

Léčba oboustranných objemných angiomyolipomů ledviny everolimem

Everolimus in treatment of bilateral giant angiomyolipomas

Kristýna Blažková¹, Vladimír Šámal¹, Igor Richter², Vít Paldus¹

¹Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

²Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Došlo: 30. 4. 2024

Přijato: 28. 5. 2024

Kontaktní adresa:

MUDr. Kristýna Blažková
Urologické oddělení,
Krajská nemocnice Liberec, a. s.
Husova 10, 460 63 Liberec
e-mail: kristyna.blazkova@nemlib.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

SOUHRN

Blažková K, Šámal V, Richter I, Paldus V. Léčba oboustranných objemných angiomyolipomů ledviny everolimem.

Kazuistika poukazuje na možnost farmakologické terapie everolimem u pacientů s chirurgicky neřešitelným rozsáhlým postižením ledvin angiomyolipomy, které pacienty ohrožují závažným krvácením.

KLÍČOVÁ SLOVA

Angiomyolipom, everolimus, superselektivní embolizace, Wunderlichův syndrom.

SUMMARY

Blažková K, Šámal V, Richter I, Paldus V. Everolimus in treatment of bilateral giant angiomyolipomas.

The case study highlights the possibility of pharmacological therapy with everolimus for patients with extensive kidney angiomyolipomatosis, which poses a serious risk of bleeding to the patients.

KEY WORDS

Angiomyolipoma, everolimus, superselective embolization, Wunderlich's syndrome.

.....

ÚVOD

Angiomyolipom (AML) je nejčastější benigní nádor ledvin mezenchymálního původu, je složený z tukové tkáně, hladké svaloviny a cév. Celková prevalence dosahuje 0,44 %, častější je u žen (1). Pro charakteristický vzhled AML obvykle postačuje k diagnóze nález na zobrazovacích metodách.

V 80 % případů se AML vyskytuje sporadicky, ve 20 % je asociován s dědičným onemocněním, zejména s tuberózní sklerózou (TSC). Většinou se jedná o solitární lézi, pouze v 5 % případů se vy-

skytuje vícečetně. TSC je autozomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené mutací tumor supresorových genů TSC1 a TSC2, vedoucí k poruše syntézy hamartinu a tuberinu, které působí jako inhibitory signální dráhy mTOR (mammalian target of rapamycin). Výsledkem je dysregulace buněčného růstu a proliferace. Klinicky se projevuje gliomy mozku spojenými často s epilepsií a mentální retardací, vznikem AML ledvin, charakteristickými kožními změnami (angiofibromy, fibrózní plaky, hypomelanotické makuly), případně lymfangioleiomyomatózou plic.

Histologicky byl v minulosti AML považován za hamartom, v současnosti se považuje za benigní tumor původem z perivaskulárních epitelioidních buněk. Velmi vzácná a relativně nově popsaná epitelioidní varianta AML má vlastnosti maligního tumoru a nepříznivou prognózu (2).

V naprosté většině případů jsou, zejména menší AML, asymptomatické a často náhodným nálezem na zobrazovacích metodách. Rizikem pro pacienty je ruptura a následné krvácení. Toto riziko vzrůstá s velikostí léze. AML je vůbec nejčastější příčinou spontánního netraumatického krvácení do retroperitonea (Wunderlichova syndromu) (3). Riziko ruptury je u tumorů menších než 4 cm přibližně 13 %, u větších než 4 cm vzrůstá na 51 % (1).



Obr. 1. Největší AML levé ledviny před zahájením systémové léčby. Zde došlo k zakrvácení, patrný perirenální hematoma

Fig. 1. The largest AML of the left kidney, presenting with bleeding. Perirenal hematoma of the left kidney

Symptomatologie (včetně mírnějších chronických bolestí a mírné hematurie) je u tumorů větších než 4 cm vyjádřena dokonce až v 94 % (1). Dle nových poznatků je však při posuzování rizika krvácení nutno přihlídnout k dalším radiologickým charakteristikám tumoru, a to jeho vaskularizaci, přítomnosti intrarenálních aneurysmat a nízkému podílu tukové tkáně (1).

Základním postupem při nálezu AML je dispenzarizace. V případě AML menšího než 4 cm provádíme ultrazukové vyšetření jednou ročně, pokud je takový AML symptomatický, lze zvážit léčbu. U asymptomatického AML většího než 4 cm provádíme ultrazuk ledvin po 6 měsících, pokud je AML větší než 4 cm symptomatický, je indikována léčba (1). V případech mnohočetného oboustranného postižení je rozhodnutí o elektivní intervenci komplikované pro riziko následného rozvoje renální insuficience.

KAZUISTIKA

Prezentujeme kazuistiku nyní 37leté pacientky, kterou sledujeme od roku 2006 pro oboustranné AML ledvin gigantické velikosti (největší AML velikosti 12 cm). Pro mnohočetné bilaterální postižení a podezření na onemocnění TSC bylo doplněno CT mozku bez prokázané patologie, jinak byla pacientka bez neurologické či dermatologické symptomatologie. Genetické vyšetření nebylo provedeno.



Obr. 2. Regrese ložisek po léčbě

Fig. 2. Regression of the lesions after treatment

Pacientka prodělala celkem tři ataky krvácení do retroperitonea při spontánní netraumatické ruptuře AML, a to v letech 2011, 2016 a 2022. Všechny ataky krvácení byly zvládnuty selektivní embolizací. Progredovala však velikost AML a přetrvávalo vysoké riziko dalšího krvácení.

Jako jediná možnost prevence dalších epizod krvácení připadala v úvahu oboustranná nefrektomie a hemodialýza, tento postup si však pacientka nepřála. Pacientce jsme nabídli systémovou terapii everolimem. Zdravotní pojišťovnou byla schválena mimořádná úhrada léčby. Podávání léčiva a další sledování pacientky následně probíhalo cestou klinického onkologa. Léčba byla zahájena v listopadu 2022 dávkou 10 mg everolimu denně. Po třech týdnech od nasazení bylo nutno medikaci přechodně vysadit pro rozvoj akutní stomatitidy grade 3. Po odeznění příznaků byl everolimus nasazen opět v redukované dávce 5 mg/den, s výrazně lepší tolerancí. Mírná hyperlipidemie byla řešena dietou, k jiným nežádoucím účinkům nedošlo. Od zahájení léčby nedošlo k žádné epizodě krvácení. Kontrolní CT po 7 měsících léčby prokázalo parciální regresi onemocnění. Došlo k redukcí velikosti největšího AML o 41,3 % dle RECIST 1.1 kritérií. Další CT již prokázalo stacionární velikost ložisek. Vzhledem k regresi nálezu, dále asymptomatickému průběhu onemocnění a přetrvávající lehké stomatitidě byla léčba vysazena v říjnu 2023.

DISKUZE

Riziko krvácení AML je spojeno s jeho velikostí. S ohledem na oboustranné velkoobjemové poškození a riziko rozvoje renální insuficience byla pacientka dlouhodobě řešena konzervativně. V případě naší pacientky postačovala při krvácivých epizodách selektivní embolizace, i tato metoda však může selhat a krvácení vést k nefrektomii (4).

V terapii AML jsou dnes v popředí zájmu nefronšetřící metody. Z chirurgických metod je to resekce tumoru, dále se uplatňuje selektivní embolizace, jejíž nevýhodou je však následná revaskularizace tumoru a jeho opětovný růst. Z alternativních metod může být v některých případech vhodná

radiofrekvenční ablace, nebo kryoablace, pro tyto metody však bývá limitující velikost tumoru a riziko sekundárního krvácení.

Novější možností, prozkoumanou především u pacientů s TSC, je systémová léčba. Při vzniku a růstu AML hraje klíčovou roli mammalian target of rapamycin (mTOR), jehož exprese je vlivem mutace tumor supresorových genů TSC1 a TSC2 zvýšená a vede k vyšší produkci vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) a následné angiogenezi. Léčiva ze skupiny mTOR inhibitorů tedy zasahují do zásadního bodu v patogenezi AML. V roce 2013 studie EXIST-2 prokázala účinnost everolimu v redukcí velikosti AML u pacientů s TSC. Již i u sporadických AML léčených everolimem byla prokázána regrese onemocnění (5), u těchto pacientů se však stále jedná o léčbu off-label.

Léčba everolimem přináší riziko nežádoucích účinků (NÚ). Obecně je zvýšena náchylnost k infekcím, často se vyskytují stomatitidy, exantémy, únava, metabolické poruchy, jako hyperglykemie a hyperlipidemie, anémie a trombocytopenie. Až u 35 % vedou NÚ k alespoň dočasnému vysazení léčby (6). Většinou jsou však NÚ řešitelné redukcí dávky.

Dosud není jednoznačně určeno, jak dlouho by měl být everolimus pacientům podáván. Vzhledem k příznivému efektu everolimu na velikost ložisek prokázánému ve studii EXIST-2 (léčebné odpovědi dosáhlo 42 % pacientů s everolimem, 0 % ve skupině s placebem) (7) se její autoři rozhodli v léčbě pokračovat i po ukončení studie. Cílem bylo určit léčebnou odpověď, která byla definována jako zmenšení objemu tumoru ≥ 50 %. Medián podávání everolimu byl 46,9 měsíce. Více než 80 % pacientů užívalo everolimus více než 2,8 roku. K léčebné odpovědi došlo u 58 % pacientů (7). K nejvýznamnější regresi došlo během prvních 3 měsíců léčby, obdobně jako u naší pacientky, ale i nadále docházelo k pomalému, ale kontinuálnímu zmenšování ložisek (7). V jiné studii byl na menším souboru pacientů s TSC (8) prokázán i efekt počáteční 6měsíční indukční terapie everolimem v plné dávce s následnou udržovací terapií dávkou 2,5 mg everolimu denně – s cílem lepší tolerance léku a prevence opětovného růstu AML. Vzhledem k nedostatku dat u tohoto vzácného onemocnění však často postupujeme individuálně.

ZÁVĚR

Léčba everolimem představuje další možnost konzervativní léčby pro pacienty s oboustrannými AML nebo AML v solitární ledvině, které nejsou jinak řešitelné.

Svým kauzálním působením v patogenezi AML snižuje objem nádoru, který zůstává hlavním z rizi-

kových faktorů krvácivých příhod. Potenciálně též může redukcí objemu umožnit následný resekcční výkon. Dosud však existuje omezené množství dat prokazujících snížení rizika krvácivých příhod. Nejedná se o standardní postup, avšak u jinak neřešitelného postižení přináší další možnost léčebného ovlivnění se zachováním renálního parenchymu.

LITERATURA

1. **Ürge T, Pitra T, Chudáček Z, et al.** Nové trendy v léčbě renálního angiomyolipomu. *Ces Urol.* 2015; 19(2): 106–117.
2. **Citak EC, Yilmaz EB, Yaman E, et al.** Malignant epitheloid angiomyolipoma of the kidney in a child treated with sunitinib, everolimus and axitinib. *Can Urol Assoc J.* 2015; 9(7–8):E542–5.
3. **Paldus V, Šámal V, Mečl J.** Wunderlichův syndrom – soubor pacientů s netraumatickým spontánním krvácením do retroperitonea. *Ces Urol.* 2019; 23(3): 230–236.
4. **Bocková J, Kuldan R.** Spontánní ruptura renálního angiomyolipomu. *Ces Urol.* 2017; 21(2): 172–175.
5. **Geynisman DM, Kadow BT, Shuch BM, et al.** Sporadic Angiomyolipomas Growth Kinetics While on Everolimus: Results of a Phase II Trial. *J Urol.* 2020; 204(3): 531–537.
6. **Lee L, Ito T, Jensen RT.** Everolimus in the treatment of neuroendocrine tumors: efficacy, sideeffects, resistance, and factors affecting its place in the treatment sequence. *Expert Opin Pharmacother.* 2018 Jun; 19(8): 909 –928.
7. **Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al.** Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. *PLoS One.* 2017; 12(8): e0180939.
8. **Luo C, Ye WR, Zu XB, et al.** Low-Dose Everolimus Maintenance Therapy for Renal Angiomyolipoma Associated With Tuberous Sclerosis Complex. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 744050.