

Tek Merkezde Tanı Konulmuş HIV-Negatif Kaposi Sarkomu Olgularının Değerlendirilmesi

THE EVALUATION OF KAPOSI SARCOMA PATIENTS DIAGNOSED AT A SINGLE CENTER

Dr. Gülsüm Emel PAMUK,^{a,b} Dr. Salim DÖNMEZ,^a Dr. Yusuf YEŞİL,^a
Dr. Emre TEKGÜNDÜZ,^{a,b} Dr. Burhan TURGUT,^{a,b} Dr. Muzaffer DEMİR^{a,b}

^aİç Hastalıkları ABD, ^bHematoloji BD, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, EDİRNE

Özet

Amaç: Merkezimizde kaposi sarkomu (KS) tanısı konulan 5 hastanın genel klinik özellikleri, uygulanan tedavi yöntemleri ve tedaviye yanıtlarının özetlenmesi.

Gereç ve Yöntemler: Ekim 2001-Ekim 2006 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Hematoloji BD’de KS tanısı konulan 5 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Beş hastanın 4’ünde KS immünsüpresyona sekonder gelişmişti, 1’inde ise klasik tipte KS vardı. Hastaların 4’ü erkek, 1’i kadındı. İmmünsüpresif tedavi alan hastaların tanıları aplastik anemi, Hodgkin lenfoma, MDS-RAEB II, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KİDP) idi. Aplastik anemili hastada immünsüpresif tedavi kesilerek vinkristin uygulandı. Hodgkin lenfomalı hastada, kemoterapiye devam edilmesine rağmen KS lezyonları spontan kayboldu. MDS-RAEB II’li hastada ilk başvuru esnasında da KS lezyonları mevcuttu, ancak kemoterapi sonrası lezyonlarda belirgin progresyon gözlemlendi. Paklitaksel sonrası lezyonlarda gerileme oldu. KİDP’li hastada kortikosteroid azaltılıp kesildikten sonra KS lezyonları spontan kayboldu. Klasik tipte KS’li hastada adriamisin sonrası, KS lezyonları geriledi, sebat eden büyük bir lezyon cerrahi olarak eksize edildi.

Sonuç: Bazı hastalarımızda immünsüpresif ilaçların kesilmesi, bazılarında ise sistemik kemoterapötik ilaçlarla KS lezyonlarda kısmi veya tam düzelme sağlandı. Bu hastalığın tanınması özellikle erken evrelerde şüphe gerektirdiğinden, hematologların immünsüpresif hastalarında gelişen cilt lezyonlarında KS’yi ayırıcı tanıma düşünüp, cilt biyopsisi yaptırılmaları gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Kaposi sarkomu; immünsüpresyon

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:658-663

Abstract

Objective: To determine the general clinical features, treatment modalities and response to treatment in 5 Kaposi sarcoma (KS) patients diagnosed at our center.

Material and Methods: Five patients diagnosed with KS at Trakya University Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Hematology between October 2001-October 2006 were retrospectively evaluated.

Results: KS developed secondary to immunosuppression in four of five patients, one had classical type KS. Four patients were males, and one was female. The diagnoses in patients who used immunosuppressive therapy were aplastic anemia, Hodgkin lymphoma, MDS-RAEB II, and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). We discontinued immunosuppressive therapy and administered vincristine in the aplastic anemia patient. KS lesions disappeared spontaneously although chemotherapy continued in the Hodgkin lymphoma case. KS lesions were present on initial presentation in the patient with MDS-RAEB II; there was prominent progression after chemotherapy and regression was achieved after paclitaxel. KS lesions disappeared spontaneously in the CIDP patient after discontinuation of corticosteroids. In the patient with classical type KS, KS lesions regressed after adriamycin and one persistent big lesion was surgically excised.

Conclusion: There was partial or complete improvement of KS lesions after discontinuation of immunosuppressive drugs in some of our patients and with systemic chemotherapeutics in the others. As the diagnosis of this disease requires suspicion in especially early stages, hematologists should consider KS in the differential diagnosis of skin lesions in their immunosuppressive patients and a skin biopsy should be obtained.

Key Words: Sarcoma, kaposi; immunosuppression

Geliş Tarihi/Received: 02.11.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 19.02.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Gülsüm Emel PAMUK
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD, EDİRNE
gepamuk@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

KS, vasküler endotelden kaynaklandığı düşünülen multifokal malignitedir.¹ Hastalığa eğilimi olan 4 grup vardır: Akdeniz veya Yahudi kökenli yaşlı erkekler (klasik KS); Uganda, Kongo Cumhuriyeti, Brundi Rwanda ve

Zambia’da yaşayan Afrikalılar (endemik KS), transplantasyon hastaları gibi iyatrojenik olarak immünsüprese olmuş gruplar; ve AIDS’li homoseksüel erkekler (epidemik KS).² Klasik KS, Kuzey Amerika ve Avrupa’da oldukça nadirdir. Erken 1950’li yıllarda Orta Afrika ülkelerinde yüksek oranda endemik KS bildirilmiştir.³ Bunun yanında 1960’lı yıllarda ise organ transplantasyonunun artmasına bağlı olarak, immünsüpresif olgularda KS olguları bildirilmeye başlanmıştır.³

HIV negatif hastalarda gözlenen klasik KS, en sık 40-70 yaş arasında görülür. Çocuklarda da sporadik olarak bazı olgular bildirilmiştir.^{2,3} Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek sıklıkta görülmesi, cinsiyetin bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.³ Klasik form, genellikle alt ekstremitelerden başlar ve bazen visseral organları da tutabilir. Kronik bir seyri vardır, nadiren diğer organları tutar; bazen, lenfödem ve/veya hiperkeratozla komplike olabilir.^{3,4}

1994 yılında, Yuan Chang ve Patrick Moore’un grupları tarafından AIDS-KS’li bir hastanın biyopsi örneğinde, o zamana dek bilinmeyen bir herpesvirüse ait iki fragman tanımlanmıştır.⁵ Daha sonra da, “Kaposi Sarcoma Herpes Virus (KSHV)” [Human Herpes Virus-8 (HHV-8)] genomu AIDS’li hastalarda daha sık görülen 2 lenfoproliferatif hastalık daha saptanmıştır: Primer efüzyon lenfoması (PEL), multisentrik Castleman hastalığı (MCH)’nin plazma hücreli formu.^{6,7}

İyatrojenik KS, kronik veya hızlı ilerleyici olabilir. Hastaların yarısında bu formun klinik seyri hafiftir, diğerlerinde daha ağır olabilir.² İmmünsüpresif tedaviyle uyarılıp, bu tedavinin kesilmesiyle gerilemesi özelliğidir. Özellikle, posttransplant dönemde siklosporin ve kortikosteroid tedavisi alan kişilerde görülür.⁸⁻¹⁰ İyatrojenik KS hastalarının çoğu, transplantasyon öncesinde HHV-8 pozitifdir: Ki bu da latent viral enfeksiyonun reaktivasyonu ile hastalığın oluştuğunu düşündürmektedir.^{11,12}

Endemik KS, Ekvator’un güneyindeki Afrika kıtasındaki genç erişkin ve çocukları etkiler.¹³ Visseral ve/veya lenfatik organları tutar ve agresif bir seyir izler.^{2,13} KS klinik olarak deride ve diğer organlarda multipl vasküler nodüller olarak ortaya

çıkabilir. Sıklıkla multifokal bir başlangıç vardır.² Bazen visseral organ tutulumu olmadan lokalize kütanöz nodüller olabilir veya yaygın kütanöz ve visseral hastalığın olduğu fulminan KS gözlenebilir. Ayrıca karaciğer, kalp, pankreas, beyin, dalak, testisler, böbreküstü bezleri, tonsiller, böbrekler, seminal veziküller, mesane, tiroid ve diğer organlarda da tutulum olabilir.²

Bütün KS tiplerinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, anjiyogenez, ödem ve KS’nin neoplastik hücreleri olduğu düşünülen perivasküler ve interstisyel iğsi hücrelerden oluşan aynı histolojik özellikler görülür.¹⁴ HHV-8 enfeksiyonu, KS’nun bütün tiplerinin gelişiminden sorumludur.^{15,16} Polimeraz zincir reaksiyonu ile bütün KS’li doku örneklerinin yaklaşık %95’inde HHV-8 saptanabilir ve HHV-8 seropozitifliği ileride KS gelişmesi için yüksek risk taşımaktadır.¹⁷ HHV-8 seroprevalansı batı Avrupa ve ABD’de genel toplumda %5 civarındadır. Ancak, KS için artmış risk taşıyan toplumlarda, örneğin homoseksüel erkekler ve orta Afrika halkında, daha yüksektir.¹⁸

Herpesvirüs ailesinin diğer üyeleri gibi HHV-8’de genlerinin ekspresyonunu sıkı bir şekilde kontrol eder. Genleri iki gruba ayırabiliriz: Bazıları latent enfeksiyonla ilişkili olup, viral genomun persistansını kolaylaştırırlar; diğerleri ise litik enfeksiyonda rol oynar ki bunlar host hücrenin parçalanarak hasarına ve yeni virüslerin açığa çıkmasına katkıda bulunurlar.¹⁹ “Latency associated nuclear antigen 1 (LANA-1)” mitoz esnasında sirküler viral DNA’yı host kromatine yapıştırır.²⁰ Ayrıca, tümör supresörü olarak görev yapan p53 ve retinoblastoma proteinlerinin çalışmasını engeller.²¹ Bir diğer etkisi de, Wnt-β-katenin yolağını engelleyerek hücre büyümesini uyarıcı genleri aktive etmektedir.²²

KS’nin tedavisi, hastalığın klinik formuna ve evresine, progresyon paternine ve lezyonun büyüklüğüne göre değişkenlik göstermektedir. En iyi tedavi seçeneği, mümkünse hastalığın engellenmesidir.² Tedaviye cevabı hastada lokalize nodüler hastalık, lokal agresif hastalık veya jeneralize KS olup olmaması belirler. Lokalize nodüler KS veya klasik KS, en iyi prognoza sahip olup KS’ye bağlı ölüm çok azdır. Lokal agresif KS’nin prognozu

ortadır. Jeneralize KS'si olan hastaların yaklaşık üçte ikisi 3 yıl kadar yaşarlar.²³ Cilde sınırlı olan erken evre hastalıkta, genellikle lokal tedaviler uygulanır. Bunlar tümörün küçülmesine veya kaybolmasına yol açacak olan inflamatuvar bir cevabı uyarırlar. Lokal tedaviler cerrahi olarak lezyonun eksizyonu, lazer tedavisi, kryoterapi, intralezyonel ve topikal kemoterapi (vinka alkaloidleri, alitretinoin, hCG, GM-CSF), radyoterapi olarak sıralanabilir. Sistemik tedaviler sistemik kemoterapi (adriamisin, bleomisin ve vinka alkaloidlerinin farklı kombinasyonları), vinka alkaloidleri (vinblastin, vinkristin, vinorelbin), etopozid, bleomisin, lipozomal antrasiklinler, paklitakseldir. Ayrıca, KS'nin patogeneziye yönelik deneysel tedavi uygulamaları da vardır.²⁴

Gereç ve Yöntemler

Biz Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda son 5 yılda tanı konulmuş, 4'ü immünsüpresyona sekonder gelişmiş, 1'i klasik tipte, tümü "Human Immunodeficiency Virus (HIV)"-negatif 5 tane KS'li olgunun dosyalarını retrospektif olarak inceledik. Hastaların klinik özelliklerini, uyguladığımız farklı tedavi modalitelerini ve bu tedavilere olan yanıtı özetleyerek, merkezimizin verilerini sunacağız.

Bulgular

Olgu 1

60 yaşındaki erkek hasta solukluk, peteşi, purpura yakınmalarıyla servisimize yatırıldı. Hemogloblin 9.3 g/dL; hematokrit %27.5; lökosit 3300/mm³; trombosit 3000/mm³ idi. Kemik iliği biyopsisinde %5 sellülarite olup, hücre/yağ oranı azalmıştı. Hastaya aplastik anemi tanısı konularak, metilprednizolon ve siklosporin başlandı. Tedavinin 5. gününde, ayak tabanlarında mor renkli maküler lezyonlar görülmeye başlandı ve zamanla fungiform tümörler oluşturdular (Resim 1). Benzer lezyonlar, hastanın ellerinde de gelişti. Lezyonlardan yapılan biyopsi, KS ile uyumlu idi. HIV testi negatif idi. KS'nin visseral tutulumu saptanmadı. Siklosporin kesilerek, toplam 6 kez birer hafta arayla vinkristin 2 mg iv uygulandı. Tanıdan itibaren 5 yıl geçmiş olan hastanın en son tam kan sa-



Resim 1. Aplastik anemili hastanın sağ ayak tabanındaki KS lezyonları.

yımı normal olup, KS lezyonları tamamen kaybolmuştur.

Olgu 2

Halsizlik, kilo kaybı, gece terlemesi ve ateş şikayetleri olan 45 yaşındaki erkek hasta polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenede sağ aksiller, sağ infraklaviküler lenfadenopatiler ve splenomegali saptandı. Toraks ve batin tomografilerinde multipl lenf bezleri, dalakta infiltrasyon ve büyüme görüldü. Yapılan lenf bezi biyopsisi, mikst sellüler tipte Hodgkin lenfomayla uyumlu gelen hasta evre IIIBSX olarak değerlendirildi. ABVD kemoterapi protokolüne primer refrakter olan hastaya, BEACOPP protokolü uygulanmaya başlandı. İkinci BEACOPP sonrası hastanın her iki ayak tabanında gelişen kırmızı-mor renkli nodüler lezyonlardan yapılan biyopsi KS ile uyumluydu. HIV testi negatif idi. KS'nin visseral tutulumu yoktu. Üç kür BEACOPP sonrası hastanın KS lezyonları tamamen geriledi. Tam hematolojik remisyona giren hasta, otolog periferik hematopoietik kök hücre desteği altında yüksek doz kemoterapi yapılması amacıyla başka bir merkeze sevk edildi. Burada posttransplant dönemde enfeksiyon komplikasyonu nedeniyle kaybedildiği öğrenildi.

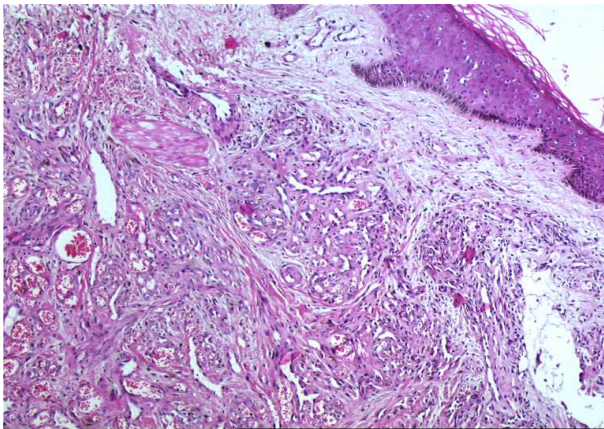
Olgu 3

75 yaşındaki erkek hasta, sol alt ekstremitede şişme ve mor renkli makülopapüler lezyonlar ve rutin tam kan sayımında saptanmış bisitopeni ne-

deniyle yatırıldı. Hemoglobün 11.6 g/dL; hematokrit %35.8; lökosit 3400/mm³; trombosit 284000/mm³ idi. Hastanın kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi hipersellüler olup, aspirasyonda %16 miyeloblast sayıldı ve her 3 dizide de displazi bulgusu gözlemlendi. Karyotipleme normaldi. Hastaya miyelodisplastik sendrom (MDS)-RAEB II tanısı kondu (WHO sınıflamasına göre). Sol bacadan yapılan cilt biyopsisi KS ile uyumlu idi ve sol kasıktan yapılan lenf bezi biyopsisinde KS infiltrasyonu görüldü (Resim 2). HIV antikorunu negatifti. "International Prognostic System Score (IPSS)" 2 olduğundan, hastaya akut miyeloid lösemi indüksiyon kemoterapi protokolü olan 7 + 3 (sitozin arabinozid + idarubisin) verildi. Tam hematolojik remisyon elde edildi. Elleriinde yeni KS lezyonları gelişince, 6 kez paklitaksel uygulandı ve KS lezyonlarında belirgin gerileme görüldü. Tanıdan itibaren 18 ay geçmiş olan hasta şu anda tam hematolojik remisyonunda olarak takip edilmektedir.

Olgu 4

65 yaşındaki kadın hasta 5 aydır mevcut olan bacaklarda asendan tipte uyuşukluk ve progresif bilateral alt ekstremitelerde güçsüzlük şikayetleriyle hastanemizin nöroloji servisine yatırıldı. Nörolojik muayenede derin tendon refleksleri hipoaktif, ekstremitelerin distalinde duysal modalitelerde orta derecede kayıp vardı. Elektromiyografide distalde motor latensler ve F-dalga cevapları uzamıştı, mo-



Resim 2. Dermisin küçük kapiller-benzeri kan damarları oluşturan işsi hücrelerle difüz infiltrasyonu (HE x 50).

tor ileti hızları normaldi. Hastaya nörolojide klinik ve elektrofizyolojik bulgularla kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülopati (KİDP) tanısı konarak prednizon 80 mg/gün başlandı. Başvurudan 10 ay sonra, bacaklar üzerinde kaşıntısız mor renkli maküler lezyonlar oluşmaya başladı. Zamanla bunlardan hastanın gövdesinde de oluştu ve plak, daha sonra nodül şeklini aldılar. Ayrıca, submaksiller ve aksiller lenfadenopatiler gelişti. Yapılan cilt biyopsisi KS ile uyumluydu. HIV testi negatif idi. Prednizon sonrası üst ve alt ekstremitelerde güçleri belirgin olarak artan hastanın, almakta olduğu kortikosteroid KS lezyonları saptandıktan sonra azaltılarak kesildi. Kortikosteroid kesildikten sonra birkaç hafta içinde, KS lezyonları gerileyerek kayboldu.

Olgu 5

Son 2 yıldır vücudunun farklı yerlerinde maküler tarzda başlayıp, plak şeklini alan mor renkli cilt lezyonları tanımlayan 89 yaşındaki erkek hasta, bu lezyonların büyüyen nodül şeklini alması nedeniyle başvurdu. Yapılan cilt biyopsisi KS ile uyumlu idi ve HIV testi negatifti. Hastada KS'ye ait visseral organ tutulumu saptanmadı. Toplam 6 kez adriamisin uygulandı. Cilt lezyonlarında kısmi regresyon sağlandı. Ancak sol koldaki hastayı kozmetik açıdan rahatsız eden lezyonlar plastik cerrahi tarafından eksize edildi.

Tartışma

Biz burada Ekim 2001-Ekim 2006 arasındaki 5 yıllık dönemde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda tanısı konmuş 5 tane HIV-negatif KS'li hastaya ait tecrübelerimizi sunduk. KS 4 farklı klinik formda görülebilmektedir.² İlk 4 hastamızda, immünsüpresyona sekonder gelişmiş KS mevcuttu. Beşinci olgumuz ise, klasik tipte KS idi. İlk 2 olgumuzda, KS lezyonları hematolojik malignite (aplastik anemi, Hodgkin lenfoma) nedeniyle immünsüpresif tedavi verdikten sonra gelişti. Üçüncü olgumuzda ise başvuru esnasında KS ve MDS-RAEB II eş zamanlı olarak mevcuttu. Ancak 7 + 3 kemoterapi protokolü uygulandıktan sonra, KS lezyonlarında belirgin progresyon oldu. Dör-

düncü olgudaki KS, KİDP nedeniyle kortikosteroid verildikten sonra gelişti.

Ulbright ve Santa Cruz KS'nin fırsatçı oluşunu vurgulamışlardır.²⁵ Buna göre KS, sıklıkla, ilaçlarla oluşan immüsupresyon ve muhtemelen buna bağlı kronik antijenik uyarı zemininde gelişmektedir. Sonuçta immüsupresyon varlığında HIV negatif olması durumunda bile KS gelişebilmektedir.²⁶ Bunun yanında HIV negatif KS'li hastalarda yüksek sıklıkta lenfoproliferatif hastalık saptanması da her iki durum arasında etiyolojik veya patogenetik olarak ilişki önermektedir. Olası lenfoproliferatif hastalık zemininde oluşan immüsupresyon HHV-8 gibi onkojenik virüslerin aktivasyonu, genetik meyilli kişilerde KS gelişimine yol açmaktadır.¹²

KS için mevcut küratif tek bir tedavi modalitesi mevcut değildir. Tedaviyi hastanın durumuna ve altta yatan hastalığına göre kişiselleştirmek gerekir. İmmüsupresyona sekonder KS'de immüsupresif tedavinin kesilmesi veya mümkünse geciktirilmesi yeterli olabilir.²⁴ AIDS-KS'li hastalarda HAART, oldukça etkilidir.^{27,28} Eğer tek KS lezyonu veya sınırlı tutulum yapan lokal hastalık varsa, eksizyon, kryoterapi ve radyoterapi ve intralezyoner kemoterapi uygulanabilir. Daha yaygın veya tekrarlayıcı KS olan hastalarda, radyoterapi, sitotoksik kemoterapi veya deneysel aşamadaki tedavi modalitelerini kullanmak gerekebilir. Anjiyogenez inhibitörleri, talidomid, matriks metalloproteinaz inhibitörleri, HIV proteaz inhibitörleri, retinoik asitler, interferon-alfa, HHV-8'e yönelik tedaviler denenebilir.²⁴ İn vitro olarak, HHV-8'in antiviral ajanlardan sidofovire çok, gansiklovir ve foskarnete orta, asiklovire ise az derecede duyarlı olduğu gösterilmiştir.²⁹

Aplastik anemili (Olgu 1) ve KİDP'li (Olgu 4) hastalarımızda, immüsupresif ilaçların kesilmesi yeterli oldu ve bu ilaçlar kesildikten sonra KS lezyonları tamamen kayboldu. Olgu 1'de, siklosporini kesmek dışında 6 kez vinkristin uygulandı. Primer refrakter Hodgkin lenfomalı hastada (Olgu 2), kemoterapiye devam edildiği halde KS lezyonları gerileyerek kayboldu. MDS-RAEB II'li hastada 7 + 3 protokolü ile hematolojik remisyon sağlandı-

tan sonra, progresif KS lezyonları nedeniyle paklitaksel uygulandı ve lezyonlarda ileri derecede regresyon görüldü. Klasik tipte KS'li hastada (Olgu 5) 6 kez adriamisin sonrası kısmi regresyon sağlandı ve ek olarak cerrahi eksizyon uygulandı.

HHV-8, KS'nin bütün klinik tiplerinden ve ayrıca 2 lenfoproliferatif hastalık olan primer efüzyon lenfoması ve multisentrik Castlemann hastalığının gelişiminden sorumlu tutulmaktadır.^{6,7,19} HHV-8, hemen her zaman KS lezyonlarında polimeraz zincir reaksiyonu, in situ hibridizasyon veya immünohistokimya ile saptanabilir.^{19,30} HHV-8 seropozitifliği ile bir toplumda KS gelişme riski arasında paralellik vardır.¹⁷ Çalışmamızın limitasyonu, teknik imkanların yetersizliği nedeniyle hiçbir hastada ne kanda serolojik olarak, ne de dokuda HHV-8 DNA bakılmamış olmasıdır. Tüm hastalarda tanı histopatolojik olarak KS'deki neoplastik hücreler olduğu düşünülen iğsi hücrelerin, düzensiz sınırlı ince ve genişlemiş mikrodamarların ve belirgin eritrosit ekstrasvazasyonunun görülmesiyle konulmuştur.³

Hastalarımızın tedavilerini planlarken Onkoloji BD'de de önerileri alındı, ve mümkün olduğunca hastanın altta yatan hastalığına en uygun tedavi verilmeye çalışıldı. Ekim 2001-Ekim 2006 arasındaki 5 yıllık dönemde merkezimizde yeni tanı almış hematolojik maligniteli hasta sayısı 525'tir ve bunların 3'ünde KS gelişmiştir (%0.55).

Sonuç olarak, hematologlar immüsupresif tedavi kullanan hastalarında gelişen cilt lezyonlarını dikkatle değerlendirmelidirler. Eğer lezyon kısa sürede iyileşmez ve hatta büyümeye devam ederse, mutlaka cilt biyopsisi yaptırılmalıdır. KS, immüsupresif hastalarda gelişen cilt lezyonlarında akılda bulundurulmalıdır. Eğer KS tanısından şüpheleniliyorsa veya tanı doğrulandıysa, immüsupresif tedavi kesilmeli veya geciktirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Martin RW 3rd, Hood AF, Farmer ER. Kaposi sarcoma. *Medicine* (Baltimore) 1993;72:245-61.
2. Schwartz RA. Kaposi's sarcoma: An update. *J Surg Oncol* 2004;87:146-51.
3. Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, Azizi E, Sarid R. Classic kaposi sarcoma: Epidemiology and risk factors. *Cancer* 2000;88:500-17.

4. Geddes M, Franceschi S, Barchielli A, Falcini F, Carli S, Cocconi G, et al. Kaposi's sarcoma in Italy before and after the AIDS epidemic. *Br J Cancer* 1994;69:333-6.
5. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266:1865-9.
6. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995;332:1186-91.
7. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castlemann's disease. *Blood* 1995;86:1276-80.
8. Penn I. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients: Report of 20 cases. *Transplantation* 1979;27:8-11.
9. Trattner A, Hodak E, David M, Sandbank M. The appearance of Kaposi sarcoma during corticosteroid therapy. *Cancer* 1993;72:1779-83.
10. Sabeel AI, Qunibi WY, Alfurayh OA, Al-Meshari K. Kaposi's sarcoma in Sudanese renal transplant recipients: A report from a single center. *J Nephrol* 2003;16:412-6.
11. Cattani P, Capuano M, Graffeo R, Ricci R, Cerimele F, Cerimele D, et al. Kaposi's sarcoma associated with previous human herpesvirus 8 infection in kidney transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2001;39:506-8.
12. Qunibi W, Al-Furayh O, Almeshari K, Lin SF, Sun R, Heston L, et al. Serologic association of human herpesvirus eight with posttransplant Kaposi's sarcoma in Saudi Arabia. *Transplantation* 1998;65:583-5.
13. Taylor JF, Smith PG, Bull D, Pike MC. Kaposi's sarcoma in Uganda: Geographic and ethnic distribution. *Br J Cancer* 1972;26:483-97.
14. Ensoli B, Stürzl M. Kaposi's sarcoma: A result of the interplay among inflammatory cytokines, angiogenic factors and viral agents. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998;9:63-83.
15. Schulz TF. The pleiotropic effects of Kaposi's sarcoma herpesvirus. *J Pathol* 2006;208:187-98.
16. Talbot SJ, Crawford DH. Viruses and tumours-an update. *Eur J Cancer* 2004;40:1998-2005.
17. Ensoli B, Stürzl M, Monini P. Reactivation and role of HHV-8 in Kaposi's sarcoma initiation. *Adv Cancer Res* 2001;81:161-200.
18. Regamey N, Cathomas G, Schwager M, Wernli M, Harr T, Erb P. High human herpesvirus 8 seroprevalence in the homosexual population in Switzerland. *J Clin Microbiol* 1998;36:1784-6.
19. Cathomas G. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)/human herpesvirus 8 (HHV-8) as a tumour virus. *Herpes* 2003;10:72-7.
20. Friborg J Jr, Kong W, Hottiger MO, Nabel GJ. p53 inhibition by the LANA protein of KSHV protects against cell death. *Nature* 1999;402:889-94.
21. Nevins JR. Cell transformation by viruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001.p.245-83.
22. Fujimuro M, Wu FY, ApRhys C, Kajumbula H, Young DB, Hayward GS, et al. A novel viral mechanism for dysregulation of beta-catenin in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency. *Nat Med* 2003;9:300-6.
23. Brenner B, Weissmann-Brenner A, Rakowsky E, Weltfriend S, Fenig E, Friedman-Birnbaum R, et al. Classical Kaposi sarcoma: Prognostic factor analysis of 248 patients. *Cancer* 2002;95:1982-7.
24. Toschi E, Sgadari C, Monini P, Barillari G, Bacigalupo I, Palladino C, et al. Treatment of Kaposi's sarcoma--an update. *Anticancer Drugs* 2002;13:977-87.
25. Ulbright TM, Santa Cruz DJ. Kaposi's sarcoma: Relationship with hematologic, lymphoid, and thymic neoplasia. *Cancer* 1981;47:963-73.
26. Fossati S, Boneschi V, Ferrucci S, Brambilla L. Human immunodeficiency virus negative Kaposi sarcoma and lymphoproliferative disorders. *Cancer* 1999;85:1611-5.
27. Dezube BJ. Management of AIDS-related Kaposi's sarcoma: Advances in target discovery and treatment. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002;2:193-200.
28. 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.
29. Kedes DH, Ganem D. Sensitivity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication to antiviral drugs. Implications for potential therapy. *J Clin Invest* 1997;99:2082-6.
30. Cathomas G, McGandy CE, Terracciano LM, Itin PH, De Rosa G, Gudat F. Detection of herpesvirus-like DNA by nested PCR on archival skin biopsy specimens of various forms of Kaposi sarcoma. *J Clin Pathol* 1996;49:631-3.