

SARCOM KAPOSI, FORMA CLASICĂ CU LEZIUNI EXTINSE, RAPID PROGRESIV – PREZENTARE DE CAZ

EXTENSIVE, RAPIDLY PROGRESSIVE CLASSIC KAPOSI SARCOMA – CASE REPORT

LILIANA GABRIELA POPA*,**, RALUCA LUȚUC*, DIANA SABINA RADASCHIN*,
IRINA SALEM AHMED***, CĂLIN GIURCĂNEANU*,**

Rezumat

Sarcomul Kaposi (KS) este o afecțiune angio-proliferativă cu etiologie multifactorială. Infecția cu virus herpetic uman tip 8 este necesară, dar nu suficientă pentru dezvoltarea bolii. O serie de factori genetici, sociali, imunologici și endocrini sunt, de asemenea, implicați. Sarcomul Kaposi recunoaște patru forme clinice, și anume forma clasică (sporadică), forma endemică, întâlnită în Africa Sub-Sahariană, forma epidemică, asociată infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și forma iatrogenă, care apare la pacienții aflați în tratament imunosupresiv cronic.

Spre deosebire de KS asociat infecției HIV, pentru forma clasică de KS nu există un sistem de stadializare sau ghid de tratament general acceptat. Nici unul dintre tratamentele sistemice nu este aprobat în mod specific pentru forma clasică de KS și nu au fost desfășurate studii randomizate pentru compararea eficienței diverselor medicamente, prin urmare managementul acestor pacienți reprezintă adesea o provocare pentru clinicieni.

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 61 ani, HIV-negativ, fără istoric de malignitate sau imunosupresie cronică, diagnosticat în clinica noastră cu KS - forma clasică rapid progresiv, cu leziuni cutanate generalizate și afectarea mucoasei orale și discutăm opțiunile terapeutice în astfel de cazuri.

Cuvinte cheie: sarcom Kaposi, infecție cu virusul herpes 8, tratament sistemic.

Summary

Kaposi sarcoma (KS) is an angioproliferative condition of multifactorial etiology. Human herpes virus 8 infection is necessary, but not sufficient for the development of KS. Various genetic, social, immunologic and endocrine factors also play a role. KS encompasses four clinical subtypes: classic (sporadic) KS, endemic KS that occurs in Sub-Saharan Africa, epidemic KS, which develops in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection and iatrogenic KS, associated with the chronic use of immunosuppressive drugs.

Unlike KS arising in HIV-positive patients, there is no generally accepted staging system or treatment guideline for classic KS. No systemic treatment is specifically approved for this form of the disease and randomized trials comparing drug efficacy are lacking, therefore the management of these patients often represents a real challenge for clinicians.

We present the case of a 61 year-old HIV-negative male patient with no personal history of malignancy or immunosuppression diagnosed in our clinic with rapidly progressive classic KS with generalized cutaneous lesions and oral mucosa involvement and discuss the treatment strategies in such cases.

Key words: Kaposi sarcoma, human herpes virus 8 infection, systemic treatment.

Intrat în redacție: 12.10.2018

Acceptat: 6.12.2018

Received: 12.10.2018

Accepted: 6.12.2018

* Secția de Dermatologie, Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București.

Department of Dermatology, „Elias” Emergency University Hospital, Bucharest.

** Departamentul de Dermatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

Department of Dermatology, „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

*** Secția de Anatomie Patologică, Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București.

Department of Pathology, „Elias” Emergency University Hospital, Bucharest.

Introducere

Sarcomul Kaposi (SK) este o afecțiune angio-proliferativă descrisă inițial de Moritz Kaposi în 1872 [1]. Originea exactă a KS este încă incertă, dar rezultatele celor mai multe studii sugerează că boala derivă dintr-o celulă progenitoare mezenchimală pluripotentă. Etiologia sa este multifactorială. Infecția cu virusul herpetic uman (HHV) 8 este necesară, dar nu suficientă pentru dezvoltarea KS [2, 3]. Diverși factori genetici, sociali, imunologici și endocrinologici joacă, de asemenea, un rol important.

KS cuprinde patru subtipuri clinice: KS clasic (sporadic), care afectează în mod obișnuit bărbații de vârstă medie sau avansată din zona mediteraneană sau evrei, KS endemic, întâlnit în Africa sub-sahariană, KS epidemic, asociat sindromului imunodeficienței dobândite (SIDA) și KS iatrogen, asociat cu utilizarea cronică a medicamentelor imunosupresoare, în special la pacienții transplanți.

Forma clasică de KS se manifestă sub formă de macule, papule, plăci sau noduli violacei, roșii sau bruni care afectează de obicei membrele inferioare, dar se pot generaliza. Leziunile cresc în dimensiuni treptat și pot conflua. Ele sunt, în general, asimptomatice, cu excepția celor localizate la nivel plantar, adesea dureroase. Limfedemul se dezvoltă ca urmare a obstrucției vaselor limfatice. Mucoasa orală este frecvent implicată. Afectarea ganglionară sau viscerală (în special gastro-intestinală și pulmonară) pot apărea, de asemenea [4, 5]. Forma clasică de KS are o evoluție indolentă [6]. Cu toate acestea, aproximativ o treime din acești pacienți dezvoltă un al doilea neoplasm, în special hemopatii maligne [5].

Diagnosticul se bazează pe aspectul clinic și pe examenul histopatologic al leziunilor cutanate. În funcție de stadiul bolii, examenul histopatologic relevă diferite grade de angiogeneză, cu formarea de fante vasculare în dermul superficial, prezența unui infiltrat inflamator compus din limfocite, plasmocite, macrofage și proliferare de celule fuziforme [4, 7]. Modificările angioproliferative sunt mai pronunțate în stadiul de pete sau plăci, în timp ce nodulii sunt în principal compuși din fascicule de celule endoteliale fuziforme [8]. Testele imunohistochimice sunt pozitive pentru factorul VIIIa în

Introduction

Kaposi sarcoma (KS) is an angioproliferative condition first described by Moritz Kaposi in 1872 [1]. Uncertainty persists regarding the cell of origin in KS, but the results of most studies suggest it derives from a pluripotent mesenchymal progenitor cell. Its etiology is multifactorial. Human herpes virus (HHV) 8 infection is necessary, but not sufficient for the development of KS [2, 3]. Various genetic, social, immunologic and endocrine factors also play a role.

KS encompasses four clinical subtypes: classic (sporadic) KS that usually affects middle-aged or elderly Mediterranean or Jewish men, endemic KS that occurs in Sub-Saharan Africa, epidemic KS, which develops in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and iatrogenic KS, associated with the use of immunosuppressive drugs, especially in transplant recipients.

Classic KS manifests as violaceous, red or brown macules, papules, plaques or nodules that usually affect the lower limbs, but can be generalized. The lesions gradually enlarge and can coalesce. They are generally asymptomatic, except for those located on the soles, which are often painful. Lymphedema develops as a result of lymphatic vessels obstruction. The oral mucosa is frequently involved. Lymph node or visceral involvement (especially gastrointestinal and pulmonary involvement) can also occur [4, 5]. It has an indolent course, the patients usually dying with, not of KS [6]. However, up to one third of patients develop a second neoplasm, particularly hematologic malignancies [5].

The diagnosis is based on the clinical picture and the histopathologic examination of lesional skin samples. Depending on the stage of the disease, the histopathologic examination reveals various degrees of angiogenesis, with the formation of slit-like vascular spaces in the upper dermis, the presence of an inflammatory infiltrate composed of lymphocytes, plasma cells, and macrophages, and spindle cell proliferation [4, 7]. The angioproliferative pattern is more pronounced in the patch and plaque stages, whereas nodules are mainly composed of fascicles of spindle-shaped endothelial cells [8]. Immunohistochemical studies show positivity for factor VIIIa in the cells lining the vascular spaces and

celulele care tapetează spațiile vasculare și pentru antigenul nuclear asociat latenței (LANA) 1 al HHV 8, CD34 și CD 31 în celulele fuziforme [7, 9].

Spre deosebire de KS asociat infecției HIV, pentru forma clasică de KS nu există un sistem de stadializare general acceptat. Deși au fost concepute mai multe astfel de sisteme, cele mai frecvent utilizate sunt cele propuse de Mitsuyasu și Brambilla et al [10,11].

Mitsuyasu a clasificat KS în 4 stadii:

- Stadiul I: KS nodular localizat, întâlnit la bărbații vârstnici din America de Nord și Europa.
- Stadiul II: KS localizat, invaziv și agresiv.
- Stadiul III: KS cutaneo mucos diseminat, întâlnit la bărbații homosexuali și copiii africani.
- Stadiul IV: Stadiul III cu afectare viscerală [10].

Clasificarea recomandată de Brambilla et al. cuprinde, de asemenea, 4 stadii, după cum urmează:

- Stadiul I (stadiul maculo-nodular): mici macule și noduli limitați la membrele inferioare.
- Stadiul II (stadiul infiltrativ): plăci localizate în special la nivelul membrelor inferioare, uneori asociate cu noduli.
- Stadiul III (stadiul florid): plăci angiomatoase multiple și noduli care implică extremitățile inferioare, adesea ulcerate.
- Stadiul IV (stadiul diseminat): multipli noduli și plăci angiomatoase care se extind dincolo de extremitățile inferioare [11].

Tratamentul pacienților diagnosticați cu forma clasică de KS trebuie individualizat. Radioterapia reprezintă baza tratamentului în majoritatea cazurilor. O serie de terapii locale sunt utilizate în cazul leziunilor inestetice sau în scop paliativ pentru leziuni simptomatice sau avansate local. Date fiind proprietățile sale imunomodulatoare și antivirale directe, interferonul (IFN)-alfa este eficient în KS, însă este aprobat în România doar pentru tratamentul KS asociat infecției HIV. Eficiența medicamentelor antiherpetice, precum foscarnet, ganciclovir și cidofovir la pacienții cu KS nu a fost dovedită. Chimioterapia, atât în monoterapie, cât și în regimuri combinate este în general

for HHV 8 latent antigen, CD34 and CD 31 in spindle cells [7, 9].

Unlike KS arising in human immunodeficiency virus (HIV) positive patients, there is no generally accepted staging system for classic KS. Although multiple such systems have been developed, the most commonly used are those proposed by Mitsuyasu and Brambilla et al. [10,11].

Mitsuyasu classified KS into 4 stages:

- Stage I: localized nodular KS in elderly men in North America and Europe.
- Stage II: localized, invasive, and aggressive KS.
- Stage III: disseminated mucocutaneous KS in African children and men who have sex with men .
- Stage IV: Stage III with visceral involvement [10].

The classification recommended by Brambilla et al also comprises 4 stages, as follows:

- Stage I (the maculonodular stage): small macules and nodules primarily confined to the lower limbs.
- Stage II (the infiltrative stage): plaques mainly involving the lower limbs, sometimes associated with a few nodules.
- Stage III (the florid stage): multiple angiomatous plaques and nodules involving the lower extremities that are often ulcerated.
- Stage IV (the disseminated stage): multiple angiomatous nodules and plaques extending beyond the lower extremities [11].

The management of classic KS should be individualized. Radiation therapy is the mainstay of treatment. A series of local treatments are also employed in case of unaesthetic lesions or as palliation therapy for symptomatic, locally advanced lesions. Given its immunomodulatory and antiviral properties, interferon (IFN)-alpha is also efficient in KS, but it is only approved in Romania for the treatment of HIV-associated KS. The use of antiherpetic drugs, like foscarnet, ganciclovir, and cidofovir in classic KS cases has ensued contradictory results. Chemotherapy, either as monotherapy or combined regimens is

rezervată cazurilor avansate, cu afectare viscerală [4, 12, 13].

Prezentăm cazul unui pacient diagnosticat cu KS – forma clasică rapid progresiv, cu leziuni cutanate generalizate și afectarea mucoasei orale și discutăm strategiile terapeutice disponibile în astfel de cazuri.

Prezentare de caz

Relatăm cazul unui pacient de sex masculin în vârstă de 61 de ani, care s-a prezentat în clinica noastră pentru o erupție generalizată alcătuită din papule și plăci violacee indurate, elevate, de forme neregulate și dimensiuni cuprinse între 3 mm și 10 cm și noduli violacei de dimensiuni variate (fig. 1). Leziunile prezentau tendință la confluaire în plăci mari, infiltrate. Pacientul prezenta, de asemenea, plăci violacee, indurate, discret elevate, cu diametrul de aproximativ 1,5 cm la nivelul mucoasei palatului dur și moale. Atât leziunile cutanate, cât și cele mucoase erau asimptomatice, cu excepția plăcilor și nodulilor plantari, care erau dureroase. Leziunile cutanate erau însoțite de edeme moderate ale membrelor inferioare. Anamnezic, leziunile debutaseră cu 18 luni în urmă, și se extinseseră rapid. Restul examenului fizic nu a relevat modificări patologice.

Pacientul nu prezenta istoric personal de neoplazii sau imunosupresie cronică, dar suferea de hipertensiune arterială, dislipidemie și hiperuricemie și se afla în tratament antihipertensiv și hipolipemiant.

A fost efectuată o biopsie cutanată, suspiciunea clinică de KS fiind confirmată de examenul histopatologic, care a arătat prezența de celule alungite/fuziforme, depozite frecvente de hemosiderină și vascularizație crescută în dermul superficial, cu vase de dimensiuni mici (aspect de purpură) (fig. 2). Studiile imunohistochimice au relevat pozitivitatea HHV8, CD34 și CD31 în celulele fuziforme și a factorului VIIIa la nivelul celulelor care tapetează spațiile vasculare.

Rezultatele testelor de laborator au fost în limite normale. De asemenea, screening-ul pentru infecția HIV a fost negativ. Tomografia computerizată toraco-abdomino-pelvină nu a evidențiat afectare ganglionară sau viscerală.

usually reserved for advanced cases, with visceral involvement [4, 12, 13].

We present a case of rapidly progressive classic KS with generalized cutaneous lesions and oral mucosa involvement and discuss the treatment strategies in such cases.

Case report

A 61 year old male patient was referred to our clinic for the presence of widespread violaceous, elevated, indurated, irregularly shaped papules, plaques, and nodules of varying sizes, ranging from 3 mm to more than 10 cm. The lesions had a tendency to coalesce into large, infiltrated plaques (fig. 1). The patient also presented violaceous, indurated, slightly elevated plaques of approximately 1.5 cm in diameter on the hard and soft palate. Both the cutaneous and the mucous lesions were asymptomatic, except for the plantar plaques and nodules, which were painful. The skin lesions were accompanied by moderate lower limb edema. The lesions first appeared 18 months previously on the soles and rapidly extended and generalized. The rest of the physical examination did not reveal pathologic findings.

The patient had no personal history of malignancy or immunosuppression, but suffered from arterial hypertension, dyslipidemia, hyperuricemia and was receiving chronic treatment with antihypertensive and hypolipemiant drugs.

A skin biopsy was performed and the histopathologic examination confirmed the clinical suspicion of KS, showing elongated/fusiform cells, frequent hemosiderin deposits and increased vascularization in the superficial dermis with small sized vessels (a purpura-like aspect) (fig. 2). Immunohistochemical studies showed positivity for HHV 8 latency-associated nuclear antigen (LANA) 1, CD34 and CD31 in spindle cells and for factor VIIIa in the cells lining the vascular spaces.

Laboratory tests results were within normal limits. Screening for HIV infection was also negative. Cerebral, thoracic, abdominal and pelvic CT scan did not reveal lymph node or visceral involvement.



Fig. 1. Papule și plăci violacee elevate, indurate, de forme neregulate și noduli violacei de dimensiuni variate
Fig. 1. Widespread violaceous, elevated, indurated, irregularly shaped papules, plaques, and nodules of varying sizes

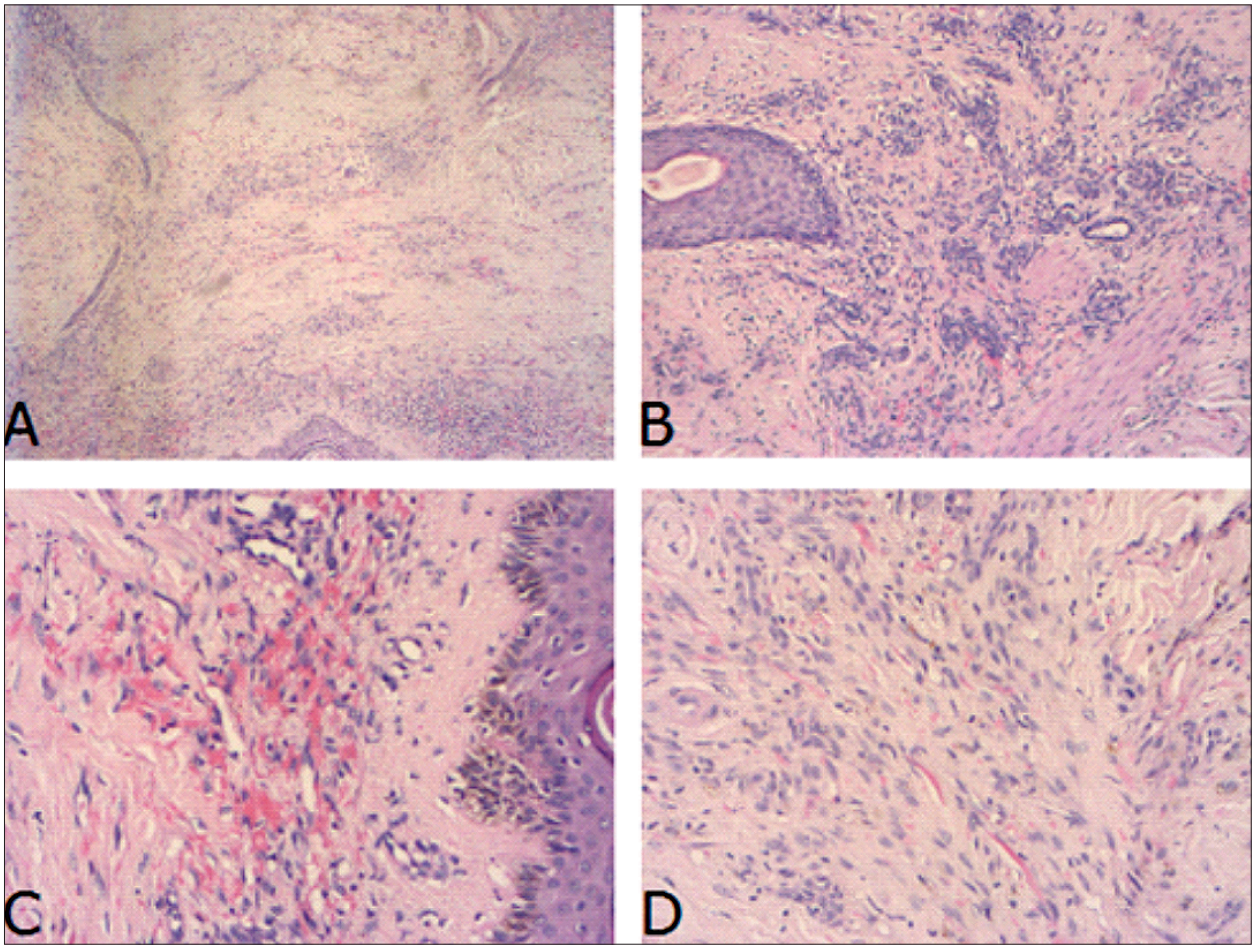


Fig. 2. Colorație Hematoxilină - eozină (A) magnificare x 40, (B) magnificare x 100, (C,D) magnificare x 200 ce arată prezența de celule fusiforme caracteristice, vascularizație crescută și globule intracelulare de hialin

Fig. 2. Haematoxylin & eosin stain (A) magnification x 40, (B) magnification x 100, (C,D) magnification x 200 showing elongated/fusiform cells, increased vascularization in the superficial dermis with small sized vessels and intracellular hyaline globules

Pacientul a fost îndrumat către serviciul de oncologie și radioterapie. A fost inițiată radioterapia, care a vizat leziunile plantare, acestea fiind intens simptomatice. Ameliorarea clinică a fost, însă, minimă.

Discuții

Nu există tratamente curative pentru KS, dar poate fi obținut controlul bolii pentru perioade lungi de timp. Un număr limitat de tratamente sunt aprobate pentru forma clasică de KS. Mai mult decât atât, în prezent nu există un consens în

The patient was referred to an oncologist and radiotherapist. Radiotherapy was initiated, targeting the skin lesions located on the soles. The clinical improvement was, however, minimal.

Discussions

There is no curative treatment for KS, but disease control can be achieved and maintained for long periods of time. The therapeutic options approved for classic KS are limited. Moreover, there is currently no consensus regarding the indications of systemic therapy in classic KS.

ceea ce privește indicațiile terapiei sistemice în KS clasic.

Radioterapia reprezintă tratamentul de elecție în majoritatea cazurilor de KS clasic. Electronoterapia este foarte eficientă pentru leziunile superficiale, în timp ce radioterapia standard este indicată pentru leziuni cutanate mai profunde de KS [12]. Radiațiile fotonice cu voltaj scăzut (100 kV) și brahiterapia HDR (doză ridicată de radiații) au fost, de asemenea, utilizate cu succes [14, 15]. Din nefericire, noi leziuni cutanate continuă să apară adesea în zonele neiradiate, prin urmare mulți experți recomandă iradierea unor câmpuri extinse, ceea ce asigură rezultate superioare [4]. În cazul pacienților cu leziuni cutanate generalizate, beneficiile radio-terapiei sunt, însă, limitate.

Pentru leziunile cutanate dureroase, sângere-rânde sau inestetice sau în cazurile manifestate prin câteva leziuni nodulare tratamentele paliative locale cum ar fi crioterapia, terapia cu laser, electrocauterizarea, excizia chirurgicală, terapia fotodinamică, retinoizii topici, imiquimod 5% topic și injectarea intralezională a alcaloizilor vinca sau bleomicina sunt indicate [4, 12, 13]. Aceste tratamente nu influențează progresia KS și sunt asociate cu risc ridicat de recurență locală. Conțința elastică este utilă în reducerea edemului membrelor inferioare [16].

IFN-alpha s-a dovedit a fi eficient în forma clasică de KS, atât în doze mari, cât și în doze mici datorită efectelor sale antiproliferative, anti-angiogenice, imunomodulatoare și antivirale directe [17, 18]. Cu toate acestea, administrarea IFN-alpha este aprobată în România doar pentru tratamentul KS asociat SIDA, iar pacientul nostru nu a putut beneficia de acest tratament. Utilizarea off-label a altor medicamente imunomodulatoare și antiangiogenice, cum ar fi thalidomida și pomalidomida, a fost raportată ca eficientă în KS clasic [19,20].

Deși nici un medicament citotoxic nu este aprobat în mod specific pentru KS clasic, diverși agenți chimioterapeutici aprobați pentru tratamentul KS asociat SIDA sau al altor neoplazii, cum ar fi vinblastina, vincristina, doxorubicina lipozomală pegilată, daunorubicina lipozomică, etopozida, taxanii și gemcitabina ca monoterapie sau terapie combinată (doxorubicină, bleomicina și vincristina) au fost, de asemenea, utilizați în KS

Radiation therapy is the treatment of choice in most cases of classic KS. Electron beam radiation therapy is highly efficient for superficial lesions, whereas standard radiotherapy is indicated for deeper cutaneous lesions [12]. Low-voltage (100 kV) photon radiation, high-dose-rate brachytherapy have also been employed with good results [14, 15]. Unfortunately, new lesions often form in nonirradiated areas, therefore many experts recommend extended-field radiotherapy, which ensures a better outcome [4]. In patients such as ours with generalized skin lesions, the benefits of radiation therapy are limited.

For bleeding, painful or unaesthetic cutaneous lesions, or in cases with few nodular lesions local palliative treatments, such as cryotherapy, laser therapy, electrocauterization, surgical excision, photodynamic therapy, topical retinoids, topical 5% cream and intralesional injection of vinca alkaloids or bleomycin are indicated [4, 12, 13]. These treatments do not influence the progression of KS and are associated with high local recurrence rates. Compression bandages or stockings are useful in reducing associated lower limb edema [16].

IFN-alpha has proven efficient in classic KS, both in high and low doses due to its antiproliferative, anti-angiogenic, immunomodulatory and direct antiviral effects [17,18]. However, it is only approved in AIDS-associated KS and our patient could not benefit from it. Off-label use of other immunomodulatory and anti-angiogenic drugs like thalidomide and pomalidomide have been reported as efficient in classic KS [19, 20].

Even though no cytotoxic drug is specifically approved for classic KS, various chemotherapeutic agents approved for AIDS-associated KS or other neoplasms, like vinblastine, vincristine, pegylated liposomal doxorubicin, liposomal daunorubicin, etoposide, taxanes and gemcitabine as monotherapy or combination therapy (doxorubicin, bleomycine and vincristine) have also been used in classic KS [4,13]. Their efficacy has not been compared in randomized clinical trials [4]. There is no consensus as to the optimal dose regimen and duration of treatment. Regression of signs and symptoms is generally rapidly obtained [4, 12]. Nevertheless, given the significant toxicity of prolonged courses of such

clasic [4, 13]. Eficiența acestora nu a fost comparată în studiile clinice randomizate. Nu există un consens în ceea ce privește doza și durata de tratament optime. Regresia semnelor și simptomelor este în general obținută rapid [4, 12]. Cu toate acestea, având în vedere toxicitatea semnificativă asociată curelor prelungite de tratament, riscul reactivării HHV 8, riscul de infecții oportuniste și predispoziția acestor pacienți la dezvoltarea de alte neoplazii, chimioterapia este rezervată cazurilor avansate de KS cu afectare viscerală sau pentru boala mucocutanată extinsă, rapid progresivă [4].

HHV 8 joacă un rol central în etiopatogenia KS, dar studiile care au evaluat eficiența agenților antiherpetici precum foscarnet, ganciclovir și cidofovir în tratamentul KS au raportat rezultate contradictorii [4].

Cercetările pentru identificare de noi modalități terapeutice continuă. Diverse medicamente anti-angiogenice au arătat rezultate încurajatoare. Acestea includ inhibitorii factorului de creștere al endotelial vascular (VEGF), bevacizumab și sorafenib [4]. Recent, au fost raportate o serie de cazuri de KS clasic tratate cu succes cu sirolimus [21, 22], imatinib [23] sau nivolumab/pembrolizumab [24].

Concluzii

Particularitatea cazului prezentat constă în progresia rapidă și extensia leziunilor cutanate și de mucoasă orală la un pacient HIV-negativ, fără antecedente personale de malignitate sau imunosupresie cronică. Absența ghidurilor de tratament bazate pe dovezi, paucitatea strategiilor terapeutice aprobate pentru KS clasic și toxicitatea semnificativă asociată cu tratamentele sistemice fac ca gestionarea acestor cazuri să reprezinte adesea o adevărată provocare pentru clinicieni.

Bibliografie/Bibliography

1. Kaposi M. Idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin. [English translation from Archiv Für Dermatologie Und Syphilis 1872; 4:265-273]. *CA Cancer J Clin* 1982; 32 (6): 342-347.
2. Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR, et al. Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1996; 335 (4): 233-241.
3. Gao SJ, Kingsley L, Li M, et al. KSHV antibodies among Americans, Italians and Ugandans with and without Kaposi's sarcoma. *Nat Med* 1996; 2 (8): 925-928.

treatments, the risk of HHV 8 reactivation, the risk of opportunistic infections, and the predisposition of these patients to the development of other neoplasms, chemotherapy is reserved for advanced cases of KS, characterized by visceral involvement or for rapidly progressive mucocutaneous disease [4].

HHV 8 plays a central role in the etiopathogenesis of KS, but the studies assessing the efficacy of antiherpetic agents like foscarnet, ganciclovir, and cidofovir in the treatment of KS have yielded contradictory results [4].

The search for new treatment modalities continues. Several anti-angiogenic drugs have shown encouraging results. These include vascular endothelial growth factor (VEGF)-inhibitors bevacizumab and sorafenib. [4] Case reports of successful treatment of classic KS patients with mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor, sirolimus [21,22], imatinib mesylate [23], or immune checkpoint blockade with nivolumab or pembrolizumab [24] have recently been published.

Conclusions

The particularity of the case presented herein is the rapid progression of KS and the extent of skin and oral mucosa lesions in a middle aged, HIV-negative patient with no prior history of malignancy or chronic immunosuppression. The lack of evidence based treatment guidelines, the paucity of therapeutic strategies approved for classic KS and the significant toxicity associated with systemic treatments make the management of such patients a real challenge for clinicians.

4. Rose L. Kaposi Sarcoma. [Internet]. 2018. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/279734-overview>. [Accessed: 2018-12-03]
5. Escalon MP and Hagemester FB. AIDS-Related Malignancies. In: Kantarjian HM, Wolff Ra, and Koller CA. MD Anderson Manual of Medical Oncology. McGraw-Hill; 2006. 903-910.
6. Zurrida S, Bartoli C, Nolé F, et al. Classic Kaposi's sarcoma: a review of 90 cases. *J Dermatol* 1992;19(9):548-552.
7. Krown SE, Singh JC. Classic Kaposi sarcoma: Epidemiology, risk factors, pathology, and molecular pathogenesis. [Internet]. 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/classic-kaposi-sarcoma-epidemiology-risk-factors-pathology-and-molecular-pathogenesis>. [Accessed: 2018-12-03]
8. Grayson W, Pantanowitz L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagn Pathol* 2008; 3:31.
9. Hbid O, Belloul L, Fajali N, et al. Kaposi's sarcoma in Morocco: a pathological study with immunostaining for human herpesvirus-8 LNA-1. *Pathology* 2005; 37 (4): 288-295.
10. Mitsuyasu RT. Clinical variants and staging of Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol* 1987; 14 (2 Suppl 3): 13-8.
11. Brambilla L, Boneschi V, Taglioni M, et al. Staging of classic Kaposi's sarcoma: a useful tool for therapeutic choices. *Eur J Dermatol* 2003; 13 (1): 83-86.
12. Schwartz R. Kaposi Sarcoma Treatment Protocols. [Internet].2018. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2006845-overview> [Accessed: 2018-12-03]
13. Krown SE, Singh JC. Classic Kaposi sarcoma: Clinical features, staging, diagnosis, and treatment. [Internet]. 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/classic-kaposi-sarcoma-clinical-features-staging-diagnosis-and-treatment>. [Accessed: 2018-12-03]
14. Hamilton CR, Cummings BJ, Harwood AR. Radiotherapy of Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12 (11): 1931-1935.
15. Ruiz MÁG, Rivero JQ, García JLM, et al. High-dose-rate brachytherapy in the treatment of skin Kaposi sarcoma. *J Contemp Brachytherapy* 2017; 9 (6): 561-565.
16. Brambilla L, Tourlaki A, Ferrucci S, et al. Treatment of classic Kaposi's sarcoma-associated lymphedema with elastic stockings. *J Dermatol* 2006; 33 (7): 451-456.
17. Krown SE. AIDS-associated Kaposi's sarcoma: is there still a role for interferon alfa? *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18 (5-6): 395-402.
18. Costa da Cunha CS, Lebbe C, Rybojad M, et al. Long-term follow-up of non-HIV Kaposi's sarcoma treated with low-dose recombinant interferon alfa-2b. *Arch Dermatol* 1996; 132 (3): 285-290.
19. Ben M'barek L, Fardet L, Mebazaa A, et al. A retrospective analysis of thalidomide therapy in non-HIV-related Kaposi's sarcoma. *Dermatology* 2007; 215 (3): 202-205.
20. 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.
21. Merimsky O, Jiveiliouk I, Sagi-Eisenberg R. Targeting mTOR in HIV-Negative Classic Kaposi's Sarcoma. *Sarcoma* 2008; 2008: 825093.
22. Guenova E, Metzler G, Hoetzenecker W, et al. Classic Mediterranean Kaposi's sarcoma regression with sirolimus treatment. *Arch Dermatol* 2008; 144 (5): 692-693.
23. Koon HB, Bubley GJ, Pantanowitz L, et al. Imatinib-induced regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23 (5): 982-989.
24. Galanina N, Goodman AM, Cohen PR, et al. Successful Treatment of HIV-Associated Kaposi Sarcoma with Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Immunol Res* 2018; 6 (10): 1129-1135.

Conflict de interes
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Liliana Gabriela Popa
Secția de Dermatologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias,
Bd. Mărăști Nr. 17, București, România
E-mail: lilidiaconu@yahoo.com

Corresponding address: Liliana Gabriela Popa
Department of Dermatology, Elias Emergency University Hospital,
No. 17 Mărăști Blvd, Bucharest, Romania
E-mail: lilidiaconu@yahoo.com

