



# **Università degli Studi di Padova**

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina-DIMED

Direttore Prof. Roberto Vettor

U.O.C. Clinica Dermatologica

TESI DI LAUREA

## **SARCOMA DI KAPOSÌ: VALUTAZIONE DELLE CARATTERISTICHE CLINICO-PATOLOGICHE, DELLE STRATEGIE TERAPEUTICHE E DEI FATTORI PROGNOSTICI IN UNA CASISTICA RETROSPETTIVA MONOCENTRICA**

Relatore: Ch.mo Prof. Mauro Alaibac

Correlatore: Dott.ssa Irene Russo

Laureanda: Fitnete Nerjaku

Matricola: 1099328

ANNO ACCADEMICO 2022-2023



# Indice

<b>Riassunto.....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>3</b>
<b>1. Introduzione.....</b>	<b>5</b>
1.1. Aspetti generali.....	5
1.2. Epidemiologia e varianti clinico-epidemiologiche.....	7
1.3. Fattori di rischio.....	9
1.4. HHV-8.....	10
1.5. Patogenesi.....	14
1.6. Trasmissione HHV-8.....	16
1.7. Clinica e Diagnosi.....	18
1.7.1. Aspetto clinico.....	21
1.7.2. Analisi istopatologia.....	24
1.7.3. Analisi immunohistochimica.....	27
1.8. Diagnosi differenziale.....	29
1.9. Stadiazione.....	32
1.10. Terapia.....	32
1.11. Aspetti psicologici.....	37
1.12. Mortalità.....	38
1.13. Follow-up.....	39
<b>2. Scopo dello studio.....</b>	<b>41</b>
<b>3. Materiali e Metodi.....</b>	<b>43</b>
3.1. Disegno dello studio.....	43
3.2. Diagnosi e trattamento.....	43
3.3. Raccolta dei dati.....	44
3.4. Analisi statistica.....	44
3.5. Limiti dello studio.....	45

<b>4. Risultati.....</b>	<b>47</b>
4.1. Numerosità del campione e definizione dei casi.....	47
4.2. Trend temporale.....	47
4.3. Caratteristiche demografiche e cliniche del campione.....	48
4.4. Curve di sopravvivenza Kaplan-Maier.....	56
4.5. Analisi di sopravvivenza con modello di regressione di Cox.....	60
<b>5. Discussione e Conclusioni.....</b>	<b>63</b>
<b>6. Bibliografia.....</b>	<b>67</b>

# Riassunto

## Introduzione

Il Sarcoma di Kaposi è un tumore di origine vascolare che si manifesta clinicamente con lesioni cutanee singole o multiple e nelle forme più aggressive coinvolge anche le mucose, i linfonodi e gli organi viscerali. Negli anni sono state identificate quattro differenti forme clinico-epidemiologiche di SK: classica, endemica, epidemica e iatrogena. I dati del progetto RARECARENet riportano un tasso di incidenza in Europa pari a 0,28 su 100.000 persone /anno. L'incidenza aumenta con l'età: 0,18/100.000 da 0 a 44 anni; 0,25/100.000 da 45 a 64 anni; 0,69/100.000 da 65 anni e oltre. L'incidenza nei maschi è quattro volte maggiore rispetto alle femmine. I fattori di rischio principali sono: l'infezione da HHV-8 e lo stato di immunosoppressione. Tuttavia, ogni sottotipo clinico-epidemiologico presenta dei peculiari fattori di rischio. La diagnosi si basa sulla analisi istopatologica e immunoistochimica. Il trattamento è molto eterogeneo e le strategie terapeutiche possono essere locali o sistemiche. Il follow-up dipende dal sottotipo clinico-epidemiologico, dall'estensione della malattia e dal trattamento scelto.

## Scopo dello studio

Lo scopo di questo studio è stato quello di descrivere le caratteristiche dei pazienti affetti da Sarcoma di Kaposi giunti all'osservazione del nostro centro tra il 1993 e il 2022. L'obiettivo primario è stato la creazione di un database aggiornato al fine di raccogliere i dati dei pazienti in modo completo ed omogeneo. L'obiettivo secondario è stato quello di descrivere le caratteristiche demografiche e clinico-patologiche dei pazienti, le caratteristiche della malattia e il percorso diagnostico-terapeutico al fine di caratterizzare al meglio dal punto di vista clinico-scientifico questa rara neoplasia e fornire una migliore cura del paziente.

## **Materiali e metodi**

Questo lavoro è uno studio retrospettivo di coorte che ha incluso 86 pazienti affetti da Sarcoma di Kaposi trattati presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova (AOPD) e l'Istituto Oncologico Veneto (IOV) tra il 1993 e il 2022. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando R 4.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)

## **Risultati**

Considerando i quattro tipi clinico-epidemiologici di Sarcoma di Kaposi sono stati registrati: 37 casi della forma classica (43,02%), 29 casi della forma epidemica (33,72%), 17 casi della forma iatrogena (19,77%) e 3 casi della forma endemica (3,49%). Il sito anatomico più coinvolto è rappresentato dagli arti inferiori (51,16%). 67 pazienti (77,91%) presentavano lesioni esclusivamente cutanee. Dal punto di vista delle comorbidità l'86,05% dei pazienti risultavano affetti da altre patologie, tra cui patologie autoimmuni (19,77%) e neoplastiche (25,58%). Il 61,63% dei pazienti ha effettuato un unico trattamento, mentre nel 38,37% dei casi è stato necessario ricorrere a più trattamenti combinati in vario modo tra loro. Gli approcci di cura sono stati di tipo locale e sistemico. Una risposta duratura (per almeno 2 anni) è stata ottenuta in circa 65% dei pazienti. Le ricadute si sono verificate in circa il 22% dei casi. La mediana del follow up è stata di 5,8 anni mentre la mediana dell'intervallo per la ricomparsa di malattia è 2,7 anni. 17 pazienti sono deceduti ma nessuno a causa del Sarcoma di Kaposi.

## **Conclusioni**

Il dato più interessante che è emerso riguarda le caratteristiche di complessità di questi pazienti che suggeriscono la necessità di creare un gruppo multidisciplinare integrato che possa prendere in carico in maniera dedicata il paziente con SK. Il dermatologo potrebbe quindi assumere un ruolo di riferimento e mediatore tra i vari specialisti al fine di fornire una migliore cura al paziente.

# Abstract

## Introduction

Kaposi's Sarcoma (SK) is a vascular tumor that manifests clinically with single or multiple skin lesions and in the most aggressive forms also involves the mucous membranes, lymphnodes, and visceral organs. Over the years, four different clinical-epidemiological forms have been identified; classical, endemic, epidemic, and iatrogenic. Data from the RARECARENet project report an incidence rate of KS in Europe of 0.28 per 100,000 persons/year. The incidence increases with age: 0.18/100,000 from 0 to 44 years; 0.25/100,000 from 45 to 64 years; 0.69/100,000 from 65 years and older. The incidence in males is four times higher than in females. The risk factors for the development of KS reflect the epidemiology of the disease, and the two main promoters of the neoplasm are: HHV-8 infection and immunosuppression status. However, each clinical-epidemiological subtype of KS has peculiar risk factors. KS is diagnosed by histopathological and immunohistochemical analysis of the lesion. Treatment of this neoplasm is very heterogeneous, and the therapeutic strategies can be local or systemic. Follow-up of KS depends on the clinical-epidemiologic subtype, the extent of the disease, and the treatment chosen.

## Aim of the study

Our study aimed to describe the characteristics of patients with Sarcoma di Kaposi who came to the observation of the Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova (AOPD) and the Istituto Oncologico Veneto (IOV) between 1993 and 2022.

The goal was to describe the demographic and clinico-pathological characteristics of patients, disease features, and the diagnostic-therapeutic pathway, through the creation of a unique database with the aim of better characterizing the disease, expanding knowledge, and providing better patient care.

## **Materials and Methods**

This work is a retrospective cohort study.

Clinical characteristics of patients, neoplasm, immunohistochemical data and treatment were extracted from a local database. Statistical analysis was performed using R 4.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)

## **Results**

Considering the four clinical-epidemiological types of SK, there were 37 cases of classical SK (43.02%), 29 cases of epidemic SK (33.72%), 17 cases of iatrogenic SK (19.77%) and 3 cases of endemic SK (3.49%). The most common anatomical site appeared to be the lower limbs (51.16%). 67 patients (77.91%) had exclusively cutaneous lesions. 86.05% of patients were found to have comorbidities, including autoimmune (19.77%) and neoplastic (25.58%) diseases. 61.63% of patients had a single treatment, while in 38.37% of cases it was necessary to use several treatments combined in various ways. Treatment approaches were local and systemic. A lasting response (for at least 2 years) was achieved in about 65% of patients. Relapses occurred in about 22% of cases. The median follow-up is 5.8 years while the median interval for disease recurrence is 2.7 years. 17 patients died but none from SK.

## **Conclusions**

The complexity of these patients suggests the need to create an integrated multidisciplinary team that can take dedicated care of the patient with KS. The dermatologist could assume the role of reference and mediator among the various specialists in order to provide better patient care.



# 1 Introduzione

## 1.1 Aspetti generali

Nel 1872 il dermatologo Austro-Ungherese Moritz Kaposi descrisse cinque casi di pazienti uomini che presentavano un insolito sarcoma della cute a differenziazione vascolare che chiamò “Sarcoma multipigmentato idiopatico della pelle”. Successivamente tale quadro clinico venne conosciuto come “Sarcoma di Kaposi” (1).

Il Sarcoma di Kaposi (SK) è un tumore di origine vascolare che si manifesta clinicamente con lesioni cutanee singole o multiple e nelle forme più aggressive coinvolge anche le mucose, il sistema linfatico e organi interni come tratto gastrointestinale, fegato e polmone (2).

La patologia affligge principalmente uomini anziani, provenienti dal bacino mediterraneo, est Europa ed ebrei (Ashkenazy). La malattia rimase quasi sconosciuta fino agli anni '80 quando diventò epidemica tra uomini omosessuali e fu considerato come un segno precoce di AIDS (3).

Negli anni sono state identificate quattro differenti forme clinico-epidemiologiche della malattia: una forma sporadica con decorso indolente (SK classico), una forma diffusa nell’Africa sub-sahariana che colpisce bambini e adulti (SK endemico), una forma di media entità che colpisce i pazienti trapiantati d’organo oppure pazienti trattati con terapie immunosoppressive (SK iatrogeno) e infine, la forma più aggressiva di malattia, caratterizzata anche da coinvolgimento linfonodale e viscerale, che è associata all’infezione da HIV-1 e 2 (SK epidemico) (4). Ad oggi, il SK rappresenta una delle più frequenti patologie opportunistiche associate all’AIDS (5).

L’agente eziologico del SK è l’herpesvirus umano 8 (HHV-8) scoperto nel 1994 da Chang et al (6). Il virus è presente in tutte le forme clinico-epidemiologiche della malattia e codifica per diverse proteine che promuovono la trasformazione tumorale. La presenza del virus è una condizione necessaria ma non sufficiente per lo sviluppo

della malattia poiché è fondamentale anche una disregolazione del sistema immunitario. Infatti, l'immunodepressione e l'infezione da HHV-8 rappresentano i due principali fattori di rischio per lo sviluppo del SK (7).

Il SK viene diagnosticato grazie all'analisi istopatologica e immunoistochimica della lesione. Il quadro istopatologico è identico nelle diverse forme clinico-patologiche ed è caratterizzato da neoangiogenesi, edema, formazione di vasi aberranti con stravasi eritrocitari, infiltrati linfo-monocitari e dalla proliferazione di caratteristiche cellule a morfologia fusiforme, definite *spindle cells* (SC), che sono considerate le cellule tumorali della lesione (8).

Non esiste un sistema di stadiazione ufficiale e il piano terapeutico viene stabilito a seconda della situazione specifica del singolo paziente.

Il trattamento si presenta eterogeneo e può essere di tipo locale o sistemico. Gli approcci terapeutici sono di tipo medico, chirurgico o radioterapico.

## 1.2 Epidemiologia e varianti clinico-epidemiologiche

Il SK viene considerato una patologia rara. I dati del progetto RARECARENet riportano un tasso di incidenza del SK in Europa pari a 0,28 su 100.000 all'anno. L'incidenza aumenta con l'età, passando da 0,18/100.000 all'età di 0-44 anni a 0,25/100.000 all'età di 45-64 anni e 0,69/100.000 all'età di 65 anni e oltre. L'incidenza corretta per l'età nei maschi è stata riportata come più di quattro volte superiore a quella delle femmine (9).

Da quando la malattia fu descritta per la prima volta nel 1872, sono state caratterizzate 4 varianti cliniche: classica, endemica, iatrogena, epidemica.

IL SK classico è una malattia indolente che si manifesta più frequentemente alle estremità inferiori. I soggetti più spesso colpiti sono uomini provenienti dai paesi del bacino mediterraneo, est Europa e Medio Oriente. La distribuzione tra i sessi varia da 15:1 in favore degli uomini fino a 3:1 o 1:1 nelle statistiche più recenti. L'età tipica di insorgenza è attorno alla sesta decade di vita (10). L'incidenza del SK classico è più alta in Italia e in altri Paesi dell'Europa meridionale rispetto al Nord Europa (11).

Successivamente negli anni '50, è stata descritta una forma più aggressiva di SK che colpisce giovani adulti e bambini dell'Africa sub-sahariana ed è stata denominata forma "endemica". L'incidenza in quest'area africana varia dal 1% fino a 10% con una predominanza negli uomini. In tale area geografica il SK costituisce fino a 9% delle neoplasie. La variante linfadenopatica affligge soprattutto la popolazione pediatrica con un rapporto M: F approssimativamente 1:1. C'è stato un incremento drammatico del SK in seguito all'epidemia di HIV in Africa, ed oggi risulta uno dei tumori più frequenti in entrambi i sessi (12).

Negli anni '60 fu descritta la forma iatrogena del SK. I pazienti immunocompromessi come quelli trapiantati d'organo o quelli sottoposti a terapie immunosoppressive hanno un rischio maggiore per lo sviluppo di SK iatrogeno. L'incidenza risulta più alta nell'anno successivo al trapianto. Si stima che l'incidenza di malattia nei pazienti trapiantati d'organo nei paesi occidentali e orientali sia rispettivamente <1% e <4%. L'infezione con HHV-8 può avvenire,

seppur raramente, anche attraverso l'organo trapiantato. Il rischio di sviluppare il SK nei pazienti trapiantati è elevato ma può essere modulato dalla scelta della terapia immunosoppressiva (10) (13). A parte i casi di SK iatrogeni correlati al trapianto d'organo sono stati descritti SK iatrogeni dovuti all'immunosoppressione da farmaci biologici come Infliximab o corticosteroidi (14).

Il SK epidemico è stato descritto invece negli anni '80 tra uomini omosessuali HIV+. Sebbene l'incidenza del SK epidemico sia diminuita in tutto il mondo a partire dal 1995, grazie all'introduzione della terapia antiretrovirale combinata (cART), il SK è ancora uno dei più frequenti tumori nei soggetti con infezione da HIV nei Paesi occidentali e rimane un problema di salute pubblica nell'Africa subsahariana (15).

A partire dalla metà degli anni '90 il SK epidemico appare in diminuzione mentre il numero di casi annuali di SK classico e iatrogeno sembra in aumento. Una variante indolente, non epidemica è stata recentemente proposta per descrivere alcuni casi di SK tra uomini omosessuali HIV negativi (16).

### 1.3 Fattori di rischio

I fattori di rischio per lo sviluppo del SK riflettono l'epidemiologia della patologia e i due principali promotori della neoplasia sono: l'infezione da HHV-8 e lo stato di immunosoppressione. Tuttavia, ogni sottotipo clinico-epidemiologico del SK presenta dei peculiari fattori di rischio (17).

Per il SK classico l'infezione da HHV-8 e l'età costituiscono i principali fattori di rischio. Pertanto, gli anziani provenienti da paesi ad alta sieroprevalenza del virus hanno un rischio maggiore. Anche gli uomini omosessuali rappresentano un gruppo a rischio a causa dell'elevata probabilità di trasmissione dell'HHV-8 per via sessuale (18). Il diabete e l'uso di corticosteroidi orali sono stati associati a un aumento del rischio di CKS. (19)

Anche per il sottotipo endemico i fattori di rischio includono l'infezione da HHV-8, il basso livello socioeconomico e fattori ambientali come il contatto con terreni vulcanici ricchi di ferro e silice e le punture da insetti ematofagici (20) (12).

L' utilizzo della terapia antiretrovirale di combinazione (*cART*) ha abbassato drasticamente il rischio di sviluppare il SK epidemico. Nei paesi occidentali, il principale fattore di rischio negli HIV+ trattati con antiretrovirali è la bassa conta di cellule CD4. Tuttavia, il rischio di SK associato all'HIV rimane elevato anche se i pazienti sono immunocompetenti o con viremia non rilevabile. In Africa, i fattori di rischio per il SK correlato all'HIV sono: la mancata somministrazione della *cART*, il sesso maschile, la bassa conta dei CD4 e, in misura minore, l'età (17).

Il rischio di SK nei trapiantati d'organo si stima essere da 50 a 500 volte superiore rispetto alla popolazione generale e aumenta con l'età del paziente, il numero di mismatches nel locus HLA-B e con un'aggressiva immunosoppressione. Il rischio di SK raggiunge un picco nei primi due anni dopo il trapianto e successivamente diminuisce. Il tempo mediano tra il trapianto d'organo e l'insorgenza del SK è di 13 mesi, con un range che va da poche settimane a 18 anni. La maggior parte dei casi di SK post-trapianto si sviluppa in seguito alla riattivazione di HHV-8 (21).

## 1.4 HHV-8

L'Herpesvirus umano di tipo 8 (HHV-8) noto anche come Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) è il principale agente eziologico del SK. Il virus appartiene alla famiglia degli *Herpesviridae*, alla sottofamiglia *Gammaherpevirinae* e al genere *Rhadinovirus*. È strettamente correlato ad alcuni virus dei primati, fra cui l'herpesvirus saimiri (HVS) ed il rhesus rhadinovirus (RRV) delle scimmie (22).

Chang et al. nel 1994 descrissero per la prima volta dei frammenti virali in biopsie cutanee prelevate da pazienti con AIDS e SK. Successivamente il genoma virale fu clonato e sequenziato ed al nuovo virus fu dato originariamente il nome di Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) (6).

HHV-8 è un virus oncogeno ed oltre al SK è stato associato anche ad altre due neoplasie: il linfoma primitivo effusivo (PEL), e la malattia multicentrica di Castleman (MCD) (23).

Il PEL è una rara forma di linfoma non-Hodgkin che si riscontra in individui immunocompromessi. Spesso i pazienti sono malati di AIDS, in cui i linfociti B proliferanti sono infettati da HHV-8 e nella maggior parte dei casi, anche da altri Herpesvirus come l'EBV. Solitamente la malattia si localizza nelle cavità sierose del corpo (pericardio, pleura e peritoneo) senza infiltrazione di organi solidi (24).

L'altra patologia correlata a tale virus è la malattia di Castleman (CD), un disordine linfoproliferativo di origine policlonale dei linfociti B. Può colpire sia soggetti positivi che negativi per il virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 e 2 (HIV-1 e 2) (25).

Il virione di HHV-8 è strutturalmente simile agli altri herpes virus. La particella virale è composta da una molecola di DNA lineare a doppio filamento di circa 165-170 kbp, delimitato da un capsido icosaedrico che racchiude il genoma virale. Il capsido è circondato da un tegumento di materiale amorfo ed infine da un envelope costituito da un doppio strato di lipidi di origine cellulare e da diverse glicoproteine virali che fuoriescono dalla sua superficie (26). (Fig. 1)

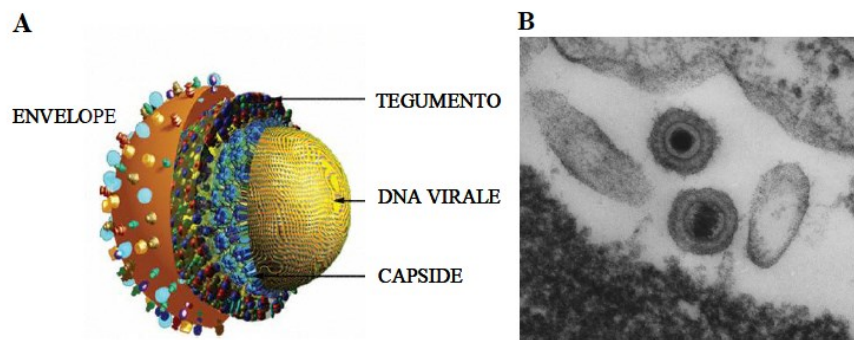


Figura 1 (A) Rappresentazione schematica della particella virale di HHV-8. (B) Immagine al microscopio elettronico di virioni di HHV-8 (Said W. et al., 1996).

Il genoma del virus presenta numerosi geni omologhi a quelli cellulari e che codificano per proteine che sono fondamentali nella patogenesi del SK in quanto coinvolte nella regolazione del ciclo cellulare, inibizione dell'apoptosi e nell'evasione del sistema immunitario del ospite (omologhi virali di recettori accoppiati a proteine G (vGPCR), della ciclina D (vCyc), di FLIP (vFLIP), di Bcl-2 (vBcl-2), degli inibitori delle proteine dell'apoptosi (vIAP), dell'IL-6 (vIL-6), delle chemochine CC (vMIP-I, vMIP-II e vMIP-III), degli Interferon Regulatory Factors (vIRFs)) (27).

Come tutti gli herpesvirus, l'HHV-8 può stabilire un'infezione latente o litica, determinata da meccanismi di espressione genica complessi (28). Nel ciclo litico, il genoma virale viene copiato da una DNA polimerasi codificata dal virus e impacchettato in virioni infettanti che vengono rilasciati dalla cellula ospite principalmente attraverso la morte per lisi della cellula stessa. Nel ciclo latente invece, il genoma del virus persiste nel nucleo dell'ospite, la sua replicazione avviene contemporaneamente con quella del genoma cellulare ad opera degli enzimi dell'ospite e si ha l'espressione di un limitato numero di geni senza produzione di progenie virale. La trascrizione dei geni virali è mediata dall'RNA polimerasi II della cellula ospite (29) (30).

Il virione entra nella cellula bersaglio attraverso l'attacco della glicoproteina K8.1 e di gB con il glicosamminoglicano eparansolfato che è legato covalentemente ai domini extracellulari di numerose proteine di membrana. Infatti, il virus utilizza molteplici recettori per infettare le cellule bersaglio e questi variano a seconda del tipo cellulare. In vivo il genoma del HHV-8 si trova principalmente nei linfociti B che rappresentano il principale serbatoio del virus, nei linfociti T, nei monociti-macrofagi, nelle cellule dendritiche, nei fibroblasti, nelle cellule endoteliali e in quelle epiteliali. In seguito, l'HHV-8 entra in uno stato di latenza nei linfociti B e nei monociti (29).

Diverse proteine codificate da HHV-8 possono promuovere la trasformazione tumorale e perciò avere un ruolo critico nella patogenesi del SK. In particolare, sono importanti le proteine virali associate alla latenza che sono espresse nella maggioranza delle cellule tumorali (Fig.2).

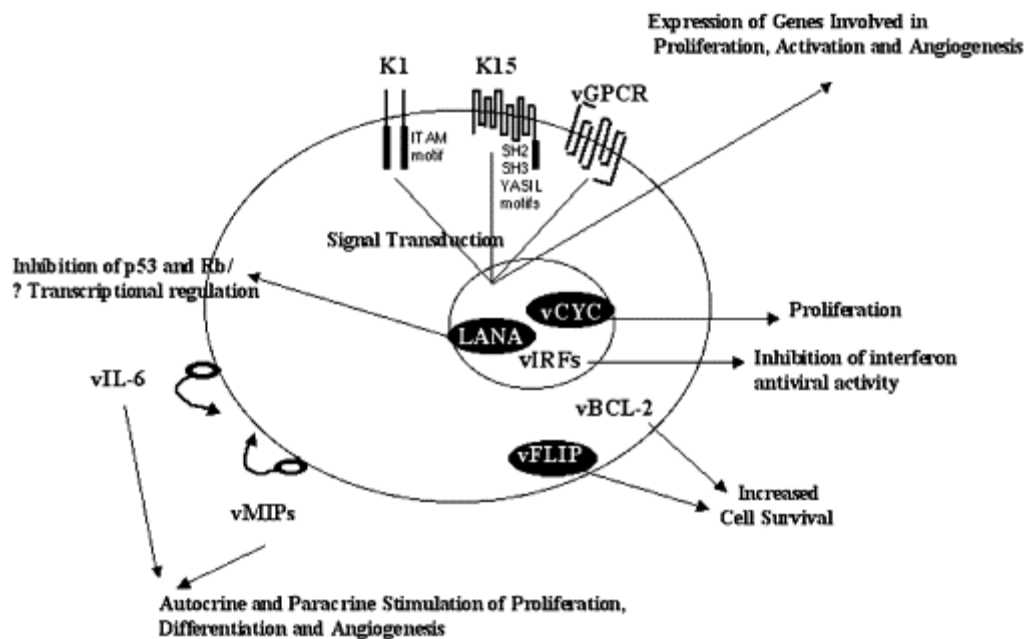


Figura 2: Rappresentazione delle proteine codificate dal HHV-8 che possono influenzare la proliferazione, la sopravvivenza, la differenziazione o l'angiogenesi cellulare.

La proteina centrale della fase latente è LANA-1 (latency-associated nuclear antigen-1, *orf73*) il cui compito principale è permettere la replicazione e la corretta segregazione del virus durante la divisione cellulare. Tuttavia, LANA interagisce anche con due tra i più importanti oncosoppressori cellulari p53 e pRb che vengono



sequestrati dal legame con la proteina virale ed inattivati con conseguente alterazione del controllo del ciclo cellulare. Si favorirà in questo modo, la proliferazione e la sopravvivenza delle SC presenti nella lesione. Inoltre, LANA agisce in modo indiretto anche nella regolazione dei livelli di  $\beta$ -catenina; l'accumulo nel citoplasma di  $\beta$ -catenina porta all'induzione di molteplici geni coinvolti nella proliferazione cellulare come c-myc, c-jun e ciclina D. Infine, LANA agisce anche sull'espressione genica della cellula ospite attraverso l'interazione con diversi enzimi della trascrizione alterando l'omeostasi cellulare (31).

Altra importante proteina coinvolta nella trasformazione neoplastica è la ciclina virale vCyc (*orf72*), omologa della ciclina D cellulare che promuove il passaggio dalla fase G1 alla fase S del ciclo cellulare e, quindi, la proliferazione cellulare (34).

v-FLIP (*viral FLICE inhibitory protein, orf71/k13*) invece è una piccola proteina che favorisce la sopravvivenza delle cellule tumorali aumentando i livelli nucleari del fattore di trascrizione NF $\kappa$ B (*Nuclear factor-kappa B*). Quest'ultimo promuove l'espressione di differenti geni con attività antiapoptotica e può aumentare il livello di secrezione delle citochine infiammatorie che, giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo del KS (32).

D'altra parte, anche i geni virali espressi durante l'infezione litica contribuiscono alla patogenesi del SK. In particolare, un recettore a sette domini transmembrana accoppiato alla proteina G, vGPCR (*viral G-protein coupled receptor, orf 74*) è costitutivamente attivo nelle cellule in cui è espresso portando alla attivazione di numerosi pathways responsabili della proliferazione, infiammazione e sopravvivenza cellulare (33).

Tutte queste proteine sono necessarie per la progressione del SK, tuttavia, nessuna di loro sembra essere sufficiente ad innescare la cascata di eventi che porta alla genesi del tumore. Infatti, nonostante il virus codifichi diversi oncogeni che potrebbero indurre una trasformazione tumorale, l'infezione da HHV-8 nella popolazione generale raramente porta allo sviluppo di SK suggerendo l'influenza di altre condizioni come l'alterata regolazione del sistema immunitario (34).

## 1.5 Patogenesi

Negli stadi iniziali il SK non può essere considerato una vera e propria neoplasia ma si tratta piuttosto di un'iperplasia vascolare reattiva provocata dall'infiammazione che può anche regredire spontaneamente. La malattia si sviluppa come conseguenza di un'alterazione nella regolazione del sistema immunitario che porta alla comparsa di un infiltrato cellulare infiammatorio costituito da linfociti T CD8+, cellule dendritiche e monociti-macrofagi. Esse producono citochine infiammatorie di tipo Th1 (IC) come TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL 6 e IL 12. La presenza di questi focolai infiammatori è una condizione necessaria per lo sviluppo del sarcoma; infatti, nei tessuti dei pazienti si ha dapprima un aumento significativo delle IC e solo in un secondo momento si può rilevare la presenza del genoma di HHV-8. (Fig.3) (35).

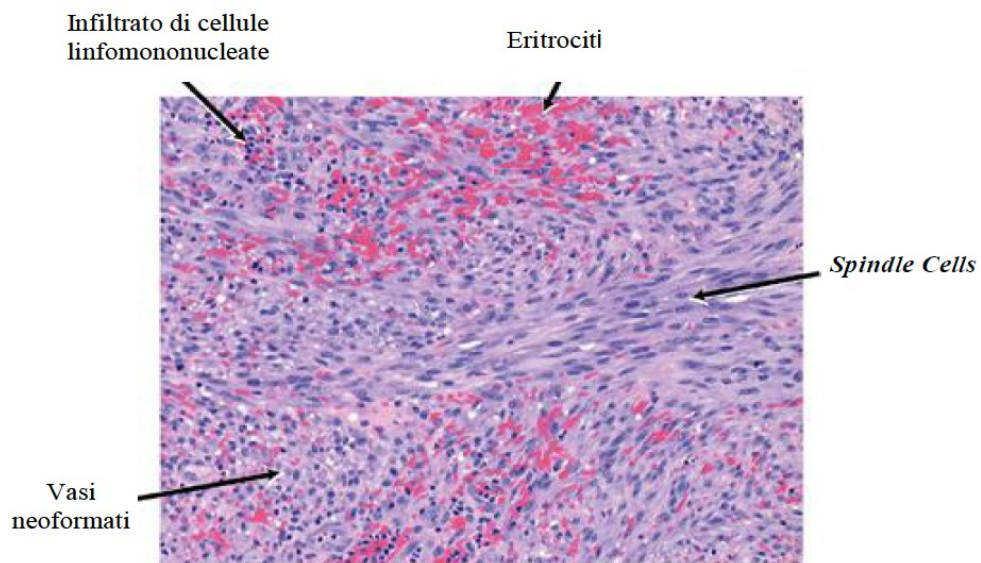


Figura 3: Caratteristica immagine istologica di lesione del Sarcoma di Kaposi in cui si osserva l'abbondante infiltrato infiammatorio. (Ensoli B. et al.,2001).

Queste IC mediano il reclutamento sugli endoteli vasali di cellule circolanti, incluse le cellule infettate da HHV-8, attraverso l'induzione di molecole di adesione come ICAM e VCAM. Inoltre, diverse chemochine come MCP-1, IL-8, MIP-1 $\alpha$ , inducono le cellule endoteliali e macrofagiche ad acquisire il particolare fenotipo

fusiforme delle *spindle cells*(SC) che sono considerate le cellule tumorali della lesione (8). Inoltre, le chemochine, stimolano la produzione di fattori angiogenici e fattori di crescita come VEGF e bFGF che favoriscono l'angiogenesi, l'edema, la proliferazione delle SC e la crescita della lesione.

Questa cascata di eventi può essere innescata oppure favorita dall'infezione con HHV-8. Le IC, inoltre, possono riattivare il virus presente nelle cellule circolanti, favorendo così la disseminazione dell'infezione, il reclutamento di altre cellule infettate nei tessuti e l'amplificazione del circuito (36).

Lo stato di immunoattivazione che precede spesso la trasformazione tumorale giustifica anche che il fatto di come il SK correlato al AIDS abbia spesso una maggiore aggressività e più rapida progressione. In effetti, il massivo aumento delle IC a livello sistemico accompagna l'infezione da HIV-1 prima dell'insorgenza dell'immunodepressione caratteristica dell'AIDS. Inoltre, la proteina transattivatrice Tat di HIV-1, che viene secreta dai linfociti T CD4+ e dai macrofagi infettati, può contribuire allo sviluppo del KS in quanto, oltre a stimolare essa stessa la produzione di IC, mima gli effetti di proteine della matrice extracellulare, come la fibronectina e la vitronectina, che giocano un ruolo chiave nella proliferazione e sopravvivenza delle cellule endoteliali e nell'angiogenesi (37).

Anche l'espressione a lungo termine dei geni di HHV-8 associati alla latenza (LANA, vCyc, vFLIP, Kaposina) potrebbe essere critica nella progressione del SK in virtù della loro capacità di promuovere la proliferazione delle SC sia in modo diretto che bloccando fenomeni apoptotici (38).

## 1.6 Trasmissione HHV-8

A differenza degli altri virus erpetici, HHV-8 non è un agente patogeno comune nella popolazione generale. La sua sieroprevalenza varia considerevolmente tra regioni e sottopopolazioni. Studi epidemiologici hanno riportato che la prevalenza di HHV-8 varia in tutto il mondo da circa il 2-5% in Asia e America fino a 40-50% in diverse regioni del Africa dove il SK è endemico (39) (Fig.4). La sieroprevalenza del virus varia ampiamente anche nel bacino mediterraneo, con valori che vanno dal 2% al 40% e che aumentano con un gradiente nord-sud; la prevalenza di HHV-8 è superiore al 30% nell'isola di Sardegna, costituendo una delle regioni con la più alta incidenza del SK classico nel mondo (40).

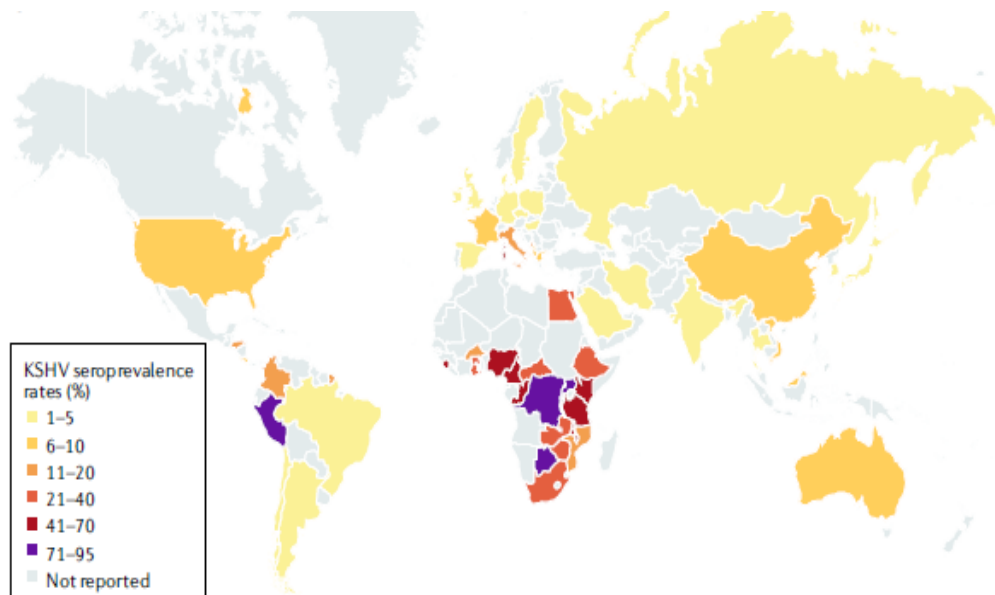


Figura 4: Prevalenza geografica di SK e sieroprevalenza del HHV-8. La sieroprevalenza dell'infezione da HHV-8 nel Nord Europa, in Asia e negli Stati Uniti è <10%, ma nella maggior parte dell'Africa sub-sahariana la sieroprevalenza complessiva è >40%. La regione mediterranea (Italia, Sicilia e Sardegna) ha tassi di sieroprevalenza intermedi del 10-30%. (Adattata da Springer Nature Limited).

La saliva costituisce la principale fonte di trasmissione del virus ma numerosi studi suggeriscono l'importanza delle vie sessuali, delle trasfusioni di sangue, del trapianto d'organi e delle vie verticali.

La maggior parte degli herpesvirus umani sono trasmessi attraverso la saliva ed il contatto avviene tipicamente nella prima infanzia instaurando un'infezione permanente per lo più latente. L'acquisizione del virus è facilitata se l'accrescimento avviene in ambienti di basso livello socioeconomico. Indagini molecolari dimostrano che il genoma dell'HHV-8 si trova soprattutto nella saliva rispetto ad altri fluidi biologici suggerendo un'importante diffusione orizzontale dell'virus (41).

Gli uomini omosessuali che rappresentano un gruppo ad alto rischio per l'HIV e le infezioni sessualmente trasmesse, sono stati percepiti come particolarmente vulnerabili all'infezione da HHV-8. Infatti, nelle aree non endemiche, le più alte sieroprevalenze di HHV-8 sono state registrate negli uomini omosessuali HIV positivi e negativi suggerendo una trasmissione sessuale considerevole del virus (42).

La riattivazione delle infezioni da herpesvirus può avvenire anche durante la gestazione, ma al momento sono disponibili pochi studi su HHV-8 e gravidanza. Il virus si trova spesso nelle secrezioni cervico-vaginali suggerendo che la presenza di HHV-8 nel tratto genitale femminile potrebbe influenzare la trasmissione verticale. I primi studi sulla trasmissione verticale hanno dimostrato che la sieroreattività dell'HHV-8 nei neonati è dovuta principalmente al passaggio transplacentare degli anticorpi materni. Il DNA di HHV-8 è stato rilevato alla nascita anche nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) in una percentuale molto bassa di neonati in Zambia. Questi risultati indicano che l'infezione da HHV-8 in utero o intra-partum potrebbe verificarsi, seppur raramente, specialmente nelle zone endemiche (42).

L'HHV-8 può essere trasmesso durante il trapianto e sia l'infezione de-novo che la riattivazione sono associate ad una significativa morbilità e mortalità tra i pazienti organo-trapiantati. L'immunosoppressione e l'infezione opportunistica cronica da virus oncogeni rappresentano le cause principali dello sviluppo di neoplasia in questo gruppo di pazienti. È stato anche ipotizzato che la profilassi con certi antivirali possa svolgere un ruolo nell'evitare la riattivazione dell'HHV-8 e il conseguente sviluppo del SK iatrogeno (43).

## **1.7 Clinica e Diagnosi**

### **1.7.1 Aspetto clinico del Sarcoma di Kaposi classico**

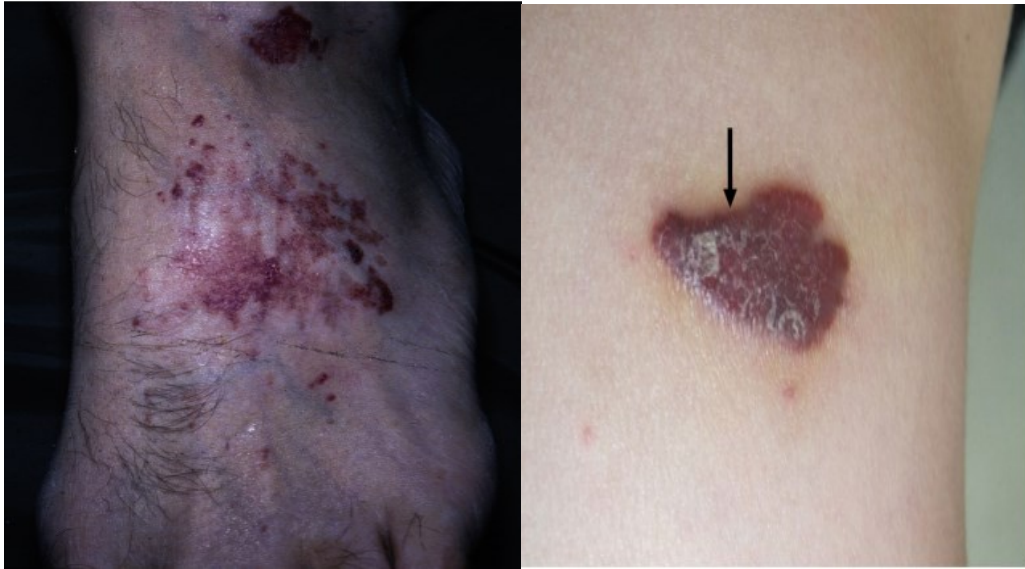
La variante classica del SK colpisce soprattutto gli uomini anziani di età compresa tra i 50 e gli 80 anni provenienti da paesi ad alta incidenza. La patologia si manifesta tipicamente con delle lesioni a crescita lenta di colore rosa o rosso-purpureo soprattutto negli arti inferiori ma anche nei superiori, testa e tronco (10).

La malattia si presenta con delle macule/chiazze asintomatiche che possono confluire in placche e noduli (Fig.5). I noduli possono ulcerarsi, sanguinare, diventare ipercheratosici o sovra infettarsi. La complicanza cutanea più frequente è il linfedema, che si verifica in circa 20% dei pazienti impattando significativamente sulla qualità di vita (11).

Alcuni reperti dermoscopici, come il pattern arcobaleno, il “segno del collaretto”, le strisce bianche e la tortuosità dei vasi possono orientare la diagnosi soprattutto nelle forme nodulari (44).

La mucosa orale, genitale e le congiuntive sono sedi di malattia meno frequenti, ma comunque probabili. Il tratto gastro intestinale e i linfonodi sono le sedi viscerali più frequentemente coinvolte, mentre le localizzazioni nella vescica, rene, ossa e polmone sono rarissime. In rari casi la malattia può presentarsi direttamente nei visceri senza manifestazioni cutanee (11).

Il SK classico ha generalmente un decorso indolente e le lesioni cutanee possono rimanere stabili per mesi o addirittura anni senza progredire. Le lesioni iniziali possono regredire, altre evolvere portando alla copresenza di lesioni in diversi stadi contemporaneamente. La trasformazione anaplastica del tumore caratterizzato da un aumento dell'aggressività locale, propensione all'invasione profonda e metastatizzazione è un evento eccezionale.



*Figura 5: (A sinistra) Lesioni rosso-violacee che confluiscono in una chiazza sul dorso del piede in un paziente con SK classico; (A destra) Lesione a placca nel tronco (picture courtesy of Dr.Neena Khanna,, India)*

### **1.7.2 Aspetto clinico del Sarcoma di Kaposi endemico**

Il SK endemico colpisce prevalentemente i giovani adulti dell'Africa Sub-Sahariana e si presenta solitamente con delle lesioni muco-cutanee circoscritte (12).

Il SK endemico presenta 4 sottotipi: nodulare, florido, infiltrativo e linfadenopatico. La variante nodulare richiama la forma classica nel decorso e nell'apparenza presentandosi con delle lesioni cutanee agli arti inferiori ed un decorso indolente. Le lesioni cutanee del sottotipo florido appaiono esofitiche mentre nel sottotipo infiltrativo sono profonde e fibrotiche. Esse presentano spesso un comportamento biologico più aggressivo con delle lesioni cutanee che si estendono in profondità nelle strutture muscolo-scheletriche adiacenti (45) (Fig. 6A). In uno studio recente, l'interessamento osseo era presente nel 31% dei casi costituendo così il sito extra cutaneo più frequentemente coinvolto (46). La lesione spesso è accompagnata da bruciore, prurito e linfedema degli arti inferiori che rende difficile la gestione clinica (47).

In uno studio retrospettivo trasversale condotto in Sudafrica, solo l'1,4% dei pazienti affetti da SK presentavano coinvolgimento viscerale. I pochi casi di malattia viscerale identificati potrebbero essere dovuti a una sottodiagnosi, visto che le lesioni muco-cutanee sono più facilmente rilevabili all'esame obiettivo. Prendendo in considerazione le limitate risorse sanitarie in queste regioni, sono state proposte valutazioni cliniche alternative per capire il coinvolgimento di siti extra-cutanei come le vie respiratorie e digestive. Un Rx torace può essere utile in caso di sospetto di SK polmonare che può presentarsi con infiltrato reticolonodulare o versamenti pleurici, refrattari alla terapia. Sospettare invece un coinvolgimento del TGI se il paziente presenta disfagia, ascite, rettorragia (48).

Il sottotipo linfadenopatico invece presenta caratteristiche particolari sotto vari aspetti: colpisce i bambini, coinvolge i linfonodi (con o senza lesioni cutanee o mucosali) e negli stati avanzati può avere un decorso fulminante ed infausto (Fig. 6B) (10).



Figura 6: (A) SK endemico che colpisce l'arto inferiore con linfedema (Dermatology Department, AP-HP Hopital Saint-Louis, 2019) (B) Linfadenopatia in un bambino di 2 anni con SK avanzato.



### 1.7.3 Aspetto clinico del Sarcoma di Kaposi iatrogeno

La malattia può presentarsi nei soggetti di tutte le età che assumono terapie immunosoppressive o sono sottoposti a trapianto d'organo. Si pensa infatti, che l'immunosoppressione riattivi il HHV-8 e talvolta la malattia può regredire dopo l'interruzione, la riduzione o la conversione della terapia immunosoppressiva.

Le lesioni muco-cutanee sono state segnalate in oltre il 90% dei casi. Come nelle altre forme di SK, le lesioni cutanee hanno un colorito che varia dal blu scuro al violaceo. Iniziano come macule che possono confluire in grandi placche (Fig. 7A) o formare lesioni nodulari e fungiformi. (Fig. 7B). Le sedi cutanee più frequentemente coinvolte sono gli arti inferiori, seguiti da tronco e arti superiori. L'edema, che talvolta si associa alle lesioni kapotiche nelle estremità distali, può ostacolare la deambulazione o causare una parestesia distale. Le lesioni possono ulcerarsi e sovra infettarsi mettendo a rischio la vita di questi pazienti immunocompromessi (10).



Figura 7: (A)Placche coalescenti con ulcerazione e linfedema; (B)Lesione nodulare di SK sulla gamba (C. Lebbé et al. ,2008)

Le lesioni nella mucosa orale possono apparire sul palato come macchie violacee. Talvolta può verificarsi un'iperplasia gengivale, che può essere confusa con

l'iperplasia indotta da alcuni tipi di farmaci immunosoppressori (Fig. 8). La mucosa genitale invece è meno frequentemente coinvolta.



Figura 8: Nodulo gengivale di SK in un paziente trattato con tacrolimus. (C. Lebbé et al., 2008)

Gli organi viscerali più colpiti sono i linfonodi, il tratto gastrointestinale e i polmoni. L'analisi istologica dei linfonodi ingrossati è importante per escludere un eventuale linfoma. Nel tratto gastrointestinale il SK si localizza più comunemente nello stomaco e nel duodeno. Le lesioni raramente causano sintomi clinici come nausea, emorragia, perforazione o ostruzione. Nella maggior parte dei casi, le lesioni da SK vengono rilevate all'esame endoscopico, mostrando macchie rosse più o meno infiltranti. L'interessamento polmonare è meno frequente e compare in uno stadio più avanzato della malattia. Può presentarsi con dispnea, ipossiemia e ipocapnia, infiltrati interstiziali diffusi, noduli e versamenti pleurici (21).

#### **1.7.4 Aspetto clinico del Sarcoma di Kaposi epidemico**

Il sospetto di AIDS può talvolta nascere dal casuale riscontro di lesioni cutanee non dolenti di colore dal rosa al viola-marrone corrispondenti al SK, in una persona apparentemente sana. Lo sviluppo del SK può precedere o verificarsi contemporaneamente ad altri sintomi correlati all'HIV come astenia, calo ponderale, sudorazione notturna o febbre (49).

La clinica in tali pazienti è più eterogenea rispetto alle altre forme di SK. Mentre alcuni presentano solo una piccola lesione cutanea altri hanno una forma muco-

cutanea disseminata. Le lesioni variano da chiazze eritematose chiare, papule e placche fino a noduli di colore variabile dal blu-violetto al nero (10).

Così come nelle altre forme, le lesioni cutanee si presentano più frequentemente alle estremità inferiori come lesioni piatte, ulcerate e/o fungine, spesso associate a edema. Talvolta i pazienti sviluppano un edema legnoso che può persistere anche dopo il trattamento portando a sovra infezioni e difficoltà nella mobilità (Fig. 8). Nei casi più gravi, le lesioni da KS possono presentarsi come noduli nella cavità orale (Fig. 8), linfonodi o in qualsiasi organo viscerale, soprattutto nel tratto gastrointestinale e polmone. Talvolta le lesioni viscerali sono asintomatiche e si riscontrano casualmente alla radiografia, endoscopia o all'autopsia (50).



*Figura 8: Lesioni nella mucosa orale, congiuntivale e cute deli arti inferiori in pazienti con SK epidemico (courtesy of Ramaswani et al.,2022).*

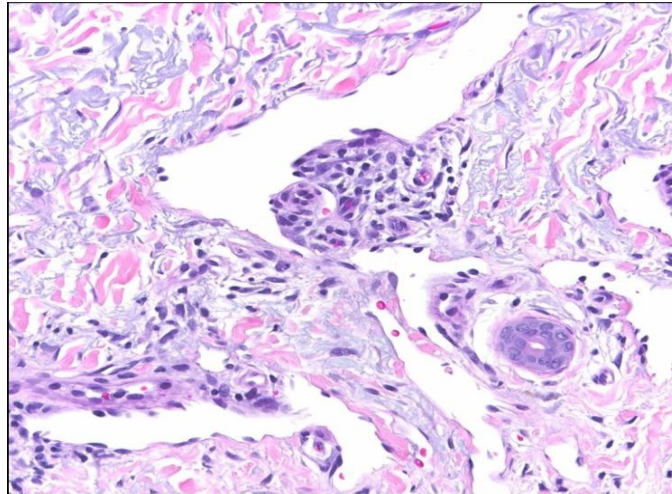
### 1.7.2 Analisi istopatologica

Nonostante il diverso andamento clinico, il quadro istopatologico è identico nelle diverse forme clinico-patologiche ed è caratterizzato da intensa neoangiogenesi, edema, formazione di vasi aberranti con stravasi eritrocitari, infiltrati linfomonocitari e dalla proliferazione di caratteristiche cellule a morfologia fusiforme, definite *spindle cells* (SC), che sono considerate le cellule tumorali della lesione.

Si pensa che queste cellule fusiformi originino da un progenitore cellulare multipotente che si differenzia dando origine sia a cellule endoteliali che a cellule emopoietiche. Anche se la maggior parte delle SC esprimono marcatori di superficie specifici delle cellule endoteliali dei vasi linfatici come FVIII-RA, VE-caderina, CD34 e CD31, altre presentano recettori tipici dei macrofagi e delle cellule dendritiche come CD14, CD68, CD45 e CD1a. Quindi il SK non presenta le caratteristiche istologiche di una tipica neoplasia monoclonale che origina dalla divisione incontrollata di un singolo tipo cellulare (8).

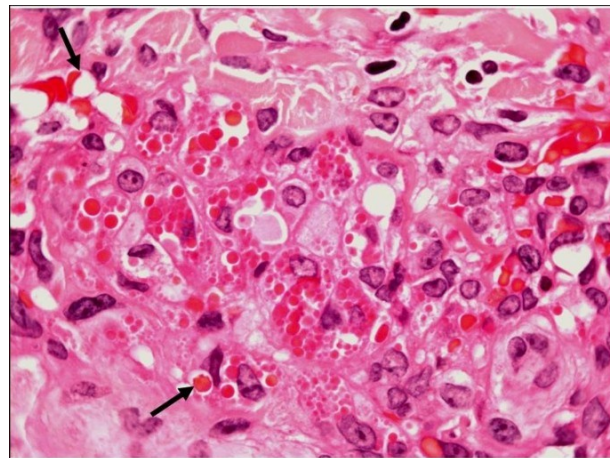
Le lesioni evolvono attraverso le fasi di macula/chiazza, placca e nodulo.

Il SK allo stadio di macula/chiazza rappresenta la fase più precoce della malattia. In questa fase istologica risulta molto difficile fare diagnosi su pura base morfologica. Si notano reperti moderati nel derma con accentuazione della densità cellulare attorno ai plessi vascolari superficiali e medio dermici e fra le bande di collagene. Le cellule neoplastiche presentano nuclei grandi, rotondi od ovali, e alcune di queste formano degli spazi vascolari irregolari, spesso frastagliati, contenenti globuli rossi. Vasi preesistenti e annessi cutanei protrudono parzialmente negli spazi vascolari neoformati dando luogo al cosiddetto segno del promontorio (Fig. 9). È presente anche un lieve infiltrato cellulare infiammatorio di fondo, comprendente linfociti e plasmacellule, spesso accompagnato da un contingente di macrofagi carichi di emosiderina.



*Figura 9: SK allo stadio di macula/chiazza che mostra vasi di nuova formazione che sporgono in uno spazio vascolare più ampio dando luogo al caratteristico del segno del promontorio (courtesy of Grayson & Pantanowitz, 2008).*

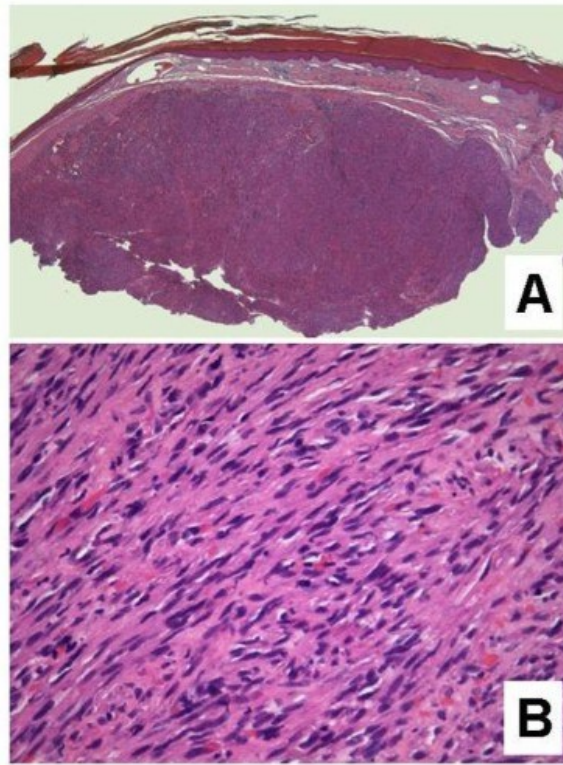
Nella fase di placca, il quadro istologico è caratterizzato da una proliferazione dermica di cellule fusate e di vasi sottili di forma bizzarra estesa anche al tessuto adiposo sottocutaneo. Frequente è la presenza di numerosi globuli omogenei eosinofili o “corpi ialini” nel citoplasma delle cellule fusate, dei macrofagi o in sede extracellulare (frammenti di globuli rossi fagocitati)



*Figura 10: SK nello stadio di placca. In questo campo è visibile un gran numero di globuli ialini eosinofili intracellulari ed extracellulari (courtesy of Grayson & Pantanowitz, 2008).*

La fase nodulare o tumorale è caratterizzata da una proliferazione nodulare dermica singola o multipla formata da fascicoli allungati di cellule fusate monomorfe che

tendono ad intersecarsi con eritrociti stravasati negli spazi nastriformi intercellulari. Alla periferia del nodulo sono evidenti spazi vascolari dilatati circondati da numerose plasmacellule cui talora si associa fibroplasia. In questa fase frequente è il riscontro di globuli ialini (Fig. 11) (51).



*Figura 11: SK allo stadio nodulare. A. Il derma è espanso da un nodulo tumorale solido; B. Fascicoli di cellule spinose relativamente monomorfe, con canali vascolari a fessura contenenti eritrociti (courtesy of Grayson & Pantanowitz, 2008).*

### 1.7.3 Analisi immunoistochimica

Prendendo in considerazione la forte correlazione tra l'infezione da HHV-8 e il SK, la positività per LNA-1 sembra essere il migliore marker diagnostico per differenziare il tumore da altri quadri patologici (52). LNA-1 è un marker molto specifico e sensibile il cui risultato è indipendente da fattori come: lo status del HIV, età, sesso, recidive o sede della neoplasia (53). La presenza di HHV-8, tuttavia, non è esclusiva del SK poiché il virus è correlato anche ad altre condizioni patologiche.

La sensibilità e la specificità di diverse colorazioni immunologiche che possono essere utilizzate per la diagnosi di KS sono riportate nella tabella seguente (Tab. I):

Tabella II: Colorazioni immunologiche usate della diagnosi di SK (courtesy of Pantanowitz et al., 2010)

Immunostain	Biomarker target	Sensitivity	Specificity
LNA-1	Latency-associated nuclear antigen for HHV-8	High	High
D2-40	Podoplanin for lymphatic endothelium	High	Low
LYVE-1	Hyaluronan receptor for lymphatic endothelium	High	Low
CD34	Blood vessel and lymphatic endothelium	High	Low
CD31	Blood vessel and lymphatic endothelium	High	Low
FVIII-RA	Blood vessel endothelium	Low	Low
c-Kit (CD117)	Tyrosine kinase	Low	Low

FVIII-RA, Factor VIII-related antigen; HHV, human herpesvirus; LNA, latency-associated nuclear antigen; LYVE, lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor.

I marcatori endoteliali come l'antigene legato al fattore VIII, CD31 e CD34 sono molto sensibili per il SK ma poco specifici in quanto positivi anche in altre neoplasie vascolari (Fig. 12) (54).

Inoltre, poiché altre neoplasie come ad es. il carcinoma a cellule fusate, il melanoma e il sarcoma devono essere escluse potrebbe essere utile fare ulteriori colorazioni immunologiche come, ad esempio, con citocheratina e/o S-100. Infine, poiché il SK può essere positivo anche al c-Kit (CD117), l'immunoreattività per la proteina Kit può portare a diagnosi errate. (55).

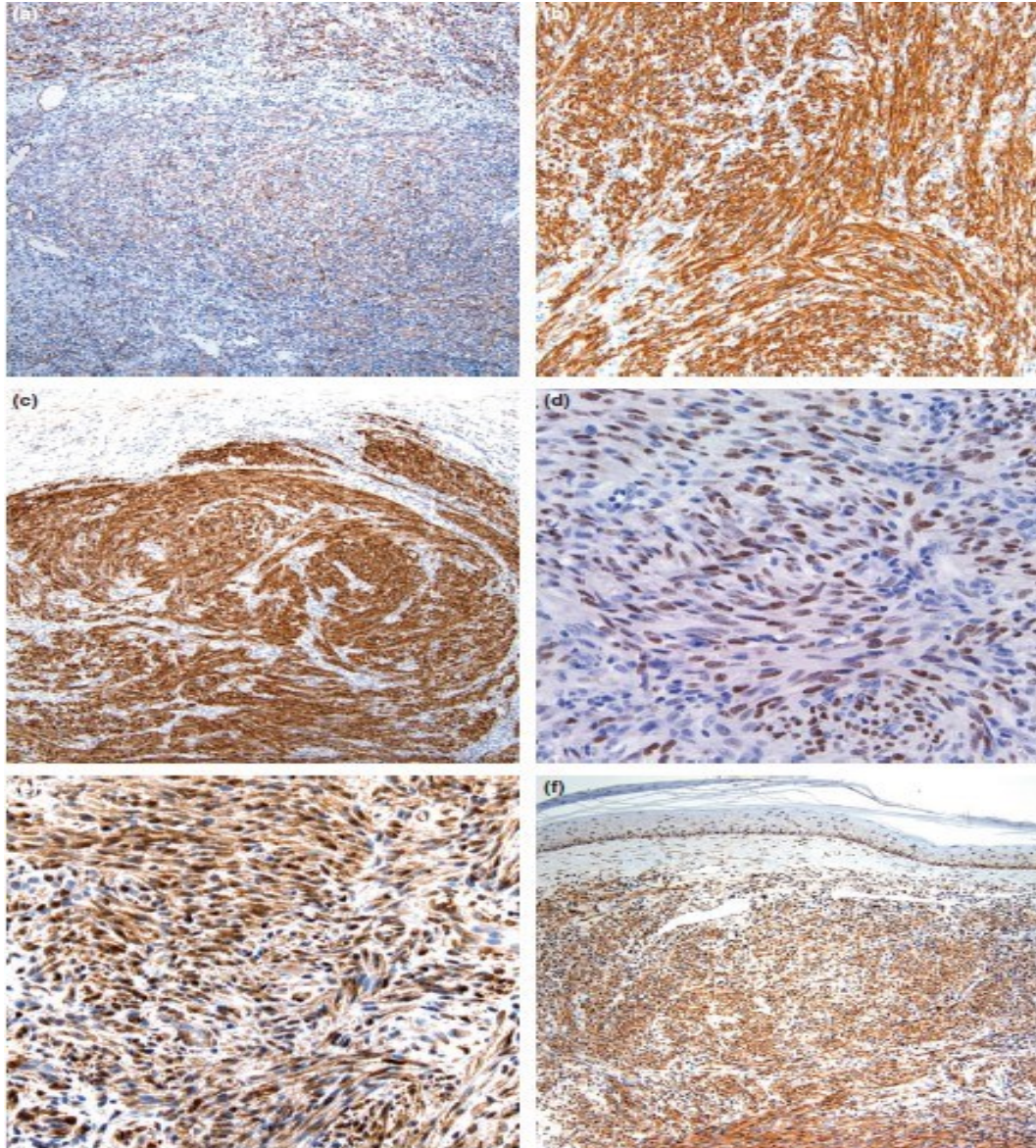


Figura 12: Immunohistochimica del SK (L. Pantanowitz et al., 2010)

(a) I vasi sanguigni del normale tessuto di granulazione (in alto) che sovrasta un tumore di SK ulcerato (in basso) sono più fortemente immunoreattivi per il CD31 rispetto alle cellule tumorali di SK. (b) Il CD34 mostra una forte immunoreattività nelle cellule fusate del SK. (c) Il D2-40 colora tutte le cellule lesionali di SK in questo nodulo cutaneo. (d) L'immunoreattività dell'antigene nucleare associato alla latenza (LNA)-1 è identificata come colorazione intranucleare nelle cellule tumorali di SK. (e) Le cellule fusate del SK e le cellule infiammatorie miste sono positive a Bcl-2. (f) Le cellule tumorali di SK in questo tumore cutaneo presentano una forte immunoreattività a c-Kit (CD117).



## 1.8 Diagnosi differenziale

Le malattie che si pongono in diagnosi differenziale con il Sarcoma di Kaposi sono numerose. Una anamnesi patologica che includa un'eventuale infezione da HIV o uno status post-trapianto, possono indirizzare verso la diagnosi di SK.

Le lesioni cutanee nella fase di macula/chiazza devono essere differenziate dall'emangioma targetoide emosiderotico, istiocitoma fibroso e granuloma annulare interstiziale.

La diagnosi istologica differenziale della fase di placca include l'angioma a ciuffi, l'emangioma targetoide emosiderotico, l'emangioma microvenulare e l'acroangiodermatite di Mali.

Le lesioni che possono essere potenzialmente confuse con il SK nodulare includono l'angiomatosi bacillare, altri tumori vascolari (ad es. emangioma a cellule fusiformi ed emangioendotelioma kaposiforme), tumori fibroistiocitici, fascite cutanea, melanoma a cellule fusate e altre neoplasie mesenchimali a cellule fusate.

Le forme avanzate e più aggressive di SK devono essere differenziate dall'angiosarcoma. Il SK anaplastico, una rara variante istologica, deve essere distinto da altri sarcomi di alto grado (es. leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma a cellule fusate, fibrosarcoma), melanoma amelanotico a cellule fusate e carcinoma a cellule fusate (45).

## 1.9 Stadiazione

Non esiste un sistema di stadiazione ufficiale per il SK e il piano terapeutico si stabilisce a seconda della situazione specifica del singolo paziente.

Brambilla et al (56), in uno studio che ha coinvolto trecento pazienti con SK classico in un periodo osservazionale di 20 anni, hanno cercato di stabilire un sistema di stadiazione che facilitasse le scelte terapeutiche. Il sistema di stadiazione proposto comprende 4 stadi, ciascuno ulteriormente suddiviso in base alla velocità di evoluzione della malattia e alla presenza di complicanze che possono compromettere gravemente la qualità della vita (Tab. II).

*Tabella III: Stadiazione del SK classico; Gli stadi 1-3 sono suddivisi in base alla progressione in lenta o rapida. (courtesy of Brambilla et.al)*

Stage	Description	Features
Stage 1 <sup>a</sup>	Maculonodular	Small macules and nodules primarily confined to the lower extremities
Stage 2 <sup>a</sup>	Infiltrative	Plaques mainly involving lower extremities, sometimes associated with a few nodules
Stage 3 <sup>a</sup>	Florid	Multiple angiomatous plaques and nodules involving the lower extremities that are often ulcerated
Stage 4	Disseminated	Multiple angiomatous nodules and plaques extending beyond the lower extremities

L'evoluzione è prevalentemente lenta negli stadi maculo-nodulari e infiltrativi I e II e più rapida negli stadi floridi e disseminati III e IV. Le complicanze sono presenti soprattutto negli stadi floridi e disseminati a rapida evoluzione, con un coinvolgimento viscerale nelle forme più aggressive. Sulla base di questi risultati, utilizziamo la terapia sistemica negli stadi florido e disseminato e nello stadio

infiltrativo solo in caso di malattia a rapida evoluzione o a lenta evoluzione ma complicata.

Anche per il SK epidemico non c'è un sistema di stadiazione ufficiale però nel 1988 il AIDS Clinical Trials Group (ACTG) sviluppo un sistema chiamato TIS (57). Il sistema TIS valuta i seguenti 3 fattori: le dimensioni del tumore (T), lo status immunitario (I) misurabile attraverso la conta dei CD4 nel sangue e l'estensione della malattia (S). Ciascuno dei 3 criteri del sistema, contiene 2 sottogruppi: rischio buono (0) o rischio basso (1) (Fig. 13).

	<b>Good Risk (0)</b> (Any of the following)	<b>Poor Risk (1)</b> (Any of the following)
<b>Tumor (T)</b>	Only located in the skin and/or lymph nodes and/or minimal oral disease (Flat lesions confined to the palate or roof of the mouth)	Tumor-associated edema (fluid buildup) or ulceration (break in the surface of the skin)  Extensive oral Kaposi sarcoma  Gastrointestinal Kaposi sarcoma  Kaposi sarcoma in other organs in the body
<b>Immune system (I)</b>	CD4 cell count is 200 or more cells per cubic millimeter	CD4 cell count is less than 200 cells per cubic millimeter
<b>Systemic illness (S)</b>	No systemic illness present  No "B" symptoms, which include unexplained fever, night sweats, greater than 10% involuntary weight loss, or diarrhea for more than 2 weeks  A Karnofsky Performance Status score of 70 or higher (see below)	History of systemic illness and/or thrush  One or more "B" symptoms are present  A Karnofsky performance status of less than 70  Other HIV-related illness is present, for example, neurological disease or lymphoma

Figura 13: Classificazione del SK epidemico ([www.cancer.org](http://www.cancer.org))

Una volta prese in considerazione queste caratteristiche, ai pazienti viene assegnato un gruppo di rischio complessivo che può essere:

- rischio buono: T0 S0, T1 S0, or T0 S1
- rischio basso: T1 S1

Da quando è disponibile la terapia antiretrovirale, lo status immunitario è diventato meno importante e spesso non viene considerato nella determinazione del gruppo di rischio.

## 1.10 Terapia

Il trattamento del SK dipende dal tipo clinico-epidemiologico, dall'estensione e decorso della malattia e dalla sintomatologia del paziente. Le lesioni cutanee o mucose sintomatiche sono generalmente trattate, mentre per quelle asintomatiche e a lenta evoluzione si può optare per un atteggiamento di attesa, poiché può verificarsi un miglioramento spontaneo. I trattamenti locali possono essere utilizzati da soli, o in combinazione con trattamenti sistemici. Sono stati condotti pochi studi controllati in questo ambito che risultano difficilmente confrontabili a causa della mancanza di sistemi di classificazione standardizzati per l'attività della malattia e gli esiti clinici (17), (11).

### Terapia locale

- *Crioterapia e laser*

Il laser a CO<sub>2</sub> e la crioterapia possono essere temporaneamente efficaci nelle lesioni superficiali con un tasso di risposta globale dell'80-90%. Poiché le lesioni di SK sono tumori vascolari situati nel derma, la necrosi causata dalla vaporizzazione del laser a CO<sub>2</sub> e dalla criochirurgia portano spesso a ipopigmentazione e a cicatrici (58).

- *Chirurgia*

L'escissione chirurgica presenta un alto tasso di recidiva e non deve essere usata in caso di malattia estesa, ma deve essere riservata ai pazienti con poche lesioni, ben definite e superficiali; tuttavia, ripetute escissioni chirurgiche possono causare una grave compromissione funzionale e cicatrici post trattamento.

- *Radioterapia*

La radioterapia è un trattamento locale e costituisce uno degli approcci terapeutici più efficaci per tutte le forme di SK localizzato. I tassi di risposta globale variano dal 47% al 99%. Le dosi di radioterapia raccomandate sono di 30-36 Gy in frazioni giornaliere da 2 o 3 Gy, utilizzando fotoni e/o elettroni a bassa energia. Dosi più

elevate e la contemporanea somministrazione di terapie sistemiche dovrebbe essere evitata per ridurre il rischio di conseguenze a lungo termine. I pazienti devono essere informati sui possibili rischi di recidiva e di tossicità cutanea indotta dalla radioterapia (teleangectasie, iperpigmentazione, atrofia cutanea, radiodermatite, ulcerazioni e fibrosi) (59).

- *Farmaci locali e intralesionali e agenti immunomodulanti*

I chemioterapici intralesionali rappresentano un trattamento storico e sono stati testati con buoni tassi di risposta (response rates); ad esempio la vinblastina (il chemioterapico intralesionale più utilizzato) ha un RR di circa 70%.

La vincristina intralesionale, un antiblastico che agisce a livello dei microtubuli, è stata utilizzata in uno studio prospettico per il SK classico, che ha coinvolto 151 pazienti; alla settimana 12, il tasso di risposta è stato del 98,7% (60).

L'elettrochemioterapia è un trattamento innovativo che combina la chemioterapia intralesionale, solitamente la bleomicina con l'elettroporazione, aumentando l'entrata del farmaco nelle cellule tumorali. In diversi studi prospettici, l'elettroporazione associata all'infusione endovenosa di bleomicina (15.000 UI/m<sup>2</sup>) ha mostrato una risposta completa in circa il 65-89% dei casi dopo 1-3 sessioni. La necessità di anestesia generale o spinale è il principale svantaggio di questo trattamento. Inoltre, il dolore e l'eritema nell'area trattato sono effetti collaterali comuni (61).

L'imiquimod è stato valutato in uno studio prospettico monocentrico per le lesioni cutanee della forma classica ed endemica e ha mostrato un'attività antitumorale in circa la metà dei pazienti, con prurito ed eritema locale segnalati nel 53% dei pazienti (62).

L'acido 9-cis-retinoide topico (alitretinoina gel 0,1%) in associazione alla terapia antiretrovirale ha mostrato un tasso di risposta parziale o totale del 37% nel SK epidemico (63).

## Trattamento sistemico

Le forme aggressive, diffuse e/o viscerali di SK sono solitamente gestite con terapie sistemiche. L'obiettivo della terapia sistemica non è la cura, ma il controllo della malattia e il miglioramento della sintomatologia con particolare attenzione alla qualità della vita. I farmaci di prima linea raccomandati sono la doxorubicina liposomiale pegilata (PLD) e il paclitaxel (PCT).

- *Doxorubicina liposomiale pegilata (PLD)*

La somministrazione di 20 mg/m<sup>2</sup> di PLD ogni 3 settimane consente un tasso di risposta globale del 76% nel SK HIV-correlato in associazione alla cART e del 71%-100% nel SK classico. La durata mediana della risposta è di circa 5 mesi nel SK epidemico e di 25 mesi nel SK classico. Il profilo di sicurezza è buono, con circa il 5% di neutropenia di grado IV e il 5% di sindrome mano-piede. La PLD è approvata come terapia di prima linea per il SK epidemico (64).

- *Paclitaxel (PCT)*

Il PCT è stato testato in associazione alla cART nel SK epidemico. Il PCT, somministrato per via ev con 100 mg/m<sup>2</sup> ogni 2 settimane, fornisce un tasso di risposta di circa il 60% con una durata mediana della risposta di 8,9 mesi (range: 6,8-11,2 mesi). Il PCT è approvato come farmaco di seconda linea per il SK epidemico (65).

Altri chemioterapici possono essere considerati come alternative, ma non costituiscono trattamenti di prima linea. Essi comprendono la vinblastina, l'etoposide e la bleomicina.

- *Interferone alfa-2a o 2b*

L'interferone alfa (3 milioni di unità 5 volte a settimana per 2 settimane, poi 2-6 milioni di unità 3-6 volte a settimana) è stato studiato nel SK classico con un ottimo tasso di risposta parziale nel 71-100% dei pazienti. L'interferone alfa è stato approvato per il trattamento del SK epidemico ancora molti anni prima della disponibilità della cART e dell'antraciclina liposomiale. Il dosaggio al tempo era molto più alto di quello attualmente usato (66).

- *Inibitori del checkpoint immunitario*

Alcuni studi recenti hanno suggerito che gli anti-PD1 possono essere usati con efficacia nel trattamento del SK. Lo studio di Delyon et al. (67) riporta una risposta parziale di Nivolumab in due pazienti con SK endemico grave. Un altro studio più ampio invece riporta la propria esperienza con gli inibitori del checkpoint immunitario usati in nove pazienti con SK epidemico (68). Sette hanno ricevuto Nivolumab e due Pembrolizumab. In sei pazienti su nove è stata osservata una risposta parziale, mentre in un paziente è stata osservata una risposta completa. Inoltre, in un recente studio retrospettivo sull'uso degli inibitori del checkpoint immunitario in pazienti affetti da AIDS con vari tipi di tumori e linfomi, gli autori hanno riportato che sei degli otto pazienti con SK hanno registrato un miglioramento della malattia (69). Tuttavia, un paziente ha sviluppato una forma aggressiva di linfoma che potrebbe essere stata innescata dall'anti-PD1. Queste osservazioni evidenziano la necessità di valutare attentamente sia l'efficacia che la tolleranza degli inibitori del checkpoint immunitario

- *Agenti antiangiogenici (pomalidomide/lenalidomide/bevacizumab)*

Pomalidomide e lenalidomide sono risultati efficaci sia nel tipo classico che epidemico del SK, sebbene il numero di pazienti inclusi nello studio fosse discreto. I loro principali effetti avversi includono neutropenia, trombocitopenia e teratogenicità, e il suo uso non è ancora comune in Italia a causa della limitata disponibilità (70).

## **Indicazioni speciali per tipo di Sarcoma di Kaposi**

### *SK epidemico*

L'uso di antiretrovirali è la prima opzione terapeutica in questo tipo di SK. In effetti, lo sviluppo della cART ha portato ad una diminuzione del rischio di SK nei pazienti con infezione da HIV e ha anche dimostrato di prolungare la sopravvivenza nei pazienti trattati per SK con la chemioterapia. Nella maggioranza dei casi, la malattia regredisce con la terapia antiretrovirale mentre il trattamento sistemico è indicato nei casi di malattia rapidamente progressiva. Le antracicline liposomiali (in prima linea) e i taxani (in seconda linea) sono diventati una terapia sistemica consolidata contro il SK epidemico in combinazione con la cART (71).

### *SK iatrogeno*

Il primo passo da fare nella gestione del SK iatrogeno è la cauta riduzione dell'immunosoppressione; il passaggio da inibitori della calcineurina a inibitori m-TOR come sirolimus ed everolimus, sembrerebbe portare ad una significativa regressione della malattia nei trapiantati d'organo. Nei casi di malattia diffusa si consiglia l'uso di terapie sistemiche (21).

### *SK classico ed endemico*

Le forme aggressive, caratterizzate da coinvolgimento linfonodale e/o viscerale, edema grave, complicanze locali o rapida estensione, richiedono un trattamento sistemico nonostante non ci siano delle linee guida ben definite. I trattamenti di prima linea prevedono l'uso di antracicline liposomiali e più raramente di taxani.



## 1.11 Aspetti psicologici

Le diverse problematiche fisico-psichiche del SK hanno un ruolo importante sulla qualità della vita (QOL) in questi pazienti. Ad esempio, nonostante le lesioni gastrointestinali siano spesso asintomatiche, alcune possono causare dolore, sanguinamento, diarrea, ostruzione intestinale, malassorbimento e calo ponderale. Dolore, edema e cellulite possono accompagnare invece le lesioni cutanee ulcerate. L'edema agli arti inferiori può rendere difficoltosa la deambulazione mentre quella nei genitali esterni può creare disturbi urinari. L'edema periorbitale e facciale causa disturbi estetici e nei casi estremi, può ostruire la visione. Il coinvolgimento polmonare può essere associato a dispnea, tosse, emottisi e limitazione respiratorie. Le lesioni cutanee, in particolare quelle del volto che sono difficili da coprire, possono portare a un isolamento sociale, difficoltà a relazionarsi con gli altri e disagio psicologico (72).

La palliazione dei sintomi è spesso uno dei principali obiettivi della terapia del SK. In uno studio che ha analizzato le tecniche di preferenza per valutare i potenziali vantaggi per la salute derivanti da diversi trattamenti per il SK, il 44% degli intervistati ha valutato la presenza di lesioni cutanee sul viso e sul tronco (anche in assenza di coinvolgimento viscerale o di edema) come equivalente alla morte e ha indicato che gli effetti del trattamento, anche se modesti, miglioravano notevolmente la qualità di vita (73).

Diversi studi hanno misurato cambiamenti nella QOL durante il trattamento del SK epidemico e nonostante le criticità degli studi si osserva che il trattamento chemioterapico migliora la QOL, nonostante gli effetti avversi. In particolare, il dolore e l'edema rispondono di più al trattamento.

Nonostante il miglioramento della QOL sia spesso correlato ad una risposta oggettiva e misurabile al trattamento (es. riduzione massa), la palliazione dei sintomi avviene in tanti soggetti anche in assenza di una risposta oggettiva alla terapia. Questi risultati sottolineano l'importanza di integrare la misurazione della QOL nella valutazione della efficacia dei trattamenti per il SK.

## 1.12 Mortalità

A causa della sua lenta progressione e del suo comportamento biologico indolente, il SK classico non sembra avere un impatto rilevante sul tasso di mortalità. Uno studio italiano basato sui registri tumori riporta una sopravvivenza a 5 e 10 anni rispettivamente del 69% e del 46%, con una sopravvivenza mediana di 9,4 anni, simile a quella della popolazione generale dello stesso sesso ed età (74).

La mortalità per il sottotipo epidemico è drasticamente diminuita grazie alla cART. Nei Paesi occidentali, la sopravvivenza cumulativa a 2 anni varia dal 71% per i pazienti con una conta di cellule CD4 inferiore a 300/mm<sup>3</sup> al momento della diagnosi di SK al 94% per quelli con una conta di cellule CD4 superiore a 300/mm<sup>3</sup> (75).

Il tasso di mortalità legato al SK iatrogeno è attualmente più basso di quanto precedentemente riportato in letteratura. In una recente serie francese, la sopravvivenza in pazienti trapiantati di rene, è stata dell'85% e del 75% a 5 e 10 anni, rispettivamente, simile alla sopravvivenza complessiva dei riceventi di trapianto di rene (76)

La mortalità per SK nei paesi endemici è elevata ma non ci sono studi a riguardo.

## 1.13 Follow-up

Il follow-up dipende dal sottotipo di SK, l'estensione della malattia e dal trattamento scelto. Non esistono dei percorsi ben definiti di follow-up ma esame obiettivo, esami del sangue, ed esami radiologici dovrebbero essere eseguiti ad intervalli regolari. Un possibile percorso di follow-up può essere quello suggerito nella Fig. 14. Nelle situazioni più complicate, le tempistiche di valutazione clinica e follow-up devono essere stabilite a seconda del caso (56).

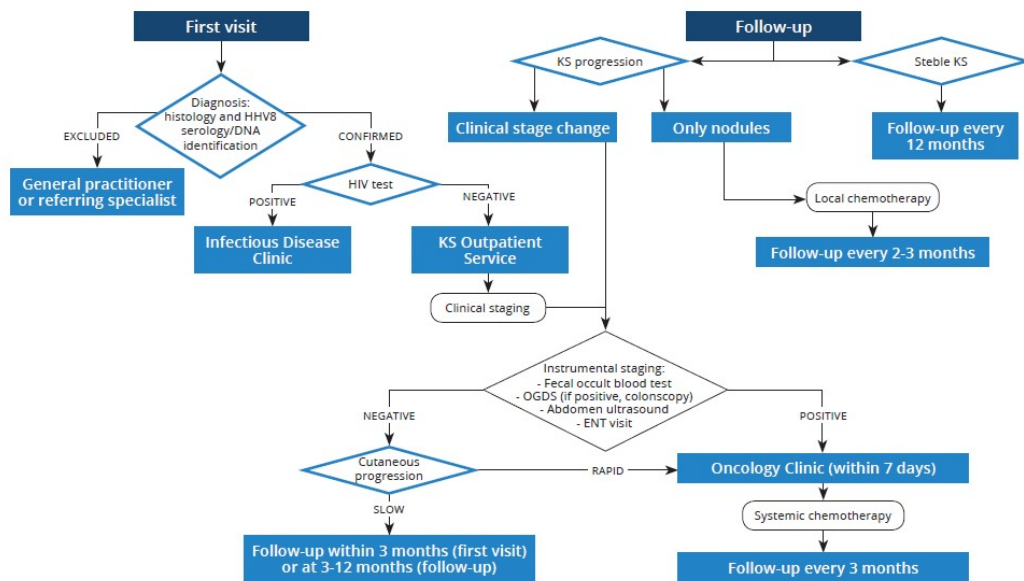


Figura 14: Guida diagnostica terapeutica per il SK (courtesy of Brambilla et al.,2020)



## **2 Scopo dello studio**

Lo scopo di questo studio è stato quello di descrivere le caratteristiche dei pazienti affetti da SK giunti all'osservazione del nostro centro tra il 1993 e il 2022.

L'obiettivo primario è stato la creazione di un database aggiornato al fine di raccogliere i dati dei pazienti in modo completo ed omogeneo.

L'obiettivo secondario è stato quello di descrivere le caratteristiche demografiche e clinico-patologiche dei pazienti, le caratteristiche della malattia e il percorso diagnostico-terapeutico al fine di caratterizzare al meglio dal punto di vista clinico-scientifico questa rara neoplasia e fornire una migliore cura del paziente.

Abbiamo inoltre cercato di capire l'associazione di alcuni possibili fattori prognostici con la sopravvivenza globale, la sopravvivenza malattia specifica e la sopravvivenza libera da malattia.

Infine, la raccolta dei dati ha fatto emergere la complessità e trasversalità di questa malattia evidenziando la necessità di creare un gruppo multidisciplinare che segua il paziente dalla diagnosi alla scelta terapeutica e al follow-up.



## **3 Materiali e Metodi**

### **3.1 Disegno dello studio**

Questo lavoro è uno studio retrospettivo di coorte che include tutti i pazienti diagnosticati e/o trattati per SK tra il 1993 e il 2022 presso l’Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova (AOPD) e l’Istituto Oncologico Veneto (IOV).

L’AOPD e lo IOV sono centri di riferimento di III livello del Nord Est dell’Italia. La maggior parte dei pazienti sono giunti per la diagnosi e/o il trattamento di prima linea, mentre alcuni pazienti si sono rivolti al nostro centri per la progressione di malattia dopo essere stati trattati in centri locali di II livello.

Lo studio è stato condotto in accordo con i principi della Dichiarazione di Helsinki del 1975 e i pazienti hanno dato il loro consenso informato alla raccolta dei dati per scopi scientifici. Inoltre, lo studio è stato approvato dal comitato etico.

### **3.2 Diagnosi e trattamento**

Il Sarcoma di Kaposi è stato diagnosticato grazie all’analisi istopatologica e immunoistochimica della biopsia della lesione.

La diagnosi patologica per i pazienti provenienti da altri centri è stata confermata dai patologi di riferimento esperti in sarcomi dei tessuti molli (AOPD e IOV).

Le decisioni cliniche di tipo diagnostico e terapeutico sono nate dalla collaborazione tra diversi specialisti (dermatologi, infettivologi, oncologi, radioterapisti, radiologi, patologi e chirurghi) nell’ottica di un approccio multidisciplinare.

Il follow-up è stato fatto principalmente usando la TAC con mezzo di contrasto e l’ecografia linfonodale e dei tessuti molli. Per valutare la progressione della malattia o la risposta al trattamento sono stati utilizzati i criteri RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors (77)).

### **3.3 Raccolta dei dati**

Tutti i dati sono stati estratti da un database elettronico costruito ad hoc per questo studio.

I pazienti sono stati suddivisi in quattro gruppi in base al tipo clinico-epidemiologico della malattia: classico, endemico, epidemico e iatrogeno.

Le informazioni demografiche includono età alla diagnosi, sesso e razza mentre le informazioni riguardo il tumore includono il sito anatomico, il coinvolgimento e le caratteristiche istologiche. Sono state valutate le comorbidità dei pazienti e quelle neoplastiche e autoimmuni sono state valutate separatamente.

La strategia terapeutica che può essere di tipo medica, chirurgica e radioterapica è stata classificata come trattamento singolo o multiplo.

I dati sul follow-up sono stati estratti dalle visite programmate.

### **3.4 Analisi statistica**

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando R 4.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) (78).

I dati continui sono stati riassunti come mediana e range interquartile (IQR). La sopravvivenza libera da malattia (DFS) è stata calcolata dalla data della diagnosi alla data dell'evento o dell'ultima visita di follow-up, laddove l'evento era la recidiva dopo il trattamento iniziale o altra ripresa di malattia.

Le curve di sopravvivenza sono state calcolate con il modello di regressione di Cox (Overall survival e Disease free survival). Tutti i modelli si intendono univariati, fanno eccezione i modelli per la sede tumorale e i trattamenti. In questi casi si è fittato un modello multivariabile inserendo tutte le variabili di sede, rispettivamente di trattamento, codificate come binarie (sede presente versus assente, rispettivamente trattamento fatto versus non fatto), in modo da stimare gli effetti singoli sulla sopravvivenza di ciascuna sede, rispettivamente trattamento, ma



aggiustando per tutte le altre (permettendo così di avere stime corrette anche in presenza di soggetti con multiple sedi coinvolte, rispettivamente multipli trattamenti).

Per Hazard ratio i risultati  $>1$  indicano migliore sopravvivenza rispetto la classe di referenze,  $<1$  peggiore. È stato riportato in grassetto p-value  $< 0.10$  e un valore di  $p < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo.

### **3.5 Limiti dello studio**

Lo studio condotto presenta alcuni limiti importanti, che devono essere tenuti in considerazione al momento dell'interpretazione dei risultati. In primo luogo, l'analisi condotta è di tipo osservazionale retrospettivo, rispecchia l'esperienza di un singolo centro, e tratta un campione ristretto di pazienti. In secondo luogo, i dati clinici di ogni soggetto sono stati raccolti in un registro sottoposto alla compilazione da parte di più persone, con conseguenti possibili bias nell'inserimento dei dati.



# 4 Risultati

## 4.1 Numerosità del campione e definizione dei casi

Il campione clinico preso in considerazione nello studio è costituito da 86 pazienti giunti all'osservazione dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova e dell'Istituto Oncologico Veneto, con diagnosi di Sarcoma di Kaposi dal 1993 al 2022. Il trend temporale relativo ai casi di Sarcoma di Kaposi trattati in questo arco di tempo è riassunto nella Fig. 15.

## 4.2 Trend temporale



Figura 15: Andamento temporale dei casi di SK trattati dal 1993 al 2022 presso AOPD e IOV

Nella Fig. 16 viene specificato il numero dei casi trattati per anno in base al tipo clinico-epidemiologico di Sarcoma di Kaposi: classico, endemico, epidemico e

iatrogeno. Si osserva come dopo il 2005 giungano alla osservazione clinica le diverse varianti.

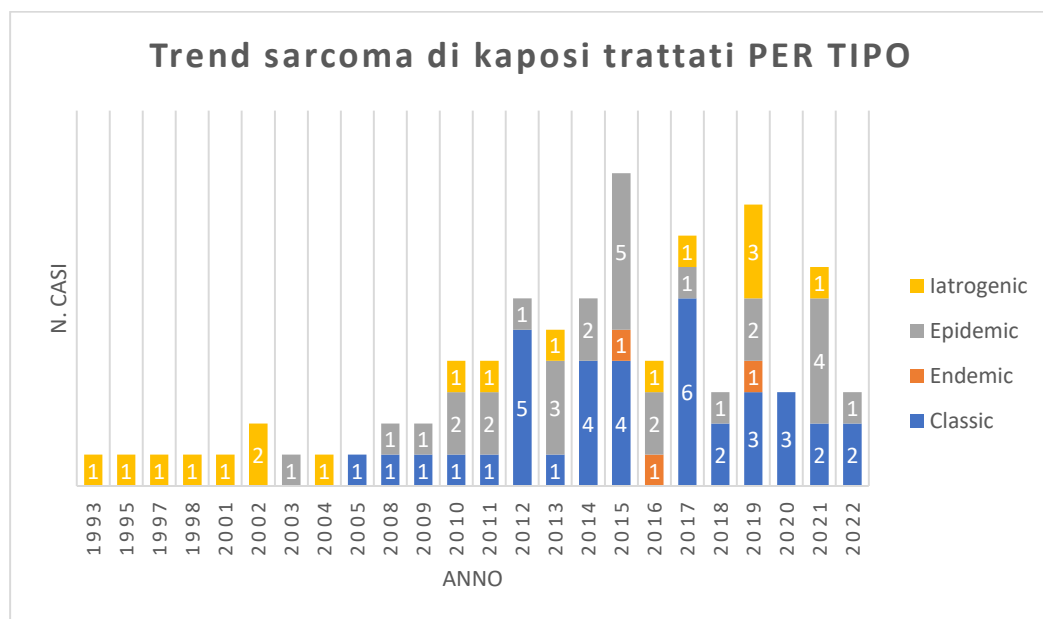


Figura 16: Trend dei SK trattati per tipologia clinico-epidemiologica.

### 4.3 Caratteristiche demografiche e cliniche del campione

Nella Tab. III sono riassunte le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti. L'età dei nostri pazienti è compresa tra 13,9 e 85,6 anni con un'età mediana alla diagnosi di 57,2 anni e una età media alla diagnosi di 56,9 anni. Degli 86 casi, 77 sono di sesso maschile e solo 9 di sesso femminile, con un rapporto maschi-femmine 8,5:1.

La maggioranza dei pazienti (61.63%) presenta un singolo sito anatomico coinvolto, mentre il 38.37% presenta il coinvolgimento di più sedi. Il sito anatomico più frequentemente colpito dalla malattia sono gli arti inferiori, seguito da capo e collo, arti superiori e tronco (Fig. 17)

In base al tipo clinico-epidemiologico, i soggetti sono stati distribuiti in 4 gruppi. La variante classica è la più frequente (43,02%), seguita dall'epidemic (33,72%), iatrogenica (19,77%) ed endemica (3,49%).

La maggioranza dei pazienti si è presentata solo con un coinvolgimento cutaneo (77,91%) mentre il 5,81% ha avuto una presentazione esclusivamente extracutanea della malattia. I pazienti che presentavano un coinvolgimento sia cutaneo che extracutaneo erano 12,28%.

Il SK epidemico, quindi correlato al HIV-1 e 2 costituisce una percentuale considerevole nel nostro studio (34,88%).

Il 76,47% dei soggetti appartenenti al tipo iatrogeno, sono rappresentati da pazienti trapiantati d'organo (dove il fegato è l'organo più frequentemente trapiantato).

Dal punto di vista delle comorbidità l'86,05% dei pazienti risultano affetti da altre patologie, tra cui autoimmuni (19,77%) e neoplastiche (25,58%).

Il 61,63% dei pazienti ha effettuato un unico trattamento, mentre nel 38,37% dei casi è stato necessario ricorrere a più trattamenti combinati in vario modo tra loro. Gli approcci di cura sono stati di tipo locale e sistemico. Essi comprendono l'uso di antiretrovirali, riduzione dose immunosoppressione, applicazione topica di imiquimod, interferone, crioterapia, chemioterapia, chirurgia, elettrochemioterapia, e radioterapia (Fig. 18)

Una risposta duratura (per almeno 2 anni) è stata ottenuta in circa 65% dei pazienti. Le ricadute si sono verificate in circa 22% dei casi.

17 pazienti sono deceduti per le seguenti cause: insufficienza respiratoria, epatica o renale, infezioni, neoplasie, complicanze cardiache e vecchiaia.

La mediana del follow up è 5,8 anni mentre la mediana dell'intervallo per la ricomparsa di malattia è 2,7 anni. La mediana dell'intervallo temporale tra diagnosi di SK ed il verificarsi dell'evento morte è 2,4 anni.

Tabella III: Caratteristiche demografiche e clinico-patologiche dei pazienti

Variable		Value
<b>Age</b>	Min / Max	13.9 / 85.6
	Med [IQR]	57.2 [45.1;69.2]
	Mean (std)	56.9 (14.7)
<b>Sex</b>	Female	9 (10.47%)
	Male	77 (89.53%)
<b>Tumor site</b>	Single site	53 (61.63%)
	Lower limbs	44 (51.16%)
	Head and neck	4 (4.65%)
	Upper limbs	3 (3.49%)
	Trunk	2 (2.33%)
	Multiple sites	33 (38.37%)
	Lower and upper limbs	8 (9.30%)
	Lower limbs and Trunk	7 (8.14%)
	Lower and upper limbs, trunk, head and neck	4 (4.65%)
	Lower and upper limbs, head and neck	4 (4.65%)
	Lower limbs, trunk, head and neck	3 (3.49%)
	Lower and upper limbs and trunk	3 (3.49%)
	Other combinations	4 (4.65%)
<b>Type of KS</b>	Classic	37 (43.02%)
	Endemic	3 (3.49%)
	Epidemic	29 (33.72%)
	Iatrogenic	17 (19.77%)
<b>Involvement</b>	Only cutaneous	67 (77.91%)
	Cutaneous and extracutaneous (node or mucosal)	14 (12.28%)
	Only extracutaneous (node or mucosal)	5 (5.81%)
<b>HIV</b>	No	56 (65.12%)
	Yes	30 (34.88%)
<b>Transplant</b>	Yes	13 (15.12%)
	No	73 (84.88%)
<b>Comorbidity</b>	No	12 (13.95%)
	Yes	74 (86.05%)
<b>Autoimmune or Immunologic</b>	ND	67 (77.91%)
	No	2 (2.33%)
	Yes	17 (19.77%)
<b>Neoplastic</b>	ND	61 (70.93%)
	No	3 (3.49%)

	Yes	22 (25.58%)
<b>Treatment</b>	Single	53 (61.63%)
	Surgery	19 (22.09%)
	Anti-retroviral drugs (ART)	14 (16.28%)
	Chemotherapy (CT)	8 (9.30%)
	Dose Reduction Immuno Suppressor (DRIS)	6 (6.98%)
	Radiotherapy (RT)	2 (2.33%)
	Electrochemotherapy (ECT)	1 (1.16%)
	Imiquimob	1 (1.16%)
	Interferon (INF)	1 (1.16%)
	Cryotherapy	1 (1.16%)
	Multiple	33 (38.37%)
	Surgery and DRIS	5 (5.81%)
	Surgery and ECT	4 (4.65%)
	CT and ARD	3 (3.49%)
	RT and ARD	3 (3.49%)
	CT and ECT	3 (3.49%)
	Surgery and ARD	2 (2.33%)
	Surgery and RT	2 (2.33%)
Surgery, CT, RT and ECT	2 (2.33%)	
Other combinations	9 (10.47%)	
<b>Persistent Response</b>	No	30 (34.88%)
	Yes	56 (65.12%)
<b>Relapse</b>	No	67 (77.91%)
	Yes	19 (22.09%)
<b>Deceased</b>	No	69 (80.23%)
	Yes	17 (19.77%)
<b>Death cause</b>	COPD or respiratory failure	5 (29,41%)
	Cardiac	1 (5.88%)
	Infection, pneumonia, or sepsis	3 (17,64%)
	Liver failure	4 (23.53%)
	Chronic renal failure	1 (5.88%)
	Neoplasm	2 (11.76%)
	Of old age	1 (5.88%)
<b>Follow-up time (years)</b>	Min / Max	0.02 / 30.1
	Med [IQR]	5.8 [2.4;9.7]
	Mean (std)	6.6 (5.1)
<b>Time to relapse (years)</b>	Min / Max	0.3 / 15.0
	Med [IQR]	2.7 [1.2;5.6]
	Mean (std)	4.0 (3.8)
<b>Time to death (years)</b>	Min / Max	0.02 / 11.1
	Med [IQR]	2.4 [1.2;5.9]
	Mean (std)	3.8 (3.7)

## TUMOR SITE

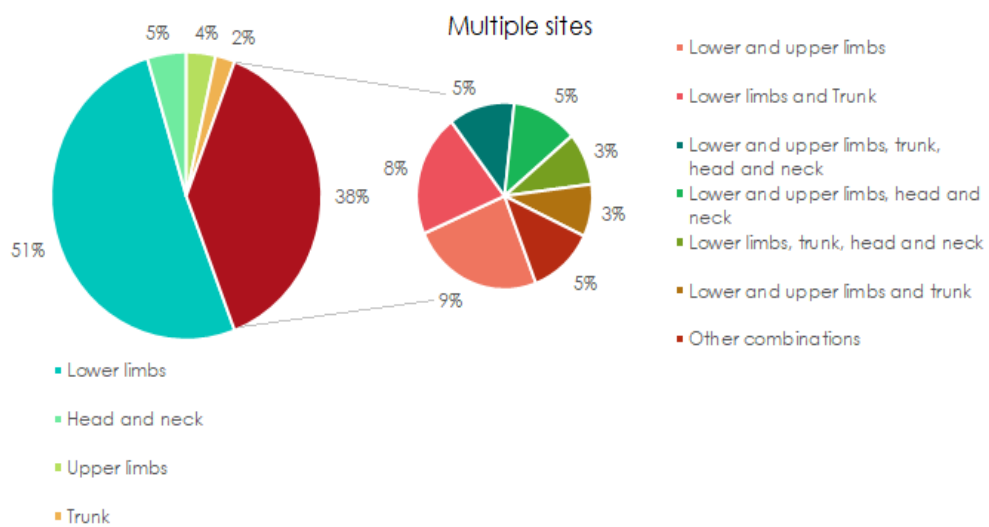


Figura 17: Distribuzione in percentuale dei siti anatomici colpiti dal SK.



## TREATMENT

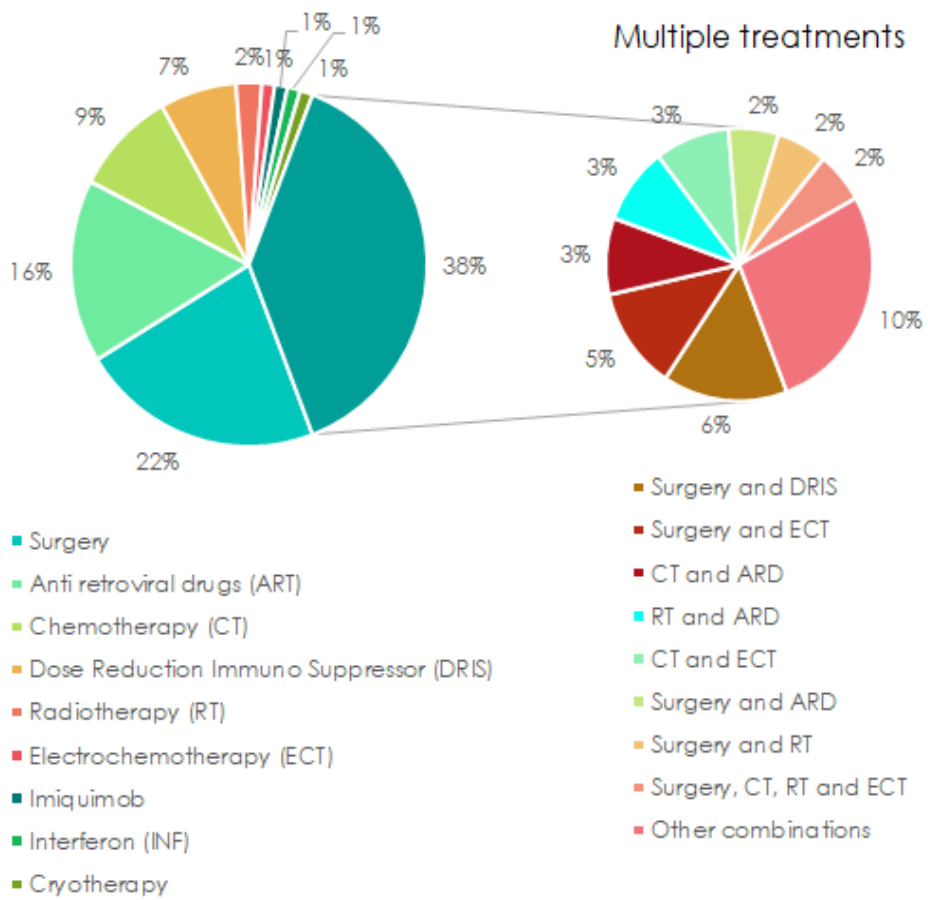


Figura 18: Rappresentazione in percentuale dei trattamenti ricevuti

Questo grafico a mosaico (Fig. 19) rappresenta l'evento di ricaduta rapportato al tipo clinico-epidemiologico di SK: nel tipo classico solo 35,14% dei pazienti hanno una ricaduta, nel tipo endemico 33,33% mentre nel tipo epidemico 17,24%. Nel SK iatrogeno invece nessun paziente si presenta con ricaduta di malattia.

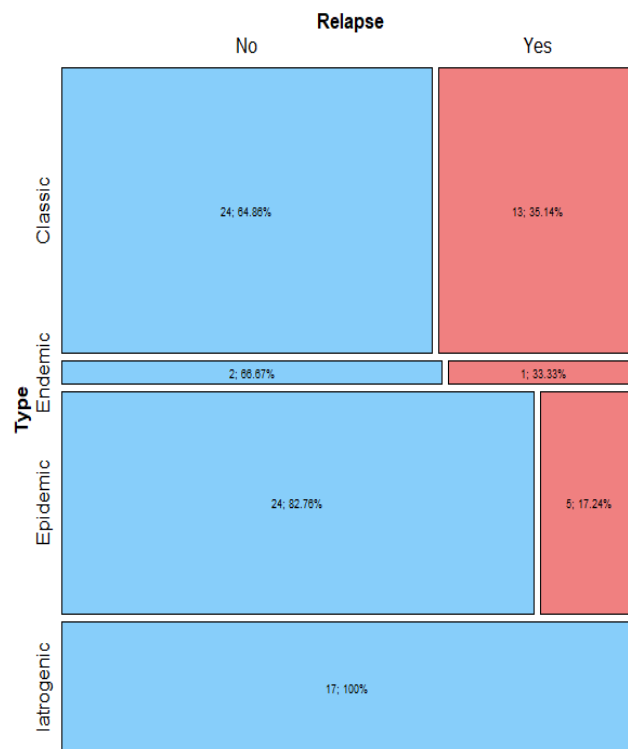


Figura 19: Eventi di ricaduta nei 4 tipi clinico-epidemiologici

Il seguente grafico a mosaico (Fig. 20) descrive visivamente la mortalità nei 4 tipi di SK. Tra i pazienti deceduti 52,94% avevano un SK iatrogeno, 23,53% avevano un SK classico, 17,65% un SK epidemico e 5,88% avevano un SK endemico.

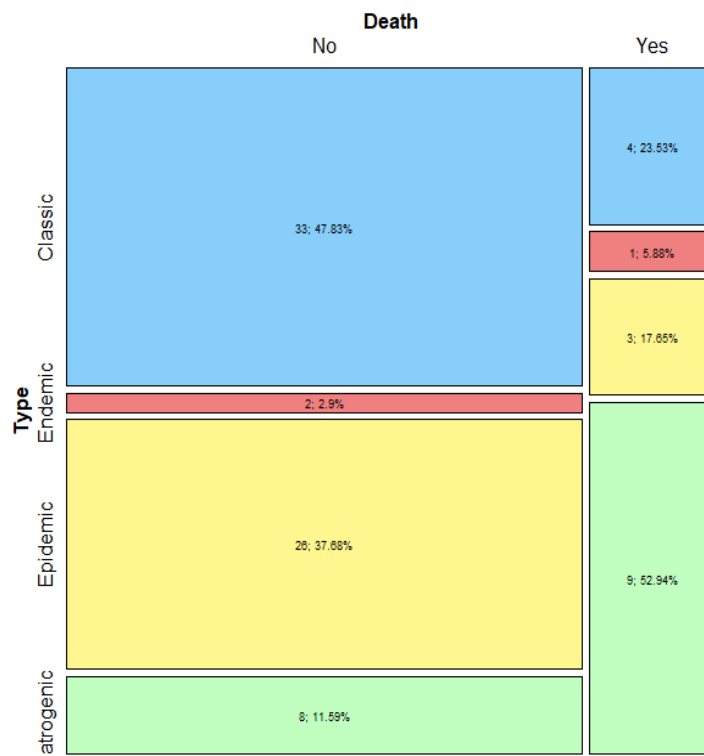


Figura 20: Mortalità nei 4 tipi clinico-epidemiologici

#### 4.4 Curve di sopravvivenza Kaplan-Maier (Overall Survival e Disease Free Survival)

La Fig. 21 descrive la sopravvivenza a 10 anni. Si osserva come a distanza di 2,5 anni dalla diagnosi di SK circa il 90% dei pazienti è vivo. A 5 anni la sopravvivenza è di circa l'80% dei pazienti. La tendenza della curva è di decrescere molto gradualmente dopo i primi 2,5 anni.

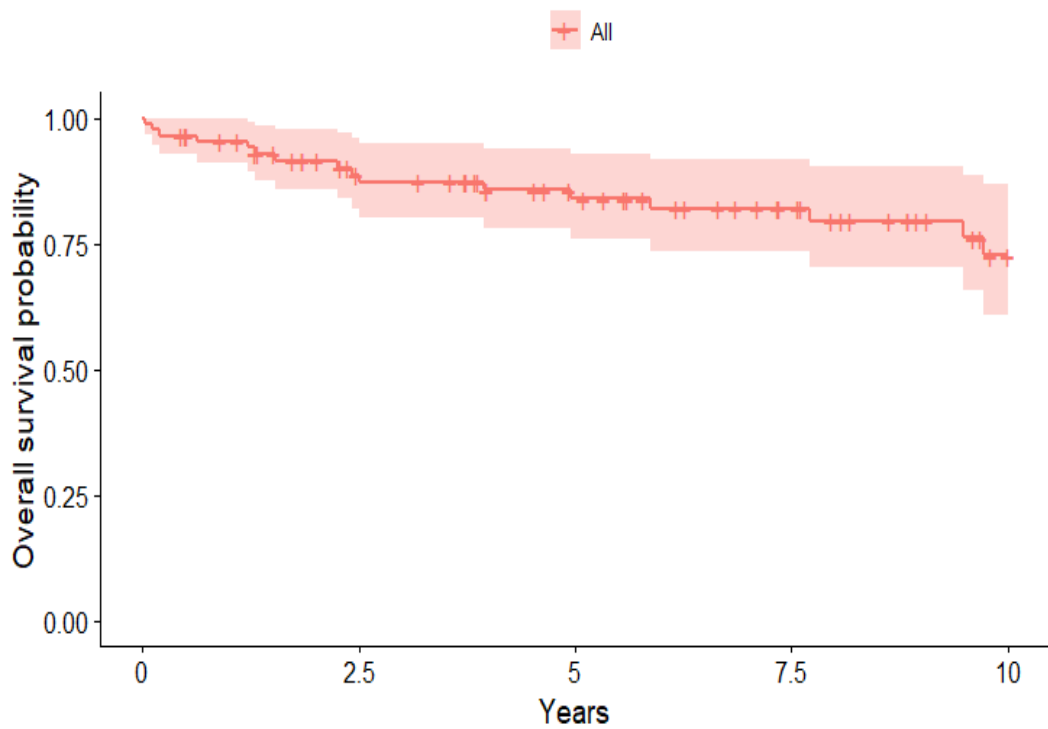


Figura 21: Curva di sopravvivenza a 10 anni

Il seguente grafico (Fig. 22) rappresenta la sopravvivenza globale in due gruppi di pazienti. Il gruppo con risposta persistente (di almeno due anni) ed il gruppo senza risposta persistente. Nei pazienti che non hanno risposta persistente si osserva che a distanza di 2,5 anni la sopravvivenza è di circa 70% mentre in chi ha risposta duratura la sopravvivenza è quasi 100%.

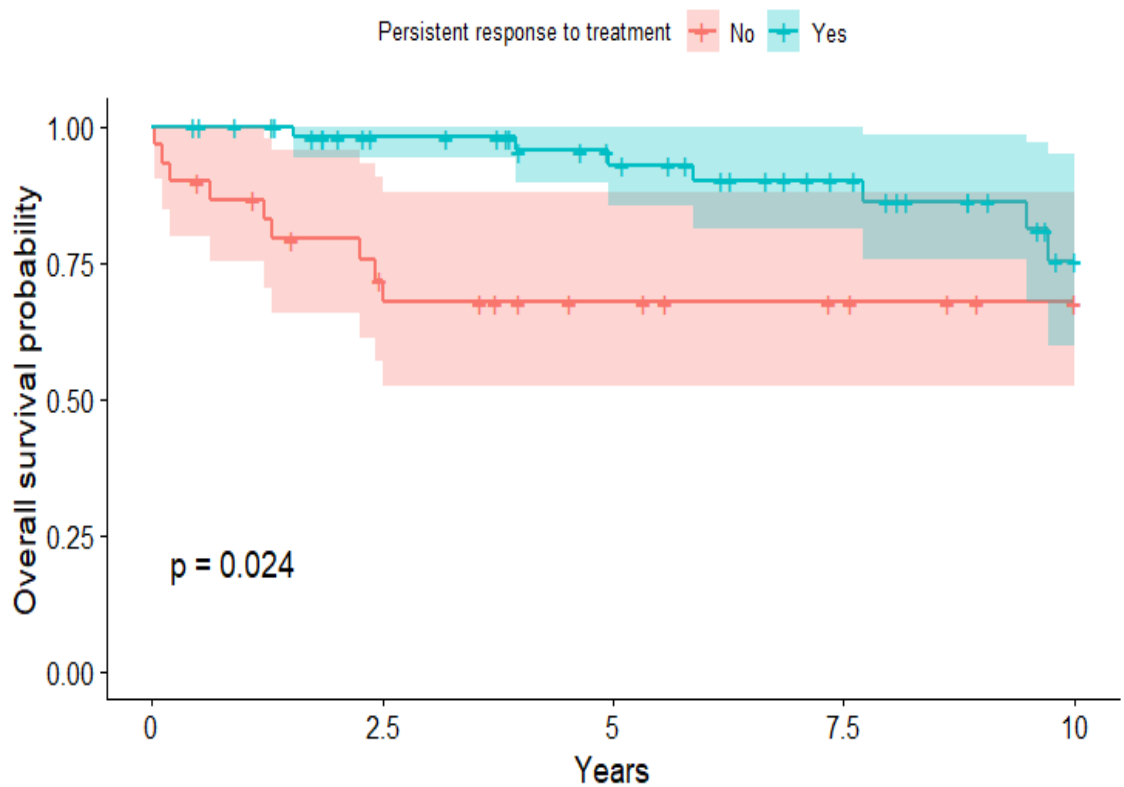


Figura 22: Comparazione della sopravvivenza tra i 2 gruppi di pazienti (risposta duratura e no)

La Fig. 23 descrive la sopravvivenza libera da malattia.

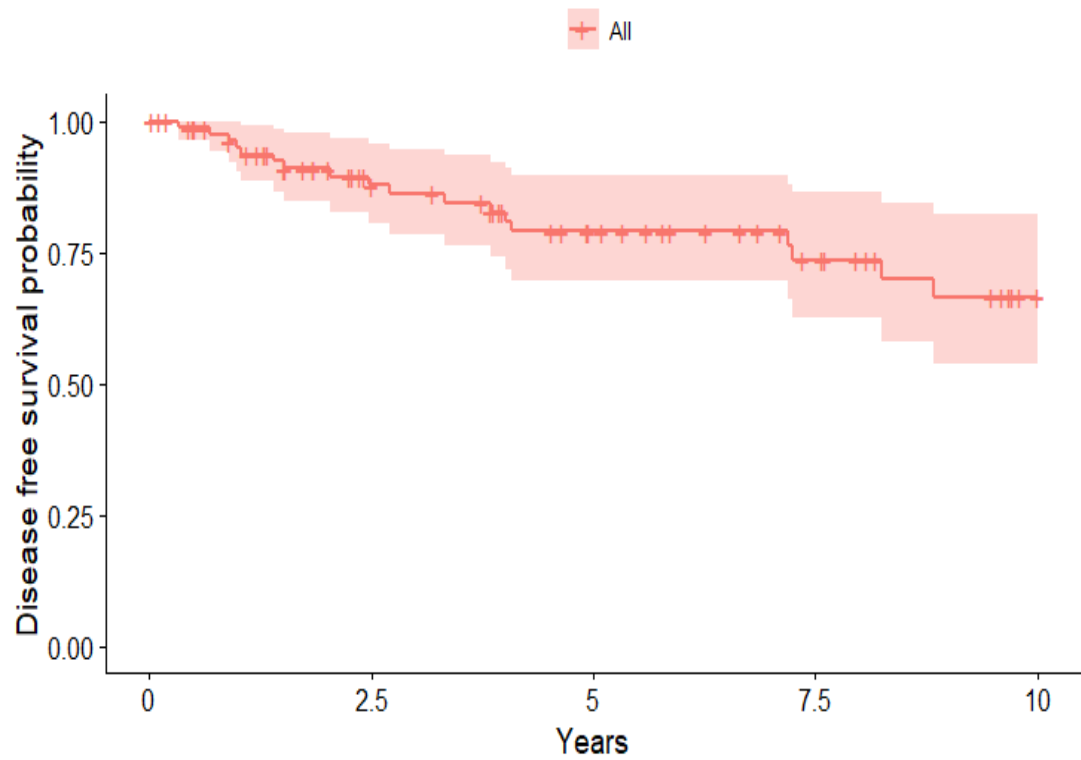


Figura 23: Sopravvivenza libera da malattia

Nella Fig. 24 si osserva che a 2,5 anni nel follow up, nei pazienti senza risposta persistente il 77% sono vivi mentre nel gruppo dei pazienti con risposta persistente circa il 90% sono vivi. A 5 anni il 60% dei pazienti senza risposta persistente è vivo mentre in quelli con risposta duratura la percentuale si attesta quasi al 90%.

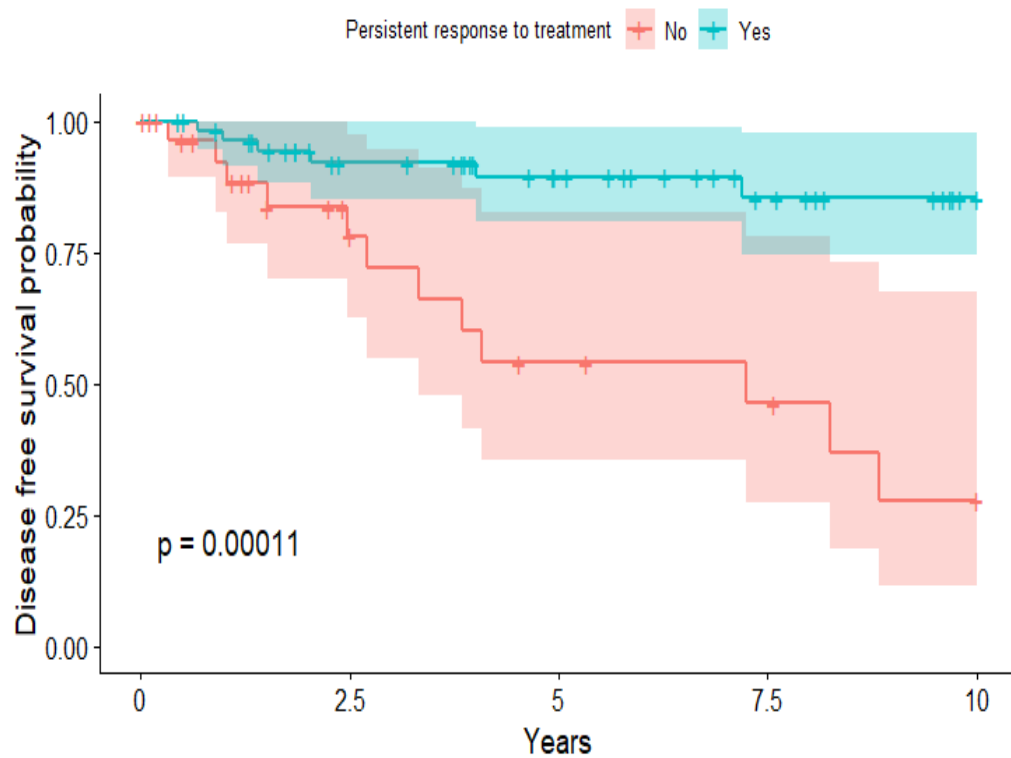


Figura 24: Sopravvivenza libera da malattia nei due gruppi (risposta persistente e senza risposta persistente)

## 4.5 Analisi di sopravvivenza con modello di regressione di Cox (Overall Survival e Disease Free Survival)

Dall'analisi di sopravvivenza con modello di regressione di Cox atto a verificare l'associazione tra una particolare caratteristica del tumore e la mortalità si evidenzia palesemente come questa sia decisamente maggiore nel tipo iatrogeno (p value 0.011) e di conseguenza nei soggetti trapiantati (0.008) a causa della loro maggiore complessità e fragilità. L'altro dato significativo (p value 0.001) è che i soggetti con risposta persistente hanno una sopravvivenza libera di malattia decisamente migliore.

Tabella IV: Analisi di sopravvivenza con modello di regressione di Cox

Variable		Overall survival		DFS	
		HR	p-value	HR	p-value
Age		0.993	0.689	0.973	0.137
	Male (ref Female)	0	0.998	0	0.998
Tumor site	Lower limbs (present, ref absent)	1.136	0.916	0.428	0.421
	Head and neck (present, ref absent)	2.103	0.533	2.780	0.213
	Upper limbs (present, ref absent)	1.773	0.461	0.731	0.568
	Trunk (present, ref absent)	4.563	0.152	0.482	0.179
Type of KS	Endemic (ref Classic)	0.298	0.282	0.958	0.967
	Epidemic (ref Classic)	1.015	0.985	2.758	0.077
	Iatrogenic (ref Classic)	0.211	<b>0.011</b>	>>10	0.998
Involvement	Cutaneous and extracutaneous (ref only cutaneous)	1.466	0.613	0.298	<b>0.017</b>
	Only extracutaneous (ref only cutaneous)	>>10	0.998	>>10	0.998
HIV	Yes (ref NO)	2.308	0.192	1.977	0.23
Transplant	Yes (ref NO)	0.254	<b>0.008</b>	>>10	0.997
Comorbidity	Yes (ref NO)	0	0.997	0.351	0.309
Autoimmune/ Immunologic	ND (ref NO)	3.401	0.244	0	0.998
	Yes (ref NO)	3.220	0.314	0	0.998
Neoplastic	ND (ref NO)	2.653	0.358	2.636	0.362
	Yes (ref NO)	1.478	0.719	5.022	0.172
Treatment	Surgery (undergone, ref not)	3.630	<b>0.052</b>	0.759	0.649



	Anti-retroviral drugs (undergone, ref not)	2.747	0.171	1.942	0.429
	Chemotherapy (undergone, ref not)	1.092	0.897	0.480	0.226
	Dose Reduction Immuno Suppressor (undergone, ref not)	0.930	0.918	>>10	0.998
	Radiotherapy (undergone, ref not)	3.296	0.252	0.526	0.263
	Electrochemotherapy (undergone, ref not)	2.593	0.372	0.577	0.336
<b>Persistent Response</b>	Yes (ref NO)	2.958	<b>0.032</b>	5.616	<b>0.001</b>

Legenda:

HR: Hazard ratio (risultati >1 indicano migliore sopravvivenza rispetto la classe di referenze, <1 peggiore)

**Grassetto:** p-value < 0.10

Grigio: stime prodotte con modello con problemi di convergenze numerica (legata ai pochi dati e alla loro distribuzione tra le classi)



## 5 Discussione e conclusioni

Questo studio descrive le caratteristiche dei pazienti, della malattia, le strategie di trattamento e la prognosi di una serie di 86 casi di SK, con il fine di ampliare le conoscenze e contribuire allo studio di questa rara forma di neoplasia.

I dati demografici del nostro studio confermano quanto già noto da studi precedenti. Il SK è infatti una patologia che colpisce più frequentemente soggetti di età adulta attorno alla sesta decade di vita. Gli uomini nel nostro studio risultano più spesso colpiti dalla malattia rispetto alle donne con un rapporto 8,5:1 che risulta più alto rispetto ai dati della letteratura (9).

I pazienti con SK classico sono il gruppo più numeroso del nostro studio confermando l'evidenza che l'Italia è uno dei paesi con la più alta incidenza di questa malattia in Europa. (11).

Nella nostra casistica i pazienti hanno presentato prevalentemente lesioni cutanee ed il sito anatomico più frequentemente coinvolto sono gli arti inferiori, rispecchiando caratteristiche descritte anche in letteratura (2)

I pazienti affetti da SK epidemico rappresentano circa 1/3 del nostro campione e in questo gruppo la malattia si manifesta in un'età più giovane rispetto agli altri. Inoltre, dalla nostra casistica si evince come in questo gruppo sia più facile riscontrare una malattia disseminata con il coinvolgimento di cute, mucose, linfonodi e visceri.

Il gruppo di SK iatrogeno è rappresentato principalmente da pazienti trapiantati d'organo che presentano numerose comorbidità e una più alta mortalità rispetto agli altri gruppi (p-value 0.008), non legata al SK ma alla complessità e fragilità intrinseca di questi pazienti. Questo dato viene confermato anche dalla letteratura. (11), (21).

Da un confronto tra le due popolazioni più caratteristiche del SK (HIV+/ Trapiantati d'organo) emerge come la popolazione rappresentata dai trapiantati sia gravata da una maggiore mortalità verosimilmente legata alla fragilità caratteristica di questi pazienti, ma anche allo status di immunosoppressione indotto; allo stesso modo pur non avendo dati completi sulla conta dei CD4, dai nostri dati si potrebbe ipotizzare come la terapia anti-retrovirale negli HIV+, riducendo l'immunosoppressione, comporti un beneficio a questi pazienti.

Valutando il trend temporale dei pazienti trattati nel nostro centro si osserva nell'ultimo decennio una diminuzione dei casi di SK iatrogeno. Il motivo potrebbe essere legato all'adeguamento farmacologico dell'immunosoppressione indotta, perseguito attraverso la riduzione o cambiamento della terapia immunosoppressiva ma anche all'utilizzo nella pratica clinica di farmaci immunomodulanti di nuova generazione.

L'infezione da HHV-8 e la bassa conta dei CD4 sono i principali fattori di rischio per lo sviluppo della patologia, ma dato il carattere retrospettivo del nostro studio è stato difficile recuperare tali dati.

Inoltre, nella nostra casistica si sono riscontrati alcuni casi con una immunoistochimica negativa per HHV-8 ma conferma istologica di Kaposi. Alcuni case-report riportati in letteratura suggeriscono che in caso di immunoistochimica negativa per HHV-8 ma clinica e istologia compatibili con SK sia utile eseguire la PCR per confermare la presenza del virus (79). La letteratura suggerisce inoltre che la negatività per HHV-8 possa associarsi a una de-differenziazione della malattia (80).

Complessivamente le comorbidity sono risultate molto frequenti in tutti i pazienti con SK. Il dato può essere spiegato dal fatto che i soggetti sono spesso adulti anziani con diverse altre patologie. Per questo motivo un approccio multidisciplinare e la presenza di più figure specialistiche di riferimento è fondamentale per una adeguata gestione di questi pazienti.

Circa 40% dei nostri pazienti ha ricevuto trattamenti multipli.

La frequenza della recidiva, che è una caratteristica intrinseca della malattia, rende frequentemente necessario un percorso terapeutico lungo e costituito da più approcci diversi. Inoltre, la mancanza di linee guida relative al percorso terapeutico rende talvolta difficile intraprendere fin da subito una terapia risolutiva (65), (66).

La malattia ha generalmente una prognosi buona (la OS a 5 anni è del 83% mentre la DFS è dell'80%) e nessun paziente del nostro campione è deceduto per il SK.

Il nostro studio presenta dei limiti, primariamente legati alla natura retrospettiva dello stesso che rendono difficile reperire dati importanti come lo status HHV-8, carica virale HIV e conta linfociti CD4. In secondo luogo, questo studio ha riportato l'esperienza di un singolo centro, quindi i risultati andrebbero confermati da studi multicentrici con casistica più ampia.

Il dato più interessante che è emerso riguarda le caratteristiche di complessità di questi pazienti che suggeriscono la necessità di creare un gruppo multidisciplinare integrato che possa prendere in carico in maniera dedicata il paziente con SK. Il dermatologo potrebbe quindi assumere il ruolo di riferimento e mediatore tra i vari specialisti al fine di fornire una migliore cura al paziente. Inoltre, è evidente come la rarità di questa patologia renda necessaria la collaborazione multicentrica nella raccolta dei dati per ottenere una maggiore numerosità del campione e ampliare le conoscenze riguardo a questa patologia.



## 6 Bibliografia

1. Kaposi. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. *Arch f Dermat.* 1872;4(2):265-273. doi:10.1007/BF01830024
2. Esser S, Schöfer H, Hoffmann C, et al. S1 Guidelines for the Kaposi Sarcoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20(6):892-904. doi:10.1111/ddg.14788
3. Liu Z, Fang Q, Zuo J, Minhas V, Wood C, Zhang T. The world-wide incidence of Kaposi's sarcoma in the HIV/AIDS era. *HIV Med.* 2018;19(5):355-364. doi:10.1111/hiv.12584
4. Sa E, Ak D. Kaposi Sarcoma Updates. *Dermatologic clinics.* 2019;37(4). doi:10.1016/j.det.2019.05.008
5. Schneider JW, Dittmer DP. Diagnosis and Treatment of Kaposi Sarcoma. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4):529-539. doi:10.1007/s40257-017-0270-4
6. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science.* 1994;266(5192):1865-1869. doi:10.1126/science.7997879
7. Marigliò G, Koch S, Schulz TF. Kaposi sarcoma herpesvirus pathogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017;372(1732):20160275. doi:10.1098/rstb.2016.0275

8. Gessain A, Duprez R. Spindle cells and their role in Kaposi's sarcoma. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(12):2457-2465. doi:10.1016/j.biocel.2005.01.018
9. Stiller CA, Botta L, Sánchez Perez MJ, et al. Kaposi sarcoma incidence, survival and trends: Data from the information network on rare cancers in Europe (RARECAREnet). *Cancer Epidemiol.* 2021;70:101877. doi:10.1016/j.canep.2020.101877
10. Román J. *Dermatology*, 3rd ed. Jean L. Bologna, Joseph L. Jorizzo, Julie V. Schaffer. 3.a ed. 2012. Editorial Saunders, Reino Unido. ISBN-13:9780723435716; 2.494 pages. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2012;103. doi:10.1016/j.adengl.2012.07.022
11. Brambilla L, Genovese G, Berti E, et al. Diagnosis and treatment of classic and iatrogenic Kaposi's sarcoma: Italian recommendations. *Ital J Dermatol Venerol.* 2021;156(3):356-365. doi:10.23736/S2784-8671.20.06703-6
12. Zeinaty PE, Lebbé C, Delyon J. Endemic Kaposi's Sarcoma. *Cancers.* 2023;15(3):872. doi:10.3390/cancers15030872
13. Penn I. KAPOSI'S SARCOMA IN TRANSPLANT RECIPIENTS. *Transplantation.* 1997;64(5):669.
14. Bishop BN, Lynch DT. Kaposi Sarcoma. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed June 25, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534839/>



15. Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Randomized Trial of Paclitaxel versus Pegylated Liposomal Doxorubicin for Advanced Human Immunodeficiency Virus-associated Kaposi's Sarcoma: Evidence for Symptom Palliation from Chemotherapy. *Cancer*. 2010;116(16):3969-3977. doi:10.1002/cncr.25362
16. Swali R, Limmer A, Tying SK. Kaposi Sarcoma of the Medial Foot in an MSM, HIV-Negative Man: A Fifth Clinical Variant. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(10):42-44.
17. Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, et al. Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *European Journal of Cancer*. 2019;114:117-127. doi:10.1016/j.ejca.2018.12.036
18. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, Page-Shafer KA, Macrae D, Kedes DH. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med*. 1998;338(14):948-954. doi:10.1056/NEJM199804023381403
19. Anderson LA, Lauria C, Romano N, et al. Risk factors for classical Kaposi sarcoma in a population-based case-control study in Sicily. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(12):3435-3443. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0671
20. Simonart T. Role of environmental factors in the pathogenesis of classic and African-endemic Kaposi sarcoma. *Cancer Letters*. 2006;244(1):1-7. doi:10.1016/j.canlet.2006.02.005

21. Lebbé C, Legendre C, Francès C. Kaposi sarcoma in transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2008;22(4):252-261.  
doi:10.1016/j.trre.2008.05.004
22. Microbiologia medica - Murray, Patrick R.; Rosenthal, Ken S.; Pfaller, Michael A.: 9788821431692 - AbeBooks. Accessed June 26, 2023.  
<https://www.abebooks.it/9788821431692/Microbiologia-medica-Murray-Patrick-Rosenthal-882143169X/plp>
23. Hengge UR, Ruzicka T, Tying SK, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 2: pathogenesis, Castleman's disease, and pleural effusion lymphoma. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(6):344-352.  
doi:10.1016/s1473-3099(02)00288-8
24. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood*. 1996;88(2):645-656.
25. Carbone A, Borok M, Damania B, et al. Castleman disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):1-18. doi:10.1038/s41572-021-00317-7
26. Moore PS, Chang Y. Molecular virology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001;356(1408):499-516.  
doi:10.1098/rstb.2000.0777
27. Jary A, Veyri M, Gothland A, Leducq V, Calvez V, Marcelin AG. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus, the Etiological Agent of All

- Epidemiological Forms of Kaposi's Sarcoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(24):6208. doi:10.3390/cancers13246208
28. Pantry SN, Medveczky PG. Epigenetic regulation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication. *Semin Cancer Biol*. 2009;19(3):153-157. doi:10.1016/j.semcancer.2009.02.010
29. Broussard G, Damania B. Regulation of KSHV Latency and Lytic Reactivation. *Viruses*. 2020;12(9):1034. doi:10.3390/v12091034
30. Spear P, Longnecker R. Herpesvirus Entry: an Update. *Journal of virology*. 2003;77:10179-10185. doi:10.1128/JVI.77.19.10179-10185.2003
31. Fukumoto H, Kanno T, Hasegawa H, Katano H. Pathology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection. *Frontiers in Microbiology*. 2011;2. Accessed June 25, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2011.00175>
32. Ganem D. KSHV-induced oncogenesis. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., eds. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge University Press; 2007. Accessed June 25, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47373/>
33. Dissinger NJ, Damania B. Recent advances in understanding Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *F1000Res*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-740. doi:10.12688/f1000research.7612.1

34. Cai Q, Verma SC, Lu J, Robertson ES. Molecular Biology of Kaposi's Sarcoma Herpesvirus and Related Oncogenesis. *Adv Virus Res.* 2010;78:87-142. doi:10.1016/B978-0-12-385032-4.00003-3
35. Ensoli B, Sgadari C, Barillari G, Sirianni MC, Stürzl M, Monini P. Biology of Kaposi's sarcoma. *Eur J Cancer.* 2001;37(10):1251-1269. doi:10.1016/s0959-8049(01)00121-6
36. Ascherl G, Hohenadl C, Monini P, et al. Expression of human herpesvirus-8 (HHV-8) encoded pathogenic genes in Kaposi's sarcoma (KS) primary lesions. *Adv Enzyme Regul.* 1999;39:331-339. doi:10.1016/s0065-2571(98)00019-3
37. Zhou F, Xue M, Qin D, et al. HIV-1 Tat promotes Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) vIL-6-induced angiogenesis and tumorigenesis by regulating PI3K/PTEN/AKT/GSK-3 $\beta$  signaling pathway. *PLoS One.* 2013;8(1):e53145. doi:10.1371/journal.pone.0053145
38. Iftode N, Rădulescu MA, Aramă Ștefan S, Aramă V. Update on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV or HHV8) - review. *Rom J Intern Med.* 2020;58(4):199-208. doi:10.2478/rjim-2020-0017
39. Angeloni A, Masala MV, Montesu MA, et al. Environmental factors influence the rate of human herpesvirus type 8 infection in a population with high incidence of classic Kaposi sarcoma. *Clin Infect Dis.* 2006;42(7):e66-68. doi:10.1086/500397
40. Pica F, Volpi A. Transmission of human herpesvirus 8: an update. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20(2):152-156. doi:10.1097/QCO.0b013e3280143919

41. Widmer IC, Erb P, Grob H, et al. Human herpesvirus 8 oral shedding in HIV-infected men with and without Kaposi sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42(4):420-425. doi:10.1097/01.qai.0000226790.31463.e6
42. Henke-Gendo C, Schulz TF. Transmission and disease association of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: recent developments. *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17(1):53-57. doi:10.1097/00001432-200402000-00011
43. Bécuwe C, Euvrard S, Bosshard S, et al. Maladie de Kaposi et transplantation d'organes : 22 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2005;132(11, Part 1):839-843. doi:10.1016/S0151-9638(05)79501-6
44. Ertürk Yılmaz T, Akay BN, Okçu Heper A. Dermoscopic findings of Kaposi sarcoma and dermatopathological correlations. *Australas J Dermatol*. 2020;61(1):e46-e53. doi:10.1111/ajd.13150
45. Radu O, Pantanowitz L. Kaposi sarcoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(2):289-294. doi:10.5858/arpa.2012-0101-RS
46. Pesqué L, Delyon J, Lheure C, et al. Yield of FDG PET/CT for Defining the Extent of Disease in Patients with Kaposi Sarcoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(9):2189. doi:10.3390/cancers14092189
47. Pantanowitz L, Duke WH. Lymphoedematous variants of Kaposi's sarcoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(1):118-120. doi:10.1111/j.1468-3083.2007.02284.x

48. Mohanlal RD, Pather S. Kaposi's sarcoma, a South African perspective: Demographic and pathological features. *S Afr Med J*. 2015;105(5):375-378. doi:10.7196/samj.8773
49. Friedman-Kien AE, Saltzman BR. Clinical manifestations of classical, endemic African, and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22(6 Pt 2):1237-1250. doi:10.1016/0190-9622(90)70169-i
50. Ramaswami R, Lurain K, Yarchoan R. Oncologic Treatment of HIV-Associated Kaposi Sarcoma 40 Years on. *J Clin Oncol*. 2022;40(3):294-306. doi:10.1200/JCO.21.02040
51. Grayson W, Pantanowitz L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagnostic Pathology*. 2008;3(1):31. doi:10.1186/1746-1596-3-31
52. Cheuk W, Wong KOY, Wong CSC, Dinkel JE, Ben-Dor D, Chan JKC. Immunostaining for human herpesvirus 8 latent nuclear antigen-1 helps distinguish Kaposi sarcoma from its mimickers. *Am J Clin Pathol*. 2004;121(3):335-342. doi:10.1309/B8TC-0LBV-H8XY-5MFV
53. Hammock L, Reisenauer A, Wang W, Cohen C, Birdsong G, Folpe AL. Latency-associated nuclear antigen expression and human herpesvirus-8 polymerase chain reaction in the evaluation of Kaposi sarcoma and other vascular tumors in HIV-positive patients. *Mod Pathol*. 2005;18(4):463-468. doi:10.1038/modpathol.3800221

54. Compton LA, Murphy GF, Lian CG. Diagnostic Immunohistochemistry in Cutaneous Neoplasia: An Update. *Dermatopathology (Basel)*. 2015;2(1):15-42. doi:10.1159/000377698
55. Pantanowitz L, Otis CN, Dezube BJ. Immunohistochemistry in Kaposi's sarcoma. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(1):68-72. doi:10.1111/j.1365-2230.2009.03707.x
56. Brambilla L, Boneschi V, Taglioni M, Ferrucci S. Staging of classic Kaposi's sarcoma: A useful tool for therapeutic choices. *European journal of dermatology : EJD*. 2002;13:83-86.
57. Kaposi Sarcoma Stages | Staging Kaposi Sarcoma. Accessed June 27, 2023. <https://www.cancer.org/cancer/types/kaposi-sarcoma/detection-diagnosis-staging/staging.html>
58. Tappero JW, Berger TG, Kaplan LD, Volberding PA, Kahn JO. Cryotherapy for cutaneous Kaposi's sarcoma (KS) associated with acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a phase II trial. *J Acquir Immune Defic Syndr (1988)*. 1991;4(9):839-846.
59. Becker G, Bottke D. Radiotherapy in the management of Kaposi's sarcoma. *Onkologie*. 2006;29(7):329-333. doi:10.1159/000093660
60. Gaglioti D, Ficarra G, Nardi P. [Intralesional vinblastine in the treatment of Kaposi's sarcoma. Presentation of a case]. *Minerva Stomatol*. 1989;38(9):955-957.

61. Di Monta G, Caracò C, Simeone E, et al. Electrochemotherapy efficacy evaluation for treatment of locally advanced stage III cutaneous squamous cell carcinoma: a 22-cases retrospective analysis. *J Transl Med.* 2017;15:82. doi:10.1186/s12967-017-1186-8
62. Célestin Scharz NE, Chevret S, Paz C, et al. 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. doi:10.1016/j.jaad.2007.11.005
63. Bodsworth NJ, Bloch M, Bower M, Donnell D, Yocum R, International Panretin Gel KS Study Group. Phase III vehicle-controlled, multi-centered study of topical alitretinoin gel 0.1% in cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(2):77-87. doi:10.2165/00128071-200102020-00004
64. Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS.* 2004;18(12):1737-1740. doi:10.1097/01.aids.0000131385.60974.b9
65. Tulpule A, Groopman J, Saville MW, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer.* 2002;95(1):147-154. doi:10.1002/cncr.10634
66. Tur E, Brenner S. Classic Kaposi's sarcoma: low-dose interferon alfa treatment. *Dermatology.* 1998;197(1):37-42. doi:10.1159/000017973



67. Delyon J, Biard L, Renaud M, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in classic or endemic Kaposi's sarcoma: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(4):491-500. doi:10.1016/S1470-2045(22)00097-3
68. Galanina N, Goodman AM, Cohen PR, Frampton GM, Kurzrock R. Successful Treatment of HIV-Associated Kaposi Sarcoma with Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(10):1129-1135. doi:10.1158/2326-6066.CIR-18-0121
69. Dupin N. Update on oncogenesis and therapy for Kaposi sarcoma. *Curr Opin Oncol.* 2020;32(2):122-128. doi:10.1097/CCO.0000000000000601
70. Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM, et al. Pomalidomide for Symptomatic Kaposi's Sarcoma in People With and Without HIV Infection: A Phase I/II Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(34):4125-4131. doi:10.1200/JCO.2016.69.3812
71. Robey RC, Bower M. Facing up to the ongoing challenge of Kaposi's sarcoma. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(1):31-40. doi:10.1097/QCO.0000000000000122
72. Harris AH, Osborne RH, Streeton CL, McNeil H. Quality of life and Kaposi sarcoma: using preference techniques to value the health gains from treatment. *Support Care Cancer.* 2002;10(6):486-493. doi:10.1007/s00520-002-0363-2
73. Olweny CLM, Borok M, Gudza I, et al. Treatment of AIDS-associated Kaposi's sarcoma in Zimbabwe: results of a randomized quality of life focused clinical trial. *Int J Cancer.* 2005;113(4):632-639. doi:10.1002/ijc.20606

74. Franceschi S, Arniani S, Balzi D, Geddes M. Survival of classic Kaposi's sarcoma and risk of second cancer. *Br J Cancer*. 1996;74(11):1812-1814. doi:10.1038/bjc.1996.635
75. Lodi S, Guiguet M, Costagliola D, Fisher M, de Luca A, Porter K. Kaposi Sarcoma Incidence and Survival Among HIV-Infected Homosexual Men After HIV Seroconversion. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(11):784-792. doi:10.1093/jnci/djq134
76. Rabaté C, Porcher R, Barou B, et al. Prise en charge du sarcome de Kaposi post-transplantation rénale en île de France : analyse rétrospective de 89 patients. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2013;140:S404. doi:10.1016/j.annder.2013.09.093
77. Schwartz LH, Seymour L, Litière S, et al. RECIST 1.1 - Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. *Eur J Cancer*. 2016;62:138-145. doi:10.1016/j.ejca.2016.03.082
78. R: The R Project for Statistical Computing. Accessed June 27, 2023. <https://www.r-project.org/>
79. Manuraj S, Steve M, Heinz K, Alistair R. Negative HHV-8 immunoreactivity in HIV associated Kaposi's sarcoma. *J Cutan Pathol*. 2016;43(7):626-628. doi:10.1111/cup.12701
80. Martí N, Monteagudo C, Pinazo I, Jordá E. Negative herpesvirus-8 immunoreactivity does not exclude a diagnosis of Kaposi sarcoma. *Br J Dermatol*. 2011;164(1):209-211. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.10041.x

