

MANIFESTĂRILE CUTANATE DIN SARCOMUL KAPOSI LA PACIENȚII CU INFECȚIE HIV – ASPECTE ETIOPATOGENICE, EPIDEMIOLOGICE, CLINICE ȘI TERAPEUTICE

Manifestările cutanate din sarcomul kaposi la pacienții cu infecție HIV – Aspecte etiopatogenice, epidemiologice, clinice și terapeutice

Dr. Alina-Ioana Cupșa¹, Dr. Amalia Chiurtu²

¹Centrul de Diagnostic și Tratament „V. Babeș“, București

²Spitalul de Boli Infecțioase „Dr. V. Babeș“, Craiova

REZUMAT

Sarcomul Kaposi(SK) epidemic, condiție definitorie de SIDA, este cea mai frecventă neoplazie întâlnită la pacienții infectați HIV și reprezintă cea mai agresivă formă a bolii.SK este caracterizat printr-o proliferare excesivă a celulelor fuziforme, cel mai probabil de origine endotelială. Fiziopatologia bolii este una complexă și, momentan, incomplet înțeleasă, cel mai studiat element fiind relația cu co-infecția HHV8. Evoluția clinică a SK HIV-asociat este una variabilă dar, se admite ca majoritatea pacienților dezvoltă afectare cutanată extinsă. Terapia HAART a marcat considerabil managementul cazurilor de SK epidemic și este considerată în momentul de față nu doar parte integrantă ci și prima etapă în tratamentul bolii. Majoritatea cazurilor au nevoie de tratamente asociate, locale și sistemice și, se află în studiu noi agenți terapeutici cu proprietăți antivirale, antiangiogenetice și imunomodulatoare.

Cuvinte-cheie: Sarcom Kaposi, SK, herpes virus asociat SK, virusul herpetic uman tip 8, HHV-8, coinfecție HIV-HHV8, SK epidemic, HAART – KAPOSI SARCOMA CUTANEOUS LESIONS în HIV INFECTED PATIENTS

ABSTRACT

Epidemic Kaposi Sarcoma(KS) is the most common malignancy în HIV-infected patients, serves as an AIDS-defining illness and is the most clinically aggressive form of the disease.KS is caused by an excessive proliferation of spindle cells probably of endothelial origin.The pathophysiology of the disease is complex and for now, incompletely understood, the most studied element being the relationship with HHV-8 coinfection. AIDS-related KS has a variable clinical course but most patients present with extensive cutaneous disease. The therapy of KS has been markedly influenced by HAART, the optimal control of HIV infection with specific antiviral medication being an integral part of a successful result and the first step în the management of the disease.Various local and systemic treatments are now associated and potential new avenues of therapy(antiviral, antiangiogenic, immunomodulatory agents) are being investigated.

Key words: Kaposi sarcoma, Kaposi's sarcoma, KS, KS-associated herpes virus, human herpesvirus type 8, HHV-8, HIV-HHV8 coinfection, epidemic KS,HAART

Sarcomul Kaposi (SK), condiție definitorie de SIDA, reprezintă cea mai frecventă boală malignă

HIV-asociată (7, 21-23, 36). Privită convențional drept un sarcom, această condiție este mai degrabă

Adresa de corespondență:

Dr. Alina-Ioana Cupșa, Centrul de Diagnostic și Tratament „V. Babeș“, București

o proliferare vasculară ce nu îndeplinește toate trăsăturile unui autentic proces malign de tip sarcomatos. Caracteristici ale SK sunt: asocierea cu o infecție virală (HHV-8), absența clonalității, multifocalitatea, simetrie, regresia posibilă în condițiile unui tratament antiretroviral (ARV) eficient.

ETIOPATOGENIA SK se dovedește a fi una complexă, multifactorială și, încă incomplet înțeleasă. Dezvoltarea acestei neoplazii rezultă prin contribuția mai multor elemente: infecția cu HHV-8, producția de citokine proinflamatorii și dereglarea angiogenezei.

Relația virusurilor herpetice cu SK este discutată de peste 3 decenii. HHV-8 este un gamma herpes virus, care poate infecta diferite celule: celulele epiteliale, endoteliale, limfocite B, keratinocite și macrofage, printre primele infectate fiind celulele endoteliale microvasculare dormice (MVDEC) (4,8,19). HHV-8 a fost identificat în toate leziunile tumorale din SK dar și în tegumentul perilezional aparent sănătos. Transmiterea virusului se face pe mai multe căi: sexuală, prin salivă (explicând caracterul epidemic al SK la copiii africani) (3) și vertical, de la mama la făt.

HHV-8 produce 2 proteine care inhibă proteinele supresoare ale tumorilor și induce sinteza de proteine similare citokinelor și chemokinelor umane, ciclone reglatoare ale ciclului celular, proteine inhibitorii FLICE și molecule ale familiei Bcl-2, cu efecte antiapoptotice (8). Acest virus herpetic pare să interacționeze cu proteina HIV tat, cu niveluri excesive de bFGF, factor scatter și IL-6. A fost identificată și caracterizată chiar și o oncogenă HHV-8 numită kaposină (ORFK12), însă, probabil că rămân de identificat o serie de factori adiționali.

Infecția cu HHV-8 se dovedește a fi un element necesar dar nu și suficient pentru a determina apariția SK, fiind luați în discuție factori hormonal, genetici și coinfectii (4, 17, 26, 33). Seroconversia HHV-8 trebuie să aibă loc înainte de dezvoltarea sarcomului și, se produce de regulă cu 5-10 ani înainte de apariția SK. Din motive rămase încă obscure, riscul de apariția a SK crește iar intervalul de dezvoltare al SK este mult scurtat la pacienții la care infecția HIV precede seroconversia HHV-8 (24).

Printre factorii cu efect angiogenic care contribuie la dezvoltarea SK la pacienții infectați HIV și HHV-8 sunt citați: IL-1 beta, bFGF, factorul de creștere acid fibroblastic, factorul de creștere endotelială și factorul de creștere endotelială vasculară (33). Alte citokine implicate sunt: IL-6, GM-CSF, TGF-beta, TNF și PDGF-alpha din celulele interstițiale și mononucleare.

Celulele Langerhans, ținta cutanată majoră a HIV, ar putea avea un rol important în progresia procesului tumoral angiomatos prin producția și eliberarea consecutivă în derm a proteinei *tat* (24, 26). Aceasta ar putea juca rolul de stimul mitogenic necesar celulelor endoteliale cutanate pentru apariția leziunilor vasculare specifice bolii. Gena *tat* ar putea fi o componentă cheie responsabilă de conversia celulei SK la un fenotip malign.

O serie de alte leukine cu origine în celulele T-infectate HIV (oncostatina M, IL-1, IL-6, FGF, TNF) funcționează drept costimuli pentru celulele sarcomatoase. IL-6 stimulează eliberarea de VEGF cu efect angiogenetic (2, 4, 35, 36). În leziuni s-a evidențiat și creșterea endotelinei-1, care determină creșterea secreției și activarea metaloproteinazelor matricei celulare (2, 19).

Infecțiile oportuniste din cursul infecției HIV/SIDA determină agravarea evoluției SK, probabil prin creșterea nivelului citokinelor proinflamatorii.

De asemenea, în timpul reconstrucției imune, SK se poate agrava și evolua sever, spre deces, în contextul sindromului inflamator (24).

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE

Prevalența SK la nivel mondial în rândul pacienților infectați HIV, este apreciată la 15-34% (34), în timp ce în populația generală incidența este estimată la 0,02% în Europa și la 3-9% în Africa. Incidența bolii este de 300 de ori mai mare la pacienții cu SIDA (20-40%) decât la cei supresați în vederea unui transplant (11, 15).

Grupa de risc cu cea mai mare incidență este cea a bărbaților homo-sau bisexuali, dar se notează o creștere a incidenței la heterosexuali infectați cu HIV pe cale sexuală (11). Se apreciază că 2 din 5 bărbați cu coinfectie HIV-HHV-8, vor dezvolta SK în următorii 10 ani (24,25,34).

SK este rar la femei, posibil datorită unor factori hormonal, dar rămâne totuși mai frecvent la femeia HIV(+) vs HIV(-) (1,10,12).

SK afectează cel mai frecvent adulții cu vârste între 20 și 54 de ani și apare de regula la pacienții cu imunodeficiență severă. Se apreciază ca mai puțin de 1 din 6 pacienți HIV (+) cu sarcom Kaposi au un nivel CD4 peste 500cel/mL (10).

Incidența cea mai mică este la copii (32,39). Un studiu efectuat în 2000 de Biggar RJ et al găsește 8 cazuri într-un lot de 4954 de copii infectați HIV din SUA, cifra mult mai mică decât numărul de limfoame înregistrate în același lot (102 cazuri). Însă, în Africa, SK rămâne cea mai frecventă tumoră în rândul copiilor cu SIDA, cu o frecvență chiar

mai mare decât a limfomului Burkitt. Un studiu din Uganda din 2001 efectuat de Newton et al., pe un lot de 318 copii cu SIDA, vorbește de 38 de cazuri de SK și 33 de cazuri de limfom Burkitt (28).

Însă, în țările vestice, după 1995, se înregistrează o scădere a incidenței bolii prin introducerea și generalizarea HAART precum și prin dezvoltarea de noi tratamente pentru SK.

PARTICULARITĂȚI CLINICE

Spre deosebire de celelalte forme clinice de SK (clasic, iatrogen și african), forma asociată infecției HIV debutează la persoane tinere prin leziuni maculare multiple de culoare roșie-violacee sau brună care, ulterior iau un aspect papulo-nodular și nodular. Cele mai multe leziuni se localizează la nivelul extremității cefalice (nas, pleoape și urechi) și pe trunchi (unde urmează liniile de clivaj) fiind dispuse simetric. În cazurile cu evoluție prelungită este posibilă coalescența leziunilor în plăci întinse, boala luând un aspect diseminat la nivel cutant (6, 14, 22, 23).

Prezentări atipice posibile sunt formele paucilezionate, formele cu leziuni telangiectatice, echimotice, cheloidiene, buloase, cavernoase, limfangiom-like.

În 19% dintre cazuri este afectată și mucoasa bucală, cu prezența de noduli eritemato-violacei pe palat sau gingii. În 10-15% dintre cazuri, localizarea inițială a leziunilor a fost orală și nu cutanată (22, 25).

Leziunile cutanate pot fi asimptomatice, pruriginoase sau dureroase. Asociază fenomene generale (scădere ponderală, astenie, febră) și, în peste 30% dintre cazuri, adenopatii (15).

Complicații locale posibile în evoluția leziunilor cutanate sunt ulcerarea, hemoragia, suprainfecția, creșterea la dimensiuni tumorale, instalarea limfedemului (la nivelul membrelor inferioare sau la nivelul feței).

Deși se admite că forma cea mai comună de prezentare este cea cutanată, boala se poate dezvolta oriunde în organism, cele mai frecvente situsuri extracutante fiind ganglionii limfatici, plămâni și tractul gastro-intestinal, prezenta afectării viscerale fiind estimată la 30-80% (14, 21, 36). Uneori, leziunile sarcomatoase viscerale le preced pe cele cutanate.

PARTICULARITĂȚI EVOLUTIVE

Istoricul natural al SK epidemic nu este uniform, iar prognosticul este rezervat.

Progresia clinică este mai agresivă decât în celelalte forme de SK, mai ales la femei. Durata medie de supraviețuire în absența tratamentului este de 18 luni, dar există modele evolutive variate: pacienți cu generalizare lent progresivă, pacienți cu forme relative stabile sau chiar cazuri de remisie spontană (6, 21, 36).

În evoluție, leziunile pot deveni dureroase, desfigurante sau pot interfera cu funcția locală.

Efectul HAART asupra evoluției SK HIV-associat este unul variabil.

De regulă, după inițierea HAART, SK se poate ameliora semnificativ, iar nivelurile de HHV-8 scad dramatic, efect ce poate fi atribuit restaurării imune cauzate de medicația antiretrovirală. Regresia proceselor sarcomatoase se produce în paralel cu creșterea nivelului CD4, de regulă în circa 9-12 luni (38). Însă, Maurer et al au raportat un cluster de cazuri de sarcom Kaposi HIV-associat cu leziuni cutanate refractare, în intervalul 2004-2006, la pacienți din aria San Francisco cu niveluri CD4 peste 300cel/mL și încărcături virale menținute sub 300 de copii, pentru cel puțin 2 ani. Toți pacienții erau în tratament cu un inhibitor de protează sau cu un inhibitor nonnucleozidic de reverstranscriptază. Nici unul dintre pacienți nu avea în istoric infecții oportuniste. Evoluția procesului sarcomatos în toate aceste cazuri a fost indolență. Autorii studiului apreciază ca o explicație a acestui fenomen ar fi că există un număr mai mare de cazuri de pacienți infectați HIV ce îmbătrânesc și care prezintă coinfectii HIV-HHV8 iar regimul HAART specific ar putea fi important căci, medicamentele anti-retrovirale pot acționa și ca agenți antitumorali sau antiangiogenetici.

Însă, la unii pacienți aflați sub HAART, apariția sindromului de reconstrucție imună s-a soldat cu agravarea fulminantă a SK (5,13), progresia rapidă, dezvoltarea și diseminarea leziunilor tumorale. Dezvoltarea bolii Castelman se asociază cu un risc crescut de progresie a SK, în special dacă se dezvoltă limfoame (20,29).

În eșecul terapeutic ARV, marcat de creșterea încărcăturii virale HIV, este foarte probabil ca SK să-și reia progresia. Progresia procesului tumoral se înregistrează în paralel și cu scăderea nivelului CD4 și cu instalarea de infecții oportuniste (20).

TRATAMENTUL LEZIUNILOR CUTANATE DIN SARCOMUL KAPOSI

Terapia antiretrovirală ar trebui să fie prima treaptă de tratament, căci aceasta a redus semnificativ incidența SK și a modificat evoluția clinică a bolii.

Introducerea HAART a schimbat chiar și obiectivul terapeutic în SK de la paleația pe termen scurt la remisie și control al bolii pe termen lung (15, 34). Se consideră ca un control optim al infecției HIV cu ajutorul HAART este parte integrantă din terapia de succes a SK (13, 18). Răspunsul la HAART variază între 20 și 80% funcție de stadiul bolii și de pretratamentele urmate. Deși inhibitorii de protează și inhibitorii non-nucleozidici de revers transcrip-tază au un efect similar în regresia SK, există unele dovezi ca inhibitorii de protează HIV ar putea avea un efect direct asupra HHV-8 (9, 16, 20, 31).

Deși HAART poate fi singura terapie necesară în unele cazuri de SK cu leziuni strict cutanate, în majoritatea cazurilor sunt necesare și alte tratamente asociate ce se aleg funcție de extensia bolii, simptomatologie, rata de progresie a bolii și de obiectivele terapeutice globale. Printre mecanismele ce explică efectul benefic al HAART asupra evoluției SK, se numără în afara reconstrucției imune (cu restaurarea efectului citotoxic al celulelor NK) (27, 31), efecte antiangiogenetice, antitumorale și chiar anti-HHV8 (în cazul inhibitorilor de protează).

Terapia locală se adresează cazurilor cu leziuni cutanate puține dar și celor cu boala locală avansată și simptomatică (ca măsură paliativă) sau cazurilor cu grav prejudiciu cosmetic (30, 34). Este utilă și în cazurile cu comorbidități severe sau cu boală refractară la terapii sistemice.

Radioterapia (în formă de voltaj jos de 100kv sau de radioterapie cu fascicul de electroni) este cea mai eficientă terapie locală și poate controla sângerarea, durerea sau poate asigura o îmbunătățire cosmetică considerabilă. Rata de răspuns este de 80-90% (15). Recurențele pot fi destul de frecvente în ariile vecine, netratate, unii autorii recomandând radioterapie pe arii extinse. Printre complicațiile frecvente ale radioterapiei la pacienții HIV(+) se numără mucozitele, hiperpigmentările, descuamările și ulcerările.

Excizia chirurgicală se adresează leziunilor superficiale cutanate dar are drept principal inconvenient rata mare de recurențe locale (chiar dacă se obțin margini chirurgicale „curate“).

Terapia intralezională low-dose cu alcaloizi de vinca (vincristina, vinblastina) sau bleomicina asigură o rată de răspuns de 60-90%. Principalele efecte adverse locale sunt modificările de pigmentație, edemul, veziculația, ulcerarea, durerea la locul de injectare și neuropatia localizată (de regulă însă, tranzitorie). Terapia sistemică cu alcaloizi de vinca poate fi la fel de eficientă și cu prețul unei toxicități cutanate mai mici (14, 34).

Crioterapia (cu azot lichid) singură sau în combinație cu alte terapii se adresează leziunilor

cutanate cu dimensiuni mici (sub 1 cm) și asigură o rată de răspuns de peste 85%. Se poate solda cu leziuni hipopigmentate reziduale și nu poate fi aplicată leziunilor mari sau profunde.

Fotocoagularea laser poate fi o măsură eficientă de tratament a leziunilor mici dar poate fi și o măsură paleativă pentru controlul hemoragiilor și durerilor în leziunile mari. Leziunile adânci, nodulare nu pot fi însă tratate satisfăcător în această variantă (34, 37).

Retinoizii topici (alitretinoin 0,1%) acționează în leziunile de S K printr-un fenomen de down-regulation a expresiei receptorului pentru IL-6. Rata de răspuns este de 30 până la 50%. Principalele efecte adverse locale sunt cele iritative și modificările de pigmentare.

Terapia sistemică de paleație este utilă, din punct de vedere dermatologic în cazurile cu afectare cutaneo-mucoasa rapid progresivă, cu durere și ulcerare sau limfedem simptomatic (30).

Interferonul-alpha acționează în SK prin efecte antiangiogenetice, antivirale și imunomodulatoare (15,19). Are eficiența maximă la cazurile cu niveluri CD4 peste 150 cel/mm³ sau în asociere cu terapia antiretrovirală. Rata de răspuns este de circa 40% (37). Asocierea interferon cu chimioterapia nu asigură însă rezultate superioare față de monoterapia cu interferon sau agenți citostatici. Toxicitatea terapiei cu interferon este direct dependentă de doza și include astenie, manifestări flulike, mialgii, artralgii, febră, mielosupresie și hepatotoxicitate

Interleukina-12 a demonstrat o rată de răspuns de peste 70% în trialuri de faza I/II.

Chimioterapia se adresează cazurilor cu leziuni cutanate rapid progresive la care se urmărește obținerea unui control rapid al bolii. Primii agenți folosiți au fost vincristina, vinblastina și bleomicina, urmați de etoposid și doxorubicina. Principalele dezavantaje sunt reprezentate de mielosupresie și riscul de apariție de infecții oportuniste. Regimurile combinate ca ABV (actinomicina D, bleomicina și vincristina) asigură o rată de răspuns dublă față de monochimioterapie (45-60% vs 20-25%), cu prețul unei mielotoxicități ridicate. Apariția unor noi agenți citotoxici de uz în monoterapie (doxorubicina lipozomală, daunorubicină lipozomală și paclitaxelul) a determinat rate mai înalte de succes terapeutic (de până la 80%) cu o mai mică mielo- și cardiotoxicitate (19).

Agenți inhibitori ai angiogenezei (administrați în monoterapie sau în asociere cu agenți citotoxici) sunt în investigație într-o serie de trialuri clinice. Sunt discutate efectele antiangiogenice ale thalidomidei, analogilor de fumagillina și peptidoglicani,

glufanidului disodic, inhibitorilor de metaloproteinaze matriciale și oligonucleotidelor (9, 35).

Terapia de manipulare hormonală (folosind beta-HCG) pare o perspectivă terapeutică promițătoare ținând cont de predominanța masculină a SK (38).

Terapia anti-HHV8 cu foscarnet și ganciclovir s-a dovedit deocamdată ineficientă.

Se află în studiu un inhibitor al bFGF, inhibitori ai semnalului de transducție, inhibitori ai citokinelor, inhibitori de VEGF.

BIBLIOGRAFIE

- Atkinson JO, Biggar RJ, Goedert JJ, Engels EA – The incidence of Kaposi Sarcoma Among Injection Drug Users With AIDS in the USA *Acquir Immune Defic Syndr* 2004, 1, 37(2), 1282-87.
- Bais C, Geelen, AV, Eroles P et al – Kaposi's sarcoma associated herpesvirus G protein-coupled receptor immortalizes human endothelial cells by activation of the VEGF receptor-2/KDR *Cancer Cell* 2003, 3, 131-43.
- Brayfield BP, Kankasa C, West JT et al – distribution of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 in maternal saliva and breast milk in Zambia: implications for transmission *J Infect Dis* 2004, 15, 189(12), 2260-70.
- Bruce JD, Pantanowitz L, Abouafia DM – Management of AIDS-Related Kaposi Sarcoma: Advances in Target Discovery and Treatment, *AIDS Read* 2004, 14(5), 236-53.
- Chan J, Kravcik S, Angel JB – Development of Kaposi's sarcoma despite sustained suppression of HIV plasma viremia *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, 22, 209-10.
- Cockerell JC, Friedman-Kien AE – Cutaneous manifestations of HIV infection, in Merigan, C.T., Bartlett, J.J., Bolognesi, D. (eds) *AIDS Medicine*, 2nd ed, Williams Wilkins, Baltimore, 1999, 499-520.
- Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Satter E et al – Cutaneous malignancies among HIV-infected persons *Arch Intern Med* 2009, 169(12), 1130-8.
- Foreman KE – Kaposi's sarcoma: the role of HHV-8 and HIV-1 in pathogenesis *Exp Rev Mol Med* 2001, 26, marsch, <http://www.erm-m.cbcu.cam.ac.uk/01002733h.htm>
- Gascon P, Schwartz RR – Kaposi's sarcoma- New treatment modalities *Dermatol Clin* Jan 2000; 18(1):169-75.
- Goedert JJ – The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies *Semin Oncol* Aug 2000;27(4):390-401.
- Haverkos HW, Friedman-Kien AE, Drotman DP, Morgan WM – The changing incidence of Kaposi's sarcoma among patients with AIDS *J Am Acad Dermatol* Jun 1990; 22 (6 Pt 2):1250-3.
- Hessol NA, Seaberg EC, Preston-Martin S et al – Cancer Risk Among Participants in the Women's Interagency HIV Study *JAIDS* 2004, 36(4), 978-85.
- Hosseinipour M, Abernathy M, Neuhann F et al – Experience with treatment of Kaposi's sarcoma patients in Lilongwe, Malawi. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstr 782.
- Johnson RA – Cutaneous manifestations of Human Immunodeficiency Virus Disease, in Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6th ed., McGrawHill 2003, 2138-50.
- Kouba DJ, Martins CR – Dermatologic Problems in Joseph F. O'Neill, J. F., Selwyn, P.A., Schietinger, H. (eds) *A Clinical guide on Supportive and palliative care for People with HIV/AIDS*, U.S.DHHS, HRSA, 2003, 177-207.
- Krischer J, Rutschmann O, Hirschel B, Vollenweider-Roten S, Saurat JH, Pechere M – Reversion of Kaposi's sarcoma during therapy with HIV-1 protease inhibitors: a prospective pilot study *J Am Acad Dermatol* Apr 1998; 38(4):594-8.
- Lehrnbecher T, Foster CB, Zhu S – Variant genotypes of Fc gamma RIIA influence the development of Kaposi's sarcoma in HIV infected men *Blood*. 2000, 95, 2386-90.
- Leitch H, Trudeau M, Routy JP – Effect of protease inhibitor- based highly active antiretroviral therapy on survival in HIV- associated advanced Kaposi's sarcoma patients treated with chemotherapy *HIV Clin Trials* Mar-Apr 2003; 4(2):107-14.
- Levine AL – HHV-8 and Kaposi sarcoma: epidemiology, transmission, and therapy in AIDS & Other Immunodef Clinical Science, 2002, medscape9accessat.05.2005.
- Martinez V, Caumes E, Gorin I et al – Prognostic factors of Kaposi's sarcoma in the HAART era. Second International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris (Antiviral Therapy 8:1), 2003(abstr 78).
- Maurer TA – Dermatologic manifestations of HIV infection *Top HIV Med* 2005 Dec-2006 Jan; 13(5), 149-54.
- Maurer TA – global HIV and Dermatology in Volberding, P.A., Sande, M.A., Lange, J. et al. (eds) - *Global HIV/AIDS medicine*, Saunders, 2007, 237-250.
- Maurer TA, Berger TG – Dermatologic Manifestations of HIV *HIV InSite Knowledge Base* 1998.
- Mbuagbaw J, Pison C, Mbuagbaw I et al – Prevalence and Characteristics of Human Immunodeficiency Virus Associated Kaposi Sarcoma *Internet J Oncology* 2008.5.2.
- Mocroft A, Kirk O, Clumeck N et al – the changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994-2003: the EuroSIDA Study *Cancer* 2004, 15, 100(12), 2644-54.
- Moore PS, Chang Y – Kaposi's sarcoma- associated herpes-virus immune evasion and tumorigenesis: two sides of the same coin? *Annu Rev Microbiol* 2003; 57:609-39.
- Leder HA, Galor A, Peters GB, Kedhar SR, Dunn JP, Thorne JE – Resolution of conjunctival Kaposi sarcoma after institution of highly active antiretroviral therapy alone *Br J Ophthalmol* Jan 2008 92(1):151.
- Newton R, Ziegler J, Beral V et al – A case-control study of human immunodeficiency virus infection and cancer in adults and children residing in Kampala, Uganda *Int J Cancer* 2001, 92, 5, 622-27.
- Oksenhendler S, Galcier L, Gerard L et al – Multicentric Castelman's disease in 70 HIV-infected patients: a prospective cohort study. second International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris (Antiviral Therapy 8:1), abstract 74, 2003.
- Olweny CL, Boro KM, Gudza I, et al – Treatment of AIDS- associated Kaposi's sarcoma in Zimbabwe; results of a randomized quality of life focused clinical trial- *Int J Cancer* Feb 10 2005; 113(4): 632-9.
- Parra R, Leal M, Delgado J et al – Regression of invasive AIDS- related Kaposi's sarcoma following antiretroviral therapy *Clin Infect Dis* Jan 1998; 26(1):218-9.
- Prose NS – HIV infection in children *J Am Acad Dermatol* Jun 1990; 22 (6 pt 2):1223-31.
- Pyakurel P, Pak F, Mwakigonja AR, Kaaya E, Bierfeld P – KSHV/HHV-8 and HIV infection in Kaposi's sarcoma development *Infect Agent Cancer* 2007;2:4.
- Rico JM, Myers SA, Sanchez MR et al – Guidelines of Care for Dermatologic Conditions in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus *Hiv J Am Acad Dermatol* 1997,37,450-72.
- Schoefer H, Sachs D, Ochsendorf F – HIV-associated skin and mucocutaneous diseases in Hoffmann, C., Rockstroh, J.K., Kamps, B.S. (eds) – *HIV Medicine* 2007, 15th edit, Flying Publisher, 581-607.
- Schoefer H, Sachs D – Kaposi's sarcoma in Hoffmann, C., Rockstroh, J. K., Kamps, B.S. (eds) – *HIV Medicine* 2007, 15th edit, Flying Publisher, 478-488.
- Schwartz RA – Kaposi's sarcoma: advances and perspectives *J Am Acad Dermatol* May 1996; 34(5 pt 1):804-14.
- Schwartz RA, Micali G, Nasca MR, Scuderi L – Kaposi sarcoma: a continuing conundrum *J Am Acad Dermatol* Aug 2008; 59(2):179-206.
- Torre D, Zeroli C, Fiori GP et al – Dermatologic manifestations of AIDS in children *Pediatrician* 1991,18(3), 195-203.