

## PDTA SARCOMA DI KAPOSÌ EPIDEMICO

### Sommario

1	Premessa .....	2
2	Scopo e campo di applicazione .....	3
3	Terminologia e acronimi .....	3
4	Criteri di ingresso .....	4
5	Criteri di uscita .....	4
6	Ricognizione dell'esistente.....	5
6.1.	Descrizione dell'esistente.....	5
6.2.	Background.....	5
6.3.	Metodologia .....	5
6.4.	Obiettivi Generali .....	5
6.5.	Evidenze clinico-scientifiche.....	6
6.6.	Costruzione del processo di riferimento .....	6
7	Fasi del PDTA.....	8
8	revisione del PDTA e indicatori .....	11
9	Destinatari, distribuzione ed accessibilità .....	12
10	Documenti di riferimento .....	12
11	Specifiche attuale revisione .....	13

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

## 1 Premessa

Il Sarcoma di Kaposi ("Kaposi Sarcoma", KS) associato ad HIV è noto come KS Epidemico ed è una delle patologie diagnostiche per AIDS ("AIDS Defining Cancers, ADC"). E' una neoplasia angioproliferativa di probabile origine dall'endotelio linfatico, multifocale, nella cui patogenesi svolgono un ruolo fondamentale la presenza di un deficit/deregolazione del sistema immunitario ed il Kaposi Sarcoma Herpes Virus (KSHV), noto anche come HHV8. KSHV è responsabile anche di alcune patologie linfoproliferative che possono coesistere con il KS, quale il linfoma primitivo delle cavità sierose (PEL), la Malattia multicentrica di Castleman (MCD), il linfoma plasmablastico che insorge in MCD e la sindrome infiammatoria da storm citochinico ("KS Inflammatory Cytokine Syndrome, KICS"). L'associazione fra il KS e una o più di queste patologie linfoproliferative KSHV-associate costituisce uno dei quadri clinici più complessi della patologia HIV e deve essere sospettata in tutti i casi in cui il paziente con KS presenti sintomi sistemici e/o pancitopenia, presenza di versamenti/anasarca o un KS rapidamente progressivo con disfunzioni multiorgano.

Dal 1996, dopo la diffusione della terapia antiretrovirale di combinazione ("combined Antiretroviral Therapy, cART") nei paesi industrializzati è diminuita progressivamente l'incidenza degli ADCs, KS compreso (-3%/anno)-Purtuttavia, l'eccesso di rischio per il KS epidemico rimane ancora significativamente più elevato rispetto alla popolazione generale, con un SIR (Standardized Incidence Ratios) superiore a 500 nella popolazione degli MSMs e/o nei soggetti con una pregressa diagnosi di AIDS.

La stadiazione più comunemente usata è quella proposta nel 1989 dall'*AIDS Clinical Trial Group* (ACTG) e classifica i pazienti secondo l'estensione del tumore (T), lo stato del sistema immunitario (I) espresso come conta dei CD4+ e la presenza di sintomi sistemici/scadute condizioni generali/infezioni opportunistiche (S) (Tabella 1).

Tabella 1- Stadiazione del Sarcoma di Kaposi proposta dall'"AIDS Clinical Trial Group" (ACTG)

	Good Risk	Poor Risk
<b>Tumore (T)</b>	<b>T0</b> Tumore confinato alla cute e/o ai linfonodi e/o con minima malattia sul cavo orale (assenza di KS nodulare)	<b>T1</b> Tumore associato ad edema o ulcerazione, esteso interessamento del cavo orale, KS viscerale extranodale
<b>Sistema Immune (I)</b>	<b>I0</b> Conta dei CD4 $\geq 150/\mu\text{L}$	<b>I1</b> Conta dei CD4 $< 150/\mu\text{L}$
<b>Malattia sistemica (S)</b>	<b>S0</b> PS $\geq 70$ Assenza di pregresse/attive infezioni opportunistiche o candidiasi orale, assenza di sintomi sistemici	<b>S1</b> PS $< 70$ Presenza di pregresse/attive infezioni opportunistiche o candidiasi orale, assenza di sintomi sistemici

Krown SE et al J Clin Oncol 1997

Nell'era cART, la presenza di malattia in stadio avanzato (T<sub>1</sub>) e la presenza di sintomi sistemici/scadute condizioni generali (S<sub>1</sub>) sono rimasti fattori prognostici sfavorevoli sulla sopravvivenza, mentre lo stato del sistema immunitario (I) ha perso il suo valore predittivo. La sopravvivenza dei pazienti in stadio ToSo, T1So o To S1 è > all'80 %, mentre si riduce al 53% per i pazienti in stadio T1S1, con una prognosi nettamente più sfavorevole per i pazienti con coinvolgimento dei polmoni (sopravvivenza a 3 anni del 47%) rispetto ai pazienti con coinvolgimento del canale gastroenterico (sopravvivenza a 3 anni del 77%).

L'approccio terapeutico al Sarcoma di Kaposi si basa fondamentalmente sulla cART, come unica forma di terapia negli stadi To e sull'associazione della chemioterapia con la cART nei pazienti con neoplasia avanzata, rapido-proliferante o refrattaria alla cART. L'associazione della cART con la terapia antitumorale, garantisce benefici sulla risposta della terapia antitumorale e sulla sopravvivenza a lungo termine, ma può sollevare potenziali problemi

**La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.**

**Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione**

legati alle interazioni farmacologiche fra le due classi di farmaci, soprattutto se il regime cART contiene un booster come cobicistat (COBI) o Ritonavir (RTV) e la chemioterapia è costituita da un taxano o da un alcaloide della vinca. La valutazione della risposta alla terapia antitumorale non segue i criteri RECIST, ma quelli proposti dall'ACTG, riportati in tabella 2.

Tabella 2-Definizione di Risposta alla terapia antitumorale per il Sarcoma di Kaposi, criteri dell' "AIDS Clinical Trial Group" (ACTG)

Risposta Completa (RC)	Scomparsa di tutte le lesioni, edema compreso, della durata di almeno 4 settimane
Risposta Parziale (RP)	Assenza di nuove lesioni e/o edema e almeno una di queste condizioni (per la durata di almeno 4 settimane): -Riduzione $\geq 50\%$ di tutte le lesioni -Scolorimento/appiattimento di almeno 50% delle lesioni -Riduzione del 50 % della somma dei prodotti dei diametri maggiori di almeno 5 lesioni misurabili.  NB: la scomparsa delle lesioni con persistenza dell'edema è classificata come RP
Malattia stabile (SD)	Qualsiasi risposta non inquadrabile come RP o progressione
Progressione (PD)	Un aumento $\geq 25\%$ nelle dimensioni delle vecchie lesioni e/o comparsa di nuove lesioni o comparsa di edema/versamenti sierosi

Krown SE et al J Clin Oncol 1989

Nei pazienti in cART stanno emergendo nuovi quadri clinici del KS epidemico. La sindrome infiammatoria da immunoricostruzione ("*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS*") si associa ad una rapida progressione o la comparsa ex novo del Kaposi, soprattutto nei pazienti con alta carica virale di HIV e/o bassa conta dei CD4. L'IRIS-KS è caratterizzata da un rapido coinvolgimento dei visceri, da un alto tasso di mortalità e richiede la somministrazione tempestiva della chemioterapia. Infine, nei pazienti in terapia antiretrovirale di lunga durata sta aumentando la prevalenza (attualmente ~20%) dei casi di Kaposi che insorgono con alta conta dei CD4 e con viremia HIV soppressa. La gestione di questi Kaposi, associati ad un fenotipo da immunosenescenza, può essere particolarmente difficile perché sono spesso refrattari alla chemioterapia.

## 2 Scopo e campo di applicazione

Scopo del presente documento è standardizzare il percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti con Sarcoma di Kaposi epidemico.

Il PDTA si applica a tutti i pazienti afferenti al CRO di Aviano, provenienti da tutta Italia e gestiti in ambito ambulatoriale e/o in regime di ricovero.

## 3 Terminologia e acronimi

Acronimo	Definizione
ADC	AIDS Defining Cancer
ADM	Adriamicina
cART	combined Antiretroviral Therapy
COBI	Cobicistat
CH	Chirurgia
CT	chemioterapia

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

CRO	Centro di Riferimento Oncologico
EGDS	Esofagogastroscoopia
GAMO	Gruppo aziendale Multidisciplinare Oncologico
GICAT	Gruppo Italiano Cooperativo AIDS-Tumori
HBV	Human B virus
HCV	Human C Virus
HHV8	Human Herpes Virus 8
HPV	Human Papilloma Virus
IRCCS	Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
IRIS	Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome
KICS	KSHV-associated Inflammatory Cytokine Syndrome
KS	Kaposi Sarcoma
KSHV	Kaposi Sarcoma Herpes Virus
NHL	Non-Hodgkin linfoma
MCD	Malattia Multicentrica di Castleman
Mdc	mezzo di contrasto
MI	Malattie Infettive
MIT	Malattie Infettive Tumori
OI	Opportunistic infection
PEL	Primary Effusion Lymphoma
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
RC	Remissione Completa
RP	Remissione Parziale
RTV	Ritonavir
SCC	Squamous Cell Carcinoma
SOSI	Struttura Operativa Semplice Intracomplexa
TAX	Taxolo
T-I	Tumori in Immunodepressione

#### 4 Criteri di ingresso

Pazienti affetti da infezione da HIV e Sarcoma di Kaposi in tutti gli stadi di malattia; per i pazienti afferenti da altri centri una spettanza di vita > un mese.

#### 5 Criteri di uscita

Nella fase della diagnosi: assenza di infezione da HIV, assenza di una conferma istologica della neoplasia. Nella fase della terapia e del follow up: pazienti con malattia viscerale non responsiva alla chemioterapia +cART e spettanza di vita <1 mese (escono dal PDTA e vengono appoggiati alle Malattie Infettive di origine/hospice).

**La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.**

**Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione**

## 6 Ricognizione dell'esistente

### 6.1. Descrizione dell'esistente

I pazienti immunodepressi sono ad alto rischio neoplastico ed in particolare a rischio di tumori associati ad agenti infettivi, virus cancerogeni in primis. Nel nostro Istituto è stata attivata una *SOSI di Malattie Infettive e Tumori*, la cui attività clinica e di ricerca è focalizzata sui tumori che insorgono in corso di immunodepressione acquisita, di natura infettiva e iatrogena:

- Tumori associati all'infezione da HIV
- Tumori associati ad immunodepressione post-trapianto di organo solido.

La SOSI si colloca nella Divisione di Oncologia Medica e dei Tumori Immunocorrelati, si avvale della collaborazione degli altri Dipartimenti dell'area clinica e pre-clinica dell'Istituto e la sua progettualità si inserisce nella linea di ricerca n°2 del CRO. La gestione dei pazienti immunodepressi è molto complessa e richiede un approccio multidisciplinare fra clinici, patologi, virologi, immunologi e farmacologi, fattibile solo in centri specializzati come il nostro Istituto.

### 6.2. Background

Il progetto sui Tumori associati ad Immunodepressione nasce come estensione dell'originale progetto sui Tumori associati ad HIV, che ha reso il CRO uno dei Centri di riferimento Nazionale ed Internazionale per questa complessa patologia oncologica. L'approccio multidisciplinare e l'attivazione di reti multicentriche nazionali hanno reso sostenibile/ottimizzato il progetto "Tumori-HIV" ed hanno reso fattibile l'attivazione di una nuova Clinica/area di ricerca sui tumori post-trapianto di organo solido, che condividono con HIV spettro neoplastico e complessità clinica. Il programma di assistenza e ricerca sui Tumori associati ad Immunodepressione comprende ora oltre ai soggetti con HIV ed i trapiantati di organo solido anche un gruppo miscelaneo di pazienti HIV-negativi con varie forme immunodepressione e con tumori rari virus-associati, quali Sarcoma di Kaposi Classico, Malattia di Castleman e carcinoma di Merkel.

### 6.3. Metodologia

Nella SOSI di Malattie Infettive l'attività clinica ambulatoriale è gestita da un'equipe di 3 medici, mentre l'attività di reparto è condivisa con gli altri gruppi dell'OMTI. L'ambulatorio focalizzato sui tumori associati ad HIV è attivo con 3 spazi ambulatoriali nelle giornate di lunedì, martedì, giovedì e venerdì. La clinica del post-trapianto si svolge con un ambulatorio/settimana.

La metodologia di lavoro prevede l'attivazione di Team multidisciplinari e multiprofessionali sia nell'attività di assistenza che nell'attività di ricerca e l'attivazione di collaborazioni multicentriche intra ed extraregionali. L'attiva collaborazione esistente con i Centri di Malattie Infettive della Regione per i tumori associati ad HIV e con alcuni dei Centri Trapianti Regionali e con le Associazioni dei Trapiantati per i tumori del post-trapianto, può costituire un importante punto di partenza per la creazione di una rete regionale per i tumori associati ad Immunodepressione.

Nel corso del 2020 è stato formalmente riconosciuto il **GAMO Tumori associati ad Immunodepressione**, coordinato dall'equipe medica della SOSI di Malattie Infettive e Tumori, il cui core è costituito da medici dell'OMTI, dell'Anatomia Patologica, della Radioterapia, della Chirurgia e da biologi dell'Immunopatologia-Biomarcatori Oncologici ed è aperto a tutte le figure professionali dell'area clinica e pre-clinica dell'Istituto. La discussione dei casi clinici, sia di reparto che di ambulatorio, avviene nel corso di un meeting settimanale e la programmazione della attività avviene all'interno di un Board Scientifico.

### 6.4. Obiettivi Generali

Gli ambiti di intervento del progetto Tumori in Immunodepressione sono stati individuati con l'obiettivo di standardizzare ed ottimizzare l'assistenza ai pazienti per migliorare il loro stato di salute, attivare studi clinici per migliorare le conoscenze su problemi specifici della patologia neoplastica associata ad immunodepressione e fornire risultati con ampia trasferibilità nella pratica clinica. La "centralità del paziente" viene supportata da

---

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

un'attività educativa e di counselling sulla popolazione target (pazienti e loro famigliari), attivata nel Programma di *Patient Education* dell'Istituto.

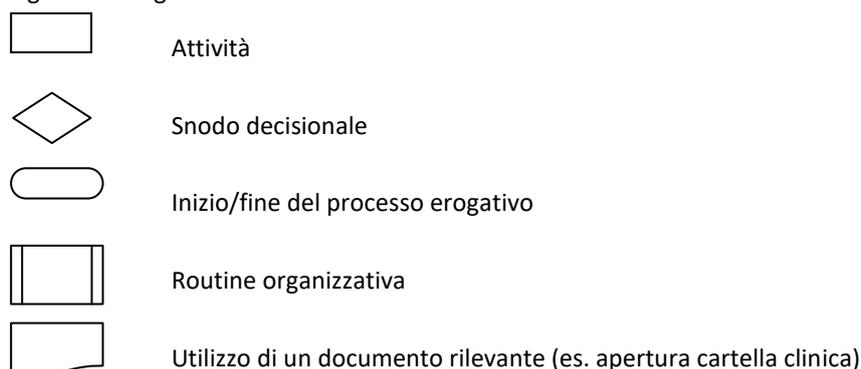
### 6.5. Evidenze clinico-scientifiche

Le evidenze clinico-scientifiche che supportano la gestione dei pazienti con Sarcomadi Kaposi epidemico nelle varie tappe della diagnosi, terapia e followup sono supportate dagli studi pubblicati in letteratura (*allegato n° 1*), su raccomandazioni/linee guida internazionali ([www.nccn.org](http://www.nccn.org); [www.aidsinfo.nih.gov/guidelines](http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines); [www.druginteractions.org](http://www.druginteractions.org); sulle linee guida nazionali di gestione dell'infezione da HIV (Ministero della Salute [www.salute.gov.it/hiv/hiv/jsp](http://www.salute.gov.it/hiv/hiv/jsp)) e sulle raccomandazioni di farmacovigilanza (AIFA [www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it)).

### 6.6. Costruzione del processo di riferimento

La dimensione clinica del processo erogativo sanitario è stata scomposta in episodi clinico - organizzativi (diagnosi e stadiazione, trattamento e stabilizzazione, follow up), in quanto a ciascuno di essi corrisponde un output intermedio di salute. I processi sono stati mappati attraverso il diagramma di flusso che consente di descrivere in modo schematico quali attività vengono compiute (e in quale sequenza) con l'ausilio dei simboli riportati in Fig1.

Fig 1-Simboli grafici



Il primo snodo è costituito dalla sierologia per HIV (**snodo**): entrano in questo PDTA solo i pazienti con documentata infezione da HIV, i pazienti con Sarcoma di Kaposi HIV-negativo seguono un PDTA specifico. La sede della valutazione iniziale è nella maggioranza dei casi l'ambulatorio dedicato ai pazienti immunodepressi, in casi particolari (**snodo**) quale la gestione dei pazienti critici con KS associato a patologie linfoproliferative da HHV8 sintomatici e/o con neoplasia viscerale avanzata, la valutazione iniziale può avvenire direttamente in regime di ricovero in OMTI.

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a biopsia delle lesioni cutanee o viscerali aggreuibili (**snodo**) oppure a revisione anatomopatologica (**snodo**), se con neoplasia già accertata. Nell'attesa del referto anatomopatologica devono essere stadiati per HIV (viremia HIV, conta dei CD4/CD8, test di resistenza genotipica se naive o con viremia HIV non soppressa, viremia di HHV8, ricerca dell'HLA B5701 per un'eventuale terapia con Abacavir) e per le infezioni (sierologia/viremia per HBV ed HCV, sierologia per la sifilide, viremia CMV, viremia EBV, queste due ultime se paziente severamente immunodepresso e/o con patologie HHV8-associate). Tutti i pazienti devono essere trattati con cART, da attivare in caso di paziente naive, da confermare se in corso e con risposta virologica, da modificare se vi è la presenza di una failure virologica. La gestione della cART deve avvenire in accordo alle linee guida nazionali (Ministero della Salute [www.salute.gov.it/hiv/hiv/jsp](http://www.salute.gov.it/hiv/hiv/jsp)) o internazionali (US Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV (<https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL>)).

**La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.**

**Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione**

La stadiazione viene attivata dopo la conferma della diagnosi istologica di KS (**snodo**). Gli esami richiesti per la stadiazione del KS sono riportati in tabella 4. Una patologia linfoproliferativa associata ad HHV8 deve essere sospettata ed indagata in tutti i casi in cui il paziente con KS presenti sintomi sistemici e/o pancitopenia, presenza di versamenti sierosi/anasarca, un KS rapidamente progressivo con disfunzione multiorgano o il paziente presenti un'alta carica virale di HIV ed un severo deficit immunitario ( $CD4 \leq 200/\mu L$ ) (**snodo**).

Tabella 4-Esami di stadiazione del Sarcoma di Kaposi epidemico

Tipologia Esami	Descrizione Esami
Essenziali	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Anamnesi (con particolare attenzione al pregresso uso di cortisone)</li> <li>-Esame obiettivo inclusa mappatura (uso di grafici e/o foto) della cute, delle stazioni linfonodali, del cavo orale-orofaringe e della congiuntiva</li> <li>-Rx del torace</li> <li>-Sangue occulto feci</li> <li>-Test di gravidanza se donna in età procreativa</li> <li>-Viremia HIV, viremia HHV8, conta CD4/CD8</li> <li>-Esami ematochimici per valutazione funzionalità d'organo</li> </ul>
Necessari in alcune circostanze	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Accertamenti mirati se sospetta coesistenza di un'infezione opportunistica</li> <li>-TC addome con mdc, EGDS e rettocolonscopia se sangue occulto feci positivo/presenza di KS su cavo orale-orofaringe/presenza di sintomi gastroenterici</li> <li>-TC torace con mdc e broncoscopia se Rx torace patologico</li> <li>-PET con FDG se presenza di adenopatie e/o se sospetta coesistenza di una patologia linfoproliferativa da HHV8</li> <li>-Ecocardiogramma se paziente cardiopatico e potenziale eleggibile per chemioterapia con ADM liposomiale</li> </ul>

Dopo la stadiazione devono essere discussi nel GAMO MIT tutti i casi di KS-HIV in stadio avanzato di malattia, i casi con coesistenza di una IRIS e/o di una patologia linfoproliferativa da HHV8. La discussione rimane aperta anche ai casi con diagnosi neoplastica non confermata dalla biopsia ma con quadro clinico sospetto neoplastico e ai casi con associata una severa infezione opportunistica.

La descrizione della terapia del KS epidemico senza altre patologie associate ad HHV8 è riportata nella mappa 2. L'approccio terapeutico al Sarcoma di Kaposi in stadio iniziale (ToSo/S1)(**snodo**) si basa fundamentalmente sulla cART, ed è associata ad un tasso di remissioni obiettive del 66-86%, che correlano con il recupero immunologico del paziente.

I pazienti con stadio avanzato di malattia (T1 So/S1)(**snodo**) e quelli con IRIS-KS (**snodo**) devono essere trattati con una chemioterapia citoriduttiva per un massimo 6 cicli, seguita da sola cART come terapia di mantenimento anti-KS nei casi responsivi o con stabilità di malattia (**snodo**). L'associazione della chemioterapia con la cART seguita dalla cART di mantenimento è in grado di guarire i pazienti con Kaposi avanzato, con una sopravvivenza libera da malattia e cancro-specifica a 5 anni del 98% e del 100%, in tutti gli stadi di malattia. La CT di I° linea consigliata dalle linee guida internazionali è l'Adriamicina (ADM) liposomiale al dosaggio di 20 mg/mq bisettimanale, in associazione alla cART essa può fornire un tasso di risposte globali del 70% con remissioni di lunga durata. La CT di II° linea prevede la somministrazione del Taxolo alle dosi di 100 mg/mq bisettimanali, essa fornisce un tasso di risposte globali nel range del 56-71%. L'efficacia di questo approccio terapeutico stratificato per stadio di malattia è stata confermata in una casistica di 496 pazienti, con una sopravvivenza globale a 5 aa dell'85% per gli stadi T1 trattati con CT+cART e del 95% per quelli in stadio To trattati con sola cART. I regimi di III° linea sono in genere riservati ai pazienti in buone condizioni generali (Performance status  $\geq 2$ )(**snodo**) e comprendono una miscelanea di monochemioterapia, fra cui la Vinorelbina ed il Bortezomid

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

I casi di Kaposi epidemico associati ad altre patologie da HHV8, in particolare la MCD, la KICS e i linfomi non-Hodgkin (NHL) sia PEL che Plasmablastico insorto in MCD, sono molto complessi e richiedono sempre un approccio multidisciplinare all'interno del GAMO MIT. I pazienti con KS associato ad MCD sono ad altissimo rischio di evoluzione verso un NHL e se non trattati hanno una prognosi molto sfavorevole. Il trattamento combinato di Rituximab ed ADM liposomiale ha migliorato in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (71% a 3 anni) e la sopravvivenza globale (81% a 10 anni). L'associazione dell'ADM liposomiale con il Rituximab è richiesta per tutti gli stadi del KS ed impedisce l'esarcebazione del KS indotta dal Rituximab. I pazienti con KS associato allo storm citochinico della KICS devono essere sottoposti ad un monitoraggio virologico, clinico-strumentale intensificato per alto rischio di evoluzione verso un PEL e devono essere trattati in tempi brevi con chemioterapia e cART (vedi mappa2). La gestione del KS associato ad un NHL deve invece seguire il PDTA specifico per i linfomi.

Per il followup devono essere seguite le raccomandazioni scritte nel PDTA della gestione generale dei pazienti con tumore associato ad HIV. In breve, i pazienti responsivi alla terapia e con buon recupero immunologico devono essere gestiti con sola cART e con un monitoraggio clinico ogni 6-12 mesi nei casi con RC persistente. I pazienti non responsivi o con malattia residua dopo una terapia di seconda linea possono essere trattati con una CT di terza linea solo se in discrete condizioni generali ( $PS < 2$ ), in base ad un consenso fra Esperti.

Il followup dei pazienti trattati con terapia radicale deve prevedere sempre dopo un anno dalla fine del trattamento antiblastico, la (ri)attivazione di un programma di sorveglianza oncologica con screening specifici per la popolazione HIV-positiva per i tumori con elevato eccesso di rischio, in particolare lo screening anale, lo screening della cervice, del polmone e dell'epatocarcinoma (Ministero della Salute [www.salute.gov.it/hiv/hiv/jsp](http://www.salute.gov.it/hiv/hiv/jsp)). Per i tumori senza eccesso di rischio in HIV (mammella, prostata, colon), il programma di sorveglianza deve seguire le linee della popolazione generale (linee guida AIOM).

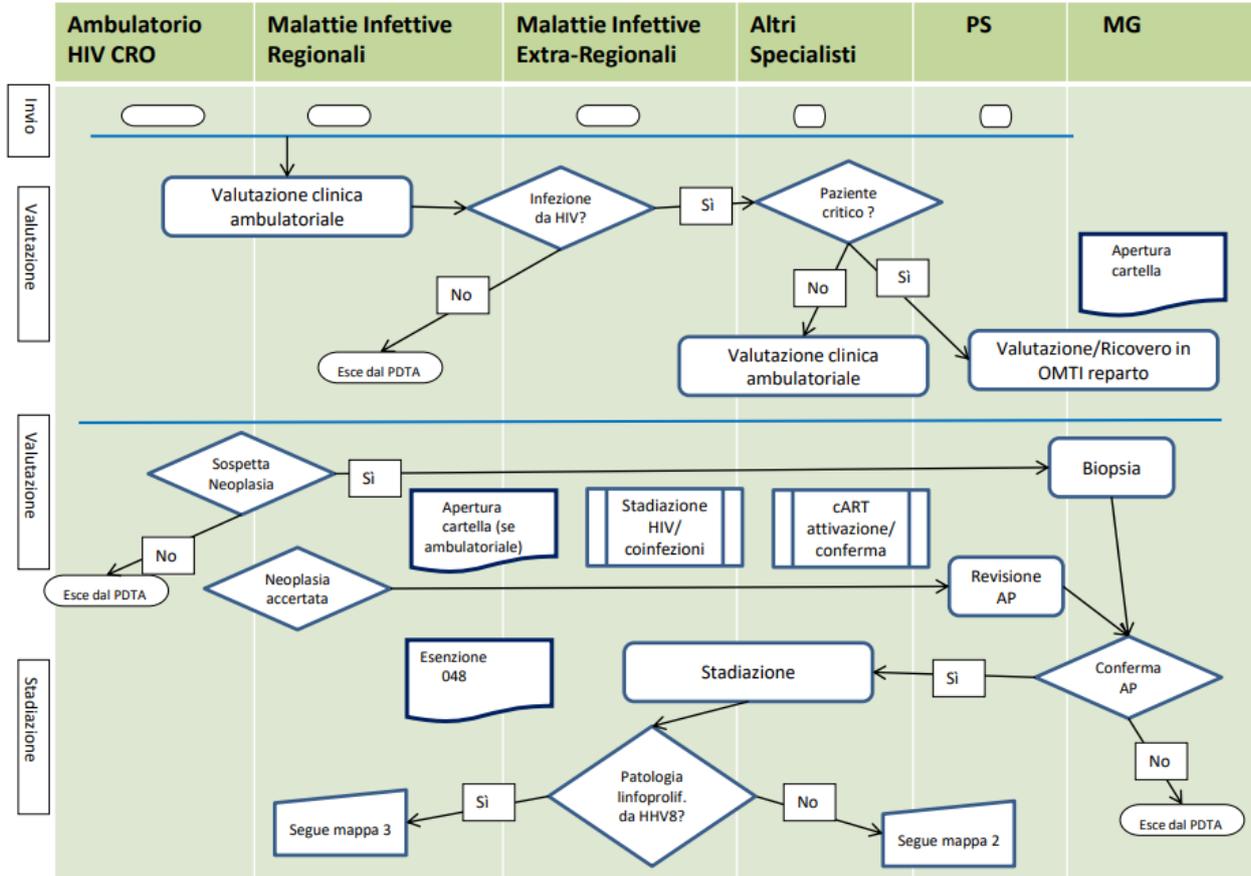
## 7 Fasi del PDTA

L'elenco delle mappe riferite alla gestione del paziente con Sarcoma di Kaposi epidemico è riportato in tabella 5.

Tabella 5-Gestione del paziente HIV-positivo con Sarcoma di Kaposi

Mappa n°	Descrizione
1.	Diagnosi e stadiazione
2.	Trattamento del KS senza altra patologia da HHV8
3.	Trattamento del KS con altra patologia da HHV8

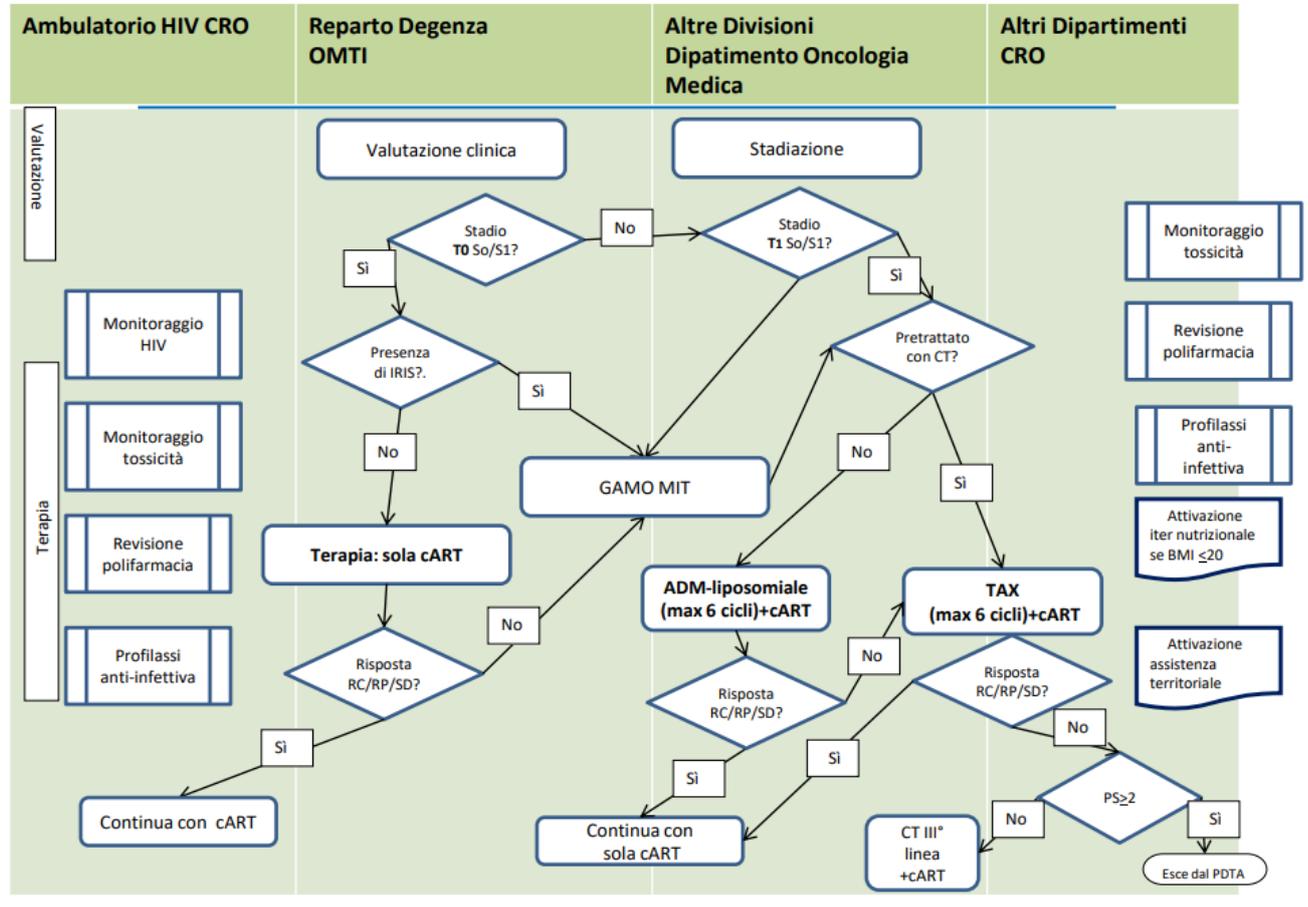
**Mapa 1 PDTA Sarcoma di Kaposi Epidemico. Diagnosi-Stadiazione**



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

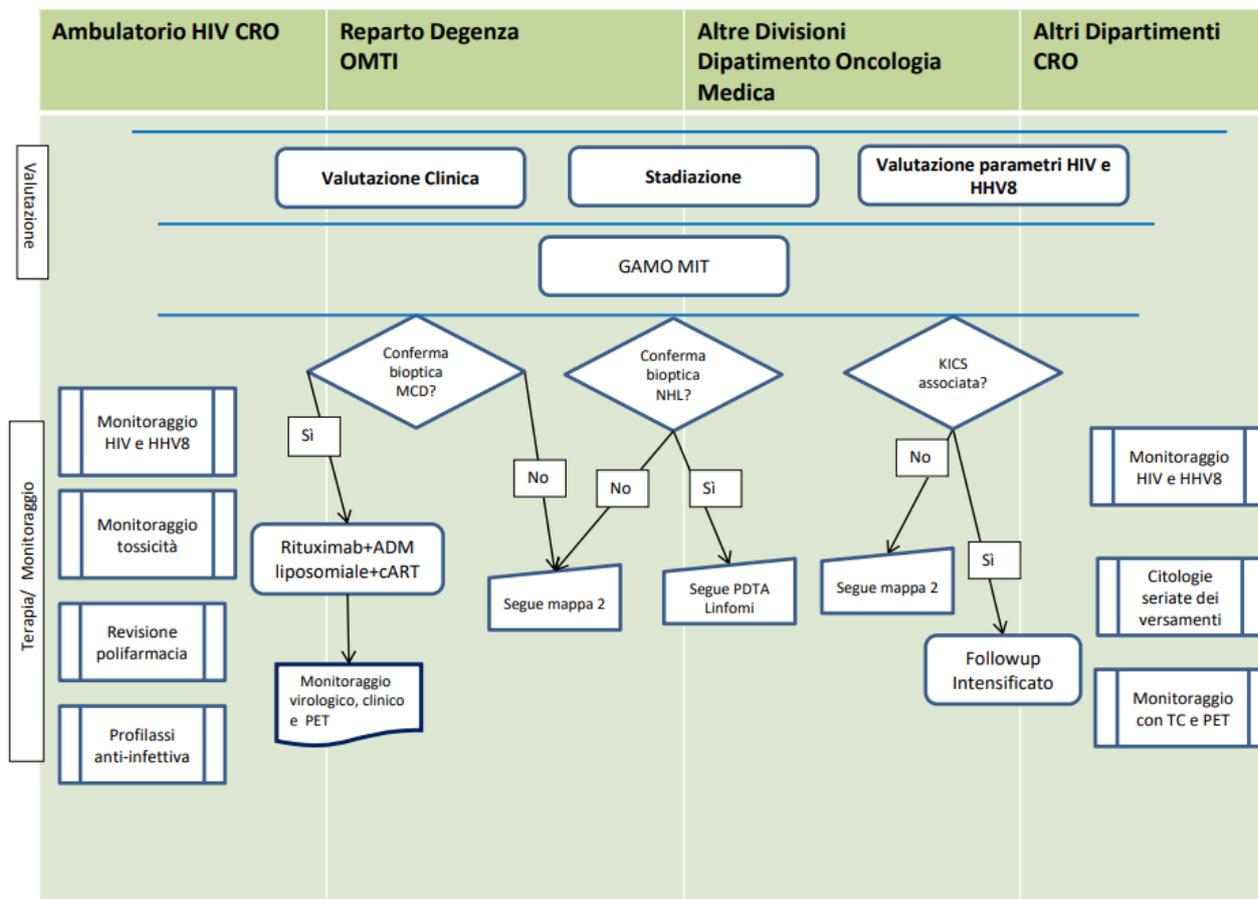
**Mapa 2 PDTA Sarcoma di Kaposi Epidemico senza altra patologia da HHV8:Terapia**



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

**Mapa 3 PDTA Sarcoma di Kaposi Epidemico con altre patologie da HHV8:Terapia**



## 8 revisione del PDTA e indicatori

Tabella 6a - Indicatori episodi di diagnosi e stadiazione

Critero	Indicatore	Standard di riferimento	Razionale	Riferimento	Fonte di rilevazione
Clinico	Tempo di latenza fra visita Ambulatoriale e ricovero OMTI per paziente critico	Entro 24-48 h	Appropriatezza tempo intervento	Consenso fra esperti	Sistema informativo G2/log80
Organizzativo	Tempo di latenza fra biopsia/richiesta revisione AP e referto istologico	≤7-10 gg	Appropriatezza tempo intervento	Consenso fra esperti	Sistema informativo G2/log80 (data biopsia/richiesta consulenza e data refertazione)
Clinico	% di pazienti con KS avanzato discussi nel	80% dei casi complessi/stadi avanzati	Appropriatezza intervento	Consenso fra esperti	Sistema informativo G2/log80 (N°)

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

	GAMO MIT				pazienti in CT e n°pazienti con discussione multidisciplinare)
--	----------	--	--	--	--

Tabella 6b –Indicatori di trattamento del Sarcoma di Kaposi

Critério	Indicatore	Standard di riferimento	Razionale	Riferimento	Fonte di rilevazione
Organizzativo Clinico	Tempo fra data referto istologico e data inizio terapia	≤30 gg	Appropriatezza tempo intervento	Consenso fra esperti	Sistema informativo G2/log80 (data refertazione e data inizio terapia)
Clinico	% di pazienti con cART concomitante alla terapia antitumorale	100%	Appropriatezza intervento	Consenso fra esperti	Sistema informativo G2/log80 (confronto fra pazienti con erogazione cART dalla Farmacia e pazienti con 1° ciclo antitumorale/RT/CH)

## 9 Destinatari, distribuzione ed accessibilità

Destinatari del presente PDTA sono tutti i professionisti dell'IRCCS CRO di Aviano a vario titolo coinvolti nella diagnosi, cura e follow up del paziente con Sarcoma di Kaposi epidemico.

## 10 Documenti di riferimento

1. Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the Acquired Immune Deficiency Syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group oncology Committee. *J Clin Oncol* 1989;7:1201-1207.
2. Krown SE, Testa MA, Huang J. AIDS-related Kaposi's Sarcoma: Prospective validation of the AIDS clinical trial group staging classification. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol* 1997;15:3085-3092
3. Ramasswami R, Lurain K, Yarchoan R. Oncologic Treatment of HIV-associated Kaposi Sarcoma 40 years on. *J of Clin Oncol* 2021; 40:294-306
4. Della Pria A, Pinato d, Bracchi M, Bower M. Recent advances in HIV-associated Kaposi sarcoma. *F1000Research* 2019;8(F1000 Faculty Rev):970 Last updated:26 jun 2019
5. Carbone A, Vaccher E, Gloghini A, et al. Diagnosis and management of lymphomas and other cancers in HIV-infected patients. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(4):223-238.
6. Carbone A, Vaccher E, Gloghini A. Hematologic cancers in individuals infected by HIV. *Blood*. 2022 Feb 17;139(7):995-1012. doi: 10.1182/blood.2020005469
7. Vaccher E, Carbone A. Simultaneous occurrence of KSHV-associated malignancies in a patient affected by HIV. *Blood*. 2021 Jun 3;137(22):3149. doi: 10.1182/blood.2021011649
8. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):607-615.
9. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer*. 2011;117(5):1089-1096.
10. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med*. 2018;378(11):1029-1041.
11. Franceschi S, Lise M, Clifford GM, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer*. 2010;103(3):416-422.

**La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.**

**Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione**

12. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(9):753-762.
13. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, et al. Risk of AIDS-defining cancers among HIV-1-infected patients in France between 1992 and 2009: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Clin Infect Dis.* 2013;57(11):1638-1647.
14. Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV.* 2017;4(11):e495-e504.
15. Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, et al. Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *Br J Cancer.* 2009;100(5):840-847.
16. Carbone A, De Paoli P, Gloghini A, Vaccher E. KSHV-associated multicentric Castleman disease: A tangle of different entities requiring multitarget treatment strategies. *Int J Cancer.* 2015;137(2):251-261.
17. Nasti W, Talamini R, Antinori A et al. AIDS-related Kaposi's sarcoma: evaluation of potential factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the HAART era-the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumours and the Italian Cohort of patients naive from antiretrovirals. *J Clin Oncol* 2003;21:2876-2882
18. Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients With Symptomatic Kaposi Sarcoma Herpesvirus (KSHV)-associated Inflammation: Prospective Characterization of KSHV Inflammatory Cytokine Syndrome (KICS). *Clin Infect Dis.* 2016;62(6):730-738.
19. Polizzotto MN, Uldrick TS, Hu D, Yarchoan R. Clinical Manifestations of Kaposi Sarcoma Herpesvirus Lytic Activation: Multicentric Castleman Disease (KSHV-MCD) and the KSHV Inflammatory Cytokine Syndrome. *Front Microbiol.* 2012;3:73.
20. Pineiro F, Climent F, Imaz A et al. Clinical and Pathological features of Kaposi sarcoma herpesvirus-associated inflammatory cytokine syndrome. *AIDS* 2020;34:2097-2101
21. Trickey A, May MT, Gill MJ, et al. Cause-specific mortality after diagnosis of cancer among HIV-positive patients: A collaborative analysis of cohort studies. *Int J Cancer.* 2020;146(11):3134-3146.
22. Bower M, Nelson M, Young AM et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome associated with Kaposi Sarcoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5224-5228
23. Bower M, Dalla Pria A, Coyle C et al. Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2009;23 (13):1701-06
24. Rudek MA, Flexner C, Ambinder RF. Use of antineoplastic agents in patients with cancer who have HIV/AIDS. *Lancet Oncol.* 2011;12(9):905-912.
25. Powles T, Stebbing J, Bazeos A, et al. The role of immune suppression and HHV-8 in the increasing incidence of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Ann Oncol.* 2009;20(4):775-779.
26. Lurain K, Yarchoan R, Uldrick TS. Treatment of Kaposi Sarcoma Herpesvirus-Associated Multicentric Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(1):75-88.
27. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(9):795-807.
28. Hessol NA, Whittemore H, Vittinghoff E, et al. Incidence of first and second primary cancers diagnosed among people with HIV, 1985-2013: a population-based, registry linkage study. *Lancet HIV.* 2018;5(11):e647-e655.
29. Mahale P, Ugoji C, Engels EA, Shiels MS, Peralta S, Morton LM. Cancer risk following lymphoid malignancies among HIV-infected people. *AIDS.* 2020;34(8):1237-1245.

## 11 Specifiche attuale revisione

N° revisione	0
Data revisione	10/03/2023
Redazione	GAMO Tumori associati ad immunodepressione
Verifica	VACCHER EMANUELA
Approvazione	TRUA NELSO
Note di revisione	Prima emissione

**La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.**

**Documento di proprietà della CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione**