

ABORDAGEM TERAPÊUTICA DO SARCOMA DE KAPOSÍ – A IMPORTÂNCIA DA MULTIDISCIPLINARIDADE

André Mansinho, MD¹, Daniela Macedo, MD¹, Beatriz Nunes, MD², Isabel Fernandes, MD¹, Marília Jorge, MD², João Borges-Costa, PhD^{3,4}

¹Serviço de Oncologia Médica do Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

²Serviço de Radioterapia do Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

³Clínica Universitária de Dermatologia de Lisboa e Unidade de Investigação em Dermatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

⁴Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Lisboa, Portugal

RESUMO – O sarcoma de Kaposi é um tumor raro, afectando sobretudo pele e mucosas, podendo atingir gânglios linfáticos e órgãos viscerais, com uma grande variabilidade epidemiológica e clínica. Existem quatro variantes (clássico, endémico, associado à imunossupressão ou transplante e associado à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana), com diferenças na população, localização e taxa de progressão, bem como implicações terapêuticas importantes, podendo optar-se entre estratégias de intervenção a nível local, cirurgia citoreductora, radioterapia, terapêutica sistémica ou manipulações terapêuticas relativas à causa subjacente, no que diz respeito às formas ligadas ao HIV e à imunossupressão ou transplante. Foi feita uma pesquisa bibliográfica utilizando a base de dados PubMed, de modo a encontrar os trabalhos publicados desde 1990, disponíveis em Inglês, com recurso a conjuntos de palavras-chave pré-definidas, bem como trabalhos manualmente identificados com informação relevante relativa à terapêutica do Sarcoma de Kaposi. Neste artigo, destaca-se a importância da abordagem multidisciplinar da doença, bem como o actual estado da arte nas terapêuticas existentes, sistematizando e estratificando as opções disponíveis na prática clínica.

PALAVRAS-CHAVE – Antirretrovirais; Sarcoma de Kaposi, tratamento.

MANAGEMENT AND TREATMENT OF KAPOSÍ'S SARCOMA – THE IMPORTANCE OF THE MULTIDISCIPLINARY

ABSTRACT – Kaposi's sarcoma is a rare tumor, mainly affecting skin and mucosa, in some cases the lymph nodes and visceral organs, with great epidemiological and clinical variability. There are four types of tumor (classic, endemic, immunosuppression related and associated with HIV), with differences in population, site and progression rate. Different therapeutic options exist between local intervention strategies, cytoreductive surgery, radiotherapy, systemic therapy or therapeutic manipulations regarding the underlying cause, in the forms of disease associated to HIV or to immunosuppressive therapy. The authors used the PubMed database to identify articles published since 1990, in English language, using a predefined set of words, as well as manually identified content of interest, related to Kaposi's sarcoma treatment. In this article, we highlight the importance of the multidisciplinary approach to the disease, as well as the current state of the art existing therapies, organizing and stratifying the available options in the clinical practice setting.

KEY-WORDS – Anti-retroviral agents; Sarcoma, Kaposi/therapy.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received - Fevereiro/February 2015; Aceite/Accepted – Abril/April 2015

Artigo de Revisão

Correspondência:

Prof. Dr. João Borges da Costa
 Serviço de Dermatologia
 Hospital de Santa Maria
 Avenida Prof. Egas Moniz
 1649-035 Lisboa, Portugal

MÉTODOS

Foi feita uma pesquisa bibliográfica utilizando a base de dados *PubMed*, de modo a encontrar os trabalhos publicados desde 1990, disponíveis em Inglês, com recurso a conjuntos de palavras-chave pré-definidas, bem como trabalhos manualmente identificados com informação relevante relativa à terapêutica do Sarcoma de Kaposi.

INTRODUÇÃO

O sarcoma de Kaposi (SK) é um tumor linfoangioproliferativo raro, multifocal, descrito em 1872 por Moritz Kaposi. Histologicamente caracteriza-se pela proliferação de células fusiformes derivadas do endotélio, pela presença de permeabilidade vascular e pela presença de infiltrado inflamatório.¹ Esta doença afeta sobretudo a pele e mucosas, podendo atingir igualmente gânglios linfáticos e órgãos viscerais. Apesar de histologicamente se tratar de uma única entidade, o SK apresenta uma grande variabilidade epidemiológica e clínica. Vários investigadores identificaram quatro subtipos (clássico, endêmico, associado à imunossupressão ou transplante e associado à infeção pelo vírus da imunodeficiência humana) que apresentam diferenças em termos de

população afetada, localização e taxa de progressão.¹ De acordo com um estudo epidemiológico realizado por *Tiago Esteves e col.*, que incluía 70 doentes com SK, existia um claro predomínio de doentes do sexo masculino, com uma idade média à apresentação de 56 anos, sendo a amostra constituída por 49% de doentes com a variante epidémica, 43% com a variante clássica e 4% com a variante iatrogénica, incluindo também três doentes que não foram classificados.² À luz das descobertas recentes da patogénese viral do SK, estas variantes são manifestações diferentes do mesmo processo patológico.³ Os doentes com SK no geral são assintomáticos e os sintomas e sinais são por vezes inespecíficos em fases precoces. Normalmente surgem lesões cutâneas na forma de máculas/pápulas, avermelhadas/rosadas ou acastanhadas, com ou sem linfedema associado. Podem surgir sintomas como tosse seca e toracalgia assim como alterações gastrointestinais se as lesões envolverem órgãos viscerais.³ Testes que examinem a pele, pulmão e tubo digestivo são essenciais para detetar e diagnosticar o SK. Assim, uma boa anamnese e exame físico são cruciais.⁴ Apesar de o diagnóstico presuntivo poder ser feito na maioria dos casos atendendo à história clínica e aparência das lesões, a hipótese deve ser confirmada por biópsia das lesões, sendo de extrema importância sobretudo nas lesões atípicas que estão associadas a sintomas sistémicos. Exames adicionais

Tabela 1 - Sistema de estadiamento TIS de acordo com AIDS Clinical Trials Group (ACTG) Oncology Committee.

TIS	BAIXO RISCO (0) (qualquer um dos seguintes)	ALTO RISCO (1) (qualquer um dos seguintes)
Tumor (T)	Localizado na pele e/ou gânglios e/ou doença mínima na mucosa oral	Tumor associado a edema ou ulceração Doença oral extensa Doença gastrointestinal Doença visceral
Sistema Imunitário (I)	Células T CD4 >200/mm ³	Células T CD4 <200/mm ³
Doença sistémica (S)	Sem doença sistémica; Sem sintomas B (febre, sudorese nocturna, perda de peso, diarreia há mais de 2 semanas); Índice de Karnofsky >70%	Com doença sistémica; Um ou mais sintomas B presentes; Índice de Karnofsky <70%; Outra doença relacionada com HIV/SIDA (doença neurológica e/ou linfoma)

Artigo de Revisão

são necessários em doentes com sintomas sistêmicos de forma a avaliar o envolvimento visceral da doença, que são orientados de acordo com a sintomatologia e grau de suspeita (exemplo: exames laboratoriais com doseamento de linfócitos CD4 (Tabela 1), telerradiografia do tórax, métodos endoscópicos, tomografia computadorizada, tomografia por emissão de positrões).^{1,4} Não existe nenhum sistema de estadiamento oficial, consensualmente aceite, relativamente às formas clássicas do SK, para além de trabalhos baseados em experiências de centros isolados. O sistema de estadiamento TNM para sarcomas, da autoria da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) exclui objectivamente o SK.

TRATAMENTO DO SARCOMA DE KAPOSI CLÁSSICO/ENDÉMICO

No que diz respeito à terapêutica da forma clássica e endémica do sarcoma de Kaposi, dada a ausência de tratamentos eficazes na erradicação da infeção por HHV-8, não é possível alcançar a cura, já que esta doença irá recidivar localmente ou à distância por ser mantido ativo o seu mecanismo etiopatogénico. Contudo, foram desenvolvidas múltiplas estratégias para a abordagem desta doença, tendo como objetivo a palição de sintomas, diminuindo o tamanho das lesões cutâneas ou viscerais, atrasando ou prevenindo a progressão da doença.

Uma análise retrospectiva de 123 doentes⁵ foi efetuada com o objetivo de tentar definir qual a melhor abordagem para estes doentes. De 39 doentes, nos quais se tinha optado por uma conduta expectante, 15 (38%) encontravam-se livres de progressão desde 1 a 83 meses, sendo a mediana de 4 meses, com 34% dos doentes livres de progressão aos dois anos. Foram submetidos 58 doentes a excisão cirúrgica das lesões como a abordagem primária, sendo que 29 (56%) destes doentes ficaram livres de recorrência de 1 a 162 meses, com uma mediana de 15 meses. A radioterapia obteve uma resposta objetiva em 74 casos (85%), com 50 respostas completas (58%) e alívio sintomático em 95% dos doentes. Dos doentes submetidos a quimioterapia sistémica com vimblastina (27), verificou-se uma resposta objetiva em 73% dos doentes, com 22% de respostas completas. Neste estudo a imunossupressão foi o único fator independente preditivo de progressão.

A conduta expectante pode ser uma abordagem adequada para indivíduos em estadios precoces da doença, imunocompetentes e assintomáticos. Abordando as restantes estratégias individualmente, poderemos

estratificá-las em dois grupos distintos, a terapêutica local e a terapêutica sistémica.

TERAPÊUTICA LOCALIZADA

Na terapêutica local podemos incluir a criocirurgia ou terapêutica com laser, a terapêutica com agentes imunomoduladores aplicados topicamente ou a quimioterapia intralesional, bem como a cirurgia e a radioterapia.

Relativamente à criocirurgia ou tratamento com laser, embora possa ser efetivo para pequenas lesões o efeito é sobretudo cosmético e não existem estudos que forneçam informação relativa ao impacto desta estratégia na sobrevivência.⁶ No entanto, a informação disponível é proveniente de casos isolados em que estas abordagens foram usadas com sucesso.

Os agentes imunomoduladores (Imiquimod) aplicados topicamente foram estudados num ensaio clínico prospetivo,⁷ em 17 doentes com sarcoma de Kaposi clássico, sendo a resposta analisada às 36 semanas, com resposta objetiva (completa ou parcial) em 47% dos doentes, verificando-se uma associação inversa entre o tamanho da lesão e a resposta, não havendo contudo informação relativa à sustentabilidade da resposta.

A terapêutica intralesional com vincristina provou ser eficaz no tratamento de pequenas lesões em estadios precoces,⁸ sendo recomendada como primeira linha em estadios mais avançados. Num estudo prospetivo com 151 doentes em estadio IB, às 12 semanas, verificou-se uma resposta completa em 76,1% dos doentes, resposta parcial em 18,5%, diminuição das dimensões em 4%, estabilização em um doente (0,7%) e progressão em apenas um doente (0,7%), atingindo uma taxa de resposta de 98,7%. A terapêutica é geralmente bem tolerada, tendo sido descritos eritema e prurido em 13,9% dos doentes. A injeção intralesional de interferão alfa, em monoterapia ou em combinação com interleucina 2,⁹ mostrou também alguma eficácia, contudo com taxas de resposta menores e com uma frequência de administração mais elevada (4 vezes por semana, durante 4 semanas).

Os doentes com lesões únicas ressecáveis poderão ser submetidos a excisão cirúrgica das mesmas, sendo contudo frequente o aparecimento de novas lesões noutras locais. Em indivíduos com doença localmente avançada ou irressecável a radioterapia poderá ser a melhor opção.

Dada a conhecida radiosensibilidade das lesões do

Artigo de Revisão

Sarcoma de Kaposi (SK), a radioterapia apresenta um importante papel no tratamento das diferentes variantes desta entidade clínica, com taxas de resposta parcial e completa superiores a 90% e 70%, respetivamente.¹⁰⁻¹² A terapêutica com radiação ionizante é, frequentemente, utilizada com intuito paliativo no SK epidémico, de forma a controlar sintomas como dor, hemorragia e edema, ou mesmo com intuito potencialmente curativo no SK não epidémico, em doença solitária ou disseminada.^{11,12,14} Num elevado número de casos, é uma arma terapêutica reservada para a fase avançada da doença, em que já outras abordagens foram realizadas, fator que limita não só a resposta ao tratamento como o próprio follow-up das diferentes revisões que encontramos na literatura.¹⁰

Os campos de tratamento utilizados apresentam, habitualmente, pequenas dimensões, incluindo a lesão e uma margem limitada, com feixes de eletrões de baixas energias ou fótons, de acordo com a espessura da área a tratar.¹⁰

O esquema de dose/fração mais usado varia entre 8 Gy/1 fração e 30 Gy/10 frações, dada a necessária adequação ao *Performance Status* do doente e ao prognóstico no momento da irradiação, reservando os esquemas com menor número de frações para doentes com pior *Performance Status* ou pior prognóstico.¹⁵ De acordo com *Stelzer et al*, revisão em que foram analisados esquemas de dose desde 8 Gy/1 fração até 40 Gy/20 frações, a dose de prescrição associa-se positivamente à taxa de resposta, sendo a toxicidade um fator limitante da escalada de dose.¹⁶

Alguns dos efeitos adversos expectáveis, na sua maioria passageiros, são: radiodermite, hiperpigmentação, mucosite, hipossalivação, disgenesia e fibrose, sintomatologia esta dependente do local irradiado.^{13,16-17} Apesar da relativa sensibilidade do SK à radiação, a morbilidade esperada pode ser severa, nomeadamente nos doentes com SIDA em fase avançada e/ou quando as lesões a tratar afetam locais como a orofaringe ou as vísceras.¹⁵

TERAPÊUTICA SISTÉMICA

Quando existe doença multifocal sintomática ou de alto volume não passível de tratamento com radioterapia, com envolvimento visceral sintomático ou rapidamente progressiva, a quimioterapia sistémica poderá estar indicada. Os fármacos usados mais frequentemente são a doxorrubicina lipossómica peguilada, os alcaloides da vinca (vincristina, vimblastina, vinorelbina), o

etoposido, o paclitaxel, a bleomicina ou a gemcitabina.

Foi feita uma meta-análise de estudos efetuados de 1980 a 2010,¹⁸ tendo sido incluídos aqueles com mais de cinco doentes com sarcoma de Kaposi clássico histologicamente confirmado e avaliado como objetivo primário a diminuição do tamanho ou número de lesões. A percentagem de doentes com uma diminuição superior a 50% nas lesões foi de 71% a 100% para a doxorrubicina lipossómica peguilada, 58% a 90% para os alcaloides da vinca, 74% a 76% para o etoposido, 93% a 100% para os taxanos, 100% para a gemcitabina e 97% para a combinação de vimblastina com bleomicina, 71% a 100% para o interferão alfa, 43% para a talidomida e 12% para o indinavir. Contudo os estudos avaliados eram de fraca qualidade e pouco homogêneos entre eles, não existindo portanto evidência que mostre a superioridade de determinado fármaco sobre outro, nem a duração ótima da terapêutica. De acordo com a experiência de cada centro, os doentes são normalmente tratados até se obter uma resposta máxima, podendo ser então feita uma tentativa de suspensão de terapêutica para minimizar a toxicidade, com reinício da mesma quando se verificar progressão (com o mesmo esquema ou com um esquema diferente).

Apesar disto, o único fármaco com um estudo multicêntrico envolvendo 55 doentes com sarcoma de Kaposi clássico, é a doxorrubicina lipossómica peguilada.¹⁹ Foram objetivadas respostas completas e reduções de volume superiores a 50% em 16 (29%) e 23 (42%) dos doentes, respetivamente, com uma taxa de resposta de 71%. Verificou-se um tempo mediano até à resposta de 4 meses (1,4-7 meses), com uma duração mediana de resposta de 25 meses (1-55 meses). Houve uma correlação estatisticamente significativa entre a resposta e o estadio da doença, com 54% das respostas completas observadas para os estadios II, com apenas 15% no estadio III e nenhum no estadio IV ($P < 0,05$). Remissão da dor ou linfedema foram objetivados em 40% e 53% dos doentes, com resolução de hemorragia, limitação funcional, ulceração em 43%, 78% e 63% dos doentes, respetivamente. Os efeitos acessórios das formulações lipossómicas são na sua maioria bem tolerados, sendo menos frequente, verificar-se alopecia ou neuropatia, como nas formas convencionais. Uma das preocupações principais com a utilização destes agentes, prende-se com a sua cardiotoxicidade, significativamente reduzida com as formulações lipossómicas, permitindo maiores doses cumulativas e assim mais tempo sob terapêutica.²⁰⁻²¹

Pode ser uma estratégia viável iniciar terapêutica com doxorrubicina lipossómica peguilada em

Artigo de Revisão

primeira linha e após progressão considerar terapêutica com outro agente, individualizando a terapêutica consoante o doente em questão. Para doença rapidamente progressiva e sintomática, em doentes jovens e com bom estado geral, a terapêutica com taxanos, vimblastina+bleomicina ou gemcitabina poderá ser uma opção, enquanto nos doentes com pior estado geral, mais idosos ou com doença menos agressiva, o etoposido ou os alcaloides da vinca em monoterapia poderão ser uma alternativa terapêutica com menor toxicidade.²²⁻²⁷

Para os doentes refratários à quimioterapia sistémica, a terapêutica sistémica com imunomoduladores (interferão-alfa ou talidomida) poderá ser uma opção, existindo contudo evidência escassa na sua utilização nos doentes com sarcoma de Kaposi clássico.²⁸⁻²⁹

Existem dois subgrupos de doentes particulares, pelo facto do factor responsável pela etiopatogenia da doença ser potencialmente corrigível ou manejável, tratando-se das formas associadas à imunossupressão ou transplantação e associadas ao VIH.

TRATAMENTO EM DOENTES COM VIH

É inequívoco que os doentes com infecção por VIH devem ser submetidos a terapêutica anti-retroviral (TARV), a necessidade de terapêutica adicional e a escolha entre as várias opções disponíveis, vão depender da extensão e agressividade da doença, bem com o estado imunológico do doente, carga viral e *performance status*.³⁰ A terapêutica localizada, como já referido, pode ser utilizada para paliar sintomas ou para efeitos cosméticos, enquanto a terapêutica sistémica é utilizada para doença extensa, contudo com a ressalva que se trata já de um doente francamente imunocomprometido. Existe também a possibilidade de realizar radioterapia para tratar doença sintomática, extensa o suficiente para não ser possível a realização de terapêuticas locais, mas não para realizar terapêutica sistémica.

A introdução da TARV encontra-se associada com uma diminuição na incidência e gravidade das lesões de KS em doentes com HIV, bem como na percentagem de envolvimento visceral à apresentação (de mais de 50% para 30%). Verifica-se regressão das lesões em mais de 80% dos doentes, bem como uma alteração na história natural da doença com um menor risco de morte (HR 0,24).³¹⁻³³ A mudança de prognóstico com a introdução da TARV deve-se ao efeito de reconstituição imune e controlo da infecção por VIH, mais que a um efeito directo nas células tumorais. Embora existam

efeitos antiangiogénicos nos inibidores das proteases, com bloqueio no desenvolvimento e progressão de lesões tipo-KS em modelos experimentais,³⁴ não existiu diferença na probabilidade de resposta clínica com a utilização destes agentes,^{35,36} sendo verificadas respostas clínicas similares em esquemas de TARV que não os incluíam.³¹

Pode ocorrer exacerbação das lesões de SK após o início de TARV, devido à síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI), tratando-se de um conjunto de respostas do hospedeiro que podem existir, surgindo cerca de três a seis semanas depois do início de TARV, com agravamento dos sintomas e progressão das lesões de SK,³⁷ parecendo existir uma relação com a carga viral, utilização de TARV sem quimioterapia e doença mais extensa.³⁸⁻⁴⁰

A decisão de iniciar terapêutica sistémica pode incluir, envolvimento cutâneo extenso (mais de 25 lesões) ou refratário a terapêutica localizada, edema extenso, envolvimento visceral sintomático ou o desenvolvimento de SIRI. Existem dois ensaios que compararam a associação de quimioterapia sistémica à TARV, verificando-se maiores taxas de resposta em dois ensaios (66 vs 39%; 76% vs 20%), sem contudo existirem diferença na sobrevivência global.⁴¹⁻⁴²

O tratamento com doxorubicina lipossómica peguilada é normalmente recomendado como a primeira linha em doentes com SK associado ao VIH.⁴³ Estas formulações têm menos toxicidade sistémica comparativamente a antraciclina convencionais, com a vantagem teórica de atingirem maiores concentrações intra-lesionais. As taxas de resposta variam entre 30 a 60% nos ensaios realizados, sendo não inferiores ou superiores à quimioterapia convencional com outros agentes, com menor toxicidade,⁴⁴⁻⁴⁵ factor decisivo nesta subpopulação particular.

Embora potencialmente mais tóxicos que as antraciclina lipossómicas, os taxanos são muito eficazes como segunda linha terapêutica, podendo inclusive ser considerados como primeira linha em alguns casos em que a cardiotoxicidade das antraciclina seja um factor limitante. As taxas de resposta podem chegar aos 71% com regimes de baixa dose (135 mg/m² de paclitaxel a cada três semanas), contudo com toxicidade hematológica não desprezível (trombocitopenia grau 4 em 20% dos doentes e neutropenia grau 4 em 75% dos doentes), mas manejada sem recurso a terapêuticas de estimulação hematopoiética.⁴⁵⁻⁴⁸ Existem outros factores a ter em conta com estes agentes nos doentes com HIV, nomeadamente a pré-medicação com corticoterapia, condicionando imunossupressão adicional, bem como

Artigo de Revisão

a metabolização pelo citocromo P450, podendo existir exacerbação da sua toxicidade em doentes a realizar TARV que partilhem esta via de metabolização.⁴⁹

As outras terapêuticas sistêmicas já anteriormente descritas, podem ser consideradas como esquemas alternativos para doentes que progrediram sob antraciclinas e taxanos.

TRATAMENTO EM DOENTES TRANSPLANTADOS

Os efeitos dos agentes imunossupressores na incidência de SK foram avaliados prospectivamente, encontrando-se os regimes baseados na ciclosporina associados a uma maior incidência deste tumor do que aqueles baseados na azatioprina⁵⁰, com alguns registos isolados em que é demonstrada também uma tendência para uma maior gravidade dos casos.⁵¹

As lesões normalmente respondem à redução ou descontinuação do esquema de imunossupressão, com taxas de resposta de 15 a 20%, pelo que deve ser esta a primeira abordagem,⁵²⁻⁵³ tendo em conta o risco de rejeição do enxerto versus uma potencial morte pelo tumor. Existe alguma evidência de que a conversão de esquemas com base na ciclosporina para micofenolato de mofetilo, poderá induzir regressão das lesões.^{54,55}

Foram contudo os inibidores da mTOR, como o sirolimus e everolimus, que mostraram maior efeito anti-neoplásico, parecendo existir um estímulo da resposta imune contra os antigénios do HHV-8 através da recuperação da memória imunológica das células T, bem como actividade anti-tumoral por interferência no processo de tradução do DNA^{56,57} sendo que a mudança de um agente inibidor da calcineurina para um inibidor da mTOR poderá ser uma opção neste contexto, se não existirem contra-indicações. De acordo com *Gutierrez-Dalmau et al*,⁵⁸ numa revisão retrospectiva de sete doentes com envolvimento cutâneo de SK, após a conversão para sirolimus partindo de um inibidor da calcineurina, seis doentes mostraram regressão parcial das lesões com uma mediana de 8,1 meses, com o sétimo doente a ter uma resposta completa em 9 meses, verificando-se preservação da função renal em seis dos doentes e uma falência não relacionada com o sirolimus no restante. Num ensaio prospectivo conduzido por *Stallone et al*,⁵⁹ em que se modificou a terapêutica de ciclosporina para sirolimus, em transplantados renais com SK, verificaram-se respostas completas em todas as lesões aos três meses, com resposta histológica sustentada após seis meses do início da terapêutica, sem

serem registadas rejeições do enxerto ou perda de função. O efeito da conversão da terapêutica imunossupressora também foi verificado num doente com lesões viscerais, verificando-se uma resposta completa,⁶⁰ bem como o aparecimento súbito de lesões de SK num doente transplantado renal que suspendeu a terapêutica com sirolimus.⁵⁹

Embora eficaz, a terapêutica com agentes inibidores da via mTOR pode resultar em complicações indesejáveis, como proteinúria, dislipidémia, pneumonite, anemia hemolítica microangiopática e glomerulonefrite pós-transplante. Existe uma descrição de caso isolada, em que após o desenvolvimento de lesões de SK, num doente transplantado renal, sob ciclosporina e azatioprina, o mesmo não respondeu à conversão da terapêutica imunossupressora para everolimus, apesar da utilização de doses crescentes e com níveis terapêuticos. Após a introdução de leflunomida, verificou-se uma resposta completa em seis meses, sustentada até aos três anos de *follow-up*.⁶¹ A leflunomida, um inibidor da tirosina-cinase, é utilizada na transplantação renal no contexto de nefropatia associada ao vírus do BK e para a profilaxia e tratamento da infecção a citomegalovírus. Diminui a fosforilação da Akt, inibindo assim esta via de sinalização a montante da via mTOR,⁶² induzindo paragem no ciclo celular na fase G1 via modulação da ciclina D2 e expressão pRb.⁶³ Verifica-se assim uma possível acção sinérgica entre a leflunomida e everolimus no tratamento do SK nos doentes transplantados, mantendo um grau de imunossupressão adequada para a prevenção da rejeição ou perda de função, especialmente nos doentes que não respondem ao *switch* inicial para um inibidor da mTOR, embora seja necessária uma avaliação prospectiva para validar esta hipótese.

SEGUIMENTO

Não existem recomendações oficiais para o seguimento destes doentes, sendo de extrema importância a abordagem multidisciplinar dos mesmos, principalmente nos grupos com SK associados à imunossupressão ou HIV. É fulcral o seguimento apertado pela Infeciologia com monitorização da carga viral e estado imunológico nos doentes com HIV, bem como a adesão à TARV, de modo a garantir a imunocompetência do doente, do mesmo modo que nas formas associadas a imunossupressão nos doentes transplantados é necessário manejar e monitorizar a terapêutica imunossupressora, de modo a limitar as iatrogenias e prevenir a rejeição ou falência do enxerto, devendo os

Artigo de Revisão

doentes ser vistos com regularidade não inferior a um período de três meses.

No que diz respeito à intervenção terapêutica, a Dermatologia tem um papel essencial nas formas cutâneas, com uma abordagem essencialmente local, devendo ser feito um seguimento regular para monitorizar a resposta, programar as intervenções e detetar as recidivas. Quando existe progressão sistémica ou local, apesar da terapêutica escolhida, os doentes devem ser abordados em reuniões multidisciplinares, de modo a ser efectuada uma decisão partilhada relativamente ao tratamento, que pode passar pela Radioterapia ou terapêutica citotóxica na Oncologia, devendo ser avaliada resposta regularmente quer clínica quer imagiologicamente, particularmente na doença visceral.

Quando existe uma resposta completa, bem como estabilização do *status* imunológico dos doentes, este seguimento pode ser espaçado, com visitas regulares trimestrais ou semestrais.

CONCLUSÃO

Apesar de não existirem orientações terapêuticas estritas, existem linhas gerais que são actualmente consensuais entre os peritos, baseados no tipo de doença, na sua extensão, prevenção de complicações e impacto da sintomatologia no doente, bem como a vontade do próprio. Nas formas clássicas a conduta expectante poderá ser uma opção, adequada para estadios precoces da doença, reservando-se a radioterapia quando é pretendido controlo sintomático local, nomeadamente palição de sintomas como a dor, hemorragia e edema, na doença localmente avançada. A quimioterapia pode produzir um rápido alívio sintomático e melhoria da qualidade de vida, sobretudo em doentes com doença visceral sintomática, ou com sintomatologia local causada pela doença, com as formas lipossómicas peguilladas de antraciclina a surgir em primeira linha, devido à toxicidade mínima e à resposta sustentada, reservando-se os taxanos para uma segunda abordagem. Nas formas associadas ao HIV é crucial o recurso ao estado da arte na TARV para conseguir obter sustentabilidade de resposta, assim como nas formas associadas à transplantação/imunossupressão o balanço entre esta última e o risco de rejeição do enxerto é essencial no manejo da doença. O sarcoma de Kaposi permanece como uma doença incurável e, portanto, a palição de sintomas, com o objectivo de melhorar a qualidade de vida, permanece o foco principal do tratamento, sendo a multidisciplinaridade crucial para a abordagem da mesma.

BIBLIOGRAFIA

1. Aruba E, Jacome AA, Toscano AL, Silvestrini AA, Rêgo AS, Wiermann EG, et al, Consensus of the Brazilian Society of Infectious Diseases and Brazilian Society of Clinical Oncology on the management and treatment of Kaposi's sarcoma *Braz J Infect Dis.* 2014; 18:315-26.
2. Esteves T, Moura C, Rafael M, Sachse MF, Rosa J, Adame R, Pecegueiro M, Amaro J, *Trab Soc Port Dermatol Venerol*, 2010; 68(3): 373-9,
3. Antman K, Chang Y. Kaposi's Sarcoma. *New Engl J Med.* 2000; 342:1027-38.
4. Kedes DH, Operskalski E, Busch M, Kohn R, Ganem D. The seroepidemiology of human herpesvirus 8: distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission. *Nat Med.* 1996; 2:918-24.
5. Brenner B, Rakowsky E, Katz A, Gutman H, Sulkes A, Schacter J, Tailoring treatment for classical Kaposi's sarcoma: comprehensive clinical guidelines. *Int J Oncol.* 1999; 14:1097-102.
6. Webster GF. Local therapy for mucocutaneous Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Dermatol Surg.* 1995; 21:205.
7. Goiriz R, Ríos-Buceta L, De Arriba AG, Aragües M, García-Diez A. Treatment of classic Kaposi's sarcoma with topical imiquimod, *Dermatol Surg.* 2009; 35(1):147-9.
8. Brambilla L, Bellinva M, Turlaki A, Scoppio B, Gaiani F, Boneschi V. Intralesional vincristine as first-line therapy for nodular lesions in classic Kaposi sarcoma: a prospective study in 151 patients. *Br J Dermatol.* 2010; 162:854-9.
9. Ghyka G, Alecu M, Halalau F, Coman G. Intralesional human leukocyte interferon treatment alone or associated with IL-2 in non-AIDS related Kaposi's sarcoma. *J Dermatol.* 1992; 19:35-9.
10. Chao C, Perez CA, Brady LW. Radiation oncology management decisions. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
11. Caccialanza M, Marca S, Piccinno R, Eulisse G. Radiotherapy of classic and human immunodeficiency virus-related Kaposi's sarcoma: results in 1482 lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22: 297- 302.
12. Brenner B, Rakowsky E, Katz A, Gutman H, Sulkes A, Schacter J, et al. Tailoring treatment for classical Kaposi's sarcoma: comprehensive clinical guidelines. *Int J Oncol* 1999; 14:1097-102.

Artigo de Revisão

13. Fatahzadeh M. Kaposi sarcoma: review and medical management update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 113:2-16.
14. Giuseppe Di Lorenzo. Update on classic Kaposi sarcoma therapy: New look at an old disease. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008; 68:242-9.
15. Donahue BR, Cooper JS. Neoplasms Associated with Acquired Immunodeficiency Syndrome. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW, editors. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
16. Stelzer KJ, Griffin TW. A randomized prospective trial of radiation therapy for AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27(5):1057-61.
17. Housri N, Yarchoan R, Kaushal A. Radiotherapy for patients with the human immunodeficiency virus: are special precautions necessary? *Cancer.* 2010; 116:273-83.
18. Regnier-Rosencher E, Guillot B, Dupin N. Treatments for Classic Kaposi Sarcoma: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68:313-31.
19. Di Lorenzo G, Kreuter A, Di Trollo R, Guarini A, Romano C, Montesarchio V, et al. Activity and safety of pegylated liposomal doxorubicin as first-line therapy in the treatment of non-visceral classic Kaposi's sarcoma: a multicenter study. *J Invest Dermatol.* 2008; 128:1578-80.
20. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, Cohen P, Mukwaya GM, von Roenn JH, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristin in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 1996; 14:2353-64.
21. Young AM, Dhillon T, Bower M. Cardiotoxicity after liposomal anthracyclines. *Lancet Oncol.* 2004; 5:654.
22. Brambilla L, Boneschi V, Fossati S, Ferrucci S, Finzi AF. Vinorelbine: an active drug in Mediterranean Kaposi's sarcoma. *Eur J Dermatol.* 1995; 5:467.
23. Brambilla L, Labianca R, Ferrucci SM, Taglioni M, Boneschi V. Treatment of classical Kaposi's sarcoma with gemcitabine. *Dermatology.* 2001; 202:119-22.
24. Brambilla L, Miedico A, Ferrucci S, Romanelli A, Brambati M, Vinci M, et al. Combination of vinblastine and bleomycin as first line therapy in advanced classic Kaposi's sarcoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20:1090-4.
25. Brambilla L, Romanelli A, Bellinva M, Ferrucci S, Vinci M, Boneschi V, et al. Weekly paclitaxel for advanced aggressive classic Kaposi sarcoma: experience in 17 cases. *Br J Dermatol.* 2008; 158:1339-44.
26. Fardet L, Stoeber PE, Bachelez H, Descamps V, Kerob D, Meunier L, et al. Treatment with taxanes of refractory or life-threatening Kaposi sarcoma not associated with human immunodeficiency virus infection. *Cancer.* 2006; 106:1785-9.
27. Zustovich F, Lombardi G, Pastorelli D. Important role of gemcitabine in the treatment of classic Kaposi's sarcoma. *Tumori.* 2009; 95:562-3.
28. Ben M'barek L, Fardet L, Mebazaa A, Thervet E, Biet I, Kérob D, et al. A retrospective analysis of thalidomide therapy in non-HIV-related Kaposi's sarcoma. *Dermatology.* 2007; 215:202-5.
29. Costa da Cunha CS. Long-term follow-up of non-HIV Kaposi's sarcoma treated with low-dose recombinant interferon alfa-2b. *Arch Dermatol.* 1996; 132:285-90.
30. Stebbing J, Gazzard B, Mandalia S, Teague A, Waterston A, Marvin V, et al. A prognostic index for AIDS-associated Kaposi's sarcoma: implications for the design of therapeutic trials in patients with advanced, symptomatic Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22:399.
31. Grabar S, Abraham B, Mahamat A, Del Giudice P, Rosenthal E, Costagliola D. Differential impact of combination antiretroviral therapy in preventing Kaposi's sarcoma with and without visceral involvement. *J Clin Oncol.* 2006; 24:3408-14.
32. Franceschi S, Maso LD, Rickenbach M, Polesel J, Hirschel B, Cavassini M, et al. Kaposi sarcoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *Br J Cancer* 2008; 99:800-4.
33. Mocroft A, Kirk O, Clumeck N, Gargalianos-Kakolyris P, Trocha H, Chentsova N, et al. The changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994-2003: the EuroSIDA Study. *Cancer* 2004; 100:2644-54.
34. Sgadari C, Barillari G, Toschi E, Carlei D, Bacigalupo I, Baccharini S et al. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. *Nat Med.* 2002; 8:225-32.
35. Gill J, Bourboulia D, Wilkinson J, Hayes P, Cope A, Marcelin AG, et al. Prospective study of the effects of antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection in patients with and without Kaposi sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 31:38490.

Artigo de Revisão

36. Martinez V, Caumes E, Gambotti L, Ittah H, Morini JP, Deleuze J, et al. Remission from Kaposi's sarcoma on HAART is associated with suppression of HIV replication and is independent of protease inhibitor therapy. *Br J Cancer*. 2006; 94:10006.
37. Bower M, Nelson M, Young AM, Thirlwell C, Newsom-Davis T, Mandalia S, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23:5224-8.
38. Letang E, Lewis JJ, Bower M, Mosam A, Borok M, Campbell TB, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma: higher incidence and mortality in Africa than in the UK. *AIDS*. 2013; 27:1603-13.
39. Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. *Clin Infect Dis*. 2012; 54:424-33.
40. Stover KR, Molitorisz S, Swiatlo E, Muzny CA. A fatal case of Kaposi sarcoma due to immune reconstitution inflammatory syndrome. *Am J Med Sci*. 2012; 343: 421-5.
41. Mosam A, Shaik F, Uldrick TS, Esterhuizen T, Friedland GH, Scadden DT, et al. A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active retroviral therapy and chemotherapy in therapy-naive patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 60:150-7.
42. Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, Sirera G, Santos J, Palacios R, 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; 18:1737-40.
43. Bower M, Collins S, Cottrill C, Cwynarski K, Montoto S, Nelson M, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV Med*. 2008; 9:336-88.
44. Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, Arasteh K, Spittle M, Rios A, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. *J Clin Oncol*. 1998; 16:683-91.
45. Welles L, Saville MW, Lietzau J, Pluda JM, Wyvill KM, Feuerstein I, et al. Phase II trial with dose titration of paclitaxel for the therapy of human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 1998; 16:112-21.
46. Gill PS, Tulpule A, Espina BM, Cabriaes S, Bresnahan J, Ilaw M, et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17:1876-83.
47. Tulpule A, Groopman J, Saville MW, Harrington W Jr, Friedman-Kien A, Espina BM, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer*. 2002; 95:147-54.
48. Lim ST, Tulpule A, Espina BM, Levine AM. Weekly docetaxel is safe and effective in the treatment of advanced-stage acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *Cancer*. 2005; 103:417-21.
49. Schwartz JD, Howard W, Scadden DT. Potential interaction of antiretroviral therapy with paclitaxel in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 1999; 13:283-4.
50. Mendez JC, Paya CV. Kaposi's sarcoma and transplantation. *Herpes*. 2000; 7:18-23.
51. Farge D. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. The Collaborative Transplantation Research Group of Ile de France. *Eur J Med*. 1993; 2: 339-43.
52. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin Cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003; 348:1681-91.
53. Penn I. Sarcomas in organ allograft recipients. *Transplantation*. 1995; 60:1486.
54. Zmonarski SC, Boratynska M, Puziewicz-Zmonarska A, Kazimierzczak K, Klinger M. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *Ann Transplant* 2005; 10: 59-65.
55. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh HM. Regression of post-transplant Kaposi sarcoma after discontinuing cyclosporine and giving mycophenolate mofetil instead. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15:1103-04.
56. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation*. 2004; 77:760-2.
57. Dantal J, Souillou JP. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2005; 352:1371-3.
58. Gutierrez-Dalmau A, Sánchez-Fructuoso A, Sanz-Guajardo A, Mazuecos A, Franco A, Rial MC, et al. Efficacy of conversion to sirolimus in posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplant Proc*.

Artigo de Revisão

- 2005; 37: 3836-8.
59. Gonzalez-Lopez MA, Rodrigo E, González-Vela MC, Fernández-Llaca H, Arias-Rodríguez MA, Val-Bernal JF. Posttransplant Kaposi's sarcoma restricted to the site of a previous deep vein thrombosis: abrupt onset after withdrawal of sirolimus. *Dermatology*. 2006; 213:30-3.
 60. Mohsin N, Budruddin M, Pakkyara A, Darweesh A, Nayyer M, Amitabh J, et al. Complete regression of visceral Kaposi's sarcoma after conversion to sirolimus. *Exp Clin Transplant*. 2005; 3:366-9.
 61. Basu, G, Mohapatra A, Manipadam MT, Mani SE, John GT. Leflunomide with low-dose everolimus for treatment of Kaposi's sarcoma in a renal allograft recipient, *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26:3412-5.
 62. Sawamukai N, Saito K, Yamaoka K, Nakayama S, Ra C, Tanaka Y. Leflunomide inhibits PDK1/Akt pathway and induces apoptosis of human mast cells. *J Immunol*. 2007; 179:6479-84.
 63. Baumann P, Mandl-Weber S, Völkl A, Adam C, Bumeder I, Oduncu F, et al. Dihydroorotate dehydrogenase inhibitor A771726 (leflunomide) induces apoptosis and diminishes proliferation of multiple myeloma cells. *Mol Cancer Ther*. 2009; 8:366-75.