

Klasik Kaposi Sarkomlu Olgularda Klinik Özellikler, İnsan Herpesvirüs-8'in Varlığı ve Tedavi Sonuçları

Clinical Features, Presence of Human Herpesvirus-8 and Treatment Results in Classic Kaposi Sarcoma

Özlem Su, Nahide Onsun, Hande Arda,
Ömer Ümmetoğlu, Ayşe Pekdemir

Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Klasik Kaposi sarkomu (KKS) yaşlılar arasında özellikle Yahudi, İtalyan ve Yunan toplumlarında görülmektedir. Türkiye'de epidemiyolojik veriler olmasa da sık görüldüğü düşünülmektedir. Çalışmamızda 18 KKS'lu hastada demografik, klinik özellikler, insan herpesvirüs 8'in (HHV-8) etyopatolojideki rolü ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2001-Ağustos 2008 yılları arasında dermatoloji kliniğimize başvuran klinik ve histopatolojik olarak KKS tanısı almış 18 olgu çalışmaya alındı. Demografik, klinik özellikler ve tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Yedi hastanın lezyonlu derisinde HHV-8 araştırıldı.

Bulgular: Erkek/kadın oranı 2/1 olup ortalama yaş 67.2 yıl (37-94 yıl) idi. Bilateral alt ekstremitte tutulumu 15 olguda (%83.3), göğüs tutulumu ise 3 olguda (%16.81) mevcuttu. Plak ve nodüller en sık görülen lezyon tipleriydi (%66.6 ve %55.5). Dokuz olguda hiçbir yakınma yoktu. Ödem en sık görülen bulgu idi (%44.4). İkincil primer malinite 2 hastada bulundu (%11.1). HHV-8, 7 olgunun 6 'sında saptandı (%85.7). Hastaların büyük bir bölümünde interferon alfa (subkutan yolla) ve kriyoterapi, tek başına veya kombinasyon tedavileri şeklinde kullanıldı. İmiquimod en sık kullanılan kombinasyon ajanıydı (%27.7).

Sonuç: KKS tedavisinde antiviral ve immünmodulator özellikleri olan interferon alfa ve imiquimod seçeneklerinin öncelikli olarak düşünülmesi kanısındayız. (*Turkderm 2008; 42: 122-6*)

Anahtar Kelimeler: Kaposi sarkomu, insan herpesvirüs-8

Summary

Background and Design: Classic Kaposi sarcoma (KS) occurs predominantly among the elderly, with Jews, Italians and Greeks. Classic KS has been seen relatively frequently in Turkey. Our aim was to evaluate the demographic, clinical features of Kaposi sarcoma and etiopathological role of human herpesvirus-8 (HHV-8). Treatment results of 18 classic Kaposi's sarcoma were also concluded.

Material and Method: Eighteen cases of classic Kaposi sarcoma diagnosed as clinically and histopathologically between January 2001 and August 2008 in our dermatology department were taken to this study. Demographic, clinical features and treatment results were reviewed retrospectively in all patients. HHV-8 was investigated in the lesional skin of 7 patients.

Results: A male/female ratio of 2/1 was found. Mean age at diagnosis was 67.2 (37-94) years. Bilaterally lower extremities were involved in 15 patients (83.3%), the trunk was involved in 3 patients (16.6%). Plaques and nodules were the common type of lesions (66.6% and 55.5%). Nine patients had no symptoms (50%). Edema was the most common symptom (38.8%). A second primary malignancy was found in 2 patients (11.1%). HHV-8 was detected in 6 of the 7 patients (85.7%). Majority of the patients were treated with interferon alfa (subcutaneously) and cryotherapy as a monotherapy or a combination therapy. Imiquimod was the second agent in combined treatment (27.7%).

Conclusion: We suggest that interferon alfa and imiquimod can be used as first line therapy agents with their antiviral and immunomodulatory features in the treatment of KKS. (*Turkderm 2008; 42: 122-6*)

Key Words: Kaposi sarcoma, human herpesvirus-8

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özlem Su, Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: 0212 534 69 00/1681 Gsm: 0554 340 33 32 E-posta: ozlemsu@atlas.net.tr

Geliş Tarihi/Received 09.09.2008 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.09.2008

14-18 Ekim tarihlerinde düzenlenen 22. Ulusal Dermatoloji Kongresinde tartışmalı poster olarak sunulmuştur.

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

Giriş

Kaposi sarkomu (KS) ilk olarak 1872 yılında Macar bir dermatolog olan Moritz Kaposi (Moritz Kohn) tarafından 5 olguda alt ekstremite derisinde multifokal ve simetrik yerleşim gösteren "derinin idyopatik multipl pigmente sarkomu" olarak tanımlanmıştır¹. Tipik olarak klasik KS lezyonları yavaş ilerleme gösterir. En sık ayak ve bacaklar, daha az sıklıkta ise el ve kollar ile göğüs tutulur. Klasik KS, ileri yaş hastalığı olup, Güney ve Doğu Avrupa ülkelerinde, özellikle Yahudi, İtalyan ve Yunan toplumlarında daha sık görülür^{2,4}. Klinik ve epidemiyolojik olarak klasik Kaposi sarkomundan (KKS) farklı ve daha agresif KS tipleri daha sonradan bildirilmiştir: Endemik KS (Afrikalılarda görülür); iyatrojenik KS (immünsupresif tedavi kullananlarda ortaya çıkar ve en sık organ transplantasyonu yapılmış kişilerde görülür); epidemik KS (edinsel immün yetmezlik sendromunda "AIDS" izlenir, esas olarak homoseksüel erkeklerde görülür ve hızlı bir seyir gösterir).

Kaposi sarkomunun etyolojisi uzun yıllar boyunca aydınlatılmamıştır. İlk kez 1994'de Chang ve ark'ı AIDS'li hastalarda gelişen KS lezyonlarının biyopsi örneklerinde KS ile ilişkili herpesvirüs (KSHV) olarak bilinen insan herpesvirüs-8 (HHV-8)'e ait DNA dizilimlerini göstermiş⁵, daha sonra tüm KS tiplerinde bu virüsün varlığını saptanmasıyla etyopatogenezi HHV-8'in rolü kesinlik kazanmıştır^{6,9}. Bununla birlikte immünsüpresyon kadar bazı epidemiyolojik ve çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkışı ve seyrinde rol oynadığına inanılmaktadır¹⁰.

Bu çalışmada kliniğimizde izlenen 18 klasik Kaposi sarkomu (KKS) olgunun demografik, klinik özellikleri, insan herpesvirüs-8 (HHV-8)'in lezyonlu derideki varlığı ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2001-Ağustos 2008 tarihleri arasında Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'nde KS nedeniyle izlenen 18 olgu çalışmaya alındı. Klinik ve histopatolojik olarak KS tanısı alan olguların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olguların demografik özellikleri, KS'nun ortaya çıkış süresi, lezyonların klinik özellikleri, lezyonlu deride HHV-8 varlığı, eşlik eden hastalıklar, uygulanan tedavi yöntemleri ve bu tedavilere alınan yanıtlar değerlendirildi. HHV-8 DNA'sı 3 olguda lezyonlu deride polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile, 4 hastada ise hastaların tekrar biyopsi aldıkları istememeleri nedeniyle hazır bloklara uygulanan immunohistokimyasal yöntem ile araştırıldı.

Bulgular

Olguların ortalama yaşı 67.2 yıl (37-94 yıl), erkek/kadın oranı 2/1 idi. Lezyonların başlangıç süresi 1 ile 180 ay (ortalama 44.1 ay) arasında değişmekteydi. Olguların %83.3'ünde (15/18) lezyonlar bilateral alt ekstremite yerleşimi gösterirken, %16.6'sında (3/18) yalnız gövde tutulumu mevcuttu. En sık görülen lezyon tipi plak (%66.6) ve nodül (%55.5) olarak saptandı (Resim 1,2). İki olgu dışında tüm hastalarda lezyon sayısı 10'un üzerinde idi. Sözügeçen bu 2 olguda salt ikişer adet nodüler lezyon mevcuttu. Ödem, %38.8 (7/18) oranıyla en sık saptanan yakınma oldu. Olguların yarısında hiçbir yakınma yoktu. Salt 2 olguda (%11.1) ikincil malinite saptandı. Bu olguların birinde kolon, diğerinde ise mide adenokarsinomu görüldü. Kolon adenokarsinomu olan bu olgunun kızı ve oğlunda da kolon kansinomu vardı. Kendisinde herhangi bir malinite saptanmayan başka bir olgunun ise babasında kolon kanseri, erkek kardeşin-

de akciğer kanseri mevcuttu. Bir diğer KS olgusunda otoimmün tiroitid ve HBsAg pozitifliği saptandı. İki olguda (%11.1) insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus mevcuttu. Hiçbir olguda organ transplantasyonu ve kan transfüzyon öyküsü yoktu. Altı olgu (%33.3) sigara içicisiydi. Olguların hiçbirinde alkol kullanım öyküsü yoktu. HHV-8 varlığı araştırılan 7 olgunun 6'sında (%85.7) lezyonlu deride virüse ait DNA saptandı.

Az sayıda nodüler lezyonu olan 2 KS olgusuna cerrahi eksizyon uygulandı. Olgularımızın 7'si salt interferon alfa (subkutan) tedavisi aldı. İnterferon alfa tedavisi uygulanan olgularımız birden fazla lezyon tipinin birarada olduğu ve özellikle plak lezyonların görüldüğü olgular idi. Bu olguların 2'sine kliniğimizde başvurmadan önce kemoterapi (KT) ve/veya radyoterapi (RT) uygulanmıştı. Bir olguya intralezyonel vinblastin uygulanmış ancak yanıt alınamamıştı. Diğer bir hastada ise multipl RT ve 3 kür sistemik vinblastin tedavisi sonrası nüks görülmüştü. Çok sayıda papül, papül nodül veya nodül bulunan 3 hastaya kriyoterapi ve interferon tedavisi birlikte uygulandı. Plak ve nodül veya papül nodül şeklinde lezyonları olan 2 olguya ise kriyoterapi, interferon (subkutan) ve imikvimod kombine edilerek uygulandı. Az sayıda nodülle birlikte makül, papül, plak gibi farklı lezyonları da olan 2 olguya cerrahi eksizyon ve kriyoterapi ortak olarak uygulanırken, bir olguya IFN, diğerine ise



Resim 1. Her iki alt ekstremitede yer alan plak şeklinde kaposi lezyonları



Resim 2. El dorsumunda yer alan papülo nodüler lezyon

imikuiomod da eklendi. Plak ve papülonodül tarzında lezyonları olan ve şiddetli onikomikoza ve tinea pedisi de olan bir olgumuza ise kriyoterapi, imikuiomod ile birlikte oral griseofulvin tedavisi verildi. Kriyoterapi ve interferon (subkutan) tedavisi alan bir hasta dışında tüm hastalarda (%94.4) tedaviye tam veya kısmi yanıt alındı. Tedaviye yanıt vermeyen ve belirgin alt ekstremitelerde ödemi de bulunan bu hastaya daha sonra elastik bandaj ile birlikte RT ve dapson (4,4'-diaminodifenilsülfon) te-

davileri uygulandı. Ancak yeterli yanıt alınamadı. Tek başına veya kombinasyon tedavisi şeklinde interferon (subkutan) tedavisi alan 13 olguya lezyonların yaygınlığı ve şiddetine göre haftada 3 kez 3-10 milyon ünite arasında değişen dozlarda ve 6-24 ay arasında sürelerde interferon (subkutan) kullanıldı. Olguların demografik, klinik özellikleri, eşlik eden hastalıklar, HHV-8 varlığı ve tedavi sonuçları Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Kaposi sarkomlu olguların demografik, klinik özellikleri, HHV-8 varlığı ve kullanılan tedaviler

Hasta	Yaş/Cins	Süre(ay)	Klinik özellikler	Yerleşim yeri	Eşlik eden bulgu	HHV-8	Eşlik eden hastalıklar/ Soygeçmiş	Tedavi	Tedaviye yanıt
1	53/E	5	Makül Papülonodül Nodül	B alt ekstremitelerde	-	*	İKH	IFN α (SK)	Tam
2	70/E	24	Papül Nodül	B alt, U üst ekstremitelerde	Ağrı, ödem	*	Kolelityazis	CE+K+IFN α (SK)	Tam
3	49/E	84	Makül,plak Papülonodül Nodül	B alt, B üst ekstremitelerde, gövde	-	*	DM	IFN α (SK)	Tam
4	69/E	7	Plak Papül Nodül	B alt, U üst ekstremitelerde	Kaşıntı	+(PCR)	Kolon ca	K+IFN α (SK)	Tam
5	67/E	180	Makül Plak	B alt, B üst ekstremitelerde, gövde	Ödem	+(immün histokimya)	-	IFN α (SK) + İ	Kısmi
6	71/K	12	Makül, plak Papül Nodül	B alt ekstremitelerde	Ödem	+(immün histokimya)	KBY	CE+K+İ	Kısmi
7	66/K	6	Plak Nodül	B alt ekstremitelerde	Ödem	+(PCR)	Parkinson	K+IFN α (SK)	Yanıtsız
8	37/K	180	Makül Papül	B alt ekstremitelerde	Ağrı, ödem	*	HBsAg (+) Otoimmün tiroidit	IFN α (SK)	Tam
9	65/E	1	Makül Plak Papülonodül	B alt, B üst ekstremitelerde	-	*	-	K+IFN α (SK)	Tam
10	94/K	1	Makül Plak Papül	B alt ekstremitelerde, gövde	Ağrı, ödem	*	SVH	IFN α (SK)	Tam
11	83/E	48	Plak	B alt, U üst ekstremitelerde	-	*	Böbrekte basit kist	IFN α (SK)	Tam
12	76/E	180	Makül Papül Nodül	B üst ekstremitelerde	-	*	Prostat hiperplazisi	IFN α (SK)	Tam
13	68/E	8	Plak Nodül	B alt, U üst ekstremitelerde	Kaşıntı Ağrı, ödem	+(PCR)	DM Hipertansiyon	K+İIFN α (SK)	Tam
14	75/E	36	Plak Papülonodül	B alt, B üst ekstremitelerde	-	*	Babada kolon ca Erkek kardeşinde AC ca	IFN α (SK)	Tam
15	59/E	48	Plak Papülonodül	B alt ekstremitelerde	-	+(immün histokimya)	Tinea pedis Onikomikoz	K+İ Griseofulvin	Tam
16	72/K	6	Nodül (2 adet)	U alt, U üst ekstremitelerde	-	*	-	CE	Tam
17	77/K	7	Plak Papülonodül	B alt ekstremitelerde	Ödem	+(immün histokimya)	-	K+İ	Kısmi
18	59/E	8	Nodül	U alt ekstremitelerde	-	*	Mide ca	CE	Tam

B, bilateral; U, unilateral; CA, kanser; CE, cerrahi eksizyon; IFN, interferon; İ, İmkiomod; İKH, iskemik kalp hastalığı; K, kriyoterapi; KBY, kronik böbrek yetmezliği; SK, subkutan; SVH, serebrovasküler hastalık
*, incelenemedi

Tartışma

Klasik KS Akdeniz, Doğu Avrupa, Ortadoğu toplumlarında sık görülür. İnsidens, farklı popülasyon bazlı çalışmalarda belirgin değişkenlik gösterir¹¹⁻¹³. En yüksek oran 1998-2002 yılları arasında Sardunya adasından bildirilmiştir (erkeklerde milyonda 29.2, kadınlarda milyonda 19.6)¹⁴. İsrail'in oranları da bu değerlere yakındır¹⁵. Kuzey Avrupa'da hastalık nadir olup erkeklerde milyonda 2.6-4.1, kadınlarda 0.6-0.9 oranında görülmektedir¹⁶. Hastalık insidensi sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde daha yüksektir. KKS erkeklerde, özellikle 5.-8. dekatta daha sıktır^{10,17}. Bununla birlikte nadiren erken başlayan olgularda vardır. Bizim çalışmamızda E/K oranı 2/1 olup olguların %88.8'i 5. dekat, %50'si ise 7. dekat ve üzerindedir. Olgularımızda lezyonlar en sık alt ekstremitelere lokalize, iyi sınırlı, ağrısız, kahverengi-kırmızı ile lividi-viyolase renkte; plak, nodül, papülnodül, papül veya makül şeklindeydi. KS lezyonları yavaş ilerleme özelliği gösterir ve zaman içinde lezyonlar birleşerek büyük plak ve nodüller ortaya çıkabilir. Bizim olgularımızda olduğu gibi düşük sosyo-ekonomik durum ve doktora başvurmada geç kalınması, çok sayıda ve yaygın lezyonların ortaya çıkışının en önemli sebebidir. Peru ve Kolombiya'dan bildirilen araştırmalar da benzer özellik göstermektedir^{10,18}. Uzun süre devam eden KKS'da etkilenen alt ekstremitelerde lenfödem ve kronik venöz staz gelişimi hastalığın en önemli komplikasyonlarından biridir. Bizim olgularımızın yarıya yakınında alt ekstremitelerde ödem bulunmaktaydı. Unilateral tutulum genellikle hastalığın başlangıcında görülürken, bizim olgularımızda olduğu gibi hastalık ilerledikçe bilateral ve multifokal olma eğilimi gösterir¹⁹. KKS deriye ek olarak oral mukozayı ve gastrointestinal sistemi etkileyebilir. İç organ tutulumu KKS'da nadirdir ve olguların yaklaşık %10'unda görülür²⁰. Karaciğer, kalp, lenf nodları, dalak, akciğer, kemik iliği tutulumu da bildirilmiştir¹⁰. Bizim olgularımızın hiçbirinde oral-genital mukoza, lenf nodları ve iç organ tutulumu saptanmadı. Olgularımızda %11.1 oranında ikincil malinite saptanması, ikincil malinitenin nadir bir bulgu olmadığını göstermekle birlikte, bu oran diğer çalışmalarda bildirilenlere göre daha düşüktür^{16,21-23}. KKS ile diğer malinitelerin birlikteliği değişikliğe uğramış immunolojik yapının klinik bir göstergesi olabilir. KKS hastalarında insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (DM) sıklığının arttığı bildirilmiştir²⁴. Benzer şekilde çalışmamızda insüline bağımlı olmayan DM oranını (%11.1) normal topluma oranla daha yüksek bulduk. KS'nun tüm tiplerinde bir gama herpesvirüs olan HHV-8'in varlığı gösterilmiştir. HHV-8 diğer insan herpesvirüsleri gibi dünyanın her yerinde eşit dağılmamıştır; Kuzey Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'da %0-5 (düşük seroprevelans), Akdeniz, Doğu Avrupa, Karayipler'de %5-20 (orta seroprevelans), Güney Afrika'da %50'nin üzerinde (yüksek seroprevelans) pozitif bulunur²⁵. Çok sayıda çalışmada HHV-8 prevelansının yüksek olduğu bölgelerle KKS görüldüğü bölgeler arasında güçlü ve direkt bir ilişki gösterilmiştir²⁶⁻²⁸. Ancak bazı farklı durumların bildirilmesi KS gelişiminde kofaktörlerin veya genetik predispozisyonun da rol oynadığını düşündürmektedir^{25,29-30}. Yüksek değişken K1 geni baz alınarak HHV-8'in 6 major moleküler alt tipi bildirilmiştir. Bu alt tipler bölgesel ve etnik özellikler ile güçlü bir ilişki içindedir²⁵. Çalışmamızda HHV-8 bakabildiğimiz olguların %85.5'inde virüsü pozitif bulduk. Daha önce yapılmış çalışmalarda da HHV-8 pozitifliği %100 oranına ulaşmamıştır. Bazı olgularda düşük viral kopya sayısı ile ilişkili olarak virüs saptanamayabilir. Viral kopya sayısı AIDS

ile ilişkili KS ile karşılaştırıldığında KKS'da daha düşüktür. HHV-8'i negatif olduğu olgular için bir başka açıklama primer bağlanma bölgelerindeki dizilim polimorfizmidir³¹. Sonuç olarak nadir olgularda virüs bulunmayabilir. HHV-8 KKS etyolojisinde rol oynadığı kadar ikincil malinite gelişimine de neden olabilir³²⁻³⁴. Biz ikincil malinitesi olan 2 olgumuzdan birinde HHV-8 varlığını araştırabildik ve sonucu pozitif olarak bulduk. KKS tedavisinde pek çok seçenek mevcuttur. Lokal tedavi alternatifleri; radyoterapi, elektron demeti, kriyoterapi, cerrahi eksizyon, elektrokoterizasyon, lazer, intralezyonel kemoterapi (vinblastin, vinkristin, bleomisin)'dir. İç organ tutulumunda veya çok yaygın deri tutulumu olan olgularda sistemik kemoterapi (bleomisin, vinblastin, vinkristin, doksorubisin, etoposid ve takseller) önerilmektedir^{10,19,35}. İnterferon alfa sistemik (subkutan) veya intralezyonel olarak uygulanabilen antitümör (antiproliferatif), antiviral, immunomodülatör ve antianjiyogenetik özellikleriyle oldukça etkili bir ajandır³⁶⁻³⁸. Biz olgularımızın %72.2'sine tek başına veya kombinasyon tedavileri şeklinde subkutan olarak interferon alfa uyguladık. İmikuimod da interferona benzer etkileriyle KS'da deri lezyonlarında başarıyla kullanılan yeni bir tedavi seçeneğidir³⁹. Olgularımızın %27.7'sine imikuimod diğer tedavi seçenekleriyle kombine edilerek uygulandı. Olgularımızın %44.4'ünde kriyoterapi tek başına veya kombinasyon şeklinde uygulandı. Papülnodül ve küçük nodüller lezyonların tedavisinde oldukça tatminkar sonuçlar alındı. Sonuç olarak çalışmamızda deri lezyonlarının bilateral lokalizasyon göstermesi ve lezyonların çok sayıda olması KS olgularının geç dönemde doktora başvurduklarını düşündürmektedir. Tedavide amaç komplikasyonların önlenmesi, tedavi edilmesi ve semptomların iyileşmesi olmalıdır. Bu nedenle yavaş seyir gösteren durumlarda kemoterapi gibi yan etkisi yüksek, immünsupresyona yol açan agresif yaklaşımlardan kaçınılmalıdır. HHV-8'in etyopatogeneze rol oynaması nedeniyle KKS tedavisinde ve nüksleri önlemede antiviral ve immünomodülatör özellikleri olan interferon alfa ve imikuimod seçeneklerinin öncelikli olarak düşünülmesi kanısındayız.

Kaynaklar

1. Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 4. baskı. St Louis: Mosby; 2001. p. 917-54.
2. Digiovanna JJ, Safai B. Kaposi's sarcoma: A retrospective study of 90 cases with particular emphasis on the familial occurrence, ethnic background and prevalence of other diseases. Am J Med 1981;71:779-82.
3. Ross RK, Casagrande JT, Dworsky RL, Levine A, Mack T. Kaposi's sarcoma in Los Angeles, California. J Natl Cancer Inst 1985;75:1011-15.
4. Stratigos JD, Potouridou I, Kataulis AC. Classic Kaposi's sarcoma in Greece: A clinico-epidemiological profile. Int J Dermatol 1997;36:735-40.
5. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al: Identification of new herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science 1994;266:1865-9.
6. Boshoff C, Whitby D, Hatzlisannou T, et al: Kaposi's sarcoma associated herpes virus in HIV-negative Kaposi's sarcoma. Lancet 1995; 45:1043-4.
7. Dupin N, Grandadam M, Calvez V, Gorin I, Aubin JT, Havard S, et al: Herpes virus-like DNA sequences in patients with Mediterranean Kaposi's sarcoma. Lancet 1995;345:761-2.
8. Moore P, Chang Y. Detection of herpes virus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infections. N Eng J Med 1995;332:118-25.
9. Luppi M, Barozzi P, Schultz TF, Bone A. Marrow failure associated with human herpes virus 8 infection after transplantation. N Eng J Med 2000;343:1378-85.

10. Mohanna S, Ferrufino JC, Sanchez J, et al: Epidemiological and clinical characteristics of classic Kaposi's sarcoma in Peru. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:435-41.
11. Grulich HE, Beral V, Swerdlow AJ. Kaposi's sarcoma in England and Wales before the AIDS epidemic. *Br J Cancer* 1992;66:1135-7.
12. Hjalgrim H, Melbye M, Lecker S, et al: Epidemiology of classic Kaposi's sarcoma in Denmark between 1970 and 1992. *Cancer* 1994;77:1373-8.
13. Geddes M, Franceschi S, Barchielli A, et al: Kaposi's sarcoma in Italy before and after the 19. AIDS epidemic. *Br J Cancer* 1994;69:333-6.
14. Cottoni F, De Marco R, Montesu MA. Classic Kaposi's sarcoma north-east Sardinia: an overview from 1977 to 1991 *Br J Cancer* 2004;91:1261-2.
15. Guttman-Yassky E, Bar-Chana M, Yukelson A, et al: Epidemiology of classic Kaposi's sarcoma in the Israel Jewish population between 1960 and 1998. *Br J Cancer* 2003;89:1657-60.
16. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. *Seer Cancer Statistics Review, 1973-1997*. National Cancer Institute: Bethesda, MD,2000.
17. Brenner B, Weismann-Brenner A, Rakovsky E, et al. Classical Kaposi sarcoma: prognostic factor analysis of 248 patients. *Cancer* 2002;95:1982-7.
18. Garcia A, Olivella F, Valderrama S, et al. Kaposi's sarcoma in Colombia- *Cancer*. 1989;64:2393-8.
19. Buonaguro FM, Tornesello ML, Buonaguro L, et al. Kaposi's sarcoma: aetiopathogenesis, histology and clinical features. *J Eur Acad Dermatol venearol*, 2003;17:138-54.
20. Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, et al. Classic Kaposi sarcoma epidemiology and risk factors. *Cancer* 2000;88:500-17.
21. Iscovich J, Boffetta P, Winkelmann R, et al. Classic Kaposi's sarcoma as a second primary neoplasm. *Int J Cancer* 1999;80:178-82.
22. Prette WW. The incidence of second malignancies in subsets of Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:855-61.
23. Safa B, Mike V, Giraldo G. Association of Kaposi's sarcoma with second primary malignancies. *Cancer* 1980;45:1472-9.
24. Weissmann A, Linn S, Weltfriend S, et al. Epidemiological study of classic Kaposi's sarcoma: a retrospective review of 125 cases from Northern Israel. *J Eur Acad Dermatol* 2000;14:91-5.
25. Mohanna S, Maco V, Bravo F, Gotuzzo E. Epidemiology and clinical characteristics of classic Kaposi's sarcoma, seroprevalence and variants of human herpes virus 8 in South America: A critical review of an old disease. *Int J Infect Dis* 2005;239-50.
26. Santrarelli R, De Marco R, Masala MV, et al. Direct correlation between human herpes virus 8 seroprevalence and classic Kaposi's sarcoma incidence in Northern Sardinia. *J Med Virol* 2001;65:368-72.
27. Iscovich J, Fischbein A, Fisher-Fischbein J, et al. Seroprevalence of Kaposi's sarcoma associated herpes virus in healthy adults in Israel. *Anticancer Res* 2000;20:2119-22.
28. Geraminejad P, Memar O, Aronson I, et al. Kaposi's sarcoma and other manifestations of human herpes virus 8. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:641-55.
29. Wahman A, Melnick SL, Rahame FS, et al. The epidemiology of classic, African and immunosuppressed Kaposi's sarcoma. *Epidemiol Rev.* 1991;13:178-99.
30. Cattani P, Capvano M, La Parola IL, et al. Human Herpes virus 8 in Italian HIV-Seronegative Patients with Kaposi Sarcoma. *Arch Dermatol*. 1998;134:695-99.
31. Hiatt KM, Nelson AM, Lichy JH, et al. Classical Kaposi Sarcoma in the United States over the last two decades: A clinicopathologic and molecular study of 438 non-HIV-related Kaposi sarcoma patients with comparison to HIV-related Kaposi sarcoma. *Modern Pathology* 2008;21:572-82.
32. Tscovich J, Beffetta P, Brennan P. Classic Kaposi's sarcoma as a first primary neoplasm. *Int J Cancer* 1999;8:173-77.
33. Safa B, Mike V, Giraldo G, et al. Association of Kaposi's sarcoma with second primary malignancies: possible etiopathogenic implications. *Cancer* 1980;45:1472-79.
34. DV M-Q, Bcan CM, Isaacson PG. Kaposi sarcoma-associated herpes virus/ human herpes virus 8 and lymphoproliferative disorders. *J Clin Pathol*. 2007;60:1350-57.
35. Ersoy-Evans S, Şahin S. Kaposi Sarcomu. *J Int Med Sci* 2007;3:38.
36. Hauschild A, Petres-Dunschec c. Intralesional treatment of classical Kaposi sarcoma with interferon alpha. *Hautarz* 1992;43: 789-91.
37. Tur E, Brenner S. Classic Kaposi's sarcoma: low-dose interferon alpha treatment. *Dermatology* 1998;197:37-42.
38. Costa da Cunha CS, Lebbe C, Ry bajad M, et al. Long-term follow-up of non-HIV Kaposi's sarcoma with low-dose recombinant interferon alpha-2b. *Arch Dermatol* 1996;132:285-90.
39. Celestin Schartz NE, Chevret S, Paz C, et al. Imiquimod 5% cream for treatment of HIV-negative Kaposi's sarcoma skin lesions: A phase I to II, open-label trial in 17 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:581-91.