

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

EFFECTO DE LA INYECCIÓN INTRALESIONAL DE BEVACIZUMAB EN
LESIONES DE SARCOMA DE KAPOSI EPIDÉMICO DE LA VÍA AÉREA
SUPERIOR

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
YURIA ABLANEDO TERRAZAS

TUTOR PRINCIPAL
DR. GUSTAVO REYES TERÁN
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

MÉXICO D.F., NOVIEMBRE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi abuela

Este trabajo fue financiado por la Comisión de Equidad y Género de las legislaturas LX-LXI, y la Comisión de Igualdad de Género de la Legislatura LXII de la H. Cámara de Diputados de la República Mexicana, así como el CONACyT.

ÍNDICE

Resumen	5
Marco Teórico	6
Pregunta de Investigación	12
Diseño	12
Justificación	12
Hipótesis	13
Objetivos	13
Material y Métodos	14
Resultados	19
Discusión	24
Conclusiones	27
Referencias	29
Apéndice	35
Figuras	36
Artículo en revista <i>The Laryngoscope</i>	37

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad de bevacizumab intralesional, un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular, en pacientes con sarcoma de Kaposi asociado a VIH en la vía aérea superior.

Diseño del estudio: Estudio piloto fase II, abierto, con asignación aleatoria. **Métodos:**

Pacientes con infección por VIH y lesiones de sarcoma de Kaposi en la vía aérea superior en estadio T0 fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento antiretroviral sólo o con 3 inyecciones intralesionales de bevacizumab. Evaluamos la eficacia midiendo los cambios en el tamaño de las lesiones de acuerdo a los criterios de RECIST. Determinamos la seguridad de acuerdo al número y gravedad de eventos los adversos. **Resultados:** De los 14 pacientes con sarcoma de Kaposi incluidos en el estudio, 7 fueron asignados al grupo de bevacizumab y 7 al grupo control. La mediana de edad fue de 30.5 años (RIC, 24.7 – 38.2). Cuatro pacientes (28.5%) tenían >150 LcTCD4 células/mm³. Nueve pacientes presentaban lesiones en cavidad oral; 3 pacientes tenían afección faríngea; 1 paciente lesiones en laringe y otro paciente presentaba afección de los tres sitios anatómicos. Cuatro pacientes tuvieron una respuesta completa (28.5%), 2 presentaron una respuesta parcial, 6 tuvieron enfermedad estable y 2 enfermedad progresiva. La mediana de tiempo para observar una respuesta completa fue de 13 semanas (RIC, 7.5–36.5). No se observaron diferencias significativas entre los grupos ($p = 0.124$). En el grupo de bevacizumab, un paciente presentó un evento adverso grado I, y otro paciente un evento grado II. **Conclusión:** La administración intralesional de bevacizumab fue bien tolerada; sin embargo, no mostró efecto en disminuir el tamaño de las lesiones de sarcoma de Kaposi en la vía aérea superior.

ClinicalTrials.gov Identifier NCT01296815

MARCO TEÓRICO

El sarcoma de Kaposi (SK) es la neoplasia maligna definitoria de SIDA más frecuentemente encontrada en los pacientes con infección por VIH¹. A pesar de haber presentado una disminución en su incidencia tras la introducción del tratamiento antirretroviral (TAR), continua siendo una patología frecuente y es, actualmente, el tumor más comun en hombres de África Subsahariana ²⁻⁶.

El SK es un tumor multicéntrico que afecta vasos sanguíneos y linfáticos, asociado a la infección con el herpesvirus humano tipo 8 (HHV-8, por sus siglas en inglés). En la patogenia participan procesos de oncogénesis viral y crecimiento inducido por citocinas en un contexto de inmunosupresión del huésped⁷. Se presenta un proceso de angiogénesis aberrante a través de la proliferación de células endoteliales en forma de huso, bajo la influencia de diversos factores como las interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6), interferón gamma (IFN γ), factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de fibroblastos beta (b-FGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), siendo éstos dos últimos los factores de crecimiento más importantemente implicados en la proliferación de las células del KS^{8,9}, a través de mecanismos autócrinos y parácrinos¹⁰.

El cuadro clínico se caracteriza por lesiones que pueden aparecer rápidamente en un lapso de días, inicialmente como máculas, que con frecuencia evolucionan a pápulas, placas o tumores nodulares voluminosos. Se encuentran frecuentemente en la región de cabeza y cuello. La cavidad bucal es el sitio más afectado, hasta en una tercera parte de los casos¹¹, en quienes hay una mayor mortalidad, en comparación con los pacientes con

manifestaciones exclusivamente cutáneas¹². Cuando se localizan en la vía aérea superior pueden producir síntomas obstructivos, dolor, disfagia o disnea¹³.

Tratamiento actual del SK

Desde la introducción del TAR, el pronóstico de los pacientes con VIH y SK ha cambiado radicalmente; de hecho, en pacientes que no tienen enfermedad diseminada, el TAR puede ser suficiente para causar la regresión completa de las lesiones. Las guías británicas sobre el manejo del SK asociado a VIH (British HIV-associated Kaposi's sarcoma) sugieren el uso de antraciclinas sólo en aquellos pacientes con estadio T1 de la clasificación del AIDS Clinical Trials Group (ACTGE, ver Apéndice 1)¹⁴. Por otra parte, los pacientes con enfermedad en estadio T0, pueden ser manejados con TAR con o sin terapia local agregada.

Diversos estudios han reportado el uso de TAR como único tratamiento en pacientes con SK. Dupont y colaboradores¹⁵ encontraron una respuesta completa (definida como ausencia de cualquier lesión) del 5%, 23%, 36% y 46% a los 6, 12, 18 y 24 meses de seguimiento en pacientes con SK que recibían únicamente TAR; y una respuesta parcial (definida como ninguna lesión nueva y una disminución mayor de 50% en las presentes) del 44%, 51%, 41% y 28% en los mismos intervalos de tiempo.

A pesar de que el TAR es considerado actualmente el método de elección para el SK localizado, la respuesta de las lesiones es lenta, con una media de tiempo para el inicio de la mejoría de los síntomas de 9 meses, y un promedio de tiempo para respuesta total de 33 meses¹⁶. Es por esta razón que se han buscado nuevos tratamientos locales que provoquen involución de las lesiones en un menor tiempo y con pocos efectos secundarios, mientras el TAR restablece la respuesta inmune.

La terapia local se prefiere utilizar en pacientes con enfermedad no diseminada, que presentan menos de 10 lesiones y enfermedad estable, con síntomas menores asociados¹⁷, ya que produce menos efectos secundarios sistémicos que la terapia sistémica. No existe hasta el momento un tratamiento local único para la enfermedad T0; en especial para aquellas lesiones que por el sitio anatómico donde se localizan o por su volumen, sean capaces de ocasionar síntomas. Se han utilizado diversos tratamientos locales entre los que se encuentran la crioterapia, radioterapia, escisión quirúrgica o con láser y quimioterapia local con vinblastina o vincristina.

La radioterapia se ha utilizado en pacientes con SK clásico, usualmente con dosis únicas de radiación (8 a 12 Gy)¹⁸, obteniendo mejoría de los síntomas en el 95% de los pacientes y disminución del tamaño de la lesión en al menos un 50% en el 85% de ellos. Sin embargo, el alto índice de recidivas postradiación en los casos de SK epidémico¹⁷, sin mencionar el riesgo elevado de aparición de nuevos cánceres en cabeza y cuello y la mucositis severa, son algunos de los factores que han limitado su uso.

Se han realizado estudios comparando tratamiento local con vinblastina versus sulfato de tetradecil sódico al 3%, sustancia esclerosante utilizada en el tratamiento de venas varicosas, sin observar diferencias en la eficacia entre ambos medicamentos, obteniendo una respuesta parcial en el 88% de los pacientes¹⁹ y ulceración en el 100% de las lesiones, al utilizar tetradecil sódico²⁰. Un estudio que valoró el uso vinblastina intralesional en el tratamiento de lesiones de SK en orofaringe y laringe encontró regresión total de las lesiones, valorado como un tamaño final de 0 a 0.5cm de diámetro, en el 62%, con una recurrencia después de la regresión total en el 13% y ulceración de la lesión como complicación en el 21%¹³.

Las guías para el manejo del sarcoma de Kaposi asociado a VIH publicadas por la British HIV Association (BHIVA) recomiendan el tratamiento sistémico con antraciclinas liposomales además de la terapia antirretroviral, en los casos en estadio T1 (enfermedad ulcerativa, con edema asociado, lesiones extensas, afección gastrointestinal o en otras vísceras, a excepción de ganglios linfáticos)²¹.

La terapia sistémica con quimioterapia citotóxica se reserva para los casos con enfermedad ampliamente diseminada, progresiva o sintomática, con linfedema, ulceración o afección visceral²¹. Entre los fármacos utilizados se encuentran las antraciclinas liposomales, paclitaxel, alcaloides vinca y bleomicina. Martín-Carbonero y cols²² demostraron una mejor respuesta en los pacientes que recibían doxorubicina liposomal pegilada más TAR, en comparación con un grupo que sólo recibió TAR a las 48 semanas de seguimiento (76% vs 20%). Reportaron que el 31% de los pacientes alcanzaron una remisión completa y 46% una respuesta parcial en el grupo que recibió quimioterapia. Los eventos adversos que observaron con mayor frecuencia fueron neutropenia y anemia. Otro ensayo clínico conducido por Cooley T, et.al²³ comparó la efectividad de doxorubicina liposomal pegilada versus doxorubicina liposomal, observando una respuesta parcial en el primer grupo en un 55% de los casos. En este estudio, el evento adverso más observado fue neutropenia (30%), aunque también reportan náusea (28.3%), astenia (16.7%), anemia (11.7%) y parestesias (11.7%).

Bevacizumab y VEGF

El VEGF es una glicoproteína que se encuentra presente en 4 isotipos denominados de acuerdo a la longitud de su RNAm: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D. VEGF-A es el factor angiogénico mejor caracterizado y el principal inductor de la proliferación de

células endoteliales¹⁰, al unirse a sus receptores asociados a tirosin-quinasas (VEGFR-1 y VEGFR-2) presentes en el endotelio vascular. Estimula la proliferación, migración y diferenciación de células endoteliales y aumenta la permeabilidad vascular. Junto con VEGF-B y el factor de crecimiento placentario (PGF), también perteneciente a esta familia, estimulan la formación de nuevos vasos sanguíneos, mientras que VEGF-C y VEGF-D son necesarios para la proliferación de vasos linfáticos²⁴.

El proceso de angiogénesis es esencial para el transporte de nutrientes y oxígeno necesarios para el crecimiento exponencial del tumor. Esta neovasculatura, cuya formación es estimulada principalmente por VEGF y bFGF, está constituida por vasos tortuosos, irregulares, que terminan en fondos de saco y cuyo flujo sanguíneo subóptimo conlleva a hipoxia, un estímulo importante para la producción de VEGF²⁵.

La terapia antiangiogénica como tratamiento del cáncer, propuesta en la década de los setenta, se basa en el principio de que un tumor no puede crecer más de 2 a 3 mm a menos que se formen nuevos vasos sanguíneos²⁶. El bevacizumab (BVZ) es un anticuerpo recombinante monoclonal humanizado (93% humano y 7% murino) que inhibe directamente la producción de VEGF, produciendo así regresión de la microvasculatura tumoral, normalización de los vasos preexistentes e inhibiendo de la formación de nuevos vasos.

El BVZ fue aprobado por la FDA en el 2004 como tratamiento de primera línea para cáncer colorrectal metastásico en combinación con 5-fluorouracilo y su uso se ha extendido para el tratamiento sistémico de cánceres metastásicos de mama, de células no-pequeñas de pulmón, ovario, riñón y cáncer de cabeza y cuello. Su uso local a través inyección intravítrea para el tratamiento de degeneración macular ha mostrado tener pocos efectos adversos (incidencia de 0.21%) en un análisis de 5,228 pacientes, que incluyen elevación de

la presión arterial, eventos isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares y muerte²⁷. Recientemente, su uso como terapia local se ha extendido al tratamiento de papilomas laríngeos posterior a su resección con laser, a través de su inyección intralesional²⁸. Un estudio que evaluó la seguridad de la inyección intralesional de BVZ en laringes de 43 pacientes con papilomatosis respiratoria, a una dosis promedio de 30 mg (rango 15 – 88 mg), no mostró eventos adversos locales o sistémicos²⁹.

En el año 2012, Uldrick y cols publicaron un estudio fase II de tratamiento con BVZ intravenoso (15 mg/kg) en pacientes con VIH y SK³⁰. Incluyeron pacientes con tratamiento antirretroviral (durante al menos 1 mes), la mayoría de ellos (76%) tenía un estadio T1 de la clasificación ACTG y el 76% habían recibido quimioterapia previamente. Sólo 3 pacientes (19%) mostraron una respuesta completa y 2 (12%) una respuesta parcial; nueve pacientes (56%) mostraron una enfermedad estable y hubo progresión en 2 casos (12%). Aunque el BVZ fue, en términos generales, bien tolerado, los eventos adversos presentados incluyeron cefalea, epistaxis e hipertensión.

En resumen, podemos decir que:

- a) Las lesiones por SK pueden tardar varios meses en desaparecer después de inicio de TAR.
- b) Cuando se localizan en la vía aérea superior, pueden provocar complicaciones como sangrado, disfonía, disnea o ulceración.
- c) La quimioterapia citotóxica sistémica con antraciclinas, el tratamiento de elección para enfermedad diseminada, provoca efectos secundarios severos.

- d) Dado el papel primordial que juega el VEGF-A como factor de crecimiento autócrino y parácrino en la patogénesis del SK, el tratamiento con bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el VEGF-A, podría ser efectivo en el tratamiento de esta patología.

Hasta el momento, no hay ningún reporte del uso de bevacizumab intralesional para tratamiento en lesiones por sarcoma de Kaposi.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto de la inyección intralesional de bevacizumab sobre el tamaño de las lesiones producidas por SK epidémico en la vía aérea superior en pacientes que reciben TAR en comparación a quienes sólo reciben TAR?

DISEÑO

Ensayo clínico fase II, sorteado, abierto.

JUSTIFICACIÓN

El SK mucocutáneo es una manifestación aún frecuente en pacientes con SIDA. Las lesiones en la vía aérea pueden ser voluminosas y ocasionar obstrucción, sangrado, dolor o disfagia.

Los tratamientos locales utilizados hasta el momento, provocan efectos adversos indeseables como mucositis, en el caso de radioterapia y ulceración con uso de

quimioterapia intralesional y factores esclerosantes, así como respuestas parciales en la mayoría de los pacientes. Aunque el TAR es efectivo para disminuir las lesiones en la mayoría de los pacientes, su efecto es retardado.

Se requieren desarrollar nuevos tratamientos para el sarcoma de Kaposi epidémico que sean efectivos en el control de la enfermedad, seguros, que ocasionen pocos efectos secundarios y que su efecto se produzca en poco tiempo, sobre todo en pacientes con enfermedad localizada en vía respiratoria superior.

HIPÓTESIS

La administración intralesional de BVZ causa desaparición de las lesiones ocasionadas por SK de la vía aérea superior en el 90% de pacientes con SIDA que reciben TAR, en un periodo igual o menor a 12 meses.

OBJETIVOS

Primario: Evaluar la eficacia del bevacizumab intralesional para disminuir el tamaño de las lesiones de SK epidémico en la vía aérea superior en pacientes que reciben TAR, en comparación con pacientes que reciben sólo TAR.

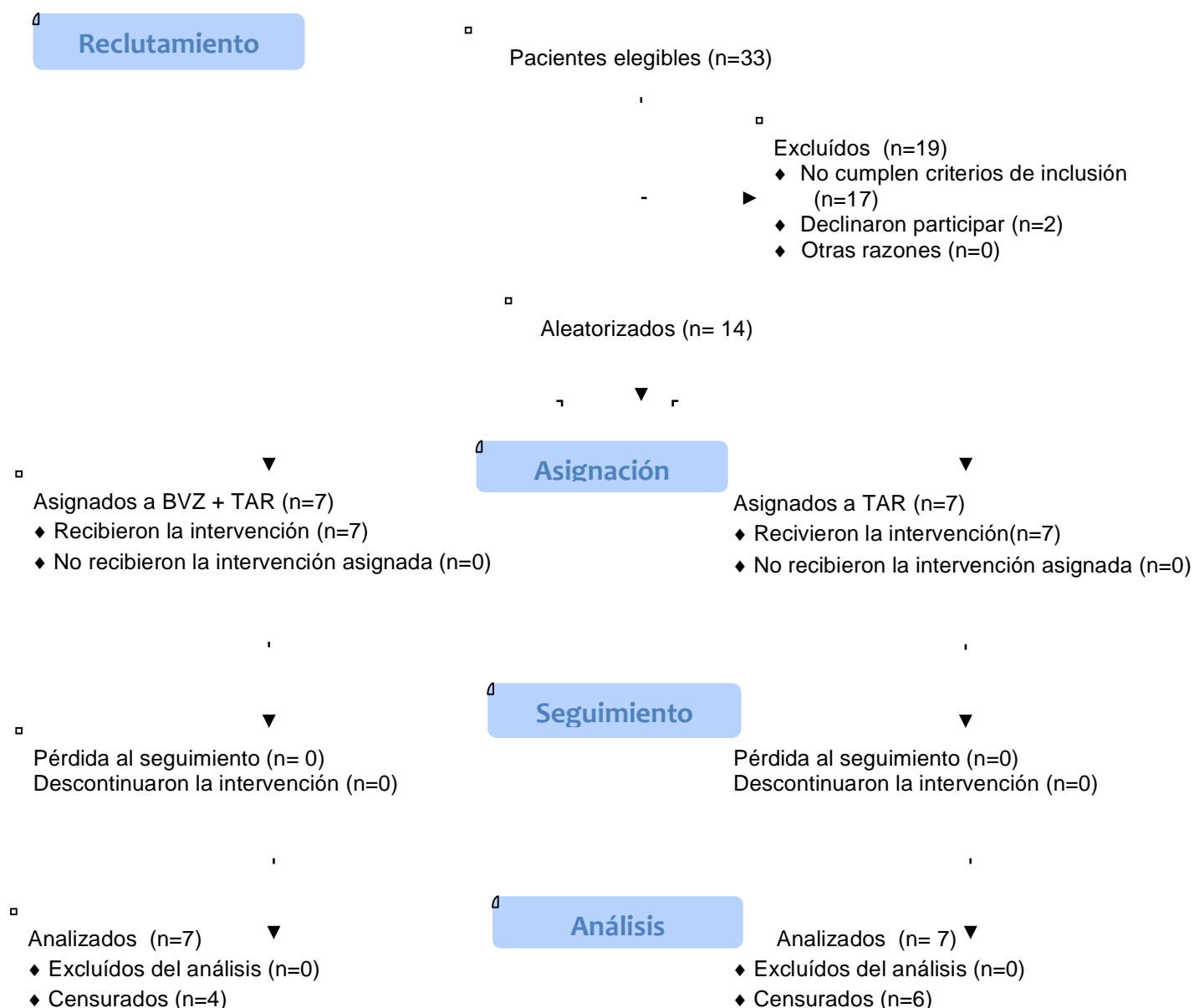
Secundario: Evaluar la seguridad del bevacizumab intralesional en el tratamiento de SK de la vía aérea superior en pacientes con SIDA que reciben TAR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de estudio

Este estudio fue conducido en el Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas (CIENI) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, un centro de referencia de tercer nivel que atiende pacientes con infección por VIH (Figura 1).

Figura 1 Diagrama de flujo de acuerdo a CONSORT



Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes que aceptaron participar voluntariamente en el protocolo. Se realizó una evaluación clínica completa por médicos internistas e infectólogos del Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas a cada paciente con diagnóstico clínico de SK. Se realizó tomografía contrastada de abdomen y tórax para descartar enfermedad diseminada que requiriera quimioterapia sistémica. En caso de que el paciente presentara lesiones de SK en la vía aérea superior, se midieron las lesiones. Dicha medición fue realizada por un observador independiente (NM) colocando una tira de papel filtro graduada (utilizada en la prueba de Shirmer) determinando el diámetro mayor de la lesión. El observador independiente estaba cegado para el grupo de tratamiento asignado al paciente. Se obtuvo un registro sistemático de los datos. Se realizó una biopsia de las lesiones para corroborar el diagnóstico de sarcoma de Kaposi por histopatología además de inmunohistoquímica para HHV8 en el tejido.

Los pacientes elegibles que cumplieron los criterios de selección, se asignaron de manera aleatoria en 2 grupos: el primero recibió tratamiento antirretroviral + bevacizumab intralesional y el segundo únicamente tratamiento antirretroviral. Se aplicaron 0.2 mL(5 mg)/cm² de lesión de bevacizumab intralesional en 3 ocasiones con un intervalo de 2 semanas entre cada aplicación.

El seguimiento fue cada semana para evaluar el tamaño de la lesión en ambos grupos las primeras 8 semanas, posteriormente cada 15 días durante 2 meses y finalmente una vez al mes por 8 meses. En cada revisión, se midió el tamaño de las lesiones y se exploró cavidad oral, faringe y laringe (a través de una laringoscopia rígida) en busca de nuevas lesiones. En caso de aparecer nuevas lesiones, éstas se midieron. Se utilizaron los criterios de RECIST³¹ para valorar el tipo de respuesta y interrogó a los pacientes sobre posibles efectos adversos, definidos de acuerdo al Council for International Organizations of Medical Sciences

(CIOMS) I Working Group³² y a la Division of AIDS (Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events)³³.

Criterios de Selección

Criterios de Inclusión

1. Personas con VIH de 18 años o más de edad.
2. Sin tratamiento antirretroviral previo.
3. Diagnóstico de lesiones de SK por histopatología en la vía aérea superior.
4. Pacientes que hubieran leído y firmado la carta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con SK diseminado que requirieran tratamiento con quimioterapia (Estadio T1, de acuerdo a la clasificación de AIDS Clinical Trials Group) (ACTG).
2. Pacientes con sangrado activo de las lesiones o datos de dificultad respiratoria.
3. Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.
4. Hipersensibilidad a otros anticuerpos recombinantes humanizados.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que requirieran tratamiento con quimioterapia en cualquier momento del seguimiento

Variables

Parámetros de Medición

- Variable dependiente: Diámetro mayor (en milímetros) de las lesiones de sarcoma de Kaposi.
- Variable independiente: Administración de bevacizumab intralesional
- Variables a controlar: Edad, carga viral, cantidad de linfocitos T CD4+, tipo de tratamiento antirretroviral, uso de esteroides sistémicos, tratamiento con ganciclovir o valganciclovir, enfermedades oportunistas, síndrome inflamatorio por reconstitución inmune.

Definiciones operacionales:

- Sarcoma de Kaposi localizado: Menos de 10 lesiones localizadas en la piel y mucosas, no ulceradas, sin afección gastrointestinal o pulmonar, sin edema asociado.
- Sarcoma de Kaposi diseminado: Enfermedad ulcerativa, con edema asociado, lesiones extensas, afección gastrointestinal o visceral, a excepción de ganglios linfáticos.

Criterios de respuesta (RECIST guidelines):

- Respuesta total: Desaparición de la(s) lesión(es) blanco.
- Respuesta parcial: Disminución del diámetro mayor de la(s) lesión(es) blanco (en milímetros) en al menos un 30%.
- Progresión de la lesión: Un incremento de al menos 20% en el promedio de los diámetros de las lesiones blanco y al menos un aumento de 5mm.
- Enfermedad estable: Una disminución menor del 30% en el diámetro mayor de la lesión.

- Respuesta no valorable: especificar razón (muerte, toxicidad, tratamiento incompleto, falta de seguimiento, otras)³¹.

Estimación de tamaño de la muestra

Para comparación de 2 proporciones:

$$n = \frac{2 PQ (Z\alpha + Z\beta)^2}{\Delta^2}$$

Donde:

$$P_1 = .23 \text{ (Dupont, et.al.)} \quad P_2 = .90$$

$$Z\alpha = Z_{.05/2} = 1.96$$

$$Z\beta = Z_{.20} = .84$$

$$n = 7 \text{ sujetos por grupo}$$

Análisis

- Variables de eficacia y seguridad (Endpoints):
 - Eficacia: disminución parcial o total del diámetro mayor de la lesión.
 - Seguridad: Número y gravedad de eventos adversos (definidos de acuerdo al Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) I Working Group)³² y la Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events³³.

Análisis estadístico

La prueba exacta de Fisher se utilizó para comparar las variables categóricas y la suma de rangos de Wilcoxon para las variables continuas. El método de Kaplan-Meier y la prueba de log rank fue utilizada para la variable de tiempo-a-evento (respuesta total)

RESULTADOS

Características Clínicas y Demográficas

Durante el periodo comprendido entre marzo de 2010 y marzo de 2012, 32 pacientes con infección por VIH y lesiones de sarcoma de Kaposi presentes en cavidad oral, faringe o laringe fueron reclutados. Se excluyeron 18 pacientes por presentar enfermedad diseminada que requería quimioterapia, sarcoma de Kaposi asociado a síndrome inflamatorio por reconstitución inmunológica o pacientes que habían iniciado TAR previamente.

Catorce pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron incluidos en el estudio: 7 en el grupo de intervención y 7 en el grupo control. Las características basales se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas

Característica	TAR (n = 7)	TAR + BVZ (n = 7)	Total	Valor de p
Género masculino	100%	85.7% ⁷	92.8%	1.00
Edad	27 (24 – 32)	35 (29-39)	30-5 (24.7 – 38.2)	.165
CD4+, cels/mm3 (mediana, RIC)	39 (24 -191)	67 (61 – 144)	65 (30 -184)	.805
Porcentaje CD4, % (mediana, RIC)	8 (4 – 14)	8 (4 – 9)	8 (4 – 10.5)	.535
CD8+, cels/mm3 (mediana, RIC)	551 (272– 1304)	708 (409 – 1341)	642 (374 – 1313)	.710
Porcentaje CD8+, % (mediana, RIC)	59 (55 – 74)	75 (63 – 85)	69 (57 – 81)	.165
HIV-1 RNA copias/mL (mediana, RIC)	165943 (56216– 370495)	259715 (99369 – 551271)	212829 (68433 – 425176)	.383
HIV-1 RNA, log10 copias/mL (mediana, RIC)	5.22 (4.81- 5.57)	5.41 (5 – 5.74)	5.31 (4.83 – 5.62)	.383
Factores pronósticos de SK*				
T ₁	0	0	0	1.00
I ₁	4	6	10	.559
S ₁	4	5	9	1.00

Abreviaturas: BVZ: bevacizumab; TAR: tratamiento antirretroviral; RIC: rango intercuartilar, SK: sarcoma de Kaposi.

* De acuerdo a AIDS Clinical Trial Group staging criteria: Extensión del tumor (T), status inmunológico (I) y enfermedad sistémica (S). T₁: edema o ulceración, SK extensor en mucosa oral, o SK visceral; I₁: CD4 < 150 cells /μL; S₁: historia de infecciones oportunistas o candidiasis, y/o presencia de síntomas “B”, y/o Karnofsky <70, y/o otras enfermedades relacionadas a VIH.

Todos los pacientes eran estadio T0 y sólo 4 pacientes (28.5%) tenían >150 células T CD4+. Nueve pacientes presentaban lesiones en cavidad oral, 3 en faringe y uno en laringe; un paciente presentó afección laríngea y faríngea. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Siete pacientes presentaron SIRI, 3 en el grupo de BVZ y 4 controles. Los 7 pacientes tuvieron afección visceral por SK, una condición potencialmente fatal, que requirió rescate con quimioterapia.

Eficacia

La mediana de seguimiento fue de 14 semanas (RIC 5.75 – 48 semanas). Diez pacientes fueron censurados (71.4%), 6 en el grupo control (85.7%) y 4 en el grupo de bevacizumab (57.1%). Tres pacientes fueron censurados debido a que no alcanzaron una respuesta completa durante el seguimiento, y 7 pacientes fueron censurados por desarrollar SIRI con afección pulmonar y/o gastrointestinal que requirió tratamiento de rescate con quimioterapia. No hubo pérdidas al seguimiento. Cuatro pacientes presentaron respuesta completa con base en los criterios de RECIST, 2 pacientes tuvieron respuesta parcial, 6 enfermedad estable y 2 enfermedad progresiva. La mediana de tiempo para una respuesta completa, en aquellos pacientes que la presentaron, fue de 13 semanas (IQR 7.5 – 36.5). El índice de respuesta global (overall response rate), que incluye a los pacientes con respuesta parcial + respuesta completa fue de 42.8% y no mostró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de intervención y el grupo control (Prueba exacta de Fisher $p = 0.59$). Las respuestas individuales en ambos grupos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Efecto clínico

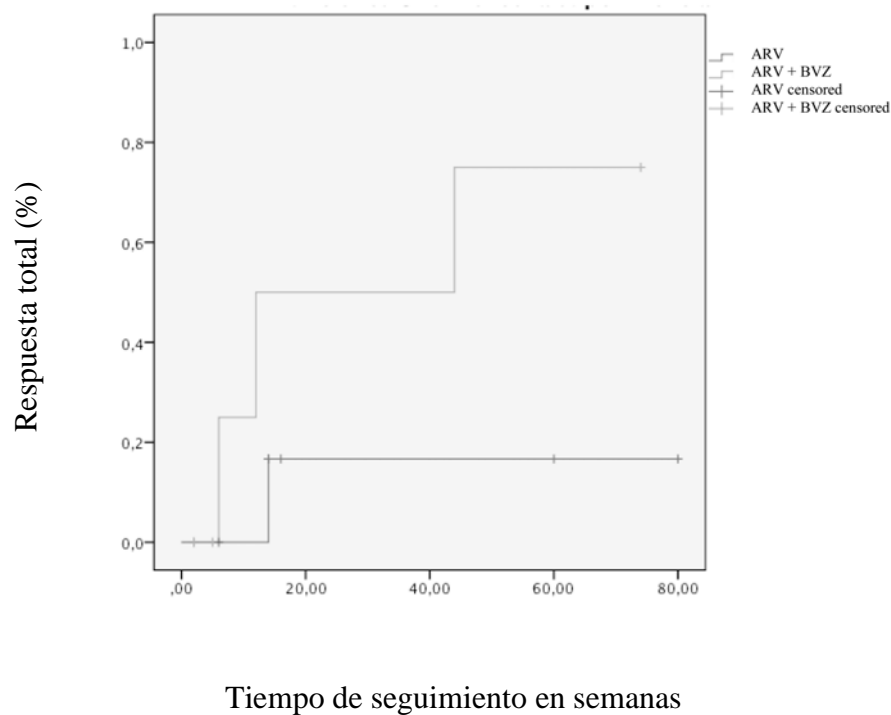
Abreviaturas: BVZ: bevacizumab; TAR: tratamiento antirretroviral.

Respuesta	TAR (n = 7)	TAR + BVZ (n = 7)	Total
Respuesta global	2	4	6
Respuesta completa	1	3	4
Respuesta parcial	1	1	2
Enfermedad estable	3	3	6
Enfermedad progresiva	2	0	2
Censurados	6	4	10

La mediana de tiempo de presentación de SIRC-SK en aquellos pacientes que lo desarrollaron (n = 7), fue de 6 semanas (RIC 2 – 14 semanas). No se observaron diferencias significativas en las respuestas completas observadas en ambos grupos (Prueba Log-rank p = 0.124) (Ver Figura 2).

Figura 2. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier

Abreviaturas: BVZ: bevacizumab; TAR: tratamiento antirretroviral



Seguridad

Un paciente presentó un evento adverso grado I caracterizado por dolor leve y edema en el sitio de inyección. Los síntomas se resolvieron con la administración de una dosis única de 1000mg de acetaminofen. Otro paciente presentó fiebre de 39°C después de recibir la primera inyección de bevacizumab e iniciar TAR. Fue hospitalizado y la broncoscopia reveló infección pulmonar por complejo *Mycobacterium avium*, por lo que recibió tratamiento con claritromicina y etambutol. El evento fue reportado al Comité de Ciencia y Bioética del INER y fue considerado como un efecto adverso posiblemente relacionado al fármaco. Un tercer paciente en el grupo de bevacizumab presentó neutropenia severa 2 días previos a la administración del medicamento. Se encontraba recibiendo valganciclovir como tratamiento para una retinitis por citomegalovirus, por lo que este evento fue atribuido al fármaco antiviral. La neutropenia remitió por completo poco después de la

suspensión del valganciclovir. Un paciente en el grupo control presentó anemia (hemoglobina 8mg/dL) y recibió una transfusión de paquetes globulares. Este paciente desarrolló SIRS con afección gastrointestinal y hemorragia de tubo digestivo secundaria, por lo que fue tratado con quimioterapia.

DISCUSIÓN

Existen numerosos estudios que han demostrado la eficacia del TARV en el tratamiento del sarcoma de Kaposi, en especial cuando se encuentra en estadio T0. Sin embargo, la mediana de tiempo para observar la respuesta total de las lesiones, puede ser de varios meses, incluso años¹⁶. Esto último tiene mayor relevancia clínica cuando las lesiones se localizan en la vía aérea superior, donde pueden presentar ulceración, sangrado, disfonía, disfagia o disnea^{34, 35}. Es por esta razón, que buscamos un tratamiento local que tuviera un efecto rápido en la regresión de las lesiones, además de ser seguro y con pocos efectos adversos.

Contrario a lo que esperábamos, no encontramos efecto de la inyección de bevacizumab en el tamaño de las lesiones de SK de la vía aérea superior. En este sentido, planteamos diferentes hipótesis que pudieran explicar estos hallazgos.

Una primera explicación de la falta de respuesta al fármaco antiangiogénico bevacizumab es lo planteado por Gurzu y cols quienes sostienen que el SK se origina de células madre mesenquitosas de la médula ósea (BM-MSC) que se derivan de células madre mesenquiales pluripotenciales de tejido conectivo (PMC), y no tienen un origen endotelial como lo plantean diversos autores³⁶. La hipótesis que ellos plantean, apunta hacia una transformación mesenquimo-endotelial (en lugar de una endotelial-mesenquimal), de

las células en huso del SK, lo que explica la falta de respuesta a tratamientos antiangiogénicos, en contraste con otros tumores tales como los angiosarcomas³⁷.

La segunda hipótesis que puede explicar la proliferación del SK a pesar de la administración intralesional de bevacizumab es la participación de otras citocinas y productos de genes virales, tales como el receptor viral asociado a proteínas G (vGPCR), interleucina-6 viral y antígeno nuclear asociado a latencia (LANA), que además de tener un efecto estimulador de la producción de VEGF, promueven por sí mismos la proliferación celular³⁰.

Un tercer factor a considerar es la naturaleza policlonal de la mayoría de las lesiones de SK que, aunque están constituidas en su mayoría por celular con morfología en huso, también presentan linfocitos T, monocitos, macrófagos, eritrocitos y células dendríticas^{38,39,40}. En consecuencia, las respuestas asincrónicas de las diferentes estirpes celulares al bevacizumab, posiblemente fueron indetectables en nuestros pacientes, a diferencia de lo que ocurre en tumores constituidos por subpoblaciones celulares genéticamente uniformes, originadas de una célula única.

En este mismo sentido, diversos estudios apuntan hacia una diferenciación de las células endoteliales de vasos sanguíneos a células endoteliales de vasos linfáticos, a través de un mecanismo de reprogramación transcripcional, mediado por genes inductores linfáticos como *PROX1*, *c-MAF1*, *LYVE-1*, *VEGFR3*, entre otros^{6,41}. Se sabe el VEGF-C y VEGF-D son importantes estimulantes de la angiogénesis linfática, a diferencia del VEGF-A (en sus 5 isoformas) y, en menor medida, el VEGF-B, cuya principal función es promover la formación de nuevos vasos sanguíneos⁴². El bevacizumab se une a todas las isoformas de VEGF-A, pero no neutraliza a otros miembros de la familia VEGF, como VEGF-B, VEGF-C o VEGF-D⁴³. Por lo tanto, si ocurre una diferenciación

predominantemente a células endoteliales linfáticas y no sanguíneas, es posible que el VEGF-C y VEGF-D sean los responsables de la proliferación celular, y no el VEGF-A.

Un hallazgo inesperado en nuestro estudio fue que la alta incidencia de SIRI-SK, que se presentó en el 42.8% de los casos. Aunque este resultado debe ser interpretado con cautela, dado el pequeño número de muestra, es sustancialmente mayor a lo reportado en cohortes europeas (8.5%) e incluso de África Subsahariana (19.6%)⁴⁴. Una posible explicación a este hallazgo fue la mayor inmunosupresión de nuestros pacientes (65 células T CD4+) en comparación con la cohorte Londinense (196 células T CD4), e incluso la cohorte africana (138 células CD4), al momento de iniciar el TAR. Un bajo nadir de CD4+ es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de SIRI⁴⁵.

Tampoco podemos descartar la posibilidad de que la localización de las lesiones de SK en la vía aérea superior pueda ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de SIRI-SK. Algunos datos sugieren que el SK que se localiza en cavidad oral es más resistente a tratamiento con quimioterapia⁴⁶ y conlleva un peor pronóstico⁴⁷.

La principal limitante de nuestro estudio fue la gran proporción de pacientes que requirió rescate con quimioterapia, lo que nos impidió valorar el efecto del BVZ en el tamaño de las lesiones. Este hallazgo debe hacernos reflexionar sobre la conveniencia de utilizar un tratamiento local en pacientes severamente inmunosuprimidos con SK, además de recalcar la importancia del seguimiento estrecho en estos pacientes para la detección oportuna de SIRI-SK.

Otra limitante de nuestro ensayo, igualmente importante, es que el tamaño de la muestra es pequeño y la gran proporción de pacientes que fueron censurados. Es bien

conocido que una muestra pequeña puede resultar en intervalos de confianza amplios y riesgo de error tipo II en la prueba de hipótesis.

El cálculo del tamaño de muestra se realizó con base en la hipótesis de que el 90% de pacientes alcanzarían la resolución total de las lesiones. Known⁴⁸ publicó una revisión sistemática en la que realizó un análisis acumulado de los pacientes con estadio T0 tratados únicamente con TAR, y observó que el 81% mostraban regresión de las lesiones por SK. Así mismo, esta autora sugiere que el TAR frecuentemente conlleva a la regresión de las lesiones en pacientes con SK limitado que nunca han recibido TAR.

Con base en esos argumentos, y dado que todos nuestros pacientes se encontraban en estadio T0 y no habían recibido TAR, nuestra hipótesis fue que el 90% de los pacientes presentarían regresión total de las lesiones. Nuestro objetivo era probar que el bevacizumab + TAR es más efectivo que el TAR en estos pacientes.

La reducción en el tamaño de muestra por aparición de SIRS debe ser tomada en cuenta en estudios subsecuentes que exploren la eficacia de tratamientos locales en pacientes severamente inmunosuprimidos con SK. Dado que la mayoría de los casos de SIRS ocurren los primeros meses después del inicio de TAR, puede ser aconsejable esperar este tiempo para explorar la eficacia de estas terapias.

Este es el primer ensayo clínico aleatorizado publicado que evalúa la eficacia de la inyección intralesional de bevacizumab en lesiones de SK⁴⁹.

CONCLUSIONES

No existe hasta el momento una terapia única para el SK, sin embargo, el TAR sigue siendo un componente esencial en el tratamiento de estos pacientes. La administración intralesional de BVZ no mostró efecto en las lesiones de SK presentes en la vía aérea superior; deben considerarse vías angiogénicas alternativas diferentes a VEGF-A que puedan ser blanco de nuevas terapias. Los tratamientos locales intralesionales pueden ser una opción segura en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Nov;92(22):1823-30
2. Van Leeuwen MT, et al. Continuing declines in some but not all HIV-associated cancers in Australia after widespread use of antirretroviral therapy. *AIDS* 2009;
3. Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999;282:2220-2226.
4. Franceschi S, et al. Kaposi sarcoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *Br J Cancer* 2008;99:800-804.
5. Bower M, et al. The effect of HAART in 254 consecutive patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2009;23:1701-1706.
6. Ojala PM, Schulz TF. Manipulation of endothelial cells by KSHV: Implications for angiogenesis and aberrant differentiation. *Semin Cancer Biol* 2014.
7. Hengge U, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2002;2:291-92.
8. Sivakumar R, et al. Kaposi's Sarcoma-Associates Herpesvirus Indices Sustained Levels of Vascular Endothelial growth Factors A and C Early during In Vitro Infection of Human Microvascular Dermal Endothelial Cells: Biological Implications. *J Virol* 2008;82(4):1759-1776.

9. Hamden KE, et al. Raf and VEGF: emerging therapeutic targets in Kaposi's sarcoma associated herpesvirus infection and angiogenesis in hematopoietic and nonhematopoietic tumors. *Leukemia* 2005;19:18-26.
10. Kang T, et al. Angiogenesis, Kaposi's Sarcoma and Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus. *Virology* 2008;23(6):449-458.
11. Krown SE. Clinical Characteristics of Kaposi Sarcoma. HIV In Site Knowledge Base Chapter. February 2006.
12. Feller L, et al. The prognostic significance of facial lymphoedema in HIV-seropositive subjects with Kaposi sarcoma. *AIDS Res Ther* 2008;5:2.
13. Friedman M, Venkatesan TK, Celdarelli D. Intralesional Vinblastine for Treating AIDS-Associated Kaposi's Sarcoma of the Oropharynx and Larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:272-274.
14. Krown SE, Metroka C, Wernz JC. 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* 1989;7(9):1201-7.
15. Dupont C, et al. Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. *AIDS* 2000;14:987-99.
16. Nguyen H, et al. Persistent Kaposi sarcoma in the era of the highly active antiretroviral therapy: characterizing the predictors of clinical response. *AIDS* 2008;22:937-945.
17. Von Roenn JH. Treatment of HIV-Associated Kaposi Sarcoma. HIV In Site Knowledge Base Chapter. June 2003.
18. Antman K, Chang Y. Kaposi's Sarcoma. *N Eng J Med* 2000;342:1027-1038.

19. Baccaglioni L, et al. Management of oral lesions in HIV-positive patients. *OOOOE* 2007;103(3):S50-S56.
20. Lucatorto FM, Sapp JP Treatment of oral Kaposi's Sarcoma with a sclerosing agent in AIDS patients. A preliminary study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75(2):192-8.
21. Bower M et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV Medicine* 2008;9:336-388.
22. Martín-Carbonero L, Barrios A, Saballas P, Sirera G, Santos J, Palacios R, et.al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2004;18(12):1737-1739.
23. Cooley T, Henry D, Tonda M, Sun S, O'Connell M, Rackoff W. A Randomized, Double-Blind Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin for the Treatment of AIDS-Related Kaposi's Sarcoma. *Oncologist* 2007;12(1):114-23.
24. Homsí J, Daud A. Spectrum of Activity and Mechanism of Action of VEGF/PDGF Inhibitors. *Cancer Control* 2007;14(3):28-294.
25. Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology* 2005;69(3):3-4.
26. Ariela ND, et al. Angiogenesis Inhibitor IM862 Is Ineffective Against AIDS-Kaposi Sarcoma in a Phase III Trial, but Demonstrate Sustained, Potent Effect of Highly Active Antiretroviral Therapy: From the AIDS Malignancy Consortium and IM862 Study Team. *J Clin Oncology* 2005;23:990-998.

27. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344-9
28. Zeitels et.al. Microlaryngoscopic and Office-Based Injection of Bevacizumab (Avastin) to Enhance 532-nm Pulsed TP Laser Treatment of Glottal Papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118(9)Suppl 201:1-24.
29. Best SR, Friedman AD, Landau-Zemer T, Barbu AM, Burns JA, Freeman MW, et.al. Safety and dosing of Bevacizumab (avastin) for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otor Laryngol* 2012;121(9):587-93.
30. Uldrick TS, Wyvill KM, Kumar P, O'Mahony D, Bernstein W, Aleman K, et.al. Phase II Study of Bevacizumab in Patients With HIV-Associated Kaposi's Sarcoma Receiving Antiretroviral Therapy 2012;30(13):1476-1483.
31. Eisenhauer E.A. et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline. *EJC* 2009
32. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, EMEA 1995.
33. Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events 2004.
34. Naidu T, Ramdial P, Naidoo S. Highly Active Antiretroviral Therapy–Associated Flare of Oropharyngeal Kaposi Sarcoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138(8):762-4.
35. Watson JR, Granoff D, Sataloff RT. Dysphonia due to Kaposi's sarcoma as the presenting symptom of human immunodeficiency virus. *J Voice* 2004;18(3):398-402.

36. Gurzu S, Ciortea D, Munteanu T, Kezdi-Zaharia I, Jurg I. Mesenchymal-to-Endothelial Transition in Kaposi Sarcoma: A Histogenetic Hypothesis Based on a Case Series and Literature Review. *PlosOne* 2013;8(8):e71530.
37. Agulnik M, Yarber JL, Okuno SH, von Mehren M, Jovanovic BD, et al. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. *Ann Oncol* 2013;24: 257–263.
38. Gill P, Tsai YC, Rao AP, Spruck CH, Zheng T, Harrington WA, et.al. Evidence for multiclonality in multicentric Kaposi’s sarcoma. *Proc Natl Acad Sci* 1998;8257-8261.
39. Duprez R, Lacoste V, Brière J, Couppié P, Frances C, Sainte-Marie D, et.al. Evidence for a Multiclonal Origin of Multicentric Advance Lesions of Kaposi Sarcoma. *JNCI* 2007;99(14):1088-1094.
40. Kaaya EE, Parravicini C, Ordonez C, Gendelman R, Berti E, et al. Heterogeneity of spindle cells in Kaposi’s sarcoma: comparison of cells in lesions and in culture. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995; 10(3):295–305.
41. Hong YK, Foreman K, Shin JW, Hirakawa S, Curry CL, Sage DR, et.al. Lymphatic reprogramming of blood vascular endothelium by Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *Nat Genet* 2004;36(7):683-5.
42. Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. *Endoc Rev* 2004;25(4):581-61.
43. Ferrara N, Hillan K, Gerber HP, Novotny W. Discovery and Development of Bevacizumab, an Anti-VEGF antibody for Treating Cancer. *Nat Rev* 2004;3:391-400.

44. Letang E, Lewis JJ, Bower M, Mosam A, Borok M, Campbell TB, et.al. Immune reconstitution inflammatory síndrome associated with Kaposi sarcoma: higher incidence and mortality in Africa than in the UK. *AIDS* 2013;27(10):1603-13.
45. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10: 251-261.
46. Rohrmus B, Thoma-Greber EM, Bogner JR, Rocken M, Outlook in oral and cutaneous Kaposi's sarcoma. *Lancet* 2000;356(9248) 2160.
47. Ramírez-Amador V, Martínez-Mata G, González-Ramírez I, Anaya-Saavedra G, de Almeida OP. Clinical, histological and immunohistochemical findings in oral Kaposi's sarcoma in a series of Mexican AIDS patients. Comparative study. *J Oral Pathol Med* 2009;36:328-333.
48. Krown S. Highly Active Antiretroviral Therapy in AIDS-Associated Kaposi's Sarcoma: Implications for the Design of Therapeutic Trials in Patients With Advanced, Symptomatic Kaposi's Sarcoma. *J Clin Oncol* 2004;22(3):399-402.
49. Ablanedo-Terrazas Y, Alvarado-de la Barrera C, Ormsby CE, Ruiz-Cruz M, Reyes-Teran G. Intralesional Bevacizumab in Patients with HIV-Associated Kaposi's Sarcoma in the Upper Airway. *Laryngoscope* 2014. Accepted for publication.

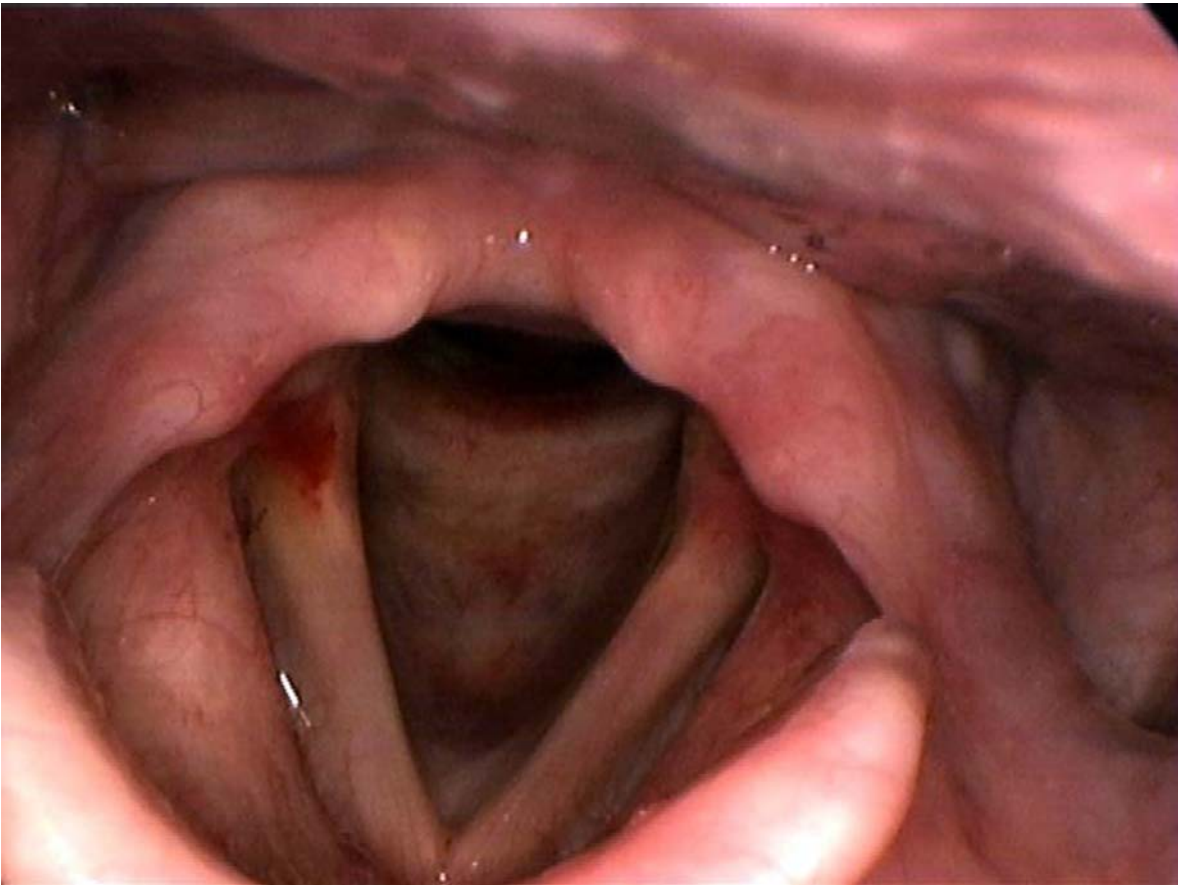
Apéndice 1. Estadificación de sarcoma de Kaposi en tumor (T), estado inmunológico(I) y síntomas sistémicos del AIDS Clinical Trial Group

	Buen pronóstico (0) (todos los siguientes)	Mal pronóstico (1) (cualquiera de los siguientes)
Tumor (T)	Confinado a piel, ganglios linfáticos o mínima enfermedad oral o todos	Edema o ulceración asociada al tumor, sarcoma de Kaposi extenso de cavidad bucal, gastrointestinal o en otras vísceras (menos ganglios linfáticos)
Sistema Inmune (I)	Cuenta de linfocitos TCD4: mayor de 150 cels/ml	Cuenta de linfocitos TCD4: <150 cels/ml
Síntomas sistémicos (S)	Sin historia de infecciones oportunistas o candidiasis Sin síntomas 'B' Karnofsky: 70 o mayor	Historia de infecciones oportunistas o candidiasis Con síntomas 'B' Karnofsky: Menor de 70

Figure 2.



Figure 3.



Intralesional Bevacizumab in Patients With Human Immunodeficiency Virus–Associated Kaposi’s Sarcoma in the Upper Airway

Yuria Ablanado-Terrazas, MD; Claudia Alvarado-de la Barrera, PhD;
 Christopher E. Ormsby, MSc; Matilde Ruiz-Cruz, MD; Gustavo Reyes-Terán, MD

Objectives/Hypothesis: The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of intralesional bevacizumab, a monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor, in patients with human immunodeficiency virus (HIV)-associated Kaposi’s sarcoma of the upper airway receiving antiretroviral therapy.

Study Design: A pilot randomized, open, phase II study.

Methods: HIV-infected patients with Kaposi’s sarcoma lesions of the upper airway in the T0 stage were randomized to receive antiretroviral therapy alone or antiretroviral therapy with intralesional bevacizumab. The primary end point was the assessment of changes in tumor size according to the ~~RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) criteria~~; the secondary end point was safety.

Results: Of the 14 patients with Kaposi’s sarcoma included in the study, seven were assigned to the bevacizumab group and seven to the control group. The median age was 30.5 years (interquartile range [IQR], 24.7–38.2). Four patients (28.5%) had >150 CD4 T cells/mm³. Nine patients had lesions in the oral cavity; three patients had pharyngeal disease; one patient had laryngeal involvement; and one patient had oral cavity, pharyngeal, and laryngeal involvement. Four patients had complete response (28.5%), two had partial response, six had stable disease, and two had progressive disease. The median time to complete response was 13 weeks (IQR, 7.5–36.5). No statistical differences between groups were observed ($P = .124$). In the bevacizumab group, one patient had a grade I adverse event, and another patient had a grade II adverse event.

Conclusions: Intralesional administration of bevacizumab was well tolerated but had no impact on upper respiratory tract Kaposi’s sarcoma lesions of HIV-infected patients.

Key Words: Human immunodeficiency virus, Kaposi’s sarcoma, bevacizumab, pharynx, larynx.

Level of Evidence: 1b

Laryngoscope, 00:000–000, 2014

INTRODUCTION

Kaposi’s sarcoma (KS) is a multifocal vascular tumor originating from the endothelial cells of lymphatic and blood vessels.¹ Infection by the human herpes virus 8 (HHV-8) is necessary but not sufficient for the development of KS, as genetic, immunologic, and environmental factors are also required.² The pathogenesis of KS involves a process of viral oncogenesis and a deregulated

cytokine network within a permissive context of immunosuppression.³ KS remains the most common malignancy in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients.⁴ Head and neck KS lesions are frequent, and those localized in the respiratory tract may cause dysphonia, bleeding, ulceration, or dyspnea.^{5,6}

Even though antiretroviral therapy (ART) is essential for the treatment of these patients, in those with localized KS, partial and complete responses are observed after approximately 9 and 33 months, respectively.⁷ Therefore, novel treatments to provide earlier remission are required. In this regard, antiangiogenic agents have shown promising clinical results. Vascular endothelial growth factor (VEGF) plays an important role in tumor growth, metastasis, blood vessel growth regulation, vascular proliferation, and permeability.⁸ Bevacizumab (BVZ) is a recombinant humanized monoclonal antibody (93% human, 7% murine sequences) with high affinity for human VEGF.⁹ This antibody inhibits VEGF production, leading to regression of tumor microvasculature, normalization of preexisting vasculature, and inhibition of new vessel formation. In a study exploring the efficacy and safety of intravenous BVZ in patients with HIV-associated KS, the antibody was generally well tolerated. Common adverse effects included

From the ~~Research Center for Infectious Diseases~~, National Institute of Respiratory Diseases, Mexico City, Mexico

Editor’s Note: This Manuscript was accepted for publication September 29, 2014.

This work was supported by grants from the Mexican government (~~Equity and Gender Commission of the Chamber of Deputies of the LXI Legislature of Mexico~~). The funder had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

ClinicalTrials.gov Identifier NCT01296815

The authors have no funding, financial relationships, or conflicts of interest to disclose.

Send correspondence to Yuria Ablanado-Terrazas, MD, and Gustavo Reyes-Terán, MD, ~~Infectious Diseases Research Center (CIENI)~~, National Institute of Respiratory Diseases, “Ismael Cosío Villegas,” Calz. de Tlalpan 4502, Col. Sección XVI, CP 14080, Mexico City, Mexico. E-mail: yablanedo@yahoo.com, yuria.ablanedo@cieni.org.mx, or gustavo.reyesteran@gmail.com

DOI: 10.1002/lary.24988

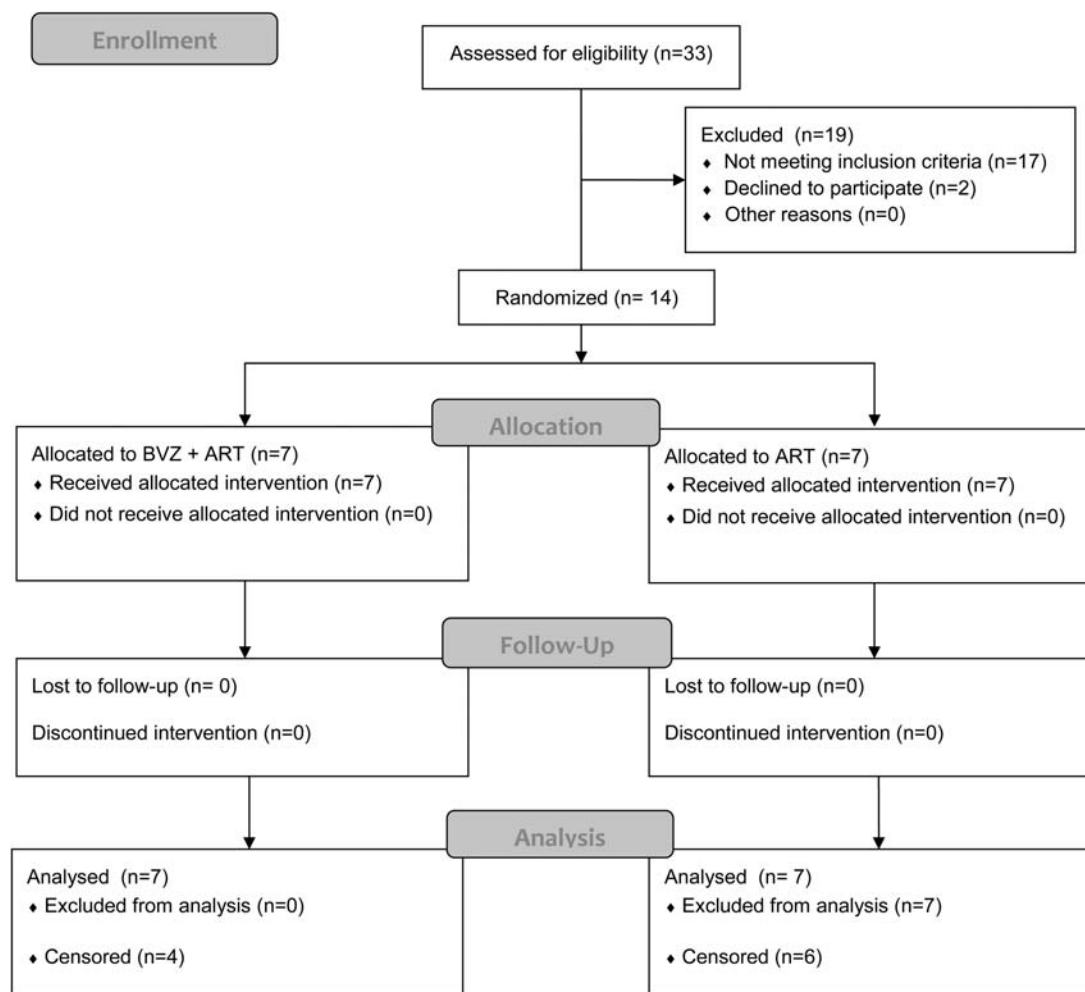


Fig. 1. Flow diagram according to Consolidated Standards of Reporting Trials statement. ART = antiretroviral therapy; BVZ = bevacizumab.

proteinuria, headache, epistaxis, and hypertension. Nineteen percent of the patients had a complete response, and 12% had a partial response.¹⁰

To explore whether local administration of BVZ might be more effective and less toxic, we assessed the efficacy and safety of intralesional BVZ in patients with HIV-associated KS in the upper airway receiving ART. Our hypothesis was that 90% of the patients would have a complete response of upper respiratory tract KS lesions within 12 months.

MATERIALS AND METHODS

Study Population

This study was conducted at the [Infectious Diseases Research Center](#) of the National Institute of Respiratory Diseases (INER), a tertiary referral center in Mexico for HIV-infected patients. We included HIV-infected patients aged 18 years and older (Fig. 1) with biopsy-proven and measurable KS lesions of the upper airway. The patients included were at the T0 stage according to the [Acquired Immunodeficiency Syndrome \(AIDS\) Clinical Trials Group \(ACTG\) tumor staging classification](#),¹¹ did not require chemotherapy, and were ART naïve. Disseminated disease was ruled out by using enhanced computed tomography scans of the chest and abdomen. CD4 T-cell counts and HIV viral

loads were determined before treatment and at least twice after treatment. The CD4 T cell counts were determined by flow cytometry (Becton-Dickinson, Franklin Lakes, NJ), and plasma HIV RNA loads were measured with the Roche Amplicor assay (Roche Diagnostic Systems Inc., Branchburg, NJ).

Patients were randomized to receive ART according to nationally approved treatment guidelines (control group) or to receive ART and intralesional BVZ (BVZ group). Patients in the intervention arm received three intralesional injections of BVZ (Avastin; Genentech, San Francisco, CA) in the target lesion every 2 weeks. BVZ was injected using an insulin syringe in a submucosal plane. The volume injected was based on the size of the target lesion; the dose was 0.2 mL (5 mg) per cm². Patients were followed for at least 12 months. New lesions were assessed at each visit by a certified otolaryngologist. Complete upper airway assessments included a direct examination of the oral cavity, flexible laryngoscopy (4-mm flexible laryngoscope; Olympus Corp., Tokyo, Japan), and rigid nasal endoscopy (2.6-mm rigid 0° endoscope; Karl Storz, Tuttlingen, Germany).

Definitions

According to the ACTG classification, tumor stage was defined as T0 if KS lesions were confined to the skin or lymph nodes or if there was minimal oral disease. It was defined as T1 if there was tumor-associated edema or ulceration or involvement of

AQ7

TABLE I.
Demographic and Clinical Characteristics of Patients.

Characteristic	ART Alone, n = 7	ART + BVZ, n = 7	Total	P Value
Male sex	100%	85.7%	92.8%	1.00
Age, yr, median (IQR)	27 (24–32)	35 (29–39)	30.5 (24.7–38.2)	.165
CD4+ cell count, cells/mm ³ , median (IQR)	39 (24–191)	67 (61–144)	65 (30–184)	.805
CD4+ cell %, median (IQR)	8 (4–14)	8 (4–9)	8 (4–10.5)	.535
CD8+ cell count, cells/mm ³ , median (IQR)	551 (272– 1304)	708 (409–1341)	642 (374–1313)	.710
CD8+ cell %, median (IQR)	59 (55–74)	75 (63–85)	69 (57–81)	.165
HIV-1 RNA copies/mL blood, median (IQR)	165,943 (56,216– 370,495)	259,715 (99,369–551,271)	212,829 (68,433–425,176)	.383
HIV-1 RNA level, log ₁₀ copies/mL, median (IQR)	5.22 (4.81- 5.57)	5.41 (5–5.74)	5.31 (4.83–5.62)	.383
KS prognostic factors*				
T ₁	0	0	0	1.0
I ₁	4	6	10	.559
S ₁	4	5	9	1.0

*According to the AIDS Clinical Trial Group staging criteria: extent of tumor (T), immune status (I), and systemic illness (S). T₁: edema or ulceration, extensive oral mucosa KS, or visceral KS; I₁: CD4 <150 cells/μL; S₁: history of opportunistic infections or thrush, and/or B symptoms present, and/or Karnofsky score <70, and/or other HIV-related disease.

AIDS = acquired immunodeficiency syndrome; ART = antiretroviral therapy; BVZ = bevacizumab; HIV = human immunodeficiency virus; IQR = interquartile range; KS = Kaposi's sarcoma.

any visceral organ. The target lesion was defined as the largest lesion and was measured using a Shirmer test strip. An external observer blind to treatment measured the lesions at each visit. Medical records were reviewed to identify opportunistic infections. Patients were assigned to treatment arms by a Web-based allocation system, in blocks of four, for a two-arm trial. The randomization scheme was generated using the website Randomization.com (<http://www.randomization.com>; seed 25150).

Efficacy and Safety Assessments

KS target lesions were measured weekly for the first 2 months, every 2 weeks for the subsequent 2 months, and monthly for the subsequent 8 months. Response of the target lesion was categorized according to the RECIST criteria¹² as complete response (CR) if the target lesion disappeared, partial response (PR) if the longest diameter of the target lesion decreased ≤30%, stable disease when changes did not qualify as PR or progressive disease (PD), or PD if the longest diameter increased ≥20%. At each visit, patients were asked about any side effects of their treatment. Toxicity was graded and recorded using the Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events.¹³

Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) was defined as a clinical deterioration despite effective HIV RNA viral suppression (decrease in plasma HIV-RNA titer >1 log₁₀, after ART initiation).

The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Research and Ethics Committee of the National Institute

of Respiratory Diseases. All subjects provided written informed consent. This protocol was registered at clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01296815).

Statistical Analysis

Demographic categorical data were compared by using the Fisher exact test. The Wilcoxon rank sum test was used to compare continuous variables. The main criterion for efficacy was

complete response to treatment. Time to end point was estimated by using the Kaplan-Meier method with a log-rank significance test. All statistical analyses were performed using SPSS version 20 (SPSS Inc., Chicago, IL). A two-sided P value <.05 was considered to be significant.

Sample Size Calculation

Considering that in a systematic review of studies about the role of ART in KS, in which it was concluded that 81% of patients with T0 stage treated with ART alone showed KS regression, and that there is available evidence that ART often leads to regression of limited KS in patients who have not received ART previously,¹⁴ we estimated a remission rate of 90% in the BVZ arm within 12 months. For a study power of 80%, and a confidence level of 95%, the estimated sample size was of 14 patients (seven in each treatment group).

RESULTS

Demographic and Clinical Characteristics

During the period from March 2010 to December 2012, 33 HIV-infected patients with KS lesions affecting the oral cavity, pharynx, or larynx were screened for eligibility. Nineteen patients were excluded due to disseminated disease requiring chemotherapy, IRIS, or previous treatments; two declined to participate. Fourteen patients fulfilled the inclusion criteria and were thus included in the study. Of those, seven patients were assigned to the BVZ group and seven to the control group.

All patients completed the entire three-injection treatment. Baseline characteristics and measurements are shown in Table I. All patients were in the T0 disease stage. Only four patients (28.5%) had >150 CD4 T cells/mm³. Nine patients had one or more opportunistic infections: four had mycobacterial infections, three had

T1



Fig. 2. Kaposi sarcoma lesions in the posterior pharyngeal wall. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

siphilis, one had cytomegalovirus (CMV) retinitis, one had cryptococcal infection, and one had atypical pneumonia. Nine patients had lesions in the oral cavity, three F2 patients had pharyngeal disease (Fig. 2), one patient F3 had laryngeal involvement (Fig. 3), and one patient had oral cavity, pharyngeal, and laryngeal involvement. There were no statistically significant differences between the groups. Seven patients developed KS-associated IRIS; three of those were in the BVZ group and four were in the control group (Fisher exact test, $P = 1$). All seven patients with IRIS had visceral involvement, a potentially life-threatening condition that was treated with systemic cytotoxic chemotherapy.

Efficacy

The mean follow-up was 14 weeks (interquartile range [IQR], 5.75–48 weeks). Ten patients were censored (71.4%): six in the control group (85.7%) and four in the BVZ group (57.1%). Three patients were censored due to lack of CR after completing follow-up, and seven



Fig. 3. Direct rigid laryngoscopy showing Kaposi sarcoma lesion on the posterior third of the right vocal cord. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

TABLE II.
Clinical Effect.

Response	ART Alone, n = 7	ART + BVZ, n = 7	Total
Overall response	2	4	6
Complete response	1	3	4
Partial response	1	1	2
Stable disease	3	3	6
Progressive disease	2	0	2
Censored	6	4	10

ART = antiretroviral therapy; BVZ = bevacizumab.

patients were censored because they developed KS-associated IRIS with dissemination of KS to the digestive tract or lungs and required rescue chemotherapy. There were no patients lost to follow-up.

Four patients achieved complete response according to RECIST criteria, two had partial response, six had stable disease, and two had progressive disease. The median time to complete response was 13 weeks (IQR, 7.5–36.5 weeks). The overall response rate (CR + PR) was 42.8% and showed no statistical difference between the treatment group and the control group (Fisher exact test, $P = .59$). Responses achieved in both arms are shown in Table II. The median onset time for the patients who developed KS-associated IRIS (n = 7) was 6 weeks (IQR, 2–14 weeks). No significant differences in the CR were found between the control group and the BVZ group (log-rank test, $P = .124$) (Fig. 4).

Safety

One patient had a grade I adverse event with mild pain and tenderness at the injection site. Symptoms resolved with a single 1,000-mg dose of acetaminophen. Another patient had fever of 39°C after 3 days of receiving the first BVZ injection and starting ART. He was hospitalized and bronchoscopy revealed *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease, so he was treated with clarithromycin and ethambutol. The event was reported to the Science and Bioethics Committee of the National Institute of Respiratory Diseases and was considered to possibly be drug related. Another patient in the BVZ group had severe neutropenia 2 days before BVZ administration. He was receiving valganciclovir for the treatment of CMV retinitis, therefore the event was attributed to this drug. Remission of neutropenia was observed after valganciclovir was discontinued. One patient in the control group had anemia (hemoglobin 8 mg/dL) and received a blood transfusion. The patient developed KS-associated IRIS with gastrointestinal involvement and secondary gastrointestinal bleeding, and he was treated with chemotherapy.

DISCUSSION

The efficacy of ART for the treatment of KS has been consistently demonstrated, particularly in those patients with stage T0 disease.¹⁵ However, the time to

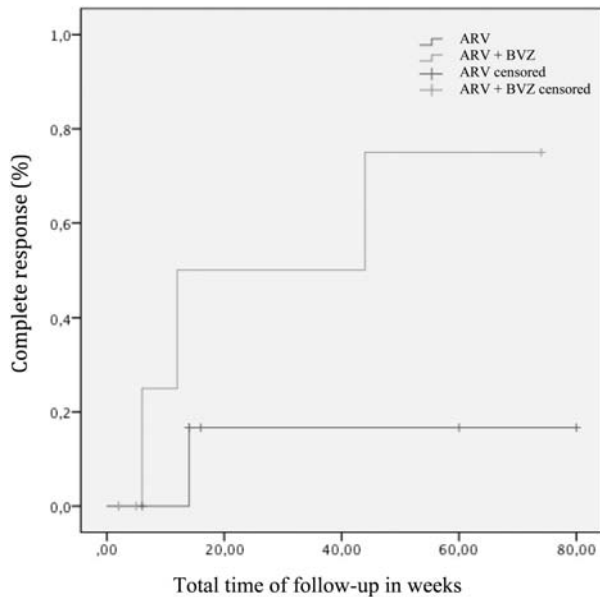


Fig. 4. Kaplan-Meier survival curve. ART = antiretroviral therapy; BVZ = bevacizumab.

remission can be considerable time, ranging from months to years.⁷ Delayed clinical responses are particularly undesirable in patients who have upper respiratory tract lesions at risk of ulceration, bleeding, dysphonia, dysphagia, or dyspnea.^{6,16} Chemotherapy or other local therapies (e.g., radiotherapy, sclerotherapy, vinblastine)^{5,17,18} have shown to be effective, but they may induce significant toxicities. Therefore, we explored whether local administration of BVZ would be a safe and efficient treatment for KS lesions of the upper airway. Contrary to expectations, no significant benefit was associated with local administration of BVZ. A possible explanation for these results may be that KS originates from bone marrow mesenchymal stem cells derived from pluripotential mesenchymal stem cells of the connective tissue¹⁹ and is not a tumor of endothelial origin, such as angiosarcomas that can be treated using antiangiogenic substances.²⁰ A second possible explanation for KS proliferation despite intralesional BVZ administration involves the participation of cytokines and viral gene products that stimulate the production of VEGF and promote KS activation,¹⁰ such as the viral G protein coupled receptor (vGPCR), viral interleukin-6, and latency-associated nuclear antigen.

Another possible explanation for our findings is related to the polyclonal nature of most KS lesions, which are composed mainly of spindle cells, but also include T lymphocytes, monocytes, macrophages, erythrocytes, and dendritic cells.²¹⁻²³ Therefore, whereas synchronous responses occur in neoplastic lesions originating from a single cell, some of our patients may have had responses that were asynchronous and therefore undetectable. The polyclonal nature of KS lesions also reflects the fact that infection of differentiated blood vascular endothelial cells with HHV-8 leads to their lymphatic reprogramming through downregulation of blood vascular genes. This

process is mediated by lymphatic regulatory genes such as *PROX1*, *c-MAF1*, *LYVE-1*, and *VEGFR3*.^{24,25} The lack of BVZ efficacy observed here could also have resulted from the specific binding of this monoclonal antibody to all isoforms of VEGF-A, but not to other members of the VEGF family such as VEGF-B, VEGF-C, and VEGF-D.²⁶ Therefore, lymphatic endothelial differentiation could be mediated by these important lymphatic angiogenic factors.²⁷

Although based on a limited sample size, our study found a higher incidence of KS-associated IRIS (42.8%) than previously reported in the cohorts from Europe (8.5%) and sub-Saharan Africa (19.6%).²⁸ IRIS results from restored immune responses to infectious or noninfectious antigens and results in paradoxical clinical worsening of existing opportunistic infections or malignancies. This finding may reflect the fact that our patients have a higher level of immunodeficiency at the time of ART initiation (65 CD4 T cells/mm³), than previously reported groups from London (196 CD4 T cells/mm³) and sub-Saharan Africa (138 CD4 T cells/mm³). Moreover, low CD4 T cell counts at the start of ART increase the risk of IRIS.²⁹ However, it is possible that localization of KS in the upper respiratory tract might be an independent risk factor for KS-associated IRIS. Some authors have suggested that KS lesions of the oral cavity are more resistant to chemotherapy³⁰ and have a poorer prognosis³¹ than KS lesions elsewhere.

The main limitation of our study was the high proportion of patients who had to be rescued with chemotherapy. Because this chemotherapy interfered with BVZ efficacy assessments, these patients receiving it were censored. Therefore, the statistical power of the study was insufficient to determine whether intralesional BVZ was beneficial. Reductions in sample size due to censoring should be anticipated in studies aimed at exploring the efficacy of local treatments in severely immunocompromised patients with KS. Because most cases of IRIS occur within the first 3 months after ART initiation, it might be advisable to wait until after this period to explore the efficacy of intralesional BVZ in patients with KS in the upper airway.³²

CONCLUSION

There is no standard therapy for KS, but ART remains a critical component of therapy for HIV-associated KS. Intralesional administration of BVZ had no effect on upper respiratory tract KS lesions. Blockade of alternative angiogenic pathways other than VEGF should be considered in future studies exploring the efficacy of BVZ. Local therapies deserve exploration because of their relatively circumscribed adverse effects.

Acknowledgments

The authors thank Dr. Barbara Gastel, MD, MPH, and Dr. Colin Young, PhD, Texas A&M University, for their assistance in editing the manuscript.

BIBLIOGRAPHY

1. Bala K, Bosco R, Gramolelli S, Haas D, Kati S, Pietrek M, et al. Kaposi's sarcoma herpesvirus K15 protein contributes to virus-induced

- angiogenesis by recruiting PLC1 and activating NFAT1-dependent RCAN1 expression. *PLoS Pathog* 2012;9:e1002927.
2. Murphy PM. Pirated genes in Kaposi's sarcoma. *Nature* 1997;385:296–299.
 3. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2002;2:291–292.
 4. International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1823–1830.
 5. Friedman M, Venkatesan TK, Celdarelli D. Intralesional vinblastine for treating AIDS-associated Kaposi's sarcoma of the oropharynx and larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:272–274.
 6. Watson JR, Granoff D, Sataloff RT. Dysphonia due to Kaposi's sarcoma as the presenting symptom of human immunodeficiency virus. *J Voice* 2004;18:398–402.
 7. Nguyen HQ, Magaret AS, Kitahata MM, Van Rompaey SE, Wald A, Casper C. Persistent Kaposi sarcoma in the era of the highly active antiretroviral therapy: characterizing the predictors of clinical response. *AIDS* 2008;22:937–945.
 8. Homsí J, Daud AI. Spectrum of activity and mechanism of action of VEGF/PDGF inhibitors. *Cancer Control* 2007;14:285–294.
 9. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593–4599.
 10. Uldrick TS, Wyvill KM, Kumar P, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma receiving antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2012;30:1476–1483.
 11. Krown SE, Metroka C, Wernz JC. 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* 1989;7:1201–1207.
 12. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228–247.
 13. Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events. Version 1.0, December 2004; Clarification August 2009. Available at: http://rsc.tech-res.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table_for_Grading_Severity_of_Adult_Pediatric_Adverse_Events.pdf.
 14. Krown SE. Highly active antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: implications for the design of therapeutic trials in patients with advanced, symptomatic Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2004;22:399–402.
 15. Dupont C, Vasseur E, Beauchet A, et al. Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. *AIDS* 2000;14:987–999.
 16. Naidu T, Ramdial P, Naidoo S. Highly active antiretroviral therapy-associated flare of oropharyngeal kaposi sarcoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138:762–764.
 17. Stelzer KJ, Griffin TW. A randomized prospective trial of radiation therapy for AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1057–1061.
 18. Ramírez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Lozada-Nur F, et al. Intralesional vinblastine vs. 3% tetracycline sulfate for the treatment of oral Kaposi's sarcoma. A double blind, randomized clinical trial. *Oral Oncol* 2002;38:460–467.
 19. Gurzu S, Ciortea D, Munteanu T, Kezdi-Zaharia I, Jurg I. Mesenchymal-to-endothelial transition in Kaposi sarcoma: a histogenetic hypothesis based on a case series and literature review. *PLoS One* 2013;8:e71530.
 20. Agulnik M, Yarber JL, Okuno SH, et al. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. *Ann Oncol* 2013;24:257–263.
 21. Gill PS, Tsai YC, Rao AP, et al. Evidence for multiclonality in multicentric Kaposi's sarcoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8257–8261.
 22. Duprez R, Lacoste V, Brière J, et al. Evidence for a multiclonal origin of multicentric advanced lesions of Kaposi sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1088–1094.
 23. Kaaya EE, Parravicini C, Ordonez C, et al. Heterogeneity of spindle cells in Kaposi's sarcoma: comparison of cells in lesions and in culture. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;10:295–305.
 24. Hong YK, Foreman K, Shin JW, et al. Lymphatic reprogramming of blood vascular endothelium by Kaposi sarcoma-associated herpes virus. *Nat Genet* 2004;36:683–685.
 25. Ojala PM, Schulz TF. Manipulation of endothelial cells by KSHV: Implications for angiogenesis and aberrant differentiation. *Semin Cancer Biol* 2014;26:69–77.
 26. Ferrara N, Hillan K, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev* 2004;3:391–400.
 27. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endoc Rev* 2004;25:581–611.
 28. Letang E, Lewis JJ, Bower M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma: higher incidence and mortality in Africa than in the UK. *AIDS* 2013;27:1603–1613.
 29. Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:251–261.
 30. Rohrmus B, Thoma-Greber EM, Bogner JR, Rocken M. Outlook in oral and cutaneous Kaposi's sarcoma. *Lancet* 2000;356:2160.
 31. Ramírez-Amador V, Martínez-Mata G, González-Ramírez I, Anaya-Saavedra G, de Almeida OP. Clinical, histological and immunohistochemical findings in oral Kaposi's sarcoma in a series of Mexican AIDS patients. *Comparative study. J Oral Pathol Med* 2009;36:328–333.
 32. Jaffe HW, De Stavola BL, Carpenter LM, Porter K, Cox DR; CASCADE Collaboration. Immune reconstitution and risk of Kaposi sarcoma and non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected adults. *AIDS* 2011;25:1395–1403.

Author Proof