

HIV-АСОЦИИРАН SARCOMA KAPOSI

Е. Траянова¹, К. Чудомирова¹ и Р. Комитова²

¹Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив

²Клиника по инфекциозни болести, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив

HIV-ASSOCIATED SARCOMA KAPOSI

Е. Trayanova¹, К. Chudomirova¹ and R. Komitova²

¹Department of Dermatology, University Hospital “Sv. Georgi” – Plovdiv

²Department of Infectious Diseases, University Hospital “Sv. Georgi” – Plovdiv

<p>Резюме:</p>	<p>Кaposi sarcoma (KS) е мултицентричен ангиопролиферативен карцином с ендотелен произход, появяващ се обикновено при имуносупресия, напр. ко-инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV) или трансплантация. Честотата му в САЩ и Европа е значително намалена в ерата на антиретровирусната терапия (АРТ). Въпреки това той остава една от най-честите дефиниращи СПИН неоплазми. HIV-свързаният KS има клиничен ход, вариращ от безболезнен тумор до бързо прогресиращо заболяване. АРТ е първата стъпка в терапията при непрогресиращите форми. Химиотерапия и АРТ са показани при висцерални и/или бързо прогресиращи форми. Нови терапии, основани на антиангиогенезни препарати, са в последни фази на клинични изпитвания. Те могат да бъдат ефективна стратегия при пациенти с KS, асоцииран с напреднала HIV инфекция (AIDS-KS), която може да прогресира въпреки химиотерапията и/или АРТ. Настоящият обзор е фокусиран върху клиничната картина и съвременните терапевтични подходи при AIDS-KS.</p>
<p>Ключови думи:</p>	<p>СПИН-свързан KS, активна антиретровирусна терапия, липозомни атрациклини</p>
<p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Доц. д-р Радка Комитова, Инфекциозна клиника, УМБАЛ „Св. Георги“, ул. „Пещерско шосе“ № 66, 4000 Пловдив, GSM 0882 495 800</p>
<p>Summary:</p>	<p>Kaposi sarcoma (KS) is a multicentric angioproliferative cancer of endothelial origin typically occurring in the setting of immunodeficiency, i.e. coinfection with human immunodeficiency virus (HIV) or transplantation. The incidence of KS has dramatically decreased in both US and Europe in active antiretroviral therapy (ART) era. Nevertheless, it remains one of the most common AIDS-defining malignancies. HIV associated KS has a variable clinical course ranging from very indolent form to a rapidly progressive disease. ART presents the first treatment step for slowly progressive disease. Chemotherapy plus ART is indicated for visceral and/or rapidly progressive disease. Novel target therapy, based on anti-angiogenic agents has been in final stages of clinical trials. These drugs may represent effective strategy for patients with advanced HIV associated KS (AIDS-KS), which may progress despite chemotherapy and/or ART. In this review we focus on clinical presentation and current therapeutic options of AIDS-KS.</p>
<p>Key words:</p>	<p>AIDS associated Kaposi sarcoma, active antiretroviral therapy, liposomal anthracyclines</p>
<p>Address for correspondence:</p>	<p>Assoc. Prof. Radka Komitova, M.D., Department of Infectious Diseases, University Hospital “Sv. Georgi”, 66, Peshtersko shoes St., Bg – 4000 Plovdiv, tel. +359 882 495 800</p>

ВЪВЕДЕНИЕ

Изменения на кожата и лигавиците са чести при пациенти с HIV инфекция и се изявяват при 90% от случаите. Някои от тях, като херпес зостер и влакнестата левкоплакия на езика, се срещат в началния ù стадий (CD4 > 400 copies/µl). Други се

проявяват при напредване на имунодефицита и са маркер на неговата прогресия. Kaposi Sarcoma (KS) се среща както в началото, така и в терминалните фази на HIV инфекцията. Възможно е да бъде и нейна първа клинична проява [30]. Представява абнормно васкуларизиран тумор на съдо-

вия епител, засягащ кожата, лигавиците и по-рядко вътрешните органи [33]. Описан през 1872 г. от австрийския дерматолог Moritz Kaposi [19], първоначално KS е приеман за рядък доброкачествен тумор, характерен за евреи и възрастни мъже от Средиземноморието. По-късно, през 50-те години на 20. век, той се открива и при местното население в различни области на субсахарска Африка. Вниманието върху себе си обаче KS фокусира в началото на HIV епидемията, когато в САЩ млади мъже, правещи секс с мъже (MSM), заболяват необяснимо с агресивна и дисеминирана форма на KS. По-късно тя става известна като епидемичен или СПИН-свързан KS (AIDS-KS) – най-честият и най-тежко протичащият [16]. Бързото увеличаване броя на заболелите все повече привлича интереса към този васкуларен тумор. Въпреки че вирусната му етиология е предполагана отдавна, едва през 1994 г. Chang et al. [8] изолират генома на херпесен вирус от биоптат на KS при HIV(+) пациент. Вирусът е наименован KS-асоциран херпесен вирус (KSHV), известен и като човешки херпесен вирус 8 (HHV8). Той е причинител и на редица лимфопролиферативни заболявания, като определени форми на В-лимфом и болестта на Кастелман. Подобно на други онкогенни вируси, HHV8 е необходим, но не единствен фактор за прогресиране и развитие на KS. Имунodefицитът, вкл. инфекцията с HIV, е решаващ рисков фактор, но все още остава неразгадано как точно HHV8 индуцира пролиферацията и трансформацията на ендотелните клетки.

Съобщенията за тази кожна проява на HIV инфекцията у нас са единични [24, 31]. Целта на този обзор е да представи клиничната характеристика и терапевтичния подход при AIDS-KS.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

За разлика от другите херпесни вируси необяснимо защо HHV8 не е повсеместно разпространен. Серопозитивността за този вирус има значителни географски и расови различия. Тя е ниска (< 3%) за Северна Америка, почти цяла Европа и Азия, достига 25% за Средиземноморието (южна Италия), а в Африка и някои региони на Бразилия е 50% [10]. Вероятно повечето HHV8 инфекции са асимптомни и при инфектираните заболяване рядко се изявява. Въпреки високата серопозитивност за HHV8 KS е рядък при някои африкански популации, което предполага редица кофактори – кръвосмучещи вектори, географско разположение, малнутриция и вероятно и други патогени [40]. KS има подчертана предилекция към мъжкия пол. От всички рискови групи за HIV в Европа и Америка най-засегнати са MSM.

Начините на трансмисия не са напълно ясни. HHV8 се открива в редица телесни течности, като концентрациите му са най-високи в слюнката. Приема се, че основно място на репликация и отделяне на HHV8 са епителните клетки на оралната лигавица. Предполага се, че тези клетки съхраняват HHV8, подпомагат неговото размножаване и отделяне в слюнката и така способстват за вирусната трансмисия [26]. Освен чрез слюнката вирусите се предават и сексуално, по-рядко вертикално (от майка на дете), чрез кръвопреливане, органна и костномозъчна трансплантация.

Известни са 4 клинично-епидемиологични форми KS: класически, африкански (ендемичен), ятрогенен/трансплантационен и упоменатият вече AIDS-KS (епидемичен) [3]. Последните 2 форми се развиват при имунodefицит. Най-разпространената и най-агресивна форма е AIDS-KS, който е СПИН-дефиниращо състояние. AIDS-KS е най-честата неоплазма при пациенти със СПИН. При ятрогенната форма трансмисията може да е от инфектирания графт или резултат от реактивация на HHV8 у индивид с имуносупресия (медикаментозна, резултат на органна трансплантация).

Обединяващото за всички форми е, че имат идентична хистологична картина и етиологично са свързани с предхождаща HHV8/KSHV инфекция. Основните разлики са в разпространението на промените по кожата и във вътрешните органи, еволюцията и прогнозата на заболяването.

ЕТИОПАТОГЕНЕЗА

HHV8 е ДНК вирус, последното попълнение на семейство херпесвируси. Той може да инфектира различни видове клетки – моноцити, дендритни клетки, В-лимфоцити, орални епителни клетки, а при KS – и ендотелните клетки на кръвоносните и лимфните съдове. Заедно с HTLV1, HBV, HCV, EBV и HPV¹, HHV8 е един от вирусите с най-силно изразени онкогенни потенции. KS се характеризира с голяма патоморфологична и клинична хетерогенност. Има способността да прогресира или регресира според имунологичните фактори на хазаина. Регресията му при ятрогенната форма след спиране на имуносупресивната терапия показва, че имунният статус е важен, макар и не единствен фактор в патогенезата [13].

HHV8 съществува в литична и латентна форма. Патогенезата на KS зависи от баланса между тези фази. Литичната е нужна за първичната инфекция на нов хазаин, след което вирусът остава да персистира продължително в латентно състоя-

¹ HTLV – вирус на човешката Т левкоза, EBV – Епщайн-Бар вирус, HBV – хепатитен В вирус, HCV – хепатитен С вирус, HPV – човешки папиломен вирус

ние и експресира само единични гени, най-важният от които е latency-associated nuclear antigen (LNA или LANA1) [35]. Повечето имунокомпетентни лица, инфектирани с HHV8, не развиват заболяване. Необходими са допълнителни фактори, напр. имунодефицит, които да иницират туморното развитие. На експериментален модел е доказано, че между двата вируса – HIV и HHV8, има взаимовръзка. Предполага се, че основна роля има трансактивиращият протеин (Tat) на HIV, който стимулира растежа на клетките на KS. И обратно, HHV8 засилва репликацията на HIV [12]. Инфектирането на ендотелните съдови клетки от HHV8 се последва от прекомерно възпаление, ангиогенеза и нередко лимфедем. KS съдържа голямо количество вретеновидни клетки, за които се предполага ендотелноклетъчен произход. Независимо че често се наричат „малигнени“, вретеновидните клетки не притежават класическата характеристика на злокачественост. AIDS-KS обаче се представя с „по-малигнено лице“. Кожните лезии са множествени, дифузни, със склонност към висцерално ангажиране. За отбелязване е, че те обикновено не са резултат от разпространение на първична лезия, а се появяват независимо една от друга (мултицентричност/многоогнищност). Това се подкрепя от молекулярния анализ на HHV8, който показва, че лезиите на един и същ пациент съдържат геном с различна терминална структура. Това предполага, че те възникват независимо едни от други [14]. Комплексна имунна дисрегулация е в основата на патогенезата на KS – клетъчен и хуморален имунодефицит, както и дисбаланс на съдовите растежни фактори.

Все още остава неясно дали KS е истинска малигнена неоплазма, прозхождаща от моноклоналната експанзия на една прекурсорна клетка, мултифокално реактивно ангиопрлиферативно отклонение или и двете. Бъдещите изследвания ще отговорят на този въпрос.

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Клиничната картина на AIDS-KS значително се различава от тази на класическия KS. Тя варира от безсимптомни кожно-лигавични лезии до фулминантни форми с ангажиране на вътрешните органи. Характеризира се с дифузни кожни лезии и при 14% от болелите – с висцерално засягане. Подобен ход има и ятрогенният/трансплантационният KS [5].

Лезиите при KS обхващат кожата, оралната мукоза, лимфните възли и вътрешните органи. Кожните прояви са най-чести, докато при ендемичния (Африканския) водещо е ангажирането на лимфните възли. Понякога висцералните прояви могат да предхождат кожните. Най-често лезиите са локализирани по долните крайници и

главата – по носа и небцето. Обикновено са множествени, симетрични, пигментирани, надигнати, безболезнени и несърбящи. Първоначално са асимптомни макули, на цвят от бледо розово до виолетово. В хода на заболяването те еволюират в плаки и нодули, които са болезнени и често улцерират. По големина варират от милиметри до няколко сантиметра в диаметър. При обхващане на стъпалата пациентите изпитват болка при ходене. Лезиите често се съпровождат от оток, особено по лицето и крайниците, вероятно резултат от вторична обструкция на лимфните съдове [18].

Съществуват и няколко необичайни хистологични варианта: телеангиектатичен, екхимотичен, келоиден, кавернозен, везикуло-булозен и др. [34]. Лигавичните прояви са чести и обхващат небцето, венците, конюнктивите и гениталиите. Засягането на твърдото небе се среща при 1/3 от пациентите. Развитието на KS в устната кухина се наблюдава предимно при дисеминирани и бързо прогресиращи форми и често насочва към белодробно засягане. Аногениталната област е по-рядко ангажирана.

От вътрешните органи най-често се включват респираторният и гастроинтестиналният тракт. Гастроинтестиналното засягане често е безсимптомно, но е индикатор за напредване на заболяването. Открива се в 40% при диагностицирането на KS и до 80% при аутопсия, дори при липса на кожни прояви [17]. Проявява се с дисфагия, гадене, повръщане, коремни болки, хематемеза, мелена, чревна обструкция. Решаващи за диагноза са гастро- или колоноскопията.

Проявите от респираторния тракт варират от безсимптомни рентгенографски промени до кашлица, диспнея, хемоптиза, болки в гърдите. Рентгенографските находки са разнообразни и неспецифични и неразличими от инфекции – дифузни интерстициални инфилтрати, плеврални изливи, медиастинална лимфаденопатия или изолирани нодули. Сцинтиграфското изследване е решаващо за отграничаването им от инфекции и лимфом [23].

За разлика от стадирането при другите неоплазми, което използва системата TMN, при AIDS-KS трябва да се има предвид имуносупресията и наличието на опортюнистични инфекции. Според Онкологичния комитет по СПИН (AIDS ACT Oncology Committee) критериите за стадиране на ендемичния SK включват туморното разпространение (T), имунния статус според CD4 (I) и HIV-асоциирани системни заболявания (S). Всеки фактор се подразделя на категории с лоша (1) и благоприятна прогноза (0). Категорията T0 се дефинира с кожни промени без улцерация, оток, без засягане на лимфните възли и небцето. При T1 са налице свързани с тумора оток, улцерации, обширни орал-

ни, гастроинтестинални и други органни локализации [20, 21]. Според някои автори в ерата на АРТ това стадиране е преоценено, при което имунната система е изведена и само Т и S са прогностичните фактори [29]. Според друго проучване от Нигерия за изхода са важни I и S, но не Т [1]. Анализът на тези фактори при 326 пациенти с AIDS-KS в ерата на АРТ, външно валидирано от американско проучване при 446 пациенти и особено на имунологичните показатели, не добавя допълнителна прогностична информация. Това проучване предлага 4 фактора – възраст, появата на KS при или след изявата на СПИН, придружаващи заболявания и имунния статус според CD4. При тяхната калкулация се получава прогностична точкова система. Пациентите с лош прогностичен индекс (> 12 точки) трябва да получат системна химиотерапия и АРТ, докато тези с малък риск (< 5 точки) – лечение с АРТ, дори и да са категория T1. Самостоятелният ефект на АРТ настъпва бавно, след месеци. Химиотерапията може да остане само за прогресивните форми [36, 37].

В допълнение към тези фактори е нивото ДНК на HHV8 в кръвта. То се приема за сурогатен маркер за туморния товар [2].

Въвеждането на АРТ за контрол на HIV инфекцията довежда до намаляване честотата на KS и не така агресивния му ход. В резултат може да настъпи частична или пълна регресия на лезиите (намаляване на броя, промяна на цвета в кафяв), като при пълната вретеновидните клетки не се откриват.

ДИАГНОЗА

Независимо от характерната клинична картина при кожно-лигавичните прояви златен стандарт за диагнозата е биопсия на лезиите с хистологично изследване. И за 4-те форми KS са характерни следните хистологични находки – ангиогенеза, възпаление и пролиферация на вретеновидните клетки. Новообразуваните кръвоносни съдове са лишени от базална мембрана, което предразполага към микрохеморагии и отлагане на хемосидерин. Екстравазацията на кръвта придава синкаволивидния цвят на лезиите [10, 27].

Присъствието на HHV8 се доказва чрез определянето на LANA-1 протеина с имунохистохимично изследване на тъканни проби, по-рядко чрез PCR. Имунохистохимичното определяне на LANA-1 се предпочита пред PCR, особено при анализиране на неясни васкуларни лезии, поради възможността за фалшиво (+) резултати. Бациларната ангиоматоза, причинявана от *B. henselae*, има сходна клинична и хистологична картина. Демонстриране на причинителя чрез посребряване по Warthin Starry, както и клиничният ефект от докцицилин са с диагностична стойност [32].

Сканиране, бронхоскопия и ендоскопия са показани само при наличие на симптоматика.

ТЕРАПИЯ И ПРОГНОЗА

KS е неизлечимо заболяване и целта на терапията е продължителна ремисия. Използват се различни терапевтични подходи според размерите, локализацията и бързината на растежа на тумора, имунния статус и фазата на HIV инфекцията.

Антиретровирусна терапия

АРТ революционизира подхода и подобрява прогнозата при AIDS-KS, намалявайки честотата и променяйки клиничния му ход.

Оптималният контрол на HIV инфекцията чрез АРТ е задължителен компонент и първа стъпка в лечението. При повечето пациенти настъпва терапевтичен ефект, но след няколко месеца, тъй като той следва възстановяването на клетъчния имуноен отговор на пациента. През първата фаза на възстановяване на CD4 (redistribution stage) се увеличават циркулиращите паметови Т-клетки, които произхождат от лимфната тъкан, предимно на гастроинтестиналния тракт. Втората фаза (repopulation stage) настъпва след няколко месеца и се характеризира с продукция на наивни Т-клетки, резултат от подобрения имуноен репертоар [6, 7]. Именно през втората фаза настъпва регресията на KS. Дотогава може да се прилагат различни видове локални терапии. Самостоятелно АРТ може да се използва при невисцерално засягане. Няма клинични данни, сравняващи ефективността на различни АРТ режими. Ефектът на АРТ върху KS е многостранен и се изразява в потискане на HIV репликацията, намаляване продукцията на HIV Tat протеина и подобряване имунния отговор срещу HHV8. Предполага се антиангиогенен ефект на някои протеазни инхибитори, но няма достатъчно убедителни клинични доказателства [28].

При самостоятелното използване на АРТ регресия на KS лезиите се наблюдава при 66-86% от пациентите, като при 35% – пълна ремисия [38, 39]. За потвърждаване на липса на остатъчен KS в плоски лезии с пигментации е необходима биопсия, а за пълното обратно развитие на висцералните локализации – повторни ендоскопски изследвания [5].

Трудно е обаче да се прецени точно клиничният отговор от АРТ при AIDS-KS, понеже често се налага едновременно прилагане и на цитостатична химиотерапия.

Макар и много рядко, след започване на АРТ може да настъпи влошаване на клиниката на KS – нарастване на наличните или поява на нови лезии. Това парадоксално макар и рядко изостряне (6,4%), въпреки имунното възстановяване и добрия

вирусологичен отговор, е известно като синдром на имунна реконституция (IRIS). Изявява се до 3-ия месец от започване на АРТ. Рискови фактори са високият вирусен товар при диагнозата на KS, напреднали стадии на KS, начално лечение само с АРТ. Поведението е системна химиотерапия [4, 22].

Възниква и още един парадокс при лечението – поява на KS при пациенти на фона на АРТ с високи CD4 и неоткриваема вирусемия. Този факт контрастира с друга СПИН дефинираща неоплазма – неходжкинов лимфом. Неговата честота при пациенти с контролирана HIV инфекция не се различава от тази сред здравата популация [15].

След първото описание през 1999 г. броят на тези случаи се увеличава. Според някои автори появата на KS при контролирана вирусемия се наблюдава при възрастни пациенти с голяма продължителност на HIV инфекцията. Други автори не намират такава зависимост. Все още няма обяснение и поведението в такива случаи не е унифицирано, макар и да има съобщени добри резултати от системна химиотерапия при единични случаи [25].

Локална терапия

Прилага се при единични кожни лезии или с палиативна цел при бързо прогресиращи форми без отговор от системното лечение. Тя не може да предотврати поява на нови лезии в незасегнатите области. Радиотерапията е най-използваната и ефективна локална терапия. Терапевтичен отговор се отбелязва в 80-90%. При HIV пациентите като странична реакция по-често се развива мукозит. Хирургична ексцизия се прилага при малки повърхностни лезии, но често настъпва рецидив. Интралезионното инжектиране на vinblastine, широко използвано при класическия KS, е с чести странични реакции и е почти изоставено. При малки лезии по лицето с диаметър < 1 cm се използва с успех криотерапия с течен азот. При дълбоки и големи лезии тя не е подходяща поради ограниченото му проникване. Лазертерапията е показана при малки лезии, както и палиативно при кървене и болки при големи. Локалното аплициране на ретиноиди (alitretinoin 0,1%) също е резултатно при малки лезии, но страничните реакции са чести – локално възпаление и депигментация [39].

Системна химиотерапия

Показана е при клинично изявени висцерални засягания и бързо напредващи кожно-лигавични лезии. Обикновено се съчетава с АРТ при многобройни (> 25) или обширни, неотговарящи на локалната терапия кожни лезии, изразен оток, IRIS. Цитостатици от първи ред са липозомните антрациклини daunorubicin и

doxorubicin и от втори ред – paclitaxel. С липозомната технология се постига по-голям отговор при по-малка кардио- и миелотоксичност [39]. При прилагане на системната химиотерапия трябва внимателно да се прецени балансът между ползата и риска с оглед постигане на антикарциномен ефект без задълбочаване на имunosупресията. Трябва да се отчита и взаимодействието между АРТ и химиотерапевтиците. В развиващите се страни поради високата цена достъпът до химиотерапията е ограничен.

Други видове терапия

Въпреки химиотерапията при част от случаите с AIDS-KS не се получава терапевтичен отговор.

Интерферон-алфа е одобрен за лечение на KS още преди въвеждането на АРТ и липозомните антрациклини. Ефектът се появява при високи дози и след 6 месеца лечение, а страничните ефекти са изразени. Днес, при наличието на други видове терапии, той все по-рядко се прилага.

Различни нови терапевтични средства – ангиогенни инхибитори (thalidomide, fumagillin, bevacizumab, imatinib), са в стадий на клинични изпитания. Те може да са ефективни в случаите, когато резултатът от АРТ и химиотерапията не е задоволителен. HHV8 е чувствителен към антивирусния препарат gancyclovir в литичната си фаза, но в лезиите на KS вирусът е в латентна фаза и той не е ефективен [11, 32, 38].

Ние наблюдавахме пациент с AIDS-KS от рисковата група MSM, проследяван в Кожна клиника заради сифилис от 2001. Лезиите са били единични и не са прогресирали. Многократно е изследван и е бил HIV (-). През 2010 г. е HIV (+), а кожните лезии са увеличават, обхващат и лигавиците, появява се оточност. При диагностицирането на HIV инфекцията CD4 са 318 copies/ μ l. Дали прогресирането на заболяването е в резултат на късно инфектиране, или пациентът спада към групата на „елитните контролори“? Отговорът на този въпрос ще представим в следваща публикация, посветена на проблема AIDS-KS.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

AIDS-KS направи видима HIV инфекцията в самото началото на нейната епидемия. AIDS-KS е едно от първите СПИН дефиниращи състояния. АРТ самостоятелно или в съчетание със системна или локална химиотерапия има рещавача роля при контрола на AIDS-KS. Въпреки това има редица предизвикателства. Все още не ясно оптималното поведение при KS-IRIS. Разгадаването на KS на фона на възстановен имунитет е с нарастваща значимост, тъй като популацията на живеещите с контролирана HIV

инфекция се увеличава. Въпреки успешната ремисия от химиотерапията остават нерешени въпроси като токсичност, допълнителна имуносупресия и недостъпност за повечето развиващи се страни. Очаква се новите терапевтични режими, в процес на клинични изпитания, да намерят отговор на тези въпроси.

Библиография

- Agaba, P., H. Sule, R. Ojoh et al. Poor immune status and systemic disease are independently associated with mortality in AIDS-related Kaposi Sarcoma in Nigeria. *Infect Agents Cancer* 7; 2012 (Suppl 1); P7.
- Al Amari, E., L. Toutous-Trellu, A. Gayet-Ageron et al. Predicting the evolution of Kaposi sarcoma, in the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS* 22;2008:1019-1028.
- Antman, K. et Y. Chang. Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med.* 342; 2000:1027-1038.
- Bower, M., M. Nelson, A. Young et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 23; 2005: 5224-5228.
- British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014 *HIV Medicine* 15; 2014 (Suppl) 2: 1-92.
- Carcelain, G., P. Debre, B. Butran. Reconstitution of CD4 T-lymphocytes in HIV-infected individuals following antiretroviral therapy. *Curr Opin Immunol* 13; 2001:483-488.
- Carcelain, G., R. Tubiana, A. Samri et al. Transient mobilization of human immunodeficiency virus (HIV)-specific CD4 T-helper cells fails to control virus rebounds during intermittent antiretroviral therapy in chronic HIV type 1 infection. *J Virol.* 75; 2001: 234-241.
- Chang, Y., E. Cesarman, M. Pessin et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science.* 266; 1994: 1865-1869.
- 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* 18; 2014; (3):315-326.
- de Sanjose, S., G. Mbisa, S. Perez-Alvarez et al. Geographic variation in the prevalence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and risk factors for transmission. *J Infect Dis* 199; 2009:1449-1456.
- Dittmer, D., K. Richards, B. Damania. Treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-associated cancers. *Front Microbiol.*3; 2012:1-8.
- Ensolli, B., G. Barillari, S. Salahuddin, et al. Tat protein of HIV-1 stimulates growth of cells derived from Kaposi's sarcoma lesions of AIDS patients. *Nature* 345; 1990:84-86.
- Feller, L., J. Lemmer, N. Wood et al. Necrotizing gingivitis of Kaposi sarcoma affected gingivae. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 104 ;2007: 521-529.
- Ganem, D. KSHV and the pathogenesis of Kaposi sarcoma: listening to human biology and medicine. *J Clin Invest* 120; 2010:939-949.
- Hleyel, M., A. Belot, A. Bouvier 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.* 57; 2013:1638-1647.
- Hymes, K., T. Cheung, J. Greene. Kaposi's sarcoma in homosexual men – a report of eight cases. *Lancet.* 2; 1981:598-600.
- Ioachim, H., V. Adsay, F. Giancotti, et al. Kaposi's sarcoma of internal organs. A multiparameter study of 86 cases. *Cancer.* 75; 199:1376-1385.
- Jessop, S. HIV-associated Kaposi sarcoma. *Dermatol Clin* 24; 2006:509-520.
- Kaposi, M. Idiopathic multiples Pigmentsarkom der Haut. *Archiv fur Dermatologi und Syphilis.* 3;1872:265-273.
- Krown, S., C. Metroka, J. Wernz. 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* 7; 1989: 1201-1207.
- Krown, S., M. Testa, J. Huang. AIDS-related Kaposi's sarcoma: prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification. *AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. J Clin Oncol* 15; 1997: 3085-3092.
- Letang, E., J. Lewis, M. Bower, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma: higher incidence and mortality in Africa than in the UK. *AIDS.* 27; 2013:1603-1613.
- Martellotta, E., M. Berretta, E. Vaccher, et al. AIDS-related Kaposi's sarcoma: state of the art and therapeutic strategies. *Curr HIV Res.* 7; 2009:634-638.
- Mateev, G., V. Mateeva. A case of sarcoma Kaposi classic type. *Dermatology and Venerology.* 51; 2013:50-53.
- Mauer, T., M. Ponte, K. Leslie. HIV-associated KS with a high CD4 count and a low viral load. *N Engl J Med.* 357; 2007:1352-1353.
- Mesri, E., E. Cesarman, C. Boshoff. Kaposi's sarcoma and its associated herpesvirus. *Nat Rev Cancer* 10; 2010: 707-719.
- Mitsuyasu, R. T. Clinical variants and staging of Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol.* 14, 1987 Suppl. 3:13-8.28.
- Monini, P., C. Sgadari, E. Toschi et al. Anti-tumour effects of antiretroviral therapy. *Nat. Rev. Cancer* 4; 2004:861-875.
- Nasti, G., R. Talamini, A. Antinori et al. AIDS-related Kaposi's sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart Era – the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Native From Antiretrovirals. *J Clin Oncol* 21; 2003: 2876-2882.
- Papagatsia, Z., J. Jones, P. Morgan et al. Oral Kaposi sarcoma: a case of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 108; 2009:70-75.
- Popivanova, N., K. Chudomirova, I. Baltadzhiev, T. Abadjieva. HIV/AIDS-associated Kaposi's sarcoma with multiple skin-mucosal disseminations following ultraviolet (puva) photochemotherapy. *Folia Med (Plovdiv).* 52; 2010:56-61.
- Radu, O., L. Panthanowitz. Kaposi sarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 37; 2013:289-294
- Schwartz, R., G. Micali, M. Nasca et al. Kaposi sarcoma: a continuing conundrum. *J Am Acad Dermatol.* 59; 2008:179-206;
- Schwartz, R. Kaposi sarcoma: an update. *J Surg Oncol* 87;1994:271-274.
- Speck, S. H., D. Ganem. Viral latency and its regulation: lessons from the gamma-herpesviruses. *Cell Host Microbe.* 8; 2010:100-115.
- Stebbing, J., A. Sanitt, M. Nelson et al. A prognostic index for AIDS-associated Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 367; 2006: 1495-1502.
- Stebbing, J., A. Sanitt, A. Teague et al. Prognostic significance of immune subset measurement in individuals with AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 25; 2007:2230-2235.
- Sullivan, R., L. Pantanowitz. New drug targets in Kaposi sarcoma. *Expert Opin Ther Targets* 14; 2010: 1355-1366.
- Uldrick, T., Y. Whitb. Update on KSHV – Epidemiology, Kaposi Sarcoma pathogenesis, and treatment of Kaposi sarcoma. *Cancer Lett* 305; 2011:150-162.
- Wang, T. Recent advances in Kaposi sarcoma. *J Oncopathol* 1; 2013:55-66.