

Дифференциальный диагноз спорадической и ассоциированной с туберозно-склерозным комплексом ангиомиолипомой

Ангиомиолипома почки (АМЛ) является высокоактивной сосудистой опухолью, которая содержит различное количество неорганизованных дифференцированных клеток, состоящих из гладкой мускулатуры, жировой ткани и сосудистых эндотелиальных клеток (J.J. Bissler, J.C. Kingswood, 2004; V.J. Wagner et al., 1997). АМЛ относится к семейству новообразований, называемых периваскулярными эпителиоидными опухолями (ПЭО), которые включают также легочный лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ). ПЭО характеризуются пролиферацией уникальных эпителиоидных клеток, распределенных вокруг кровеносных сосудов (S.R. Prasad et al., 2007). Оценочная общая распространенность АМЛ во всем мире составляет 0,3-3% (J.J. Bissler, J.C. Kingswood, 2004; V.J. Wagner et al., 1997). В большинстве случаев (80-90%) АМЛ клинически представляется в виде изолированного новообразования (то есть спорадической АМЛ); в остальных 10-20% случаев АМЛ возникает в ассоциации с туберозно-склерозным комплексом – ТСК (V.J. Wagner et al., 1997). ТСК является аутосомно-доминантным генетическим заболеванием, которое приводит к образованию опухолей во многих органах, включая мозг, легкие, кожу, печень и почки (A. Astrinidis, E.P. Henske, 2005). Примерно у 70-90% лиц с ТСК АМЛ почки наблюдается в зрелом возрасте (D.H. Ewalt et al., 1998; T.J. Stillwell et al., 1987; F.J. O’Callaghan et al., 2004). Простые кисты почки – еще одно обычное неврологическое проявление ТСК (D.H. Ewalt et al., 1998; T.J. Stillwell et al., 1987). Кисты могут встречаться у 32% пациентов с ТСК, и приблизительно у 2% ТСК и поликистозная болезнь почек являются сочетанным состоянием, вызванным серьезными мутациями в генах TSC2 и PKD1 (F.J. O’Callaghan et al., 2004; J.R. Sampson et al., 1997). Большинство случаев спорадической АМЛ бессимптомны и обнаруживаются случайно во время радиологических исследований (V.J. Wagner et al., 1997; K.C. Koo et al., 2010). Напротив, ТСК-ассоциированные АМЛ часто протекают манифестно и связаны с повышенным риском кровотечения (K.C. Koo et al., 2010; J.E. Oesterling et al., 1986; O.J. Kessler et al., 1998). Ранее, до внедрения протоколов активного наблюдения и ангиоэмболизации при кровотечениях, связанных с почечной АМЛ, массивные кровопотери являлись частой причиной смерти у пациентов с ТСК (C.W. Shepherd et al., 1991). В результате достигнутого прогресса в лечении острое кровотечение стало относительно редким явлением у пациентов с ТСК при активном наблюдении в медицинском центре Нью-Йоркского университета.

В некоторых случаях ТСК и распространенные АМЛ способны изменять нормальную паренхиму почек, приводя к снижению почечной функции. Тем не менее долгосрочные эффекты АМЛ на функцию почек различны: у некоторых пациентов наблюдается прогрессирование до терминальной стадии почечной недостаточности, тогда как у других, имеющих опухоль с низкой или средней степенью распространенности АМЛ, отмечается нормальное значение скорости клубочковой фильтрации или различные уровни ее снижения. Несмотря на то что АМЛ обычно считаются доброкачественными новообразованиями, эпителиоидные АМЛ способны проявлять различную степень эпителиальной атипичности и могут вести себя достаточно агрессивно,

метастазируя в отдаленные органы больных с ТСК, что может стать причиной ошибочной диагностики карциномы почек – КП (H.K. Park et al., 2007; J.N. Eble, 1998; J. Bjornsson et al., 1996). Эпителиоидные АМЛ состоят в основном из эпителиоидных клеток с минимальным количеством сосудистой или жировой ткани (J.J. Bissler, J.C. Kingswood, 2004; H.K. Park et al., 2007; J. Bjornsson et al., 1996). В связи с тем, что данные повреждения могут напоминать КП, иммуногистохимический анализ помогает дифференцировать их. АМЛ окрашиваются положительно меланоцитарными маркерами, такими как НМВ-45 и Melan-A, и окрашиваются негативно эпителиальными маркерами (такими как цитокератин) – в противоположность окрашиванию, отмеченному для КП (H.K. Park et al., 2007; F. Bonetti et al., 1994; H. Aydin et al., 2009).

Различия в клинических проявлениях между спорадическими и ТСК-ассоциированными АМЛ

Было отмечено несколько демографических и клинических различий между пациентами, страдающими спорадической АМЛ, и пациентами с ТСК-ассоциированной АМЛ. Последняя обычно диагностируется в более молодом возрасте (иногда даже в детском, чем спорадическая АМЛ (K.C. Koo et al., 2010; S.I. Hajdu, F.W.Jr. Foote, 1969; R.M. Seyam et al., 2008). Voogjian и соавт. (2008) отметили, что ТСК-ассоциированная АМЛ чаще встречается у женщин, при этом увеличение их роста у девушек-подростков и при беременности может быть вызвано гормональным влиянием (D.H. Ewalt et al., 1998). ТСК-ассоциированная и спорадическая АМЛ также различаются по размеру и множественности опухоли. ТСК-ассоциированные поражения обычно более крупные и характеризуются более высоким темпом роста, а также имеют повышенный риск спонтанного кровотечения, что связано с внезапным началом боли и гипотонии, требующей радикальной нефрэктомии или ангиоэмболизации (J.J. Bissler, J.C. Kingswood, 2004; D. Sparks et al., 2011). Кровотечение вызывается как сосудистым компонентом, так и образованием небольших аневризм (V.J. Wagner et al., 1997; V.P. Dixon et al., 2011; K. Yamakado et al., 2002). ТСК-ассоциированная АМЛ, как правило, множественная и двусторонняя, в то время как спорадическая АМЛ обычно представляет собой единое новообразование (K.C. Koo et al., 2010; R.M. Seyam et al., 2008). Несмотря на то что спорадическая АМЛ и ТСК-ассоциированная АМЛ являются гистологически неразличимыми, такие признаки, как эпителиоидный компонент, эпителиальные кисты и микроскопические очаги АМЛ, должны указывать на ТСК-ассоциированную АМЛ (H. Aydin et al., 2009).

Патофизиология ТСК-ассоциированной и спорадической АМЛ

В целом АМЛ является результатом клональной репродукции клетки, которая приобрела пролиферативные свойства (A.J. Green, T. Sepp, 1996; V. Paradis et al., 1998). Однако специфическая патофизиология, приводящая к развитию АМЛ, может варьировать в зависимости от причины возникновения. ТСК-ассоциированная АМЛ возникает из-за гиперпролиферации клеток, обусловленной сверхактивацией мишеней рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR). Молекулярно-генетическое тестирование может идентифицировать до 85%

людей с дефинитивной мутацией ТСК генов, в то время как у остальных 15% пациентов с ТСК данная мутация не определяется (European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium, 1993; M. van Slegtenhorst et al., 1997).

ЛАМ – заболевание, которое преимущественно распространено среди молодых женщин (S.C. Chu et al., 1999; S.R. Johnson, A.E. Tattersfeld, 2000) и характеризуется гладкомышечной инфильтрацией альвеолярных стенок легких, что приводит к кистозной дегенерации (S.R. Johnson, 2006). ЛАМ развивается примерно у 40% пациентов с ТСК с различной степенью тяжести и инвалидизации (K. Budde, J. Gaedeker, 2012). Также данный патологический процесс развивается у женщин без ТСК и может быть связан с АМЛ почек (F.X. McCormack, 2008).

Имеются доказанные маркеры гетерозиготности данной мутации с локализацией в 16 хромосоме, у пациентов с ЛАМ и АМЛ, которые представлены гладкомышечными клетками. Данные изменения связаны с аномалией в клетке-предшественнице почечной ткани, которая приобретает пролиферативное и метастатическое поведение (J. Yu, E.P. Henske, 2010; E.P. Henske, F.X. McCormack, 2012).

В образцах ткани АМЛ, полученных от пациентов со спорадической АМЛ, было показано наличие активации mTOR и мутаций гена TSC2. Вместе с тем и другие гены и сигнальные пути могут принимать участие в патогенезе.

Лечение пациентов с АМЛ

В настоящее время подходы к терапии пациентов с АМЛ сосредоточены главным образом на предотвращении кровотечения и профилактике роста опухоли (J.J. Bissler, J.C. Kingswood, 2004). Хирургические методики в основном используются при угрожающих жизни кровотечениях и при значительных размерах и распространенности поражений. К хирургическим методам лечения АМЛ сегодня относят эмболизацию, радиочастотную абляцию, лапароскопическую и чрескожную криоабляцию, частичную или полную нефрэктомиию.

Новым и перспективным направлением терапии АМЛ является использование медикаментозных препаратов. Для лечения АМЛ, ассоциированного ТСК, используются средства – ингибиторы mTOR, такие как сиролимус (рапамицин) и эверолимус (R.J. Dowling et al., 2010).

Эверолимус, являющийся производным рапамицина, был разработан с целью улучшения фармакокинетики сиролимуса (D.N. Franz, 2011). Эверолимус в настоящее время одобрен для лечения субependимальных гигантских клеточных астроцитом (СГКА) у взрослых и детей с ТСК и для лечения почечной АМЛ у взрослых с ТСК (Novartis Pharmaceuticals, 2014-2016). Эффективность и безопасность эверолимуса продемонстрированы в нескольких крупных исследованиях последних лет, среди которых – всемирно известные EXIST-1 (2012) и EXIST-2 (2014) (табл.).

Заключение

Внедрение ингибиторов mTOR в широкую клиническую практику изменило современные представления об эффективном лечении пациентов с ТСК-ассоциированной АМЛ, а также ЛАМ. Клинические исследования показали высокую эффективность эверолимуса в отношении профилактики кровотечений и прогрессирования АМЛ. В настоящее время применение эверолимуса рассматривается как более безопасная и эффективная альтернатива эмболизации, а также как метод адьювантной терапии объемных АМЛ с повышенной угрозой кровотечения. В настоящее время представлены перспективные исследования, позволяющие получить данные об изменениях динамики ангиогенеза в процессе терапии эверолимусом. Кроме того, необходимо дальнейшее накопление информации о возможностях долгосрочного и непрерывного лечения ингибиторами mTOR.

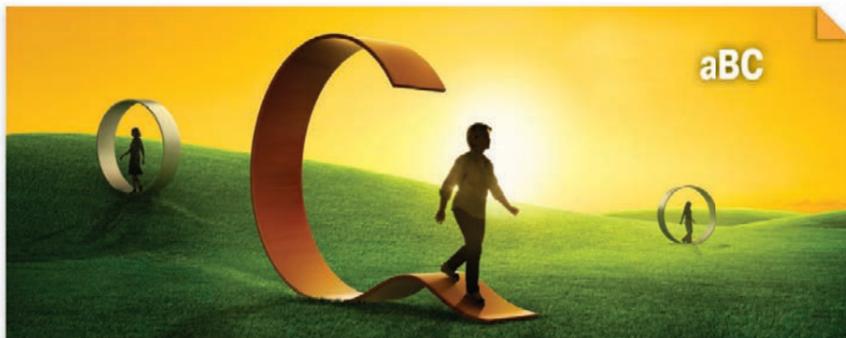
AJR 2015; 205: 292-301.

Референтный перевод с англ. Александры Меркуловой

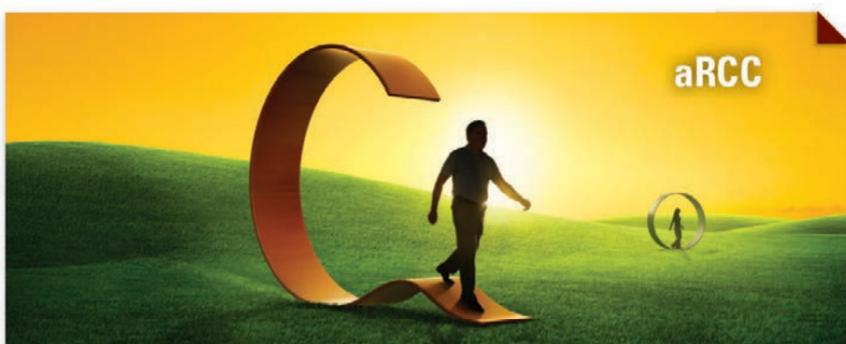


Название исследования	Патология	Количество участников	Особенности исследования	Доза
EXIST-1	Лечение СГКА, ассоциированной с ТСК у пациентов всех возрастов; некоторые субпопуляции имели АМЛ	117	Международное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 3	Стартовая доза эверолимуса 4,5 мг/м ² /сут
EXIST-2	Лечение АМЛ, ассоциированной с ТСК или спорадическим ЛАМ у пациентов старше 18 лет	118	Международное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 3	Доза эверолимуса 10 мг/сут
Терапия АМЛ, ассоциированной с ТСК + ЛАМ	Лечение АМЛ, ассоциированной с ТСК или спорадическим ЛАМ у пациентов в возрасте 18-65 лет	36	Нерандомизированное открытое исследование фазы 1/2	Доза эверолимуса 5-10 мг/сут или 30, 50, 70 мг/нед

АФІНІТОР: Розриваючи замкнене коло традиційної терапії



АФІНІТОР: Препарат вибору при лікуванні HR+/HER2- поширеного раку молочної залози, що дозволяє подолати резистентність до ендокринної терапії⁽¹⁻⁴⁾



АФІНІТОР: Друга лінія таргетної терапії поширеної нирковоклітинної карциноми за неефективності або непереносимості інгібіторів ангіогенезу^(1,2)



АФІНІТОР: Перша лінія терапії поширених нейроендокринних пухлин підшлункової залози^(1,2)

АФІНІТОР. Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: everolimus; 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг everolimusу. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнази. Код АТХ L01X E10. **Показання.** - Лікування прогресуючого гормон-рецептор-позитивного HER2 негативного раку молочної залози у комбінатії з екземестаном у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування. - Лікування пацієнтів з нирковоклітинною карциною на пізній стадії, у яких захворювання прогресує на тлі або після VEGF-терапії (спрямованої на фактор росту ендотелію судин). - Лікування неоперабельних або метастатичних, добре чи помірно диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у дорослих пацієнтів з прогресуючим захворюванням. - Лікування пацієнтів віком від 3 років із субependимальною гігантоклітинною астроцитомою (СЕГА), пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), що потребує терапевтичного втручання, за винятком хірургічного. - Лікування дорослих пацієнтів з нирковою ангіоміолопомою, пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), у яких існує ризик ускладнень (наприклад, розмір пухлини, наявність аневризми, наявність декількох пухлин або двобічні пухлини), які не потребують хірургічного втручання. Доказ ґрунтується на аналізі зміни об'єму ангіоміолопому. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних рапаміцину або до будь-якої допоміжної речовини. Чутливість до сиролімуму. **Побічні реакції.** Дуже часто: інфекції, інфекції верхніх дихальних шляхів, синусити, отити; анемія, тромбоцитопенія; підвищення рівня глюкози, холестеролу, тригліцеридів, зниження рівня глюкози, зниження рівня фосфатів, анорексія; порушення смакових відчуттів, головний біль, судороги; перикардальний випіт; пневмоніт, задихка, епістаксис, кашель, плевральний випіт; стоматит, діарея, запалення слизової оболонки, блювання, нудота; підвищення рівня аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази; висипання, акне, вугровий дерматит, сухість шкіри, свербіж, ураження нігтів; втома, слабкість, периферичні набряки, гіпертермія, грижа післяопераційного рубця; зменшення маси тіла, зниження рівня імунотобуліну G в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази, порушення рівня печінкових ферментів. Часто: лейкопенія, лімфопенія, нейтропенія, панцитопенія, коагулопатія, тромботична тромбоцитопенічна пурпура/гемолітичний уремичний синдром, гемоліз; цукровий діабет, гіпофосфатемія, гіпокаліємія, гіперліпідемія, гіпокаліємія, гіпокальціємія, дегідратація; безсоння, тривожність, сонливість, втрата смакових відчуттів, кон'юнктивіти, набряк повік, гіперемія ока; артеріальна гіпертензія, кровотечі, лімфоцеле, тромбоемболія вен, тромбоз трансплантата; тромбоемболія легеневої артерії, диспное, глоткові запалення, порушення дихання, кровохаркання, інфекції нижніх дихальних шляхів; гастрит, відчуття сухості у роті, біль у животі, дисфагія, диспепсія, панкреатит, зниження апетиту, метеоризм, запор, біль у ротовій порожнині та гортані; підвищення рівня білірубину; долонно-підшовний еритродизестезійний синдром, рожевий лишай, еритема, шкірна екзофіліація, оніхоклазія, ураження шкіри, помірна алопеція, ранева інфекція, хірургічне ускладнення рани; біль у суглобах; підвищення рівня креатиніну, ниркова недостатність (у тому числі гостра ниркова недостатність), протеїнурія, інфекції сечовивідних шляхів; вторинна аменорея / дисбаланс ЛГ/ФСГ, аменорея, підвищення рівня ЛГ, нерегулярні менструації, менструації із затримкою, менорагія, вагінальні кровотечі, кісти яєчника, еректильна дисфункція; біль у грудях, біль, дратівливість. Нечасто: істинна еритроцитарна аплазія; гіпогонадизм у чоловіків (знижений рівень тестостерону, підвищення фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів); агресія; застійна серцева недостатність; припливи, тромбоз глибоких вен; гострий респіраторний дистрес-синдром, легеневий альвеолярний протеїноз; гепатит; порушення функції печінки, жовтяниця; ангіоневротичний набряк; рабдоміоліз, міалгія; некроз ниркових каналців, пієлонефрит; порушення загоєння ран, порушення ходи. Рідко: лейкоцитокластичний васкуліт. Невідомої частоти: гіперчутливість; вперше виявлений цукровий діабет. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне свідоцтво № UA/11439/01/01; UA/11439/01/02; UA/11439/01/03. Інструкція по медичному застосуванню лікарського засобу АФІНІТОР, затверджено Наказом № 406 МОЗ України від 04.05.2016

Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування препарату АФІНІТОР. 2. Molzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al.; for the RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116:4256-4265. 3. Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011; 364: 514-523. 4. ВБП – виживаність без прогресування.

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозіумів з медичної тематики. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.



Представництво компанії
«Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні.
04073, Київ, пр-т Степана Бандери, 28-А (літера Г),
тел.: 38 (044) 389 39 30, факс: 38 (044) 389 39 33

АФІНІТОР
таблетки
everolimus