

Clinical Issues

Case 1: 신이식환자에서 발생하는 Kaposi Sarcoma의 진단과 치료

가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 내과

양 철 우

서 론

과거에 Kaposi sarcoma는 드문 종양으로 피부를 주로 침범하고 드물게 장기를 침범하는 질환으로 주로 지중해 연안에 거주하는 노인층에 발생하는 것으로 알려져 있었다. 현재 Kaposi sarcoma는 드문 질환이 아니라 AIDS환자¹⁾와 장기이식 후 면역억제제를 복용하는 환자²⁾에서 자주 접할 수 있는 질환이다.

장기이식 후 발생하는 Kaposi sarcoma는 AIDS 환자의 경우보다 임상경과가 중증으로 진단 후 32개월 이내에 34%의 사망률을 보인다²⁾. 일반적으로 Kaposi sarcoma는 남자에서 호발하는데 여성에 비해 4배정도 발생빈도가 높다³⁾. 이러한 사실은 성 호르몬이 여성에 있어 Kaposi sarcoma의 발생을 막는 역할을 하는 것이 아닌가 생각되고 있다. 아직까지 Kaposi sarcoma의 발병기 전에 대하여서는 잘 알려지지 않았으나 최근 새로운 herpes virus의 유전자서열이 Kaposi sarcoma환자의 병변에서 발견됨으로⁴⁾ 이 질환의 병태생리기전에 큰 발전이 있게 되었다.

이식환자의 60%에서는 Kaposi sarcoma는 피부와 인두에 결절병변으로 나타나며 40%에서는 악성의 소견을 보여 피부에 궤양을 만들고, 임파선 비대, 또는 장기를 침범하기도 하는데⁵⁾ 장기의 침범정도는 이 질환의 중증도를 반영하는 지표로 이용되며 치료의 지침이 되기도 한다⁵⁻⁸⁾.

이 글에서는 국내 외 Kaposi sarcoma의 발병률, 진단방법의 발달, 치료에 있어서의 임상적 문제점에 대하여 설명하고자 한다.

1. Kaposi sarcoma의 국외 및 국내 발병률

Cincinnati Transplant Tumor Registry(이하 'CTTR')의 30년 간의 보고를 종합하면 1998년 7월 현재 총 11,483건의 이식과 관련된 악성종양중 피부 및 구순부에 발생하는 종양이 가장 흔하고(4,305건), 그 다음이 악성임파종(1,931건), Kaposi sarcoma(465건), 신장암(409건), 자궁경부암(353건), 헤움부종양(279건), 간담도계종양(187건), 기타 다양한 육종(146건) 순이었다 한다.

우리나라의 경우 Kaposi sarcoma의 보고가 비교적 드문 것으로 알려져 있으나 이식회수가 늘어가고 추적기간이 길어짐에 따라 각 이식센터에서 경험한 증례가 점차 늘어가고 있다⁹⁻¹¹⁾. 박 등⁹⁾은 1,200예의 신장이식 중 2예(0.16%, 악성종양환자 중 4.0%)에서, 김 등¹⁰⁾은 1,600예의 신장이식중 5예에서(전체이식환자 중 0.3%, 악성종양 환자 중 15.6%), 김 등¹¹⁾은 625예의 신장이식 중 5예(전체이식환자 중 0.8%, 악성종양환자 중 33.3%)로 보고하였다. 이들 결과를 종합하면 center 마다 차이는 있으나 전체악성 종양 중 4.0에서 33.4%까지 다양한 분포를 차지하고 있어 우리나라의 경우도 예외적일 수는 없다고 판단된다.

2. Kaposi Sarcoma의 역학

1980년까지 이식과 관련된 Kaposi sarcoma는 드물게 보고 되었으나¹²⁾ 최근 15년간 그 빈도는 급속도로 증가하였는데 이는 새로운 강력한 면역억제제의 임상적 도입과 일치하고 있다. 현재 Kaposi sarcoma는 이식환자에서 de novo 종양의 0.52%를 차지하고 있으며²⁾ cyclosporine을 주된 면역억제제로

복용하는 환자에서 cyclosporine 이외의 면역억제제를 복용하는 환자보다 더 흔하게 발생한다. Cyclosporine을 투여 받는 경우 이식 후 평균 12개월(2-33개월)에 발생하며 azathioprine 또는 steroid를 복용하는 경우 약 25개월 정도(2-220개월) 후 발생한다¹³⁾. 이러한 결과는 cyclosporine이 종양의 발생에 있어 immunosveillance의 정상적인 기전을 기존의 면역억제제보다 효과적으로 억제하는 것으로 이해된다¹⁴⁻¹⁷⁾.

Kaposi sarcomas는 특히 지중해연안, 아랍, 유태인, 그리고 흑인종의 이식환자에서 호발하며 Anglo-Saxon족에서는 드문 것으로 알려져 있다^{18, 19)}. Johannesbrug hospital의 경우 Kaposi sarcoma가 발생한 6명의 환자 중 4명은 흑인종으로 전체이식 환자 중 흑인종이 차지하는 비중이 30%에 불과한 것을 고려하면 그 빈도는 인종별 차이를 반영하는 것으로 이해된다²⁰⁾.

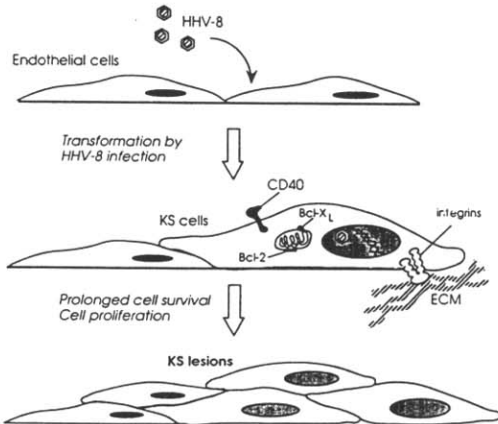


Fig. 1. Schematic representation of pathways involved in the formation of Kaposi sarcoma lesions. Infection by HHV-8, a new member of the γ -herpes virus family, activates and transforms endothelial cells. This leads to overexpression of integrins and proteins that prolong survival of transformed Kaposi sarcoma tumor cells and endothelial cells and promote their proliferation. Among these Bcl-2, Bcl-XL, and CD40 are the most relevant. Activated Kaposi sarcoma cells and endothelial cells produce chemokines and growth factors that recruit and stimulate other tumor cells, ultimately sustaining the formation of the angioproliferative lesion

3. Kaposi Sarcoma를 일으키는 세포와 세포성장의 매개체

Kaposi sarcoma의 원인세포가 무엇인가에 대하여서는 아직까지 논란이 많다. 그러한 최근에 표현형과 기능적인 연구결과 종양은 혈관 또는 임파선의 혈관내피세포에서 기원하며^{21, 22)} 이외에 smooth muscle cell, pericytes, dermal dendrocyte가 관여하는 것으로 알려져 있다²³⁻²⁷⁾.

Kaposi sarcoma의 spindle cell과 혈관내피세포는 CD40 항원을 발현한다. 이 CD40 항원은 종양괴사인자/신경성장인자수용체 superfamily에 속하며 세포의 생존, 증식과 분화에 관여하는 것으로 알려져 있다²⁷⁾(Fig. 1). 최근에 CD40 바이러스는 세포성장을 촉진하는 Epstein-Barr 바이러스의 latent infection membrane protein(LMP-1)과 관련이 있다는 것이 알려지게 되었다²⁸⁾. 따라서 CD40을 통한 세포 내 signal이 세포의 증식과 세포의 생존을 증가시키기 때문에 Kaposi sarcoma에 의한 항원의 발현이 이 종양의 병태생리기전에 주요한 역할을 할 것으로 생각하고 있다.

4. Kaposi Sarcoma의 원인 바이러스의 동정과 병태생리기전의 발달

임상 및 역학조사는 Kaposi sarcoma가 감염에 의한 것이라는 것을 시사해 주는데²⁹⁻³¹⁾ 최근 Kaposi sarcoma의 조직에서 특이한 DNA 서열이 발견되었

Table 1. PCR Amplification for KS330233 in Human Tissues from Individual Patients

Diagnosis	Number	
	Total	Positive by PCR
AIDS/KS	27	25
AIDS lymphoma	27	3
AIDS lymph nodes	12	3
Non-AIDS lymphomas	29	0
Non-AIDS lymph nodes	7	0
Vascular tumors	5	0
Opportunistic infections	13	0
Consecutive surgical biopsies	40	0

PCR: polymerase chain reaction; KS, Kaposi's sarcoma, Chang et al. Science 266:1865-1869, 1994

다³²⁾. 현재까지 4종류의 Kaposi sarcoma와 관련된 DNA서열이 발견되었는데(Table 1) 이는 KS390 Bam, KS480 Bam, KS330 Bam, KS631 Bam이다. 이러한 DNA의 PCR결과 서로 유사한 서열이 존재하는 것이 알게되었고 이러한 서열은 conserved herpes-like virus DNA sequence라는 것이 밝혀지게 되었는데 기존의 Kaposi sarcoma의 원인 바이러스로 이해되었던 바이러스와는 전혀 다른 바이러스임을 시사하였으며 이러한 DNA서열을 가진 바이러스를 총괄하여 Kaposi sarcoma-associated herpes virus(KSHV)로 명명하게 되었으며 human herpesvirus 8이 가장 가능성 많은 원인 바이러스로 알려져 있다(Fig. 2)³³⁾.

이러한 사실을 더욱 입증하는 보고가 이후가 계속되었는데 Kaposi sarcoma환자 29명의 조직에서 RT-PCR을 이용하여 확인한 결과 HHV-8 RNA가 26명에서 발견되었으며 정산인의 피부조직에서는 발견되지 않았으며 in situ hybridization으로 확인한 결과 HHV-8의 RNA발현은 혈관내피세포와 혈관주의 spindle 모양의 세포에서 국소적으로 발현하는 것을 알게 되었다³⁴⁾.

HHV-8 바이러스는 이식신을 통하여 수여자로 전될한다는 것이 알려짐에 따라 다른 바이러스와 마찬가지로 이식신을 통한 감염이 임상적으로 중요한 요인이 되고 있다³⁵⁾.

가지로 이식신을 통한 감염이 임상적으로 중요한 요인이 되고 있다³⁵⁾.

5. 면역억제제와 Kaposi sarcoma와의 관련성

전술한 바와 같이 Kaposi sarcoma의 발생의 증가는 강력한 면역억제제의 사용의 증가와 일치하는데 이는 새로운 면역억제제의 개발과 더불어 증가하는 추세이다. 강력한 면역억제제인 polyclonal antilymphocyte globulin 또는 OKT3는 Kaposi sarcoma를 유발하는데 독립적인 인자로 알려져 있으며³⁶⁾ 최근에 임상에 도입되는 FK506³⁷⁾, mycophenolate mofetil³⁸⁾을 투여 받은 환자에서도 그 발생이 보고되고 있으나 아직까지 그 개연성은 확실치 않다. 또한 기존의 steroid는 Kaposi sarcoma의 원인 바이러스인 HHV-8 DNA의 증폭을 활성화시키는 것으로 보고되고 있다³⁹⁻⁴¹⁾.

6. 임상조건

가장 흔한 임상조건은 다양한 피부병변(plaque, nodule, tumor)이며 홍색 또는 분홍색을 띤다. 주로 하지를 침범하는데 이러한 경우 종종 부종을 동반하여 보행에 장애를 줄 수 있다.

피부, 결막 또는 인두에만 국한되는 경우가 전체

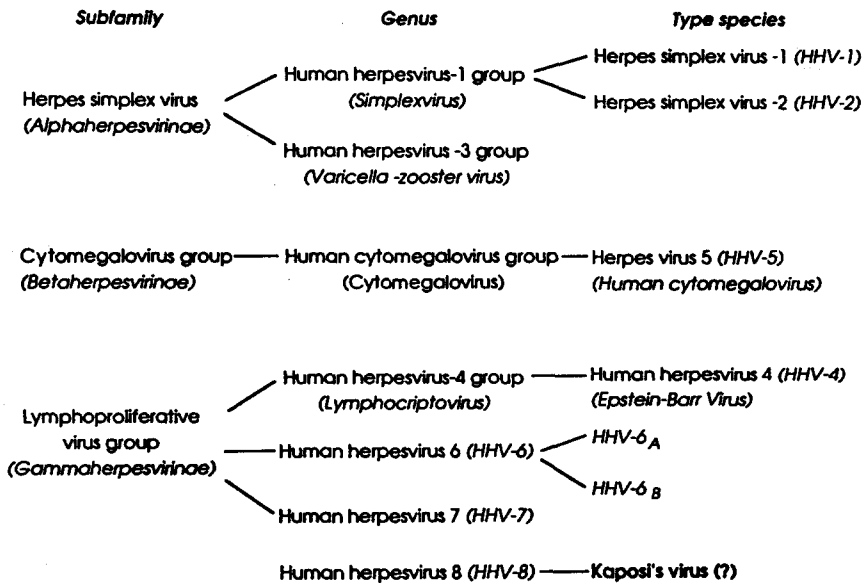


Fig. 2. Classifications of herpesvirus group(Herpesviridae).

Kaposi sarcoma 환자의 60이며 40%에서는 내부장기를 침범하는데 주된 장기는 위장관, 폐, 임파선이며 기타 방광, 이식신 등을 들 수 있다. 내부장기를 침범한 환자 중 27%에서는 피부에 병변을 동반하지 않을 수 있고 97%에서는 구강에 병변이 없다. 따라서 피부에 병변이 없는 경우 Kaposi sarcoma 진단 내리기가 어렵다^{42, 43}.

Kaposi sarcoma의 진단은 임상적인 의심이 가장 중요한데 피부병변의 색깔과 위치가 중요하며 이때 angioma, malignant melanoma, lymphomatous nodule과의 감별진단을 요하며 확진은 피부 조직검사로 한다⁴⁴. 검사실 소견으로는 말초혈액내 단핵세포의 증가, 호산구의 증가가 도움이 되며 드문 경우에 환자들은 microangiopathic anemia를 보이는 경우가 있다⁴⁵.

일단 Kaposi sarcoma로 진단하면 복부 및 흉부 전산화단층촬영, 위장관 내시경(상부 및 하부)으로 내부장기의 침범여부를 결정하여야 한다. 이때 미만성 폐침윤으로 발현하는 경우 Kaposi sarcoma를 감별 진단에 포함시켜야 한다⁴⁶.

7. Kaposi sarcoma의 치료

일반적으로 신이식후 발생한 Kaposi sarcoma의 치료원칙은 첫째, 면역억제제의 감량 또는 중지, 둘째, 수술적제거 및 방사선 치료 셋째, 항암제 투여이다.

Cincinnati Transplant Tumor Registry에 따르면 Kaposi sarcoma환자를 여러 가지 치료방법을 이용하여 치료한 결과 42%에서 완전 관해되었다고 하였다. 이 중 면역억제제를 감량하거나 중단함으로써 38%에서 완전 관해되었는데 내부장기를 침범하지 않은 경우는 53%에서 내부장기를 침범하는 경우는 27%에서 완전 관해되었다. 그러나 면역억제제의 감량 또는 중지로 이식신의 기능을 소실하는 경우가 59%, 이식신의 기능이 저하되는 경우가 6%이었다^{42, 43}. 이와는 반대로 13명의 Kaposi sarcoma환자 중 8예(61%)에서 면역억제제를 감소한 후 완전관해되었으며 이 중 69%는 이식신의 기능을 소실하지 않았다는 보고도 있으나⁴⁷. 면역억제제의 감량 또는 중단시 거부반응은 필연적인 것으로 이해된다.

따라서 거부반응의 치료는 결국에는 Kaposi sarcoma의 재발을 유발하므로 거부반응의 치료 이전에 피부병변의 중증도와 침범정도, 장기침범의 정도 및

이식신의 기능을 고려하여 시행하여야 한다.

Kaposi sarcoma에 대한 치료는 국소적인 경우 외과적 절제술 후 방사선 치료가 효과적이며 전신적인 경우는 면역억제제의 감량 또는 중지 이외에 방사선 치료 및 항암제로 치료하는 것이 바람직하다. 항암제로는 vincristine, vinblastine 및 bleomycin을 단독 또는 병합투여하며^{48, 49} 치료의 기준은 AIDS 또는 epidemic Kaposi sarcoma의 치료에 준한다. 일반적으로 그 침범정도에 따라 단일약제 또는 병합투여하며 최근 liposomal doxorubicin이 개발되어 기존의 항암제와 비교중이다⁵⁰.

항암치료는 기회감염의 위험도를 증가시키기 때문에 nystatin, amphotericin B, bactrim 등을 병합투여하여 감염을 줄이도록 해야한다⁵¹.

9. 예 후

Kaposi sarcoma의 진단이 늦어지거나 치료가 늦어질 경우, 그 사망률은 높다. CTTR study에 의하면 내부장기를 침범하는 경우 57%에서 사망하였는데 이중 72%가 Kaposi sarcoma자체에 의한 사망이었다. 이에 반해 내부장기를 침범하지 않은 경우는 단지 23%에서 사망하였는데 대부분이 감염 또는 거부반응으로 사망하였으며 Kaposi sarcoma자체에 의한 사망은 드물었다고 한다^{42, 43}.

맺 음 말

신이식 후 발생하는 Kaposi sarcoma는 과면역억제에 의한 HHV-8의 활성화에 기인하는 것으로 이해된다. 따라서 현재 이식초기에 거부반응을 억제하기 위한 여러 가지 면역억제제의 개발과 임상도입이 이식신의 생존율을 증가시키는 데 공헌하리라 생각되나 신이식 후 발생하는 악성종양의 발생률에도 적지 않은 영향을 미칠 수 있을 것으로 판단된다. 이러한 경험은 OKT3를 통하여서도 겪은 바 있다.

결론적으로 우리 나라에서도 Kaposi sarcoma는 결코 드문 악성종양이 아니라 향후 그 발생빈도가 증가할 것으로 사료된다. 이들 환자들을 조기진단하기 위한 HHV-8에 대한 전향적인 검사가 필요할 것으로 사료되며 일단 Kaposi sarcoma가 발생하면 종양의 완치와 이식신기능의 유지라는 두 가지 목표를 효과적으로 달성하는 것이 임상적으로 큰 숙제라고 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Safai B, Johnson KG, Myskowski PL, Koziner B, Yang SY, Cunningham-Rundles S, Godbold JH, Dupont B: The natural history of Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 103:744-750, 1985
- 2) Farge D: Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients: The collaborative transplantation research group of Ile de France. *Eur J Med* 2:339-343, 1993
- 3) Ziegler JL, Dorfman R, Eds: Kaposi sarcoma: Pathophysiology and Clinical management, New York, Marcel Decker, 1988
- 4) Renne R, Zhong W, Herndier B, McGrath M, Abbey N, Kedes D, Ganem D: Lytic growth of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in culture. *Nature Med* 2:3422-346, 1996
- 5) Penn I: Sarcomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 60:1485-1491, 1995
- 6) Sungur C, Bozdogan O, Sungur A, Oymak O, Yasavul U, Turgan C, Calgar S: Lymphadenopathic aggressive Kaposi's sarcoma in a renal transplant recipient with HLA-DR2 and HLA-DR5 anti-genes. *Nephron* 69:122-123, 1995
- 7) Stribling J, Weitzner S, Smith GV: Kaposi's sarcoma in renal allograft recipients. *Cancer* 42:442-446, 1978
- 8) Krigel RL, Laubenstein LJ, Muggia FM: Kaposi's sarcoma: A new staging classification. *Cancer Treat Rep* 67:531-534, 1983
- 9) JH Park, JH Park, HJ Bok, BS Kim, CW Yang, YS Kim, SY Kim, IS Moon, YB Koh, BK Bang: Posttransplant malignancies during 30 years in a single center (Abstract). 6th Congress of Asian Society of Transplantation, p57
- 10) Kim S, Kang SH, Moon J, Kim MS, Kim YS, Park K: Kaposi sarcoma in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 30:3165, 1998
- 11) 김성수, 민승기, 허승, 정인목, 하종원, 안규리, 방영주, 정중기, 김상준: 신이식 후 발생한 악성종양. *대한이식학회지* 13:133-139, 1999
- 12) Bronson DM: Immunosuppressive therapy. In: Kaposi sarcoma: A Text and Atlas, edited by Gottlieb G, Ackerman AB, Philadelphia, Lea and Febiger, 1988, pp 241-253
- 13) Penn I: Cancers and cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 20(Suppl 1):S276-S279, 1988
- 14) Starzl TE: Contribution to organ transplantation to the biology of cancer. In: Accomplishments in Cancer Research, edited by Fortner JG, Rhodas JE, Philadelphia, JB Lippincott Company, 1989, pp 190-201
- 15) Remuzzi G, Gotti E: The girl with the curl. *N Engl J Med* 333:928-931, 1995
- 16) Hess AD, Donnerberg AD, Engel P, Tuschka PY, Santos GW: Suppressor-cell amplification circuitry in cyclosporine-treated MLR cultures. In: Cyclosporine Biological Activity and Clinical Applications, Vol. 1, 1st ed., edited by Kahan BD, Orlando, Grune and Stratton, 1984, PP127-133
- 17) Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Heroux AL, Dizikes GJ, Pifarre R, Fisher RI: Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 323:1723-1728, 1990
- 18) Qunibi W, Akhtar M, Sheth K, Ginn HE, Al-Furayh O, Devol EB, Tasher S: Kaposi's sarcoma: The most common tumor after renal transplantation in Saudi Arabia. *Am J Med* 84:225-232, 1988
- 19) Sheil AG: Cancer in renal allograft recipients in Australia and New Zealand. *Transplant Proc* 9:1133-1136, 1977
- 20) Margolius LP: Malignancy in renal transplant recipients. [Dissertation for Master of Medicine Degree.] Johannesburg, South Africa, University of the Witwaterstand, 1992
- 21) Beckstead JH, Wood GS, Fletcher V: Evidence for the origin of Kaposi's sarcoma from lymphatic endothelium. *Am J Pathol* 119:294-300, 1985
- 22) Boshoff C, Schulz TF, Kennedy MM, Graham AK, Fisher C, Thomas A, McGee JO, Weiss RA O'Leary JJ: Kaposi's sarcoma: Associates herpesvirus infects endothelial and spindle cells. *Nature Med* 1:1274-1278, 1995
- 23) Rappersberger K, Wolff K, Stingl G: Kaposi's sarcoma. In: Dermatology in General Medicine, edited by Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, New York, McGraw Hill, 1993, pp1244-1256
- 24) Sturzl M, Brandstetter H, Roth WK: Kaposi's sarcoma: A review of gene expression and ultrastructure of KS spindle cells in vivo. *Aids Res Hum Retroviruses* 8:1753-1763, 1992
- 25) Roth WK, Brandstetter H, Sturzl M: Cellular and molecular features of HIV-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 6:895-913, 1992
- 26) Nickoloff BJ, Griffiths CE: Factor XIIIa-expressing dermal dendrocytes in AIDS-associated cutaneous Kaposi's sarcomas. *Science* 243:1736-

- 1737, 1989
- 27) Pammer J, Plettenberg A, Wenninger W, et al.: CD40 antigen is expressed by endothelial cells and tumor cells in Kaposi's sarcoma. *Am J Pathol* 148:1387-1396, 1996
 - 28) Wang F, Gregory C, Sample C, Rowe M, Liebowitz D, Murray R, Rickinson A, Kieff E: Epstein-Barr virus latent membrane protein(LMP 1) and nuclear proteins 2 and 3C are effectors of phenotypic changes in B lymphocytes: EBNA 2 and LMP 1 cooperatively induce CD23. *J Virol* 64:2309-2318, 1990
 - 29) Siddiqui A: Hepatitis B virus DNA in Kaposi sarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 80:4861-4864, 1983
 - 30) Beral V, Petermann TA, Berkelman RL, Jaffe HW: Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: A sexually transmitted infection? *Lancet* 335:123-128, 1990
 - 31) Wang RY, Shih JW, Wiess SH, Grandminetti T, Pierce PF, Lange M, Alter HJ, Wear RY, Davies CL, Mayer RK: Mycoplasma Penetrans infection in male homosexuals with AIDS: High seroprevalence and association with Kaposi's sarcoma. *Clin Infect Dis* 17:724-729, 1993
 - 32) Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS: Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 266:1865-1869, 1994
 - 33) Boshoff C, Whitby D, Hatzioannou T, Fisher C, Van Der Walt J, Hatzakis A, Weiss R, Schultz T: Kaposi's-sarcoma-associated herpesvirus in HIV-negative Kaposi's sarcoma. *Lancet* 345:1043-1044, 1995
 - 34) Huang YQ, Li JJ, Zhang WG, et al.: Transcription of human herpesvirus-like agent(HHV-8) in Kaposi's sarcoma. *J Clin Invest* 97:2803-2806, 1996
 - 35) Regamey N, Tamm M, Wernli M, Witschi A, Thiel G, Cathomas G, Erb P: Transmission of human herpesvirus 8 infection from renal-transplant donors to recipients. *N Engl J Med* 339:1358-1363, 1998
 - 36) Farge D, Lebbe C, Marjanovic Z, et al.: Human herpes virus-8 and other risk factors for Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients. *Transplantation* 67:1236-1242, 1999
 - 37) Rezeig MA, Fashir BM, Hainau B, Al Ashgar HI: Kaposi's sarcoma in liver transplant recipients on FK506. *Transplantation* 63:1520-1540, 1997
 - 38) Gomez E, Aguado S, Rodriguez M, Alvarez-Grande J: Kaposi's sarcoma after renal transplantation-disappearance after reduction of immunosuppression and reappearance 7 years later after start of mycophenolate mofetil treatment. *Nephrol Dial Transplant* 13:3279, 1998
 - 39) Hundnall SD, Rady PL, Tyring SK, Fish JC: Hydrocortisone activation of human herpesvirus 8 viral DNA replication and gene expression in vitro. *Transplantation* 67:648-652, 1999
 - 40) Trattner A, Hodak E, David M, Sandbank M: The appearance of Kaposi sarcoma during corticosteroid therapy. *Cancer* 72:1779-1783, 1993
 - 41) Cai J, Zheng T, Lotz M, Masood R, Gill P: Glucocorticoids induce Kaposi sarcoma cell proliferation through the regulation of transforming growth factor- β . *Am Soc Hematol* 89:1491-1500
 - 42) Penn I: Sarcomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 60:1485-1491, 1995
 - 43) Penn I: Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation* 64:669-673, 1997
 - 44) Enzinger FM, Weiss SW: Malignant vascular tumors. In: Soft tissue tumors, edited by Enzinger FM, Weiss SW, St. Louis, Mosby, 1995, pp641-677
 - 45) Ziegler JL, Dorfman RF: Overview of Kaposi's sarcoma: History, epidemiology, and biomedical features. In: Kaposi's sarcoma: Pathophysiology and Clinical management, edited by Ziegler JL, Dorfman RF, New York, Dekker, 1988, p 2
 - 46) Gunawardena KA, al-Hasani MK, Haleem A, al-Suleiman M, al-Khader AA: Pulmonary Kaposi's sarcoma in two recipients of renal transplants. *Thorax* 43:653-656, 1988
 - 47) Montagnino G, Bencini PL, Tarantino A, Cauto R, Ponticelli C: Clinical features and course of Kaposi's sarcoma in kidney transplant patients: report of 13 cases. *Am J Nephrol* 14:121-126, 1994
 - 48) Penn I: Cancers following cyclosporine therapy. *Transplantation* 43:32-35, 1987
 - 49) Al-Khader AA, Suleiman M, Al-Hasani M, Haleem A: Posttransplant Kaposi's sarcoma: Staging as a guide to therapy and prognosis. *Nephron* 48:165, 1988
 - 50) Bogner JR, Kronawitter U, Rolinski B, Truebenbach K, Goebel FD: Liposomal doxorubicin in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 7:463-468, 1994
 - 51) Flettenberg A, Stoehr A, Dijk U, et al.: Increased risk for opportunistic infection(CDC IV C1) during chemotherapy in patients with Kaposi's sarcoma. [Abstract 1557]. IX international Conference on AIDS, Berlin, June 1993