

Sarcoma de Kaposi pulmonar na infecção por VIH

HIV associated Kaposi sarcoma

Eugénio Teófilo, Pedro Figueiredo***

Resumo

O aparecimento recente do sarcoma de Kaposi (SK) epidémico na prática clínica corrente da Medicina Interna veio permitir encontrar expressões clínicas raras, como a pulmonar (SKP). A radiologia tem um papel preponderante na avaliação da extensão do SKP. A grande agressividade que por vezes apresenta conduziu à investigação de novas terapêuticas em diferentes áreas (imunomodulação, hormonal e citostática).

Os novos conceitos quanto à sua provável origem talvez permitam que, a curto prazo seja mais uma profilaxia nos imunodeprimidos pelo VIH.

Palavras chave: herpesvirus humano 8, citoquinas, oncogénese, imagiologia, poliquimioterapia

Abstract

The recent appearance of the Kaposi Sarcoma (KS) epidemic, in current clinical practice, will result in rare clinical entities being more frequently encountered e.g. Pulmonary Kaposi Sarcoma (PKS). Radiology has an important role to play in the evaluation of disease extension of PKS. The aggressive expression of PKS has led to the development of new treatments in a number of different areas (immunoregulatory, hormonal and cytostatic). The new concepts about probable disease origin will perhaps enable a prophylactic treatment for the immunodepressed infected with the AIDS virus.

Key words: human herpesvirus 8, cytokines, oncogenesis, imaging, polychemotherapy

Introdução

A descrição inicial de Moritz Kaposi referia-se a uma forma indolente de neoplasia cutânea que afectava homens idosos. A posterior identificação da forma endémica africana deste tumor e em doentes imunossupri-

*Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Radiologia

Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

Recebido para publicação a 12.11.97

Formas clínicas de Sarcoma de Kaposi				
Epidemiológica				
	Idade e Sexo	Vírus Associados	Atingimento Visceral	Evolução
Clássica	Homens Idosos	HHV8	Raro	Indolente
Endémica	Homens Jovens	HHV8	Variável	Variável
Imunossupressão Iatrogénica	Variável Idosos	HHV8	Raro	Indolente
Epidémica	Homens Jovens	HHV8 e HIV	Frequente	Rápida

Tabela 1

midos iatrogenicamente permitiu grande especulação quanto à sua origem.

O aparecimento, há quase duas décadas, da pandemia da infecção por VIH coincidiu com o surgimento de uma forma clínica mais agressiva, frequentemente com envolvimento visceral, causando morbidade e mortalidade consideráveis¹.

Os dados recentes quanto à etiopatogenia do sarcoma de Kaposi (SK) e as novas terapêuticas disponíveis poderão permitir uma melhoria do até agora sombrio prognóstico da forma pulmonar desta patologia.

Epidemiologia e fisiopatologia

Estão descritas quatro formas de sarcoma de Kaposi (SK) que, por ordem de aparecimento, se podem classificar em: clássico, endémico, associado a terapêutica imunossupressora e, por último, o epidémico (Tabela 1). Em todas as formas de SK (excepto na associada à terapêutica imunossupressora) existe uma predominância marcada do sexo masculino. As populações afectadas nas primeiras três formas levou a que se suspeitasse que factores hormonais, a idade e a imunossupressão fossem importantes na patogénese da doença.

A forma clássica surge predominantemente em homens idosos, a endémica em homens jovens aparentemente saudáveis (mas também em crianças²) e a associada à terapêutica imunossupressora observou-se inicialmente nos transplantados renais, mas tem-se verificado também noutras doenças necessitando de terapêutica imunossupressora, registando-se, por vezes, a regressão do tumor com a suspensão dessa terapêutica^{3,4}.

A forma epidémica, associada ao VIH, surgiu inicialmente em homens homossexuais, colocando-se então a hipótese de que algumas drogas recreativas (nomeadamente o nitrato de amilo) pudessem estar envolvi-

Estadiamento da Infecção por VIH			
C. Laboratoriais	Categorias Clínicas		
CD4+	(A) Infecção aguda, assintomática ou LPG	(B) Sintomático não incluído em (A) ou (C)	(C) Situações indicadoras de SIDA
(1) > 500 / μ L	A1	B1	
(2) 200 - 499 / μ L	A2	B2	
(3) < 200 / μ L			

(Nos EUA, todas as áreas sombreadas correspondem a categorias definidoras de SIDA; na Europa só as áreas mais escuras correspondem a tal definição)

Tabela 2

Apresentação clínica da forma endémica				
	Idade / Sexo	Morfologia	Estruturas	Evolução
Nodular	Homens	Pele	Pele	Indolente
	Adultos jovens	Placa/Nódulo		
Vegetante	Homens	Pele	Atinge osso	Rápido local
	Adultos jovens	Massa vegetante	frequente/	
Infiltrativo	Homens	Placas extensas	Atinge osso quase	Rápido local
	Adultos jovens		sempre	
Ganglionar	Jovens	Adenopatias	Envolvimento	Rápido
	Crianças	generalizadas s/ lesão pele	visceral	(morte em 3 anos)

Tabela 3

das. A análise epidemiológica rapidamente levantou a hipótese de um agente infeccioso transmitido sexualmente e que, por acção da imunossupressão induzida pelo VIH, conduziria ao SK⁵⁻¹⁴.

Em 1994, Chang *et al.* isolaram pela primeira vez sequências de DNA em lesões de SK de um novo gama-herpesvírus, entretanto totalmente sequenciado, o herpesvirus humano 8 (HHV8)¹⁵. Este vírus contém genes de produtos potencialmente importantes na oncogénese como homólogos da D ciclina, bcl2 e interleucina 6 (IL6); é linfotrópico e, para além do SK, foi associado à doença de Castleman multicêntrica e aos linfomas de cavidades (actualmente denominados linfomas de derames primários)¹⁶⁻²⁶.

Vários autores isolaram o HHV8 no sangue, esperma, saliva e secreções prostáticas²⁶⁻³³, e estudos prospectivos de alguns cohorts^{34,35} demonstraram que a infecção prévia com HHV8 se relacionava com o posterior aumento da incidência de SK (tanto em seropositivos como em seronegativos para o VIH)³⁶.

O actual modelo fisiopatológico sustenta que o SK associado à SIDA surge pelas acções directa e indirecta do VIH num indivíduo previamente infectado com HHV8, alterando assim a evolução natural desta doença³⁷.

A acção directa deve-se à actividade do produto do

Estadiamento do S. Kaposi (ACTG)		
	Risco de Progressão	
	Pequeno	Grande
Massa tumoral	Mucocutâneo Ganglionar	Edema e ulceração Oral extenso GI extenso Outras viscerais
Imunidade	CD4+ <>200 cél / μ L (> 150)	CD4+ <200 cél / μ L (< 150)
Doença sistémica	Sem IO prévias Sem sintomas B E. Karnofsky > 70	Com IO prévias Com sintomas B E. Karnofsky < 70 Outras dçs (LNH, SNC)

Tabela 4

gene *tat* (a proteína TAT) que induz a proliferação de células fusiformes do SK e a produção de IL6^{38,39} (a IL6 tem acção autócrina nas células do SK) e se liga aos receptores das integrinas (importantes moléculas de adesão celular). A acção indirecta do VIH relaciona-se com a diminuição da vigilância imunológica que o decréscimo de células CD4+ acarreta e com a desregulação do padrão de citocinas que o VIH induz, com aumentos de IL1, TNF α , IL6 e factores de crescimento como o bFGF (factor de crescimento básico dos fibroblastos)⁴⁰.

Resumidamente, a infecção pelo HHV8 é a etapa inicial que transforma as células tornando-as sensíveis às acções da proteína TAT e às citocinas elevadas na infecção pelo VIH (IL1, IL6 e bFGF). A expansão inicial destas células seria oligoclonal, mas mutações posteriores conduziriam à expansão monoclonal⁴¹.

Aspectos clínicos

O aparecimento de SK ocorre em diferentes graus de imunossupressão na infecção por VIH (Tabela 2), sendo, no entanto, um critério diagnóstico de SIDA.

A forma endémica (ou africana) apresenta diferentes tipos morfológicos, relativamente homogéneos, com comportamento biológico distinto, o que permitiu a sua subdivisão em nodular, florido, infiltrativo e ganglionar (Tabela 3).

Têm sido elaborados diversos sistemas de estadiamento, sendo a classificação utilizada actualmente a do AIDS Clinical Trials Group (ACTG), que engloba massa tumoral, estado imunitário e doença sistémica concomitante/prévia (Tabela 4).

Existe presentemente uma proposta de alteração do

valor de CD4+ de 200 para inferior a 150, como marcador de grande risco⁴² (por reflectir melhor a clivagem entre bom e mau prognóstico).

O envolvimento visceral é um factor de mau prognóstico e o atingimento do pulmão tem um prognóstico particularmente mau. A frequência de atingimento pulmonar varia segundo diferentes séries entre 6 e 32%. A análise destas séries permitiu identificar ainda outros marcadores de mau prognóstico que se relacionam mais estreitamente com a forma pulmonar, como a anemia e a hipoxemia. A sobrevida deste grupo de doentes com SK é inferior a um ano^{43,44}.

O diagnóstico de envolvimento pulmonar⁴⁵ pode ser muito difícil (só necrótico), pois podem não existir quaisquer lesões cutâneas e o doente estar assintomático. A maioria dos doentes, no entanto, apresenta febre, tosse, astenia e dispneia, que facilmente podem ser confundidos com sintomas de uma infecção oportunista (pneumocistose e tuberculose). A imagiologia tem um contributo importante na suspeita diagnóstica através da TC de alta resolução e da RM (ver aspectos radiológicos). A broncofibroscopia permite a visualização de imagens endobrônquicas^{46,47}, mas nos casos em que a infiltração é exclusivamente parenquimatosa pode-se proceder à identificação no líquido de retorno do LBA de células positivas para o marcador CD34, ou efectuar a detecção do HHV8, sendo esta positiva em doentes com SK pulmonar endobrônquico e mesmo em doentes que inicialmente não têm evidência de envolvimento pulmonar e que, mais tarde, a vieram a apresentar⁴⁸⁻⁵⁰.

Outra técnica disponível nesta situação é a realização de uma cintigrafia pulmonar sequencial (com gálio⁶⁷ e tálio²⁰¹ o resultado é a não captação do gálio, a forte captação do tálio, o oposto da patologia infecciosa)⁵¹.

Frequentemente a expressão pulmonar acompanha-se de atingimento pleural, com derrame pleural serohemático ou francamente hemático, onde também se podem detectar as células CD34⁵².

Aspectos radiológicos

As alterações no radiograma de tórax reflectem a origem celular do sarcoma de Kaposi pulmonar (SKP): as células fusiformes tumorais desenvolvem-se a partir de células pluripotenciais ou células endoteliais⁵³, proliferando no interstício pulmonar com uma distribuição perilinfática, isto é, no interstício axial peribroncovascular⁵³. Assim, o SKP produz, no radiograma de tórax, opacidades lineares bilaterais de predomínio peri-hilar (Fig. 1), que na TC se traduzem por espessamento irregular das bainhas peribroncovasculares e espessamento das paredes brônquicas⁵³⁻⁵⁷ (Fig. 2). O envolvimento do interstício periférico por crescimento tumoral ou por edema resultante de obstrução linfática central, produz

Critérios de Resposta		
Categorias: Remissão completa, Remissão parcial, Doença estável, Progressão		
Elementos caracterizados:		
	Doença Cutânea	S. Kaposi Pulmonar
Actuais	Número de lesões	Soma do produto de dois diâmetros de todas as lesões
	Dimensões das lesões	
	Morfologia	
Propostos	Dor	Número de lesões
	Edema	
	Desfiguramento	
	Sintomas viscerais	
	Necrose/ulceração	

Tabela 5

linhas B de Kerley nas bases pulmonares, que representam espessamento dos septos interlobulares^{53,56,57}. Com o crescimento tumoral pode surgir consolidação igualmente com distribuição peri-hilar, que representa tumor confluyente⁵³.

O SKP caracteriza-se ainda pela presença de nódulos mal definidos, múltiplos e bilaterais, com diferentes dimensões (0,5 - 3 cm)⁵³⁻⁵⁷, que representam proliferação tumoral que se estende ao parênquima pulmonar⁵³. Quando estes nódulos estão presentes, existem invariavelmente opacidades peri-hilares⁵³.

Cerca de 16 a 63% dos doentes com SKP apresentam adenopatias hilares ou mediastínicas^{53,54,56,57}, que estão sempre associadas às alterações parenquimatosas⁵⁷ (Fig. 3). De notar, no entanto, que a avaliação dos hilos, quer no radiograma de tórax quer na TC, é muito difícil ou mesmo impossível nestes doentes, devido à confluência das opacidades peri-hilares, pelo que os estudos imagiológicos podem subestimar o envolvimento ganglionar, que é frequentemente apenas microscópico⁵³.

Pode ainda observar-se derrame pleural em 15 a 75% dos doentes com SKP, unilateral ou mais frequentemente bilateral⁵³⁻⁵⁷, habitualmente associado à presença de linhas B de Kerley e às opacidades lineares peri-hilares^{53,54,56}.

Quanto aos aspectos em ressonância magnética, alguns autores⁵⁸ verificaram que as lesões de SKP (nódulos parenquimatosos e o espessamento das bainhas peribroncovasculares) apresentavam hipersinal em sequências ponderadas em T1 e que captavam contraste paramagnético (gadolinio e.v.) de forma significativa na maioria dos casos, o que poderá estar relacionado com o componente angiomatoso do tumor, que contém numerosos

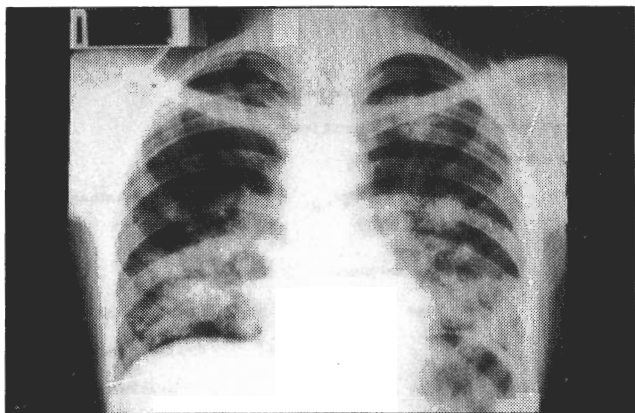


Fig. 1 - Sarcoma de Kaposi pulmonar. Radiograma de tórax: opacidades lineares peri-hilares associadas a nódulos parenquimatosos mal definidos bilaterais

capilares dilatados. De notar, no entanto, que devido aos problemas relacionados com os artefactos gerados pelos movimentos respiratórios e cardíacos e com a susceptibilidade magnética do pulmão, a TC demonstra com maior detalhe as alterações pulmonares do SK. Nas sequências ponderadas em T2, as lesões de SKP apresentavam marcada redução da intensidade do sinal, o que se admite estar em relação com a hemorragia alveolar (deposição de hemossiderina) ou com o componente fibroso do tumor⁵⁸. Assim, os aspectos em RM sugestivos de lesões de SKP são: hipersinal em T1, marcada redução da intensidade do sinal em T2 e forte captação de gadolínio e.v., sobretudo se estas lesões apresentarem uma distribuição peribroncovascular⁵⁸.

Em termos de diagnóstico diferencial, perante um doente com SIDA que apresente alterações parenquimatosas (envolvimento do interstício axial e periférico e nódulos parenquimatosos) associado a adenopatias hilares e derrame pleural devemos colocar como hipóteses diagnósticas SKP, tuberculose pulmonar e linfoma^{53,54}. O linfoma não costuma envolver de forma simétrica o parênquima pulmonar, ao contrário do SKP, e, geralmente, a presença de nódulos maiores, bem definidos, é mais evidente que o compromisso intersticial⁵³. A presença de adenopatias e derrame pleural torna o diagnóstico de pneumonia a *Pneumocystis carinii* pouco provável por serem manifestações raras desta entidade nosológica^{53,54}. Perante um derrame pleural isolado, sem alterações parenquimatosas, o SKP não é a primeira hipótese a considerar, sendo as etiologias mais prováveis a tuberculose ou o linfoma⁵³.

Tratamento

Existem grandes discrepâncias nos resultados de séries diferentes utilizando o mesmo tipo de terapêutica; este facto deve-se à utilização de diferentes critérios de

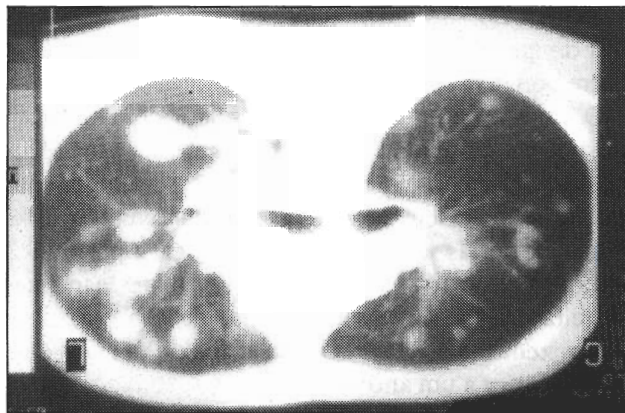


Fig. 2 - Sarcoma de Kaposi pulmonar. TC torácica: espessamento das bainhas peribroncovasculares, associado a múltiplos nódulos parenquimatosos bilaterais e adenopatias hilares

resposta terapêutica. O ACTG criou uma escala em que se pode classificar a resposta como total, parcial, não progressão e progressão. Nesta classificação, estão apenas envolvidos critérios objectivos, como o número, dimensão e aspectos das lesões ou do edema (esta classificação aplica-se fundamentalmente ao SK mucocutâneo; na forma pulmonar, utilizam-se os mesmos critérios dos outros tumores sólidos). No entanto, debate-se presentemente a inclusão de critérios subjectivos, mas que definem a qualidade de vida do doente e, portanto, estreitamente relacionados com a morbilidade, são eles a melhoria da dor associada a certo tipo de lesões, a melhoria do grau de desfiguramento que as lesões causam ao doente e, no caso do SKP, a melhoria de sintomas como a dispneia e a tosse (Tabela 5)⁵⁹.

O tratamento do SK engloba as três vertentes responsáveis pela sua fisiopatologia: proliferação monoclonal, disrupção da vigilância imunológica e desregulação do padrão de citoquinas. Não se abordarão as terapêuticas locais ou a imunomodulação.

Estão em investigação vários compostos potencialmente úteis, a maioria relacionada com o controlo da desregulação das citoquinas, que englobam oligonucleótidos antisense (podendo-se utilizar vectores virais), poliTAR (captariam o TAT), várias interleucinas (IL12), agentes antiangiogénicos (TNP 470) e hormonas (subunidade b da HCG)⁶⁰⁻⁶³.

A sensibilidade *in vitro* do HHV8 aos antivirais revelou grande eficácia do cidofovir (com doses muito inferiores às necessárias para o tratamento do CMV), sensibilidade moderada ao ganciclovir e ao foscarnet, e resistência ao aciclovir⁶⁴⁻⁶⁶. Estes dados colocam a hipótese da futura utilização de antivirais em portadores do vírus sem SK, havendo, no entanto, relatos esporádicos de regressão de lesões cutâneas de SK em doentes com infecção pelo VIH apenas com a terapêutica com foscarnet.

A terapêutica actual, disponível na prática clínica, restringe-se à poliquimioterapia citostática e à tentativa de reversão da imunossupressão com anti-retrovirais (há também relatos esporádicos de regressão com terapêutica hormonal - bHCG).

Estão descritos casos de regressão de lesões cutâneas de SK com a introdução das combinações anti-retrovirais triplas (incluindo um inibidor da protease)⁶⁷⁻⁶⁹.

A quimioterapia tem sido a modalidade mais utilizada no tratamento das formas viscerais do SK⁷⁰. Até há pouco tempo, o agente isolado que induzia mais respostas era o etoposido; esta situação alterou-se com a introdução das antraciclina lipossômicas, com um bom perfil de toxicidade. A monoquimioterapia convencional não está indicada no tratamento do SKP. Apenas as antraciclina lipossômicas poderão ser experimentadas e, se não forem eficazes, dever-se-á prosseguir para a poliquimioterapia. Alguns estudos compararam a eficácia da daunorrubicina e da doxorrubicina lipossômicas com a até agora terapêutica-padrão, o ABV (adriamicina + bleomicina + vincristina), concluindo-se em alguns que a eficácia seria semelhante, com menor toxicidade (em certos estudos, a doxorrubicina lipossômica foi mais eficaz do que o ABV).

A nossa experiência reporta-se a oito casos de SK com envolvimento pulmonar desde 1993. Quatro destes doentes já faleceram, não se tendo efectuado terapêutica em dois devido à situação clínica um recusou poliquimioterapia, tendo sido tratado com vincristina e interferão sem qualquer eficácia. Dos cinco casos mais recentes (desde 1995) utilizamos daunorrubicina lipossômica num esquema de poliquimioterapia (daunorrubicina lipossômica 40 mg/m² + bleomicina 30 mg em perfusão de 18h e vincristina 2 mg), repetido todas as três semanas. Destes cinco doentes um faleceu (aspergilose invasiva).

Dos doentes que estão vivos, dois pertenciam ao estadio C3 e os outros dois ao C1 estes últimos são ambos de raça negra e um apresentava doença ganglionar generalizada (que na forma endémica tem mau prognóstico). Os doentes do estadio C3 suspenderam a terapêutica citostática ao fim de seis ciclos, com resposta parcial das lesões pulmonares e cutâneas, iniciando então terapêutica anti-retroviral tripla, incluindo ritonavir. Os outros dois, também com respostas parciais, iniciaram manutenção com

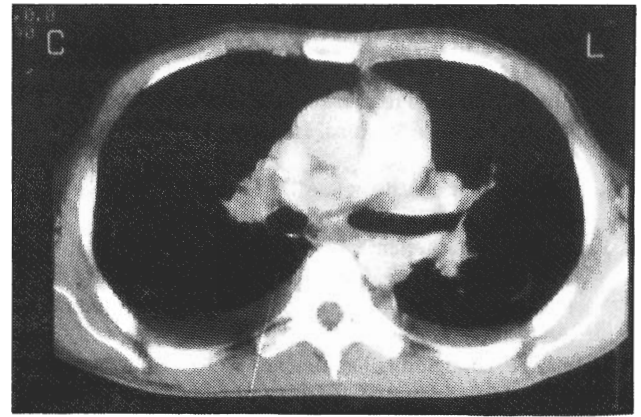


Fig. 3 - Sarcoma de Kaposi pulmonar. TC torácica: adenopatias subcarinais e hilares bilaterais e derrame pleural de volume moderado bilateral, mais volumoso à direita

daunorrubicina lipossômica quinzenal, que mantém sem evidência de cardiotoxicidade. Nenhum dos doentes tem tido evidência de progressão da doença e nos dois doentes que suspenderam a quimioterapia e iniciaram terapêutica anti-retroviral tripla tem-se notado um atenuamento progressivo da cor das lesões cutâneas.

A melhoria clínica dos doentes que iniciaram terapêutica com inibidor da protease e suspenderam quimioterapia correlaciona-se com a melhoria da imunidade (CD4⁺ iniciais < 50, presentemente >100), bem como da carga viral (diminuição de 1.5–2 log₁₀).

Na nossa experiência, a utilização da formulação lipossômica de uma antraciclina (daunorrubicina), associada a bleomicina e vincristina, permitiu obter respostas parciais na maioria dos doentes, não se tendo registado toxicidade grave, nomeadamente hematológica ou cardíaca. Manteve-se estabilização da doença num período de dois anos em doentes com mau prognóstico.

Conclusão

Apresentaram-se sumariamente os aspectos recentes mais relevantes na etiologia do sarcoma de Kaposi, bem como aspectos clínicos e imagiológicos relevantes na sua forma pulmonar. Por fim, abordou-se a terapêutica disponível actual, ilustrando-a com a nossa curta experiência.

Bibliografia

1. Thomas A, Peterman TA, Harold W. Jaffe, Valerie Beral Epidemiologic Clues to the Etiology of Kaposi's Sarcoma. *AIDS* 1993; 7:605-611.
2. Kasolo FC, Mpabalwani E, Gompels UA. Infection With AIDS-Related Herpesvirus in Human Immunodeficiency Negative Infants and Endemic Childhood Kaposi's Sarcoma in Africa. *J Gen Virol* 1997; 78(Pt4): 847-855.
3. Alkan S, Karcher DS, Ortiz A et al. Human Herpesvirus-8/Kaposi's Sarcoma Associated Herpesvirus in Organ Transplant Patients With Immunosuppression. *Br J Haematol* 1997; 96(2): 412-414.
4. Lesnoni la Parola I, Masini C, Nanni G et al. Kaposi's Sarcoma in

- Renal-Transplant Recipients: Experience at the Catholic University in Rome 1988-1996. *Dermatology* 1997; 194(3): 229-233.
5. Dezube BJ. Clinical Presentation and Natural History of AIDS Related Kaposi's Sarcoma. *Hematol Onc Clin* 1996;10 (5): 1023-1029.
 6. Karp JE, Pluda M, Yarchoan R. AIDS-Related Kaposi's Sarcoma. *Hematol Onc Clin* 1996;10 (5): 1031-1049.
 7. Paul J, Veuglers, Steffanie A, Strathdee, John M, Kaldor et al. Associations of Age, Immunossupression and AIDS, Among Homosexual Men in the Tricontinental Seroconverter Study. *J AIDS and Hum Retro* 1997; 14(5): 435-441.
 8. Hermans P, Lundgren J, Sommereijns B et al. Epidemiology of AIDS-Related Kaposi's Sarcoma in Europe over 10 Years. *AIDS* 1996 ;10(8): 911-918.
 9. Boshoff C, Weiss RA. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Cur Opin Infect Dis* 1997; 10:26-31.
 10. Biggar RJ, Rbakin CS. The Epidemiology of AIDS Related Neoplasms in *Hematol Onc Clin* 1996;10 (5): 997-1010.
 11. Cooley TP, Hirschhorn IR, O'Keane JC. Kaposi's Sarcoma in Women With AIDS. *AIDS* 1996; 10(11): 1221-1226.
 12. Diego Serraino, Silvia Franceschi, Luisino Dal Maso, Carlo La Vecchia. HIV Transmission and Kaposi's Sarcoma Among European Women. *AIDS* 1995; 9:971-973.
 13. Grulich AE, Kaldor JM, Hendry O et al. Risk of Kaposi's Sarcoma and Oroanal Sexual Contact. *Am J Epidemiol* 1997; 145(8): 673-679.
 14. Seilhean D, Lazarini F, Suarez S et al. Frequency of Kaposi's sarcoma in European AIDS patients who stayed in Africa. *AIDS* 1997; 11: 1401-1402.
 15. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS et al. Identification of Herpes-Like DNA Sequences in AIDS-Associated Kaposi's Sarcoma. *Science* 1994; 266:1865-1869.
 16. Ethel Cesarman, Yuan Chang, Patricik S. Moore, et al. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus-Like DNA Sequences in AIDS-Related Body-Cavity-Based Lymphomas. *N Engl J Med* 1995; 332: 1186-1191.
 17. Karcher DS, Alkan S. Human Herpesvirus 8-Associated Body Cavity Based Lymphoma in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: a Unique B-Cell Neoplasm. *Hum Pathol* 1997; 28(7): 801-808.
 18. Cesarman E, Knowles DM. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus: a Lymphotropic Human Herpesvirus Associated with Kaposi's Sarcoma, Primary Effusion Lymphoma and Multicentric Castleman's Disease. *Semin Diagn Pathol* 1997; 14(1): 54-56.
 19. Corbellino M, Poirel L, Bestitti G et al. Human Herpesvirus-8 in AIDS-Related and Unrelated Lymphomas. *AIDS* 1996; 10(5): 545-546.
 20. Gaidano G, Pastore C, Gloghini A, et al. Distribution of Human Herpesvirus 8 Sequences Through the Spectrum of AIDS-Related Neoplasia. *AIDS* 1996; 10(9): 941-950.
 21. Grandadam M, Dupin N, Calvez V et al. Exacerbation of Clinical Symptoms in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected Patients With Multicentric Castleman's Disease are Associated With a High Increase in Kaposi's Sarcoma Herpesvirus DNA Load in Peripheral Blood Mononuclear Cells. *J Infect Dis* 1997; 175(5): 1198-1201.
 22. Cesarman E, Knowles DM. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus: aLymphotropic Human Herpesvirus Associated With Kaposi's Sarcoma, Primary Effusion Lymphoma and Multicentric Castleman's Disease. *Semin Diagn Pathol* 1997;14(1): 54-66.
 23. Karcher DS, Alkan S. Human Herpesvirus-8-Associated Body Cavity-Based Lymphoma in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: a Unique B-Cell Neoplasm. *Hum Pathol* 1997; 28(7): 801-808.
 24. DePond W, Said JW, Tasaka T et al. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus and Human Herpesvirus 8 (KSHV/HHV8)-Associated Lymphoma of the Bowel. Report of Two Cases in HIV-Positive Men With Secondary Effusion Lymphomas. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(6):719-724.
 25. Said JW, Tasaka T, de Vos S, Koefler HP. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus / Human Herpesvirus Type 8 Encephalitis in HIV-Positive and Negative Individuals. *AIDS* 1997; 11(9): 1119-1122.
 26. Detection of Antibodies Against Viral Capsid Proteins of Human Herpesvirus 8 in AIDS-Associated Kaposi's Sarcoma. Andre S, Schatz O, Bogner JR et al. *J Mol Med* 1997; 75(2): 145-152.
 27. Koelle DM, Huang MG, Chandran B et al. Frequent Detection of Kaposi's, Sarcoma-Associated Herpesvirus (Human Herpesvirus 8) DNA in Saliva of Human Immunodeficiency Virus-Infected Men: Clinical end Immunological Correlates. *J Infect Dis* 1997; 176(1): 94-102.
 28. Smith MS, Bloomer C, Horvart R et al. Detection of Human Herpesvirus 8 DNA, in Kaposi's Sarcoma Lesions and Peripheral Blood of Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients and Correlation with Serological Measurements. *J Infect Dis* 1997; 176(1): 84-93.
 29. Rizzieri DA, Liu J, Miralles D, Traweek ST. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus is Detected in Peripheral Blood Mononuclear Cells of HIV-Infected Homosexuals More Often Than in Heterosexuals. *Cancer J Sci Am* 1997; 3(3): 153-156.
 30. Howard MR, Whitty D, Bahadur G, et al. Detection of Human Herpesvirus 8 DNA in Semen from HIV-Infected Individuals but Not from Healthy Semen Donors. *AIDS* 1997; 11(2): F15-F19.
 31. Viviano E, Vitale F, Alejo F et al. Human Herpesvirus Type 8 DNA Sequences in Biological Samples of HIV-Positive and Negative Individuals in Sicily. *AIDS* 1997; 11(5): 607-612.
 32. Davis Da, Humphrey RW, Newcomb FM et al. Detection of Serum Antibodies to Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus-specific Peptide. *J Infect Dis* 1997; 175(5): 1071-1079.
 33. Webster-Cyriaque J, Edwards RH, Quinlivan EB, et al. Epstein-Barr Virus and Human Herpesvirus 8 Prevalence in Human Immunodeficiency Virus-Associated Oral Mucosa Lesions. *J Infect Dis* 1997; 175(6): 1324-1332.
 34. Kennedy MM, Lucas SB, Jones RR et al. HHV8 and Kaposi's Sarcoma: a Time Cohort Study. *Mol Pathol* 1997; 50(2): 96-100.
 35. Moore PS, Kingsley LA, Holmberg SD et al. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection Prior to Onset of Kaposi's Sarcoma. *AIDS* 1996;10(2):175-180.
 36. Patrick S. Moore, Yuan Chang. Detection of Herpes-Like DNA Sequences in Kaposi's Sarcoma in Patients With And Those Without HIV Infection. *N Engl J Med* 1995; 332:1181-1185.
 37. Miles SA. Pathogenesis of AIDS-Related Kaposi's Sarcoma. *Hematol Onc Clin* 1996;10 (5): 1011-1021.

38. Dourado I, Martinez-Maz O, Kishimoto T et al. Interleukin 6 and AIDS-Associated Kaposi's Sarcoma: a Nested Case Control Study Within the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997; 13(9): 781-788.
39. Ambrosino C, Ruocco MR, Chen X et al. HIV-1 Tat Induces the Expression of The Interleukin-6 (IL6) Gene by Binding to the IL6 Leader RNA and by Interacting With CAAT Enhancer-Binding Protein Beta (NF-IL6) Transcription Factors. *J Biol Chem* 1997; 272(23): 14883-14892.
40. Nakamura S, Murakami-Mori K, Rao N et al. Vascular Endothelial Growth Factor is a Potent Angiogenic Factor in AIDS-Associated Kaposi's Sarcoma-Derived Spindle Cells. *J Immunol* 1997; 158(10): 4992-5001.
41. Charles Rabkin, Sigfried Janz, Alex Lash et al. Monoclonal Origin of Multicentric Kaposi's Sarcoma Lesions. *N Engl J Med* 1997; 336:988-993.
42. Krown SE; Huang J, Testa M. Validation and Refinement of the ACTG Staging System-for AIDS Associated Kaposi's Sarcoma (KS). National AIDS Malignancy Conference (Abstract 19), 28-30 Abril 1997.
43. White DA. Pulmonary Complications of HIV-Associated Malignancies. *Clin Chest Med* 1996; 17(4): 755-761.
44. Pozniak AL, Latif AS, Neill P, et al. Pulmonary Kaposi's Sarcoma in Africa. *Thorax* 1992; 47(9): 730-733.
45. Mitchell DM, McCarty M, Fleming J, Moss FM. Bronchopulmonary Kaposi's Sarcoma in Patients With AIDS. *Thorax* 1992; 47(9): 726-729.
46. Huang L, Schnapp LM, Gruden JF et al. Presentation of AIDS-Related Pulmonary Kaposi's Sarcoma Diagnosed by Bronchoscopy. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(4): 1385-1390.
47. Gruden JF, Huang L, Webb WR et al. AIDS-Related Kaposi's Sarcoma of the Lung: Radiographic Findings and Staging System With Bronchoscopic Correlation. *Radiology* 1995; 195(2): 545-552.
48. Benfield TL, Dodt KK, Lundgren JD. Human Herpesvirus 8 DNA in Bronchoalveolar Lavage Samples from Patients with AIDS-Associated Kaposi's Sarcoma. *Scand J Inf Dis* 1997; 29(1): 13-16.
49. Cathomas G, Tamm M, McGandy CE et al. Detection of Herpesvirus-Like DNA in the Bronchoalveolar Lavage Fluid of Patients With Pulmonary Kaposi's Sarcoma. *Eur Respir J* 1996; 9(8): 1743-1746.
50. Howard MR, Brink NS, Tedder RS, Miller RF. Detection of Herpesvirus-Like DNA in the Bronchoalveolar Lavage Fluid From HIV-Infected Patients With and Without Pulmonary Kaposi's Sarcoma. National AIDS Malignancy Conference [Abstract 18], 28-30 Abril 1997.
51. Lee VW, Fuller JD, O'Brien MJ et al. Pulmonary Kaposi's Sarcoma in Patients with AIDS: Scintigraphic Diagnosis with Thallium and Gallium Scanning. *Radiology* 1991; 180: 409-412.
52. Yang Gc, Brooks JJ, Roberts S, Gupta PK. The Detection of Acquired Immunodeficiency Syndrome-Associated Kaposi Sarcoma Cells in Pleural Effusion by CD 34 Immunostain. *Cancer* 1993; 72(7): 2260-2265.
53. Gruden JF, Huang L, Webb WR, Gamsu G, Hopwell PC, Sides DM. AIDS-related Kaposi Sarcoma of the Lung: Radiographic Findings and Staging System with Bronchoscopic Correlation. *Radiology* 1995; 195:545-552.
54. Heitzman RE. Pulmonary Neoplastic and Lymphoproliferative Disease in AIDS: A Review. *Radiology* 1990; 177:347-351.
55. Lafeuillade A, Poizot-Martin I, Dhiver C, Giovannini M, Viallat JR, Quilichini R, Bouabdallah R, Gastaut JA. Maladie de Kaposi au cours du SIDA - Soixante-dix observations. *La Presse Médicale* 1991; 20 (3): 113-116.
56. Grenier Ph, Brauner M. Imagerie des manifestations thoraciques du SIDA in Bellin MF, Brunelle F, Grenier Ph, Martin N, Menu Y, Vildé JL, Imagerie du SIDA. Flammarion, Paris, 1991.
57. Murray JF, Goodman PC. HIV infection and AIDS: intrathoracic complications in Grainger RG, Allison DJ, Diagnostic Radiology. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1992.
58. Khalil AM, Carette MF, Cadranet JL, Mayaud ChM, Akoun GM, Bigot JM. Magnetic resonance imaging findings in pulmonary Kaposi's sarcoma: a series of 10 cases. *Eur Respir J* 1994; 7:1285-1289.
59. Feigal EG, von Roen J, Justice R et al. Kaposi's Sarcoma Response Criteria: Issues Identified by The National Cancer Institute, Food and Drug Administration, and the AIDS Malignancy Consortium. National AIDS Malignancy Conference (Abstract 24), 28-30 Abril 1997.
60. Albin A, Paglieri I, Orengo G et al. The β -core Fragment of Human Chorionic Gonadotrophin Inhibits Growth of Kaposi's Sarcoma Derived Cells and a New Immortalized Kaposi's Sarcoma Cell Line. *AIDS* 1997; 11(6): 713-722.
61. Bouscarat F, Dazza MC, Maelchior JC, Bouvet E. Kaposi's Sarcoma and Sex Hormones. *AIDS* 1997; 11(5): 687-688.
62. Tirelli U, Tavio M, Giacca M, De Paoli P. Human Chorionic Gonadotrophin in the Treatment of HIV-Related Kaposi's Sarcoma. *AIDS* 1997; 11(3): 387-388.
63. Lang ME, Lottersberger L, Roth B et al. Induction of apoptosis in Kaposi's sarcoma spindle cell cultures by the subunits of human chorionic gonadotropin. *AIDS* 1997; 11: 1333-1340.
64. Kedes DH, Ganem D. Sensitivity of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Replication to Antiviral Drugs. Implications for potential Therapy. *J Clin Invest* 1997; 99(9): 2082-2086.
65. Medveczky MM, Horvarth E, Lund T, Medveczky PG. In vitro antiviral drug sensitivity of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *AIDS* 1997; 11: 1327-1332.
66. Mocroft A, Youle M, Gazzard B et al. Anti-Herpesvirus Treatment and the Risk of Kaposi's Sarcoma in HIV Infection. *AIDS* 1996; 10(10): 1101-1106.
67. Connant MA, Opp KM, Poretz D, Milss RG. Reduction of Kaposi's Sarcoma Lesions Following Treatment of AIDS With Ritonavir. *AIDS* 1997; 11(10): 1300-1301.
68. Murphy M, Armstrong D, Sepkowitz KA et al. Regression of AIDS-Related Kaposi's Sarcoma Following Treatment with an HIV-1 Protease Inhibitor. *AIDS* 1997; 11(2): 261-262.
69. Routy JP, Urbanek A, McLeod J, Thomas R. Significant Regression of Kaposi's Sarcoma Following Initiation of an Effective Antiretroviral Combination Treatment. National AIDS Malignancy Conference (Abstract 23) 28-30 Abril 1997.