

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL SARCOMULUI KAPOSI

Victoria Aramă*, A. Streinu-Cercel**, Ana Maria Vlădăreanu***, Athena Negoită****

REZUMAT

SK este cea mai frecventă neoplazie întâlnită la bolnavii cu SIDA. Mijloacele de tratament folosite sunt multiple: chimioterapia, radioterapia, terapia antivirală (anti-HHV8 și anti-HIV), terapia locală. Se află în derulare studii care evaluează noi metode terapeutice. Indicațiile terapeutice variază în funcție de forma clinico-evolutivă a SK și de intensitatea deficitului imun. Astfel, în timp ce leziunile strict cutanate pot fi rezolvate prin terapie locală, SK cutaneo-mucos extensiv și cel cu prognostic vital necesită obligatoriu chimioterapie sistemică. Asocierea chimioterapiei cu tratamentul antiretroviral determină o remisiune clinică durabilă, chiar și în formele cu afectare multiviscerală, precum și o creștere semnificativă a supraviețuirii pacienților. Prin urmare, după obținerea unui bun răspuns virusologic și imunologic sub HAART, se poate întrerupe chimioterapia specifică SK fără riscul apariției recăderilor.

Cuvinte cheie: sarcom Kaposi, chimioterapie, terapie antivirală, terapie locală.

ABSTRACT

New approaches in kaposi sarcoma

The KS is the most frequent cancer encountered on patients with AIDS. At present, there are a lot of treatment methods: x-ray treatment, chemotherapy, antiviral therapy (anti-HHV8 and anti-HIV), local therapy. Some studies are coming off for estimating new therapeutic methods. The treatment indications vary with the clinical-evolutive form of KS and with the intensity of immune deficit. In this way, while the strict cutaneous lesions can be cured by using the local therapy, the extensive form of KS placed at skin and mucous membrane and the visceral form necessary require a systemic chemotherapy. The association between antiretroviral therapy and chemotherapy causes a durable clinical recovery and a significant growth of the rate of survival, even in the multivisceral form of KS. So, after getting a good viral and immune answer under HAART, the specific chemotherapy of KS can be ceased without the risk of relapse.

Key words: Kaposi sarcoma, chemotherapy, antiviral therapy, local therapy

INTRODUCERE

În 1872, Moritz Kaposi a descris un sarcom cutanat pigmentat, multicentric care afecta uneori și viscerele. El era observat mai frecvent la bărbații vârstnici din Europa de Est și Bazinul Mediteranean. În 1981, s-a observat că sarcomul Kaposi (SK) era foarte frecvent la bărbații homosexuali cu SIDA din New York și California. De aceea, s-a lansat ipoteza că SK ar avea etiologie infecțioasă cu transmitere sexuală. În 1994, Chang a evidențiat ADN-ul unui nou herpesvirus uman în leziunile de SK¹. Acest virus, denumit inițial KSHV (Kaposi Sarcoma Herpes-Virus), a fost ulterior încadrat în sub-familia gama - herpesvirusuri, primind numele de HHV8 (Human Herpes Virus 8). Inițial, HHV8 a fost asociat numai cu SK, pentru ca ulterior să fie implicat și în alte neoplasme și limfoproliferări maligne din SIDA.

Actualmente este unanim acceptat că HHV8 determină apariția SK și că infecția cu HHV8 precede cu 1-2 ani debutul clinic al SK.

SK reprezintă cea mai frecventă neoplazie întâlnită la bolnavii cu SIDA, afectând 15-20% din acești pacienți, procent care se ridică la peste 50% în cazul bărbaților homosexuali. Riscul de apariție al SK la homosexualii HIV-pozitivi este de până la 200.000 ori mai mare decât în populația generală.

În anii 1980, la debutul epidemiei infecției HIV, prevalența

SK era estimată la 50-60%. După introducerea terapiei cu zidovudină în infecția HIV s-a observat o scădere semnificativă a prevalenței SK, scădere care s-a accentuat după introducerea în anii 1990 a terapiei antiretrovirale HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy).

Actualmente SK este clasificat din punct de vedere clinico-epidemiologic în 4 forme distincte: SK clasic, observat la vârstnici; SK endemic, întâlnit în Africa; SK iatrogen, observat după transplantele de organe; SK epidemic, asociat infecției HIV.

SK este un proces tumoral angiogenic multifocal, care poate afecta nu numai pielea, ci se poate extinde și la mucoase, ganglioni, tract intestinal sau respirator. Forma cutaneo-mucoasă este cea mai frecventă localizare a SK. Sunt rar întâlnite localizările cardiacă, hepatosplenică și cerebrală.

SK este clasificat în funcție de evolutivitate în 3 stadii:

- Stadiul I: forma cutanată sau mucoasă, foarte limitată și puțin evolutivă
- Stadiul II: forma cutaneo-mucoasă evolutivă, care nu pune în joc un prognostic vital
- Stadiul III: forma viscerală, care în absența unei terapii adecvate are risc vital.

Această stadializare este foarte utilă pentru alegerea atitudinii terapeutice adecvate.

*Șef de lucrări, Dr. Victoria Aramă, Institutul de Boli Infecțioase «Prof. Dr. Matei Balș», București

**Prof. Dr. Adrian Streinu-Cercel, Institutul de Boli Infecțioase «Prof. Dr. Matei Balș», București

***Conf. Dr. Ana Maria Vlădăreanu, Clinica Hematologie - Spital Clinic Universitar, București

****Dr. Athena Negoită, medic rezident anul III, Institutul de Boli Infecțioase «Prof. Dr. Matei Balș», București

TRATAMENTUL SARCOMULUI KAPOSI

În timp, au fost utilizate mai multe mijloace terapeutice: excizia chirurgicală, radioterapia, chimioterapia, reducerea intensității terapiei imunosupresoare pentru SK posttransplant (SKPT), terapia antivirală (anti-HHV8 și anti-HIV).

Tratamentul SK este sintetizat în tabelul I².

Tabelul I Posibilități terapeutice în SK²

Tratament local	Monochimioterapie
- Radioterapie - Laser CO2 - Crioterapie, criochirurgie - Vinblastină sau bleomicină intralezional - Beta-HCG alitretinoin gel 0,1% intralezional	- Bleomicină 10-15 mg IM sau IV la interval de 14 zile - Vinblastină 0,1 mg /kg IV la interval de 14 zile - Vincristină 2 mg IV la interval de 14 zile - Doxorubicină 20-30 mg /m2 subcutanat sau IV la interval de 14-21 zile - Doxorubicină sau daunorubicină liposomală - Paclitaxel, docetaxel
Interferon	Polichimioterapie
- Interferon alfa subcutanat (Roferon, Intron) 9-18 milioane de unități /zi	- Bleomicină + vincristină - Vincristină + vinblastină - Doxorubicină + bleomicină + vinblastină sau vincristină (se asociază eventual un factor de creștere hematopoietic: G-CSF sau GM-CSF)

Legendă: IM: intramuscular; IV: intravenos

G-CSF: granulocytes-colony stimulating factor; GM-CSF: granulocytes/macrophages-colony stimulating factor

Chimioterapia

Chimioterapicele citotoxice folosite sunt: bleomicina, vincristina, vinblastina, anthraciclinele (4'epirubicina, daunorubicina, doxorubicina), podofilotoxinele și taxanii.

Rezultatele principalelor studii privind monochimioterapia în SK figurează în tabelul II³.

Se recomandă un tratament chimioterapic precoce în cazul SK pulmonar din cauza mortalității ridicate asociate acestei localizări. În ultimul timp s-au făcut progrese prin introducerea unor noi agenți chimioterapici sub formă liposomală: doxorubicina liposomală (Doxil) și daunorubicina liposomală (Daunoxome). Ele sunt anthracicline încapsulate și reprezintă actualmente terapia de primă alegere în formele avansate de SK, datorită eficienței lor ridicate și toxicității reduse.

O serie de studii randomizate au demonstrat o eficiență terapeutică de 2 ori mai mare a Doxilului față de doxorubicină (Adriamicină), bleomicină și vincristină. Concomitent s-a observat că efectele adverse au fost mai rar întâlnite⁶. Unele studii au arătat o eficiență scăzută a formelor liposomale în caz de tratament prealabil cu anthracicline nonliposomale, ceea ce a ridicat suspiciunea de rezistență

încrucișată⁷. Paclitaxelul (Taxol) este un chimioterapic cu activitate antitumorală înaltă, utilizat cu succes în formele de SK refractare la alte terapii. El este bine tolerat, efectele adverse fiind reduse, cu excepția efectului mielosupresiv, care poate fi contracarat prin utilizarea concomitentă a factorilor de creștere. Rezultate încurajante s-au obținut și cu Docetaxel, la o posologie de 60 mg/m² administrat subcutanat la interval de 3 săptămâni, cu un procent de răspuns la terapie de 80% și o durată medie de apariție a răspunsului de 6 săptămâni⁸.

Tabelul II Rezultatele monochimioterapiei în SK (după Caumes)³

Tratament	Număr de pacienți	Răspuns global* (%)	Durata medie a răspunsului la tratament
Vinblastină	38	26	13 săptămâni
Vincristină	18	61	17 săptămâni
Vincristină	5	80	10 săptămâni
Etoposid	41	76	39 săptămâni
Etoposid	14	0	0
Tenoposid	25	40	9 săptămâni
Bleomicină	60	48	37 săptămâni
Bleomicină	70	74	20 săptămâni
Doxorubicină	50	10 (64**)	NS
Doxorubicină	29	48	NS
Epirubicină	26	42	22 săptămâni
Doxorubicină L+	133	36	90 zile
Doxorubicină L+	116	25	115 zile
Paclitaxel	20	65	10 săptămâni***
Docetaxel	25	80	NS

Legendă: NS: nesemnălat în studiu; L: forma liposomală; *: răspuns parțial și răspuns complet; **: răspuns minor; ***: durata medie de progresie după oprirea chimioterapiei; +: studii randomizate privind adriamicina, bleomicina și vincristina^{4,5}

Etoposidul (VP-16), doxorubicina, vincristina și bleomicina au activitate antitumorală importantă. Asocierea adriamicină + bleomicină + vincristină asigură regresia a peste 60% din cazurile de SK pulmonar. Ele au însă nivel înalt de toxicitate, motiv pentru care vor fi probabil înlocuite de noile chimioterapice liposomale.

Tabelul III prezintă principalele asocieri chimioterapice și rezultatele unor studii privind tratamentul polichimioterapic în SK⁹.

Tabelul III Rezultatele polichimioterapiei în SK (după Lilenbaum și Ratner)

Tratament	Număr de pacienți	Răspuns global*(%)	Durata medie a răspunsului la tratament
ABV/ADV	18	78	5 luni
ABVb	31	84	8 luni
ABV	33	79	9 luni
	30	88	9 luni
VV	81	43	9 luni
BV	18	72	NS

Legendă: *răspuns parțial și răspuns complet; NS: nesemnificativ în studiu.

ABV/ADV: doxorubicină, bleomicină, vinblastină / actinomycină D, dacarbazină, vincristină.

ABVb: doxorubicină, bleomicină, vinblastină.

ABV: doxorubicină, bleomicină, vincristină.

VV: vincristină, vinblastină.

BV: bleomicină, vincristină.

Administrarea concomitentă a factorilor de creștere granulocitară sau macrofagică a făcut posibilă chimioterapia unor pacienți, care în trecut nu puteau fi tratați din cauza mielosupresiei induse de chimioterapice. Se recomandă asocierea factorilor de creștere granulocitară atunci când pacientul are înainte de inițierea chimioterapiei mai puțin de 1500 neutrofile/mm³. Deși nu există niște scheme standardizate se recomandă administrarea factorului de creștere granulocitară la 1-4 zile după inițierea chimioterapiei. Doza este de 300 μg (5 μg/kg) pe administrare. Se recomandă 5 administrări la interval de 2 zile.

Asocierea chimioterapiei cu tratament antiretroviral determină o remisiune clinică durabilă, chiar și în formele cu afectare multiviscerală, precum și o creștere semnificativă a supraviețuirii pacienților¹⁰.

Radioterapia

SK este o tumoră radiosensibilă. Radioterapia este tratamentul de primă intenție pentru formele de SK strict cutanate. Ea este recomandată mai ales în formele cu leziuni dureroase, formele voluminoase cu efect de masă, sau formele asociate cu limfedem prin obstrucția vaselor limfatice¹¹. Ea este de asemenea utilă la bolnavii cu disfagie cauzată de leziuni faringiene, la cei cu edeme faciale și cu leziuni voluminoase la față sau membre.

Radioterapia locală cu o doză unică de 800 cGy, sau cu aceeași doză fracționată în mai multe reprize s-a dovedit eficace⁶. Rezultatele favorabile ale radioterapiei locale sunt evidente după câteva săptămâni sau luni.

Complicațiile radioterapiei locale sunt: mucite, fibroză, scăderea elasticității pielii, limfedem cronic etc.

Este contraindicată asocierea cu adriamicina (risc de radionecroză) și cu bleomicina (risc de creștere a toxicității pulmonare). Trebuie deci respectat un interval de 1 săptămână între radioterapie și administrarea citostaticelor amintite mai sus².

Terapia antivirală

Rolul antiviralelor antiherpetice (acyclovir, ganciclo-

vir, foscarnet, cidofovir, lobucavir) este încă neclar, dar s-au raportat succese terapeutice atunci când terapia antivirală a fost asociată la celelalte metode terapeutice.

HHV 8 este sensibil in vitro la acyclovir, ganciclovir și foscarnet. Sensibilitatea in vivo a HHV8 la antivirale este încă insuficient cunoscută. Se află în derulare numeroase studii pentru evaluarea acestora.

In vivo, cele mai bune rezultate s-au obținut cu cidofovir. Foscarnet și ganciclovirul au dat rezultatele mediocre, în timp ce acyclovirul s-a dovedit ineficient^{12,13,14}.

Nu există scheme terapeutice standardizate pentru terapia antivirală a SK asociat infecției cu HHV8.

Studii retrospective restrânse arată că tratarea accidentală cu foscarnet sau ganciclovir a bolnavilor cu SIDA poate reduce riscul de apariție a SK sau poate favoriza regresia leziunilor de SK. În aceste studii foscarnetul s-a dovedit mai eficient decât ganciclovirul și acyclovirul¹⁵.

Mocroft a urmărit timp de 4 ani 3688 pacienți cu infecție HIV. În acest interval, 598 (16,2%) de pacienți au dezvoltat un SK. S-a observat că pacienții care primiseră tratament cu foscarnet sau ganciclovir pentru o infecție CMV au avut un risc semnificativ mai mic pentru apariția SK ($p=0,015$)¹⁶. Nu același lucru s-a observat la pacienții care primiseră acyclovir ($p=0,40$).

Utilizarea interferonului alfa-2b (Intron A) a condus la rezultate contradictorii. Se știe că interferonul poate induce un rejet acut al greței, steroideo-rezistent, printr-un mecanism mediat imunologic. Din această cauză utilizarea lui în terapia SK posttransplant (SKPT) este limitată. El ar putea fi recomandat atunci când SK continuă să progreseze în pofida reducerii sau suprimării terapiei imunosupresoare. În SK asociat SIDA s-au obținut însă rezultate încurajatoare cu interferonul alfa-2b, probabil prin însumarea efectului anti-proliferativ cu cel anti-HIV. Multe studii au arătat înalta eficiență a interferonului alfa-2b în monoterapie la pacienții cu SK asociat SIDA. S-a mai observat că răspund mai bine bolnavii cu nivel bun al limfocitelor CD4 ($> 200/mm^3$)¹⁷, cei fără antecedente de infecții oportuniste sau simptome sistemice.

Interferonul alfa-2b (Intron A) se administrează pe cale subcutanată în doză de 9-18 MU pe zi. Tratamentul de atac durează în mod obișnuit 8 săptămâni, iar cel de întreținere constă în administrarea a 2-3 injecții săptămânale. Unul din studiile efectuate sugerează că interferonul în doză de 18 MU pe zi, asociat cu zidovudina, ar putea fi eficient la pacienții având CD4 $<100/mm^3$, cu o rată de răspuns la terapie de 27%. Tot în același studiu, la pacienții având CD4 $>100/mm^3$, rata de răspuns la terapie a fost de 53%¹⁸. În pofida bunei eficiențe, utilizarea interferonului alfa 2b este limitată din cauza efectelor secundare: sindrom pseudogripal, leucopenie, trombocitopenie.

Asocierea interferonului alfa-2b la HAART are in vitro efect sinergic asupra replicării HIV, dar din păcate in vivo se sumează efectele adverse, mai ales cele mielosupresive. Sunt în curs de desfășurare studii clinice care evaluează eficiența anti-SK a asocierii interferon alfa-2b și HAART.

Terapia anti-retrovirală este esențială în cazul SK asociat SIDA. Rolul HAART a fost deja demonstrat prin faptul că după extinderea utilizării HAART incidența SK asociat SIDA a scăzut semnificativ, iar istoria naturală a bolii s-a schimbat. Numeroase studii au demonstrat că utilizarea HAART în absența altei terapii specifice SK a condus la regresia SK, probabil prin ameliorarea statusului imunologic, ca urmare a scăderii încărcăturii virale HIV la valori nedetectabile. Această

observație concordă cu rezultatele spectaculoase obținute în SKPT după reducerea sau suprimarea imunopresiei. Pentru formele severe de SK asociat SIDA se recomandă combinarea chimioterapiei cu HAART. Pacienții aflați sub HAART nu fac recăderi ale SK după oprirea chimioterapiei, fapt frecvent întâlnit în epoca pre-HAART. Prin urmare, după obținerea unui răspuns bun virusologic și imunologic sub HAART, se poate întrerupe chimioterapia specifică SK fără riscul apariției recăderilor.

Terapia locală

Leziunile strict cutanate de SK pot fi rezolvate prin terapie locală bazată pe: **excizia chirurgicală** a unei leziuni unice, **radioterapia** de intensitate moderată, **injecții intralezionale** cu bleomicină, vinblastină sau interferon alfa, **aplicații locale** de beta-HCG alitretinoin gel 0,1%, **crioterapia**, **terapia laser CO₂**^{18, 20, 21, 22}. Terapia locală poate fi utilizată singură în formele minore de boală sau în asocieri cu alte mijloace terapeutice sistemice (chimioterapie, reducerea imunopresiei etc). Chimioterapia locală se recomandă mai ales în scop cosmetic. Se injectează intralezional 0,01 mg vinblastină dizolvată în 0,1 ml apă distilată sterilă. Sunt necesare de obicei mai multe administrări. La locul injectării pot rămâne zone hiperpigmentate.

Crioterapia cu nitrogen lichid a fost utilizată cu succes în leziunile de SK izolate și de dimensiuni mici. Ea este recomandată mai ales în scop cosmetic.

Terapia fotodinamică este în curs de evaluare în studii de fază I. Ea constă în administrarea intravenoasă a porfirinului de sodiu (Photofrin)². Rezultatele de până acum sunt promițătoare pentru leziunile mici.

Aplicațiile locale de alitretinoin gel 0,1% pot antrena un răspuns parțial, la aproximativ 35% din cazuri²³.

Alte opțiuni terapeutice

Rezultatele terapeutice obținute prin utilizarea acidului transretinoic par puțin promițătoare.

Administrarea hormonului gonadotropinic corionic uman este controversată. Un studiu american efectuat pe 6 pacienți a semnalat rezultate remarcabile, cu regresie tumorală marcată, la administrarea de HCG în doze de 150.000-700.000 UI de 3 ori pe săptămână, pe cale intramusculară²⁴. La polul opus, un studiu comparativ italian, efectuat pe 13 pacienți, a evidențiat eșecul terapiei cu HCG, rata de răspuns la terapie variind între 0-12%²⁵.

Indicații terapeutice

Indicațiile terapeutice variază în funcție de forma clinico-evolutivă a SK și de intensitatea deficitului imun. (tabelul IV).

În afară de formele clinice care implică un pronostic vital și care necesită un tratament imediat, indicațiile terapeutice trebuie rediscutate după 3 luni de tratament antiretroviral corect².

Tabelul IV Indicații terapeutice în funcție de forma clinico-evolutivă de SK și de intensitatea deficitului imun²

Forme clinice Deficit imun	Indicație terapeutică
SK cutaneomucos stabil și limitat	Tratament local
SK cutaneomucos extensiv · CD4 > 200/mm ³ · CD4 < 200/mm ³	Tratament general · interferon · bleomicină · bleomicină-vincristină · vincristină-vinblastină
SK cu pronostic vital sau funcțional	· doxorubicină- bleomicină-vincristină · doxorubicină- bleomicină-vinblastină · paclitaxel, docetaxel

Tratamentul local este indicat în caz de leziuni minore dureroase sau inestetice. Leziunile mici (cu diametrul < 1 cm) și cele palpebrale beneficiază de crioterapie cu azot lichid. Leziunile de dimensiuni mai mari necesită criochirurgie sau chimioterapie locală. În alte forme minore se poate discuta de radioterapie sau de excizie chirurgicală.

Tratamentul general este necesar în caz de SK cutaneomucos evolutiv sau/și de afectare viscerală. În caz de deficit imun celular moderat (CD4 > 200/mm³), se poate utiliza interferon alfa-2b recombinat (Intron A), care poate fi asociat cu tratamentul antiretroviral. Atunci când deficitul imunitar este foarte mare, tratamentul cel mai eficient este chimioterapia sistemică. Majoritatea autorilor recomandă bleomicina ca tratament de primă intenție, datorită eficacității sale și lipsei de hematotoxicitate³. Reacțiile adverse produse de bleomicină, care îi limitează administrarea sunt: cutanate (pigmentări, sindrom Raynaud) și afectare pulmonară tardivă.

Evoluția SK sub tratament

În atingerile cutaneomucoase, odată stabilit diagnosticul prin examen histopatologic, bilanțul SK cuprinde evaluarea numărului, dimensiunii și grosimii tuturor leziunilor cutanate și mucoase. Se aleg 2-3 leziuni "index" care vor servi ca elemente de referință.

Endoscopia digestivă și/sau bronhoscopia se efectuează la bolnavii simptomatici.

Un răspuns complet se definește prin dispariția tuturor leziunilor în mai puțin de 4 săptămâni. Un răspuns parțial se definește prin scăderea cu mai mult de 50% a numărului și/sau a dimensiunilor leziunilor în mai puțin de 4 săptămâni, la care se adaugă absența apariției de noi leziuni sau a agravării celor preexistente. O progresie tumorală se definește prin creșterea cu mai mult de 25% a dimensiunilor lezionale și/sau apariția unora noi sau agravarea celor anterioare (ulcerații, edeme, infiltrații). În afectarea pleuropulmonară criteriile de evaluare sunt clinice (diferite grade de dispnee), gazometrice (măsurarea PaO₂) și evolutive (supraviețuirea)².

Perspective terapeutice

Progresele înregistrate în înțelegerea patogenezei moleculare a SK și în diagnosticul de laborator al infecției HHV8 au condus la o mai bună identificare a pacienților la risc pentru SK, la o mai bună monitorizare a evoluției sub tratament, precum și la definirea altor potențiale ținte pentru noi metode terapeutice. Astfel, pacienții pot fi selectați după șansa lor de a răspunde la un anumit tratament, în funcție de mecanismul patogenetic implicat.

Se află în studiu mijloace terapeutice ca: inhibarea directă a HHV8, inhibarea angiogenezei, inhibarea unor citokine și a altor factori moleculari implicați în geneza SK. Se află în derulare studii care evaluează eficiența în SK a cidofovirului, lobucavirului, retinoizilor, gonadotrofinei corionice umane, IL4, IL2 și talidomidei.

BIBLIOGRAFIE

1. **Chang Y.** Identification of herpesvirus -like DNA sequence in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 1994; 266:1865-1869.
2. **Caumes E, Bossi P.** Maladie de Kaposi. In *VIIH* (Girard P.-M., Katlama Ch, Pialoux G) 2004; pp: 177-185.
3. **Caumes E.** Monochimiothérapie au cours de la maladie de Kaposi du sida. *Nouv Dermatol* 1996; 15 (Suppl 1): 40-2.
4. **Northfelt DW, Dezube B, Thommes JA et al.** Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin and vincristin in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomised phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2445-51.
5. **Gill PS, Wernz J, Scadden DT et al.** Randomised phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin and vincristin in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2353-64.
6. **Straus SE.** Kaposi's sarcoma associated herpesvirus. Chapter 130 in Mandell GL, Bennett JE, Dolin R - Principles and practice of infectious diseases. Fifth edition - 2000: 1618-1624.
7. **Gill PS, Espina BM, Muggia F et al.** Phase I/II clinical and pharmacokinetic evaluation of liposomal daunorubicin. *J Clin Oncol* 1995; 13: 996-1003.
8. **Boue F, Lebbe C, Caumes E et al.** Activity of taxotere (docetaxel) as therapy for pretreated HIV associated Kaposi's sarcoma (KS). An ANRS trial. Pharmacokinetics with protease inhibitors (204). Chicago: 6th Conference on retroviruses and opportunistic infections, 1999.
9. **Lilenbaum RC, Ratner L.** Systemic treatment of Kaposi's sarcoma: current status and future directions. *AIDS* 1994; 8: 569-82.
10. **Holkova B, Takeshita K, Cheng D et al.** Effect of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with AIDS-associated pulmonary Kaposi's sarcoma treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3848-51.
11. **Mendez JC.** Kaposi's sarcoma and transplantation. *Herpes* 2000, 7:2; 18-23.
12. **Medveczky MM.** In vitro antiviral drug sensitivity of de HHV8. *AIDS*. 1997;11:1327-1332.
13. **Kedes DH.** Sensivity of HHV8 replication to antiviral drugs. *J Clin Invest*. 1997;99:2082-2086.
14. **Badiga S.** Successful treatment of Kaposi's sarcoma with a combination of antiviral drug therapy: 2 case reports. *Clin Infect Dis* 1998;27: 1558-1559.
15. **Sivayathorn A.** Kaposi's sarcoma associated herpesvirus. In Management strategies in herpes. The 4th Annual Meeting of the International Herpes Management Forum, iunie 1997.
16. **Mocroft A.** Anti-herpesvirus treatment and risk of Kaposi's sarcoma in HIV infection. *AIDS* 1996, 10: 1101-1105.
17. **Groopman JE, Scadden DT.** Interferon therapy for Kaposi sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1989; 110: 335-7.
18. **Krown SE.** Editorial review. AIDS-associated Kaposi's sarcoma: pathogenesis, clinical course and treatment. *AIDS* 1998; 2: 71-80.
19. **Fischl MA, Finkelstein DM, He W et al.** A phase II study of recombinant Human interferon alpha 2a and zidovudine in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Acq Immune Deficiency Syndrome* 1996; 11: 379-84.
20. **Antman K, Chang Y.** Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 2000; 342: 1027-38.
21. **Northfelt DW.** Treatment of Kaposi's sarcoma; current guidelines and future perspectives. *Drugs* 1994; 48: 569-82.
22. **Saiag P, Brunet H, Fortier-Beaulieu M.** Les traitements locaux dans la maladie de Kaposi associée au sida. *Ann Dermatol Venereol* 1995; 122: 551-7.
23. **Bodsworth NJ, Bloch M, Bower M, Donnell D, Yocum R.** International panretin Gel KS study group. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 77-87.
24. **Harris P.** Treatment of Kaposi's sarcoma and others manifestations of AIDS with human chorionic gonadotropin. *Lancet* 1995; 346: 118-9.
25. **Tirelli U, Tavio M, Giacca M, de Paoli P.** Human chorionic gonadotropin in the treatment of HIV-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1997; 11: 387-8.
26. **Krown SE.** Kaposi's sarcoma - What's human chorionic gonadotropin got to do with it? *N Engl J Med* 1996; 335: 1309-10.