 90% din cazurile cu afectare pulmonară evoluau spre deces, iar ulterior rata acestei progresii a scăzut la 47%. [14]

Tratamentul sarcomului Kaposi este uneori dificil de manipulat și greu de standardizat, datorită aspectelor sale clinice și evolutive considerate a fi extrem de polimorfe. Cu toate acestea, chiar și cu o terapie ART eficientă și o infecție HIV bine controlată, unii pacienți dezvoltă SK progresiv. Acești pacienți sunt candidați pentru tratamente antineoplazice specifice.

Unii dintre inhibitorii proteazei au efecte antineoplazice specifice. Tratamentul pacienților cu virusul imunodeficienței (HIV) cu inhibitori de protează precum ritonavir poate duce la creșteri ale numărului de celule T CD4 +, independente de o reducere a încărcăturii virale a virusului HIV-1 [15]. Pati și colab., în 2002, au efectuat un studiu cu privire la efectele antitumorale ale inhibitorului de proteaza HIV, ritonavir. Rezultatul studiului a fost că ritonavir afectează în mod direct activarea sistemului imunitar celular, proliferarea și susceptibilitatea la apoptoză. De asemenea, s-a demonstrat că ritonavir inhibă activarea și proliferarea celulelor endoteliale primare și scade producerea factorului de necroză tumorală alfa (TNF-alfa), a IL-6, a IL-8, a factorului endotelial de creștere vasculară, precum și a factorilor care contribuie la neovascularizarea tumorală și la dezvoltarea leziunilor de sarcom Kaposi (SK) [16].

Sgadari și colab. în 2003, au descris de asemenea, inhibarea sarcomului Kaposi cu inhibitori de protează cum sunt indinavir sau saquinavir și menționează că aceste medicamente pot induce regresia leziunilor angioproliferative SK-like, generate de factorul basic de creștere fibroblastică (bFGF) și factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF), combinate [17].

Terapia locală versus terapia sistemică

Tratamentul sarcomului KS își propune îndepărtarea tumorii, având în vedere faptul că celulele kaposiene eliberează factori care stimulează în continuare proliferarea tumorii, dar în

pulmonary KS regressed dramatically. Prior to therapy introduction it is considered that 90% of cases with severe pulmonary involvement, evolved to death and subsequently this progression rate decreased to 47%. [14]

Treatment of Kaposi's sarcoma is sometimes difficult to handle and difficult to standardize due to its clinical and evolutionary aspects considered to be highly polymorphic. However, even with effective ART and well-controlled HIV infection, some patients develop progressive KS. These patients are candidates for specific antineoplastic treatments.

Some of the protease inhibitors have specific antineoplastic effects. Treatment of patients with human immunodeficiency virus (HIV) with protease inhibitors such as ritonavir can result in increases in CD4+ T-cell counts that are independent of a reduction in HIV-1 viral load [15]. Pati et al, 2002, conducted a study about antitumorigenic effects of HIV protease inhibitor, ritonavir. The outcome of the study was that ritonavir directly affects immune cell activation, proliferation, and susceptibility to apoptosis. It was also shown that ritonavir inhibited the activation and proliferation of primary endothelial cells and decreased the production of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), IL-6, IL-8, vascular endothelial growth factor, factors that all contribute to tumor neovascularization and to the development of Kaposi sarcoma (KS) lesions [16].

Sgadari et al. in 2003 described also the inhibition of Kaposi's sarcoma with protease inhibitors as indinavir or saquinavir and they also mention that these drugs can induce regression of angioproliferative KS-like lesions promoted by basic fibroblast growth factor (bFGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) combined [17].

Local therapy versus systemic therapy

Treatment of KS sarcoma aims to tumor removal, given the fact that kaposiene cells release factors that still stimulate tumor proliferation, but, at the same time, tries to prevent the appearance of new lesions. Treatment can be either local or systemic.

aceiași timp, încearcă să prevină apariția de noi leziuni. Tratamentul poate fi local sau sistemic.

Tratamentul local se realizează cel mai frecvent pentru leziunile mai puțin numeroase și cu o evoluție lentă, în care efectele secundare sistemice ale tratamentului sunt mai mari decât beneficiile. În cazul SK asociat infecției HIV, tratamentul local al leziunilor, indiferent de metoda abordată, are aplicabilitate mai restrânsă, recurgându-se la el doar în cazul leziunilor ulcerate sau al celor unice, dar cu grav prejudiciu cosmetic. De asemenea, este util în cazuri de comorbidități severe sau boală refractară la terapiile sistemice. Se crede că, pacienții cu mai puțin de 10 leziuni și boala relativ stabilă asociată cu simptome minore, sunt candidați pentru terapia locală. [18] Terapia sistemică este tratamentul de alegere pentru acei pacienți cu boala viscerală simptomatică sau cu afectare mucocutanată rapid progresivă (> 10 leziuni noi în luna precedentă). Avantajele terapiei locale, în special la pacienții cu imunosupresie avansată, asociată SIDA, includ în principal lipsa relativă a efectelor adverse sistemice. [19]

Radioterapia este cea mai eficientă terapie locală, iar alegerea tehnicii potrivite depinde de locul, adâncimea și extensia leziunilor. Deși în cursul infecției HIV statusul imun al pacientului este deprimat, radioterapia este bine tolerată, iar rata de răspuns este de 80-90%. Leziunile cele mai iradiate regresează cu tratament, dar reapariția acestora în 4-6 luni este adesea prezentă. Radioterapia este eficientă în tratarea leziunilor cavității bucale, dar din cauza riscului semnificativ al mucozitei induse de radiații, această terapie ar trebui să fie rezervată pentru boala simptomatică. [20] Prin radioterapie se poate controla durerea, sângerarea și se poate oferi o îmbunătățire cosmetică semnificativă.

Excizia chirurgicală se practică în cazul leziunilor nodulare, de mici dimensiuni. Limita de siguranță oncologică nu este necesară, deoarece evoluția bolii nu este metastatică, ci multicentrică. Recurențele locale sunt frecvente.

Terapia intralezională se utilizează pentru a realiza concentrații mai mari de substanțe active la nivelul leziunilor, în acest mod, micșorându-se și efectele secundare. Injecțiile intralezionale cu vinblastină au fost folosite pentru a trata afecțiunea limitată la nivel mucocutanat. În

Local treatment is most commonly performed for lesions less numerous and with a slow evolution, in which the systemic side effects of treatment outweigh the benefits. In the case of HIV-related Kaposi's sarcoma topical treatment of lesions, regardless of the method approached, has narrower applicability, resorting to it for either ulcerated or lesions unique, but with serious cosmetic damage. It is also useful in cases of severe comorbidities or refractory disease to systemic therapies. It is believed that, patients with fewer than 10 lesions and relatively stable disease, associated with minor symptoms, are candidates for local therapy [18]. Systemic therapy is the treatment of choice for those patients with symptomatic visceral disease or with rapidly progressive mucocutaneous disease (>10 new lesions in the preceding month). Advantages of local therapy, particularly in patients with advanced AIDS-related immunosuppression, principally include the relative absence of systemic adverse effects. [19]

Radiotherapy is the most effective local therapy and choosing the right technique depends on the location, depth and extent of the lesion. Although during HIV infection, the immune status of the patient is depressed, radiotherapy is well tolerated, the response rate is 80-90% Most irradiated lesions regress with treatment, but regrowth, is often common within 4-6 months. Radiation therapy is effective in treating oral cavity lesions, but because of the significant risk of radiation-induced mucositis, this therapy should be reserved for symptomatic disease. Radiotherapy can control pain, bleeding and may provide a significant cosmetic improvement. Surgical excision is practiced in nodular small-sized lesions. [20] Oncologic safety limit is unnecessary, because the evolution of the disease is multicentric, not metastatic. Local recurrences are frequent.

Intralesional therapy is used to achieve higher concentrations of active substances in lesions, decreasing the side effects as well. Intralesional injections with vinblastine have been used to treat limited mucocutaneous disease. In general, smaller lesions are more likely to respond. The treatment consist in 0.1 mL of a dilute solution containing 0.2 mg/mL of vinblastine is injected into a lesion. Vinblastine

general, leziunile mai mici au mai multe șanse să răspundă la tratament. Tratamentul constă în injectarea la nivelul unei leziuni a 0,1 ml dintr-o soluție diluată ce conține 0,2 mg/ml vinblastină. Vinblastina a fost folosită, cu rezultate bune, în doze de 0,2–0,5 mg/ml. Injecții repetate pot fi necesare. Acestea sunt adesea dureroase și pot fi asociate cu o reacție inflamatorie locală. Cele mai multe răspunsuri sunt parțiale, iar regenerarea tumorii este frecventă în 4–6 luni [21]. Injecțiile cu interferon alfa (IFN α) de trei ori pe săptămână, timp de 3–4 săptămâni, obțin rezultate similare. Sunt preferate doze mai mici; s-a observat că, la doze foarte mari, pot apărea aceleași efecte secundare ca la administrarea sistemică. [22] Ca și în cazul altor tratamente locale, decolorarea pielii este regula post terapie.

Crioterapia se folosește în general pentru leziunile mici (<2cm), maculare sau nodulare, cu o rată de răspuns de peste 85%. Se pot aplica 2–3 cicluri, repetate la 3 săptămâni, cu eficiență mai mare față de aplicațiile continue. Azotul lichid este aplicat direct pe tumoră pentru a îngheța (circa 40 secunde) și este utilizat pentru leziunile cosmetice deranjante, mai ales de la nivelul feței [23].

Retinoizii topici acționează printr-un fenomen de "down-regulation" a expresiei pentru receptorul IL-6. Retinoizii au dovedit inhibarea creșterii celulare a sarcomului SK *in vitro*, probabil datorită hipopreglării expresiei receptorului interleukinei-6. Doza inițială recomandată de alitretinoin gel 0,1% (acid 9-cis-retinoic) este de a aplica de două ori pe zi timp de 2 săptămâni, cu mărirea dozei la fiecare două săptămâni, în funcție de toleranță [24].

Recomandările terapiei sistemice în funcție de statusul bolii sunt folosite la majoritatea pacienților cu KS epidemic, cu leziuni extinse ale pielii, asociate cu leziuni viscerale. Ameliorarea simptomelor ar trebui să fie obiectivul principal al tratamentului la pacienții cu SIDA, cu forme rapid progresive, extinse sau simptomatice de SK. Opțiunile disponibile în gestionarea SK asociat-HIV, ca și terapii sistemice, includ IFN-alfa, cu sau fără medicamente antiretrovirale și chimioterapie citotoxică [25].

IFN-alfa a fost primul tratament sistemic licențiat pentru SK asociat cu SIDA, aprobat pentru tratamentul SK înainte de HAART. Pre-

has been used with good results in doses of 0,2-0,5mg/mL. Repeated injections may be necessary. The injections are often painful and may be associated with a local inflammatory reaction. Most responses are partial, and tumor regrowth is common within 4-6 months [21]. Injections of interferon alpha (IFN α) three times per week for 3-4 weeks, achieves similar results. Lower doses are preferred; it has been observed that at very high doses, the same side effects can occur as in the systemic administration [22]. As with other local therapies, skin discoloration is the rule post therapy.

Cryotherapy is generally used for small macular or nodular lesions (<2 cm), with a response rate of over 85%. It can be applied 2-3 cycles, repeated every 3 weeks with higher efficiency compared to continuous applications. Liquid nitrogen is applied directly to the tumour to freeze it (approximately 40 seconds) and it is used for cosmetically disturbing lesions, particularly of the face [23].

Topical retinoids act through a phenomenon of down regulation of the expression for IL-6 receptor. Retinoids have been shown to inhibit KS cell growth *in vitro*, presumably due to the down regulation of interleukin-6 receptor expression. The initial recommended dose of alitretinoin gel 0.1% (9-cis-retinoic acid) is to apply twice daily for 2 weeks, increasing every two weeks as tolerated. [24]

Systemic therapeutic recommendations according to disease status are used in most patients with epidemic KS, with extensive skin lesions, associated with visceral injuries. The primary goals of treatment in AIDS patients with rapidly progressive, extensive, or symptomatic KS should be alleviation of symptoms. The options available in the management of HIV-associated KS as systemic therapies include IFN-alfa, with or without antiretroviral agents and cytotoxic chemotherapy [25].

IFN-alfa was the first systemic treatment licensed for AIDS-related KS, approved for the treatment of KS prior to HAART. It is of particular interest because of its antiproliferative, antiviral (anti-HIV), antiangiogenic, and immunomodulating properties, exercised by suppressing mRNA translation into protein, thus preventing viral assembly. The combination of interferon

zintă un interes particular datorită proprietăților sale antiproliferative, antivirale (anti-HIV), antiangiogenice și imunomodulatoare, exercitat prin suprimarea translației ARNm în proteină, prevenind astfel asamblarea virală. Combinația de interferon și chimioterapie nu oferă rezultate superioare la monoterapia cu interferon sau agenți citostatici. Mai multe studii au evaluat IFN-alfa în combinație cu o varietate de medicamente antiretrovirale. S-au observat rate de răspuns de 42–46% pentru tratamentul cu IFN-alfa și zidovudină. Comparativ cu IFN-alfa ca singur agent, de această combinație au beneficiat mai degrabă pacienții cu prognostic prost și cu risc crescut de SK (CD4 <150 celule/mm³, cu afectare viscerală sau leziuni voluminoase). Studii despre IFN-alfa în combinație cu terapia antiretrovirală înalt activă, ce includ inhibitori de protează, sunt în curs de desfășurare [26].

Chimioterapia citotoxică este indicată la pacienții cu SK mucocutanat extins, cu afectare cutanată rapid progresivă (mai mult de 10 de leziuni noi pe lună), boală viscerală simptomatică, boli pulmonare sau limfedem extins simptomatic. Chimioterapia sistemică este administrată cu scopuri paliative, în special la pacienții cu afectare viscerală severă sau simptomatică sau cu afectare mucocutanată rapid progresivă. O mare varietate de agenți chimioterapeutici, individuali și în combinație, au fost evaluați pentru tratamentul SK. [27] Agenții care sunt eficienți împotriva SK asociat SIDA includ alcaloizii de vinca (vincristină și vinblastină), paclitaxel, etoposid, antraciline lipozomale și non-lipozomale (doxorubicina și daunorubicina) și bleomicina. Primii agenți care au fost utilizați au fost vincristina, vinblastina și bleomicina, urmați de etoposid și doxorubicină. Regimuri combinate de chimioterapie au fost evaluate în speranța îmbunătățirii atât a ratei de răspuns global cât și a duratei de răspuns la chimioterapie pentru pacienții cu SK asociat cu SIDA. Regimuri terapeutice combinate asigură o rată dublă comparativ cu monochimioterapia [28].

Într-un studiu clinic randomizat, controlat, HAART versus HAART și chimioterapie la pacienții cu sarcomul Kaposi asociat HIV, naivi la terapie, din 2012, Mosam și colab., comparând HAART plus bleomicina, doxorubicina și vin-

and chemotherapy do not provide superior results to interferon monotherapy or cytostatic agents. Several studies evaluated IFN-alfa in combination with a variety of antiretroviral agents. Response rates of 42–46% were observed for treatment with IFN-alfa plus zidovudine. Compared with IFN-alfa as a single agent, this combination was more likely to benefit patients with poor prognosis and high-risk KS features (CD4 count <150 cells/mm³, visceral disease or bulky lesions). Studies of IFN-alfa in combination with highly active antiretroviral therapy, which includes protease inhibitors, are in progress [26].

Cytotoxic chemotherapy is indicated for patients with extensive mucocutaneous KS, rapidly progressive cutaneous disease (more than 10 new lesions per month), symptomatic visceral disease, pulmonary disease, or extensive symptomatic lymphedema. Systemic chemotherapy is administered with palliative purposes, particularly in patients with severe or symptomatic visceral involvement or with rapidly progressive mucocutaneous disease. A wide variety of chemotherapeutic agents, individually and in combination, have been evaluated for the treatment of KS [27]. Agents that are effective against AIDS-associated KS include the vinca alkaloids (vincristine and vinblastine), paclitaxel, etoposide, liposomal and nonliposomal anthracyclines (doxorubicin and daunorubicin), and bleomycin. The first agents that have been used were vincristine, vinblastine and bleomycin, followed by etoposide and doxorubicin. Combination chemotherapy regimens have been evaluated in hopes of improving both the overall response rate and duration of response to chemotherapy for patients with advanced AIDS-related KS. Combination regimens provide double the rate as compared with mono chemotherapy [28].

In a randomized controlled trial of HAART versus HAART and chemotherapy in therapy-naive patients with HIV-associated Kaposi sarcoma from 2012, Mosam et al, comparing HAART plus bleomycin, doxorubicin and vincristine (ABV) to HAART alone, showed a significant reduction in disease progression in the HAART plus ABV group. The findings from this review suggest that highly active antiretroviral therapy (HAART) plus chemotherapy may be

crizina (ABV) cu monoterapia HAART, au arătat o reducere semnificativă în boala progresivă, în grupul HAART plus ABV. Constatările din acest review sugerează că terapia antiretrovirală înalt activă (HAART) plus chimioterapia poate fi benefică în reducerea progresiei bolii, comparativ cu HAART în monoterapie la pacienții cu sarcom Kaposi sever sau progresiv. Arată de asemenea o reducere a mortalității și a evenimentelor adverse, dar acestea nu au fost statistic semnificative. [29].

Mai există și alte modalități terapeutice în curs de evaluare, în diverse trialuri clinice. Interleukina-12, agenți inhibitori ai angiogenezei, terapia de manipulare hormonală (folosind beta-HCG) reprezintă perspective terapeutice promițătoare.

Interacțiuni medicamentoase și efecte adverse

Cea mai frecventă complicație terapeutică ce însoțește tratamentul pentru SK asociat SIDA include mielosupresia. În plus, se folosesc o varietate de medicamente mielosupresoare pentru tratamentul HIV și complicațiile sale [30]. În zilele noastre, preparatele lipozomale ale antra-ciclinelor doxorubicină și daunorubicină sunt utilizate în speranța de a reduce efectele secundare. Toxicitate medulară rămâne factor major de limitare a acestor terapii. Factorii de creștere mieloizi și eritroizi, sunt utilizați pe scară largă pentru a susține și a menține numărul de celule din sânge la pacienții cu SK asociat SIDA ce primesc chimioterapie.

Efectele secundare ale antiretroviralelor sunt numeroase, în funcție de categorie și doză. Interacțiunile medicamentoase și efectul terapiilor combinate privind concentrațiile de droguri, trebuie de asemenea, să fie luate în considerare. Inhibitorii de protează, în special ritonavir, care afectează metabolismul hepatic, ca o mare varietate de medicamente, trebuie utilizat cu precauție în combinație cu agenții citotoxici. Până în prezent, sunt disponibile date minime în ceea ce privește interacțiunile farmacocinetice dintre inhibitorii de protează și chimioterapie. [31] Studiile sunt în curs de a defini doza de chimioterapie adecvată, în prezența inhibitorilor de protează.

beneficial in reducing disease progression compared to HAART alone in patients with severe or progressive Kaposi's sarcoma. There also appeared to be a reduction in mortality and adverse events but these were not statistically significant [29].

There are other therapeutic modalities currently being evaluated in various clinical trials. Interleukin-12, angiogenesis inhibitory agents, hormonal manipulation therapy (using beta-HCG) represent promising therapeutic perspectives.

Drug Interactions and Adverse Effects

The most frequent therapeutic complication accompanying treatment for AIDS-associated KS include myelosuppression. In addition, a wide variety of myelosuppressive agents are used for the treatment of HIV and its complications [30]. Nowadays, liposomal preparations of the anthracyclines doxorubicin and daunorubicin are being used in the hope of reducing side effects. Bone marrow toxicity remains the major limiting factor in these therapies. The myeloid and erythroid growth factors are being used widely to support and maintain blood cell counts in patients with AIDS-related KS receiving chemotherapy.

Side effects of antiretrovirals are numerous, depending on the type and antiretroviral dose. Drug interactions and the effect of combination therapies on drug concentrations must also be considered. The protease inhibitors, particularly ritonavir, which affects the hepatic metabolism of a wide variety of medications, must be used cautiously in combination with cytotoxic agents. As yet, minimal data are available regarding the pharmacokinetic interactions between the protease inhibitors and chemotherapy. [31] Studies are underway to define appropriate chemotherapy dose modifications in the presence of protease inhibitors.

Studies of treatment side effects in patients with epidemic KS are complicated by the difficulty of distinguishing between side effects caused by treatment aimed at the HIV retrovirus itself and those caused by treatment for KS. Common problems related to KS treatment

Studii ale efectelor secundare ale tratamentului la pacienții cu SK epidemic sunt complicate de dificultatea de a distinge între efectele secundare cauzate de tratamentul ce vizează virusul HIV în sine și a celor cauzate de tratamentul pentru SK. Probleme frecvente legate de tratamentul KS includ afectarea măduvei osoase, pierderea părului și leziuni ale nervilor.

Alte probleme legate de tratament includ pierderea în greutate din cauza inapetenței și edeme datorită retenției de lichide [32]. Pacienții pot primi consiliere nutrițională, medicamente pentru a stimula apetitul sau diuretice pentru a reduce nivelul de lichid în țesuturi. Acestea sunt unele dintre metodele utilizate la acești pacienți.

Concluzii

Deși SK rămâne o neoplazie incurabilă, din păcate, nu au fost definite protocoale de terapie standard.

De-a lungul timpului, odată cu introducerea terapiei antiretrovirale înalt active (HAART), sarcomul Kaposi asociat cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA), și-a diminuat incidența. Tratamentul pentru SK asociat SIDA continuă să evolueze și trebuie să fie individualizat în funcție de locația și severitatea leziunii, de simptomele asociate și de toleranța pacienților la tratament.

Selecția terapiei pentru SK trebuie să ia în considerare beneficiul potențial și efectele adverse ale tratamentului și, de asemenea, impactul potențial asupra sistemului imunitar. Mai mult, pacienții infectați HIV cu sarcomul Kaposi vor necesita în continuare, nu numai chimioterapie și terapie antiretrovirală, dar, de asemenea, un set de tratamente de susținere, în special în timpul chimioterapiei, inclusiv factori de creștere hematopoietici, antibiotice profilactice, medicamente pentru durere și suport psihologic și încurajare. Aceste măsuri de sprijin nu numai că vor extinde supraviețuirea pacienților, dar vor și îmbunătăți calitatea vieții acestora.

include damage to the bone marrow, hair loss, and nerve damage from medications.

Other treatment-related problems include weight loss due to poor appetite, and swelling of body tissues due to fluid retention [32]. Patients can receive nutritional counseling, medications to stimulate the appetite or diuretics to reduce the level of fluid in the tissues. These are some of the methods used in these patients.

Conclusion

Although KS remains an incurable tumor, unfortunately, no standard therapy protocols have been defined.

Over time, with the introduction of highly-active anti-retroviral therapy (HAART), Kaposi's sarcoma associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), diminished the incidence. Treatment for AIDS-related KS is still evolving and must be individualized based on the location and severity of the lesion, associated symptoms and patients tolerance to treatment.

The selection of therapy for KS must take into account the potential benefit and adverse effects of treatment and also, the potential impact on the immune status. Furthermore, HIV-infected patients with Kaposi's sarcoma will continue to require not only chemotherapy and antiretroviral therapy but also an assortment of supportive treatments, especially during chemotherapy, including hematopoietic growth factors, prophylactic antibiotics, pain medications and psychological support and reassurance. These supportive measures not only will extend patients' survival but also will improve their quality of life.

Bibliografie/ Bibliography

1. Schwartz RA. Kaposi's Sarcoma: An Update. *Journal of Surgical Oncology*. 2003;87:146-151.
2. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 1994; 266(5192):1865-9.
3. Krown SE. Acquired immunodeficiency syndrome-associated Kaposi's sarcoma: biology and management. *Med Clin North Am*. 1997;81:471-494.
4. Stover KR, Molitorisz S, Swiatlo E, et al. A fatal case of kaposi sarcoma due to immune reconstitution inflammatory syndrome. *Am J Med Sci*. 2012; 343:421.
5. A.M. Levine, A. Tulpule. Clinical aspects and management of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Eur J Cancer*. 2001;37:1288-1295.
6. Moore P. The emergence of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus (human herpes virus 8). *N Engl J Med*. 2000;343(19):1411-1413.
7. Krown SE, Testa MA, Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma: prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol*. 1997;15(9):3085-3092.
8. Harris AH, Osborne RH, Streeton CL, et al. Quality of life and Kaposi sarcoma: using preference techniques to value the health gains from treatment.. *Support Care Cancer*. 2002;10(6):486-93.
9. Dupin N, DelGiudice P. Treatment of Kaposi Sarcoma in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *Clin Infect Dis*. 2008;47(3): 418-420.
10. Nguyen HQ, Magaret AS, Kitahata MM, et al. Persistent Kaposi sarcoma in the era of HAART: characterizing the predictors of clinical response. *AIDS*. 2008;22(8):937-945.
11. CDC Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Last updated: January 28, 2016.
12. Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nature*. 2013;11:877-883.
13. Krown SE. Highly Active Antiretroviral Therapy in AIDS-Associated Kaposi's Sarcoma: Implications for the Design of Therapeutic Trials in Patients With Advanced, Symptomatic Kaposi's Sarcoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(3):399-402.
14. Holkova B, Takeshita K, Cheng DM, et al. Effect of Highly Active Antiretroviral Therapy on Survival in Patients With AIDS-Associated Pulmonary Kaposi's Sarcoma Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2001;19(18):3848-3851.
15. Portsmouth S, Stebbing J, Gill J, et al. A comparison of regimens based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in preventing Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2003;17:17-22.
16. Pati S, Pelsler CB, Dufraigne J, et al. Antitumorigenic effects of HIV protease inhibitor ritonavir: inhibition of Kaposi sarcoma. *Blood*. 2002;99(10):3771-9.
17. Sgadari C, Barillari G, Toschi E, et al. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. *Nat Med*. 2002;8(3):225-32.
18. Dezube BJ, Pantanowitz L, Aboulafia DM. Management of AIDS-related Kaposi sarcoma: advances in target discovery and treatment. *AIDS*. 2004;14(5):236-8.
19. Di Lorenzo G1, Konstantinopoulos PA, Pantanowitz L, et al. Management of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Lancet Oncol*. 2007;8(2):167-76.
20. Donato V, Guarnaccia R, Pascalis G, et al. Radiation Therapy in the Treatment of HIV-related Kaposi's Sarcoma. *Anticancer research*. 2013;33:2153-2158.
21. Dezube BJ. AIDS-related Kaposi sarcoma: the role of local therapy for a systemic disease. *Arch Dermatol*. 2000;136:1554-1556.
22. Krown SE. Management of Kaposi sarcoma: the role of interferon and thalidomide. *Curr Opin Oncol*. 2001;13:374-81.
23. Kutlubay Z, Yardımcı G, Engin B, et al. Evaluation of effectiveness of cryotherapy on the treatment of cutaneous Kaposi's sarcoma. *Dermatol Surg*. 2013;39(10):1502-6.
24. Duvic M, Friedman-Kien AE, Looney DJ, et al. Topical treatment of cutaneous lesions of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma using alitretinoin gel: results of phase 1 and 2 trials. *Arch Dermatol*. 2000;136(12):1461-9.
25. 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):313-31.
26. Bhutani M, Polizzotto MN, Thomas S, et al. Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus-Associated Malignancies: Epidemiology, Pathogenesis, and Advances in Treatment. *Semin Oncol*. 2015;42:223-246.

27. Tedeschi R , Bidoli E , Bortolin MT, et al. Plasma biomarkers of clinical response during chemotherapy plus combination antiretroviral therapy (cART) in HIV+ patients with advanced Kaposi sarcoma. *Oncotarget*. 2015;6(30):30334-30342.
Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed 27 Nov 2014.
28. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, et al. Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007;92:191-8.
29. Mosam A, Shaik F, Uldrick TS, et al. A randomized controlled trial of HAART versus HAART and chemotherapy in therapy-naïve patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(2):150-157.
30. Lynen L, Zolfo M, Huyst V, et al. Management of Kaposi's sarcoma in resource-limited settings in the era of HAART. *AIDS Res*. 2005;7:13-21.
31. Emad YM. Identifying the optimal dose of ritonavir in the treatment of malignancies. *Metab Brain Dis*. 2014;29(2):533-540.
32. Iwamoto T. Clinical application of drug delivery systems in cancer chemotherapy: review of the efficacy and side effects of approved drugs. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(5):715-8.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență:

Limbău A.
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale Dr. „V. Babeș” București
Str. Mihai Bravu nr. 281, Sector 3 București

Correspondance address:

Limbău A.
Dr. „Victor Babes” Infectious and Tropical Disease
Mihai Bravu no. 281 Street, S 3 Bucharest