

Aleksandra Sobiborowicz^{1,2}, Anna M. Czarnecka^{1,3}, Anna Szumera-Ciećkiewicz^{4,5}, Piotr Rutkowski¹, Tomasz Świtaj¹

¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

³Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

⁴Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁵Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Rozpoznanie i leczenie nowotworów typu *angiomyolipoma* (AML)

Diagnosis and treatment of *angiomyolipoma* (AML) tumours

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Sobiborowicz A, Czarnecka AM, Szumera-Ciećkiewicz A, Rutkowski P, Świtaj T. Diagnosis and treatment of *angiomyolipoma* (AML) tumours. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0008.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Tomasz Świtaj
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: 22 546 20 31; faks: 22 643 93 75
e-mail: tomasz.switaj@coi.pl

STRESZCZENIE

Naczyniakomięśniakottuszcak (AML) to najczęściej występujący guz z rodziny PEComa, rzadkiej grupy nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Naczyniakomięśniakottuszcak może występować sporadycznie lub w przebiegu stwardnienia guzowatego i naczyniakowatości limfatycznej. Postać sporadyczna stanowi najczęstszy podtyp łagodnych guzów nerki i występuje 4 razy częściej u kobiet. Guzy nerek o typie *angiomyolipoma* wykrywane są najczęściej przypadkowo w czasie badania USG jamy brzusznej, tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*). W badaniu USG jamy brzusznej widoczne są jako hiperechogenne guzy i w większości przypadków nie stwarzają problemu diagnostycznego. Wzrost AML następuje powoli, a do powikłań dochodzi rzadko. Głównym powikłaniem AML może być krwawienie do przestrzeni zaotrzewnowej lub do układu kielichowo-miedniczkowego. Typową metodą postępowania w AML jest aktywny nadzór. Bezobjawowe guzy o średnicy poniżej 4 cm wymagają kontroli USG co 12 miesięcy, natomiast guzy o średnicy poniżej 2 cm są oceniane jako niewymagające badań kontrolnych. Guzy AML o średnicy powyżej 4 cm wymagają częstszych kontroli USG — co 6 miesięcy. Dla podjęcia dalszej decyzji terapeutycznej decydujące znaczenie mają: wielkość guza, obecność objawów (np. ból w rzucie guza, hematuria), planowana ciąża lub podejrzenie guza złośliwego. Do opcji aktywnego leczenia należą: embolizacja, techniki ablacyjne, chirurgia oszczędzająca miąższ nerki i nefrektomia radykalna. U dorosłych chorych ze stwardnieniem guzowatym, którzy wymagają leczenia, ale nie jest u nich konieczne pilne postępowanie chirurgiczne, w leczeniu wykorzystuje się ewerolimus. W przypadku AML stosuje się początkowo dawki 1 × 10 mg/d. (przy niewydolności wątroby konieczne jest odpowiednie zmniejszenie dawki), następnie zaś można indywidualizować leczenie po ustaleniu najmniejszej skutecznej dawki przy akceptowalnych działaniach niepożądanych. Rzadka odmiana epitelioidalna AML (EAML) wykazuje potencjał złośliwego przebiegu. Podstawą leczenia EAML jest radykalna resekcja, zapewniająca wysoki odsetek wyleczeń. W nieresekcyjnych przypadkach EAML podejmuje się próby stosowania chemioterapii, inhibitorów mTOR czy inhibitorów VEGFR (pazopanib, apatynib), obiektywne odpowiedzi opisano jednak tylko u niewielkiego odsetka chorych.

Słowa kluczowe: AML, naczyniakomięśniakottuszcak, *angiomyolipoma*, ewerolimus

ABSTRACT

Angiomyolipoma (AML) is the most commonly occurring tumour from the PEComa family (PEC tumours; perivascular epithelioid cell tumours), a rare group of neoplasms of mesenchymal origin. AML may occur sporadically or in the course of tuberous sclerosis and lymphangioleiomyomatosis. The sporadic form is the most common subtype of

benign kidney tumours and is four times more frequent in women. Kidney tumours of the angiomyolipoma type are most commonly detected by chance during an abdominal cavity ultrasound scan, during which they are visible as hyperechogenic tumours, and in most cases they are not a diagnostic problem. AML growth is slow, and complications are rare. The main AML complication can be bleeding to the retroperitoneal space or to the pelvic/colic system. The typical method of proceeding with AML is active surveillance (AS). Asymptomatic tumours with a diameter under 4 cm require control by ultrasound every 12 months whereas tumours with a diameter of less than 2 cm are considered not to require control ultrasounds. AML with a diameter of over 4 cm require more frequent ultrasound scans — every six months. The size of the tumour, the presence of symptoms (e.g. pain in a tumour projection, haematuria), planned pregnancy, or suspicion of a malignant tumour are decisive in therapeutic decisions. Options for active treatment include: embolisation, ablation techniques, nephron-sparing surgery (NSS), and radical nephrectomy. In adult patients with tuberous sclerosis, who require treatment but do not require rapid surgical treatment, everolimus is used. In the case of AML, initially doses of 1×10 mg per day should be used (an appropriate dose decrease is required in the case of liver insufficiency), and subsequently treatment may be individualised after determining the lowest effective dose with acceptable adverse effects. A rare epithelioid variety of AML (EAML) shows the potential for a malignant course. The basis of EAML treatment is radical resection, ensuring a high percentage of cures. For non-resectable EAML, chemotherapy, mTOR inhibitors, and VEGFR inhibitors (pazopanib, apatinib) are used, but objective responses have been described only in a very small percentage of patients.

Key words: AML, angiomyolipoma, everolimus

Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6: 168–186

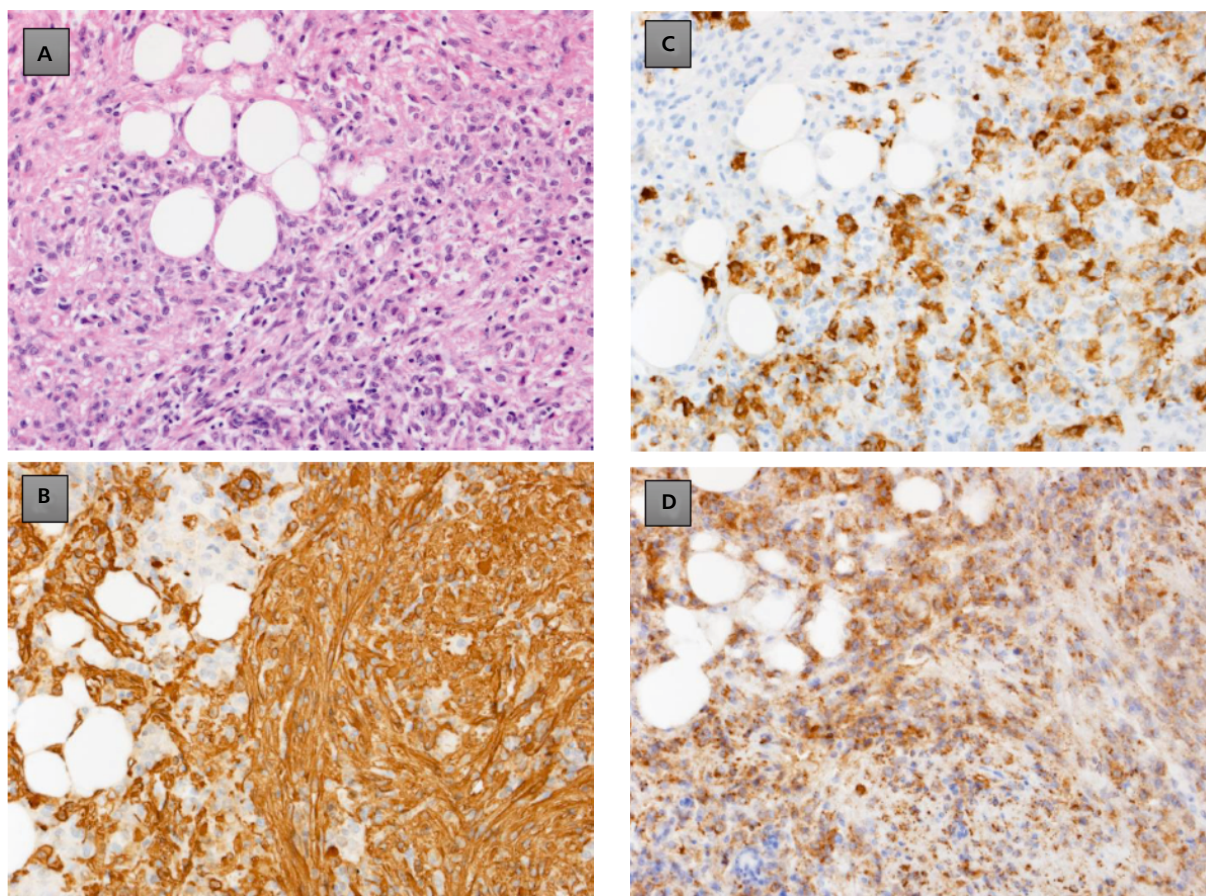
Wprowadzenie

Naczyniakomięśniakotłuszczak (AML, *angiomyolipoma*) to najczęściej występujący guz z rodziny PEComa (*PEC tumours; perivascular epithelioid cell tumours*), rzadkiej grupy nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, składających się z nabłonkowatych komórek przynaczyniowych (*PEC, perivascular epithelioid cell*) [1] (ryc. 1). Do nowotworów z grupy PEComa zaliczają się także: guz jasnokomórkowy (cukrowy) (CCST, *clear-cell sugar tumour*) — postać płucna i o lokalizacji pozapłucnej (PEST, *primary extrapulmonary sugar tumor*), naczyniakowatość limfatyczna (LAM, *lymphangioleiomyomatosis*), jasnokomórkowy nowotwór mięśniowo-barwnikowy więzadła obłego/więzadła sierpowatego (CCMMT, *clear-cell myomelanocytic tumour*), pierwotny PEComa skóry (*primary cutaneous PEComa*; CCCMT, *cutaneous clear cell myomelanocytic tumour*) oraz PEComa NOS (*not otherwise specified*) — zbiorczo określana grupa guzów nieklasyfikujących się do żadnej w wymienionych wcześniej kategorii. Obecność naczyniakomięśniakotłuszczaka stwierdza się najczęściej u osób bez znanych czynników predysponujących do jego wystąpienia, w formie małego, bezobjawowego guza nerki o bogatej zawartości tkanki tłuszczowej, określanego jako postać sporadyczna AML [2]. Występowanie AML jest także związane z zespołem genetycznym wywołanym germinálnymi mutacjami inaktywującymi w genach *TSC1* i *TSC2* — stwardnieniem guzowatym (choroba Bourneville’a-Pringle’a; TSC, *tuberous sclerosis complex*), charakteryzującym się obecnością licznych guzów typu *hamartoma*, zaburzeniami ze strony układu nerwowego, w tym napadami padaczkowymi, autyzmem i niepełno-

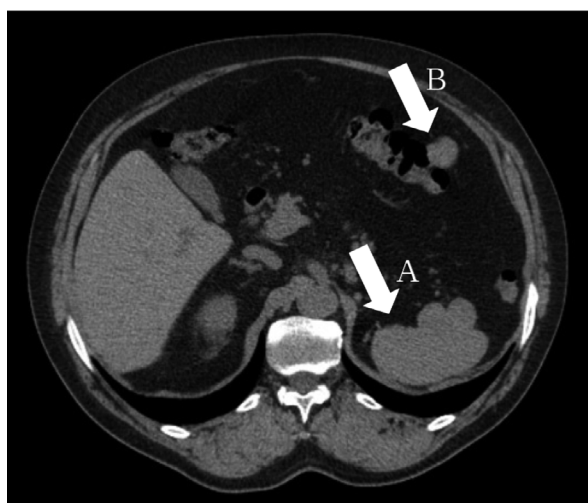
sprawnością umysłową różnego stopnia [3]. W tej postaci AML występują jako duże i mnogie guzy, z tendencją do krwawień, a ich obecność prowadzi do postępującej niewydolności nerek [4]. Naczyniakomięśniakotłuszczaki często stwierdzane są także u pacjentek z naczyniakowatością limfatyczną, stanowiąc jedno z kryteriów rozpoznania choroby [5]. W około 8% przypadków AML, częściej w postaciach związanych z TSC, obserwuje się w obrębie guza dominację komórek nabłonkowatych, które mogą wykazywać cechy atypii jądrowej [6]. Guzy takie określane są jako podtyp nabłonkowaty AML (EAML, *epithelioid angiomyolipoma*) i w niewielkim odsetku przypadków wykazują nietypową dla tej grupy tendencję do złośliwego przebiegu [7] (ryc. 2).

Epidemiologia

Sporadyczna postać AML jest najczęstszym guzem łagodnym nerki; w retrospektywnym badaniu obejmującym 61 389 pacjentów poddanych badaniu ultrasonograficznemu (USG) jamy brzusznej częstość występowania tej postaci określono na poziomie 0,44% populacji ogólnej [2]. W odniesieniu do płci obserwuje się 2–4-krotnie częstsze występowanie AML u kobiet [6]. Sporadyczne postaci AML stwierdza się najczęściej u chorych w starszym wieku; średni wiek w momencie diagnozy wynosi około 60 lat w przypadku obu płci [2]. Sporadyczne AML u pacjentów poniżej 20. roku życia stanowią jedynie około 3,5% wszystkich przypadków [2]. Postać AML związana z TSC jest w tej grupie chorych bardzo powszechna, a jego obecność stanowi kryterium większe rozpoznania TSC [8, 9]. W badaniu TOSCA (*Tuberous Sclerosis*



Rycina 1. Naczyniakomięśniakotłuszczak zawierający utkanie mięśniówki gładkiej, tkanki tłuszczowej oraz naczynia krwionośne. W kolejności barwienia: A. HE (hematoksylina i eozyna); B. SMA (aktyna mięśni gładkich; *smooth muscle actin*); C. HMB-45; D. Katepsyna K [200×]



Rycina 2. Wznowa (A) i rozsiew (B) naczyniakomięśniakotłuszczaka nabłonkowego po nefrektomii lewostronnej

registry to increase disease Awareness), uwzględniając dane kliniczne 2216 chorych z TSC, AML występowały

u 51,8% z nich, z czego u 88,4% w postaci mnogiej, a mediana wieku rozpoznania wyniosła 12 lat [9]. Naczyniakomięśniakotłuszczaki związane z TSC osiągają rozmiary większe niż postaci sporadyczne oraz częściej wykazują tendencję do wzrostu [6]. Nabłonkowy podtyp AML (EAML) charakteryzuje się niższym od postaci sporadycznej średnim wiekiem w momencie rozpoznania, który wynosi ok. 38–41 lat [6, 7]. W przeciwieństwie do klasycznej postaci AML, częstsze występowanie EAML u kobiet nie jest regułą [7]. Nabłonkowy podtyp AML z atypowymi komórkami nabłonkowymi uważa się za gorzej rokujący w związku z jego potencjałem do niekorzystnego przebiegu klinicznego [7, 10, 11]. Miejscowe nawroty po resekcji lub przerzuty odległe stwierdza się w 18,5–30% przypadków [7, 12]. Cechy świadczące o wysokim ryzyku nawrotu lub przerzutów odległych nie zostały do tej pory jednoznacznie określone z powodu zróżnicowanych wyników badań oraz rzadkiego występowania tej jednostki chorobowej. Dostępne w literaturze prace dotyczące cech kliniczno-patomorfologicznych EAML oraz czynników korelujących z jego złośliwym przebiegiem zostały podsumowane w tabeli 1.

Tabela 1. Podsumowanie dostępnych w literaturze prac dotyczących cech kliniczno-patymorfologicznych EAML

Autorzy	Liczba przypadków	K:M	Średnia wieku (lata)	% TSC	Rozmiar guza [cm]	% komórek nabłonkowatych	% martwicy Złośliwe przypadki	Zgon z powodu EAML	Cechy związane z ryzykiem złośliwego przebiegu
Aydin i wsp. [6]	15	6,5:1	38,6	26,7	8 (1–30)	51 (10–100)	1 — przerzut do WCh 2 — naciekanie ŻN	0	–
Faraji i wsp. [13]	69 (6 własnych, 63 z literatury)	3:1	44 ± 16	26	10 ± 6	–	6 — WM/ /przerzut do WCh 10 — PO	9	Nasilona atypia komórkowa, obecność rozległej martwicy, płeć męska
Brimo i wsp. [12]	40	1,6:1	50,5 (17–81)	–	7,2 (1,0–17,7)	58 (6–100)	9	4	≥ 70% atypowych komórek nabłonkowatych, ≥ 2 fp/10 HPF, atypowe figury podziału, obecność rozległej martwicy
Nese i wsp. [14]	41	1:1	40,7 (14–68)	22	11,9 (2–37)	100	6 — WM 16 — PO	11	TSC, wznowa AML, obecność rozległej martwicy, średnica guza > 7 cm, naciekanie okolicznych tkanek, wzrost guza imitujący raka
Yang i wsp. [15]	27	1:2,4	42	–	9	–	1 — PO	0	–
He i wsp. [16]	20	1,2:1	49,4 (30–80)	–	8,7 (1–25)	≥ 80 w każdym przypadku	1 — PO	0	–
Lei i wsp. [17]	52	1:1,4	38,4 (24–76)	–	≤ 4 cm: n = 29; 4–10 cm: n = 11; > 10 cm: n = 3	43,8 ± 22,2	3 — naciekanie ŻN/ZGD 2 — przerzuty do WCh 2 — PO	2	Duży rozmiar guza, wysoka zawartość komórek nabłonkowatych, nasilona atypia komórkowa
Delhorme i wsp. [10]	5	4:1	54 (45–67)	0	9 (6,3–21)	–	1 — WM 3 — PO	3	–
Tsai i wsp. [67]	23	2,3:1	42,8	0	9,5 (1,3–18)	–	4 — naciekanie ŻN/ZGD 2 — PO	0	Nasilona atypia jądrowa, obecność rozległej martwicy

K:M — stosunek częstości przypadków u kobiet i mężczyzn; % TSC — częstość przypadków ze współwystępującym stwardnieniem guzowatym; % komórek nabłonkowatych — średnia zawartość komórek nabłonkowatych; % martwicy — średnia zawartość martwicy; fp — figury podziału; HPF (*high-power fields*) — duże pola widzenia; PO — przerzuty odległe; WCh — węzeł chłonny; WM — wznowa miejscowa; ZGD — żyła główna dolna; ŻN — żyła nerkowa

Lokalizacja anatomiczna

Sporadyczny AML najczęściej zlokalizowany jest w nerce, stanowiąc 0,3–3% guzów nerek, i jest jednocześnie najczęstszym spośród łagodnych guzów w tej lokalizacji anatomicznej [18]. Naczyniakomięśniakotłuszczaki występują zazwyczaj w formie pojedynczych, ostro odgraniczonych, asymptomatycznych guzów; rzadziej (5,2%) w formie mnogiej, a około 1,5% występuje obustronnie [2, 19]. Są równie częste w obu nerkach, lokalizując się zwykle w obrębie kory nerki lub podtorebkowo, a w około 25% przypadków w obrębie torebki nerki i tkanki tłuszczowej okołonerkowej [2, 20]. U pacjentów z TSC AML zlokalizowane w obrębie nerek często występują w postaci mnogiej — w jednej z analiz u 76% pacjentów obecnych było jednocześnie ponad 20 zmian [8]. U takich chorych istotnie częściej wykazują one tendencję do wzrostu i w większym odsetku dają powikłania w postaci krwawień do guza, krwiomoczu czy bólu [21]. Naczyniakomięśniakotłuszczaki, podobnie jak inne guzy pochodzenia nerkowego, mogą penetrować do żył nerkowych i żyły głównej dolnej — opisano nawet przypadek AML sięgającego do prawego przedsionka serca [22]. Fragmenty guza AML mogą zatem stanowić materiał zatorowy [23]. Sporadyczne pozanerkowe AML najczęściej lokalizują się w wątrobie [24]. Naczyniakomięśniakotłuszczaki zlokalizowane w wątrobie występują także u ok. 15% chorych z TSC, częściej płci żeńskiej, w postaci kilkumilimetrowych, bezobjawowych guzków [25]. Opisano pojedyncze przypadki sporadycznych AML w takich lokalizacjach, jak: przestrzeń zaotrzewnowa [26], śledziona [27], dwunastnica [28], żołądek [29], pochwa [30, 31], srom [32], jajnik [33], macica [34], powrózek nasienny [35], moszna [36], podniebienie [37], jama nosowa [38], zatoka szczękowa [39], błona śluzowa policzka [40], małżowina uszna [41], ślinianka przyuszna [42], śródpiersie przednie [43, 44], nadnercza [45], skóra [46], piszczel [47] czy żebro [48]. Nabłonkowate podtypy AML, podobnie jak postać klasyczna, zlokalizowane są najczęściej w nerce, z czego wynikają trudności diagnostyczne w odróżnieniu tej jednostki od słabo zróżnicowanego raka nerkowokomórkowego [13]. Przypadki EAML o złośliwym przebiegu zlokalizowane poza nerką opisano także w wątrobie [49] i przestrzeni zaotrzewnowej [50]. W literaturze znajduje się też opis przypadku EAML rozwijającego się wewnątrz klasycznego AML [51].

Diagnostyka

Naczyniakomięśniakotłuszczak występuje najczęściej w formie małego (3–38 mm), bezobjawowego guza nerki o bogatej zawartości tkanki tłuszczowej, wykrywanego w czasie badań obrazowych wykonywanych z innych wskazań [2]. Naczyniakomięśniakotłuszczaki są równie częste w obu nerkach, lokalizując się zwykle w obrę-

bie kory nerki lub podtorebkowo [2]. W przypadkach objawowych najczęściej odnotowuje się: ból (6,1%), nadciśnienie tętnicze (5,7%), krwawienie (5,0%) i niewydolność nerek (3,9%) [9, 20]. Badaniem z wyboru w diagnostyce AML jest TK [52]. Naczyniakomięśniakotłuszczak wykryty w czasie TK jamy brzusznej widoczny jest jako dobrze odgraniczony guz zlokalizowany w warstwie mięszonej nerki, najczęściej z niską wartością sygnału — poniżej –30 jednostek Hounsfielda (HU, *Hounsfield units*), wynikającą z dużej zawartości tkanki tłuszczowej [53]. W zależności od zawartości tkanki tłuszczowej AML dzieli się na trzy główne podgrupy różniące się wartościami w skali Hounsfielda: bogatotłuszczowe AML (≤ -10 HU), niskotłuszczowe AML (> -10 HU; współczynnik guz–śledziona $< 0,71$; indeks intensywności sygnału $> 16,5\%$), oraz AML bez zawartości tłuszczu (> -10 HU; współczynnik guz–śledziona $> 0,71$; indeks intensywności sygnału $< 16,5\%$) [54]. Postać niskotłuszczowa może stwarzać trudności diagnostyczne, ponieważ niska zawartość tkanki tłuszczowej czyni ją trudną do odróżnienia od raka nerkowokomórkowego [55]. W jednej z analiz u 4,8% pacjentów, którzy przebyli częściową nefrektomię z powodu guza nerki o średnicy ≤ 4 cm, z podejrzeniem raka nerkowokomórkowego postawiono ostatecznie diagnozę niskotłuszczowego AML [56]. Również nabłonkowate podtypy AML zlokalizowane w wątrobie, stanowiące ok. 4% wątrobowych AML [57], stwarzają trudności diagnostyczne w zakresie odróżnienia od raka wątrobowokomórkowego, ponieważ podczas obrazowania z wykorzystaniem kontrastu obie jednostki wzmacniają się w fazie tętnicznej [57, 58]. Obecnie opracowywane są liczne modele mające służyć rozróżnieniu tych odmiennych jednostek, np. skala BEARS (*BE*nign *Angiomyolipoma Renal Susceptibility*), w której płeć żeńska, wiek < 56 lat i średnica guza < 2 cm przemawiają za niskotłuszczowym AML [56], oraz modele informatyczne [59, 60]. U chorych z niewydolnością nerek w diagnostyce AML zastosowanie znajduje niewymagający zastosowania kontrastu rezonans magnetyczny, w którym charakterystyczne są ogniska hiperintensywne w obrazach T1-zależnych bez supresji tkanki tłuszczowej oraz ogniska hipointensywne w obrazach z supresją tkanki tłuszczowej [61]. Mimo kilku opracowań wskazujących na potencjalną użyteczność analizy przesunięcia chemicznego (*chemical shift*) w badaniu rezonansu magnetycznego w odróżnieniu AML od raka nerkowokomórkowego nie potwierdzono tego w metaanalizie uwzględniającej 11 prac dotyczących tego problemu [62].

U chorych z TSC, w związku z częstym występowaniem niskotłuszczowego *angiomyolipoma*, brak tłuszczu w masie guza nie jest uznawany za czynnik wystarczający do wykonania biopsji, którą powinno się rozważyć w przypadku obecności kalcyfikacji, martwicy centralnej, szybkiego wzrostu lub obecności pojedynczej zmiany o niskiej zawartości tkanki tłuszczowej [63]. Mnogie AML nerek stanowią ważny element obrazu klinicznego

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne stwardnienia guzowatego (na podstawie [64])

Objawy duże	Objawy małe
<i>Angiofibroma</i> twarzy lub płaskie włókniaki czoła	Mnogie ubytki szkliwa
Atraumatyczne włókniaki paznokci	Polipy odbytu
> 3 znamion bezbarwnych	Torbiele kości
Ogniska skóry szagrynowej	Ogniska migracji istoty białej mózgu
Mnogie <i>hamartoma</i> siatkówki	Włókniaki dziąseł
Guzki korowe mózgu	<i>Hamartoma</i> o lokalizacji pozanerkowej
Guzki okołokomorowe, podwysięciokowe mózgu	Zmiany w siatkówce oka
Gwiaździatek olbrzymiokomórkowy	Zmiany skórne typu <i>confetti</i>
<i>Rhabdomyoma</i> serca	Mnogie torbiele nerek
Naczyniakowatość limfatyczna płuc	
Naczyniakomięśniakotłuszczak nerek	

Rozpoznanie pewne: występowanie 2 objawów dużych lub 1 dużego i 2 małych

Rozpoznanie prawdopodobne: występowanie 1 dużego i 1 małego objawu

Rozpoznanie możliwe: występowanie 1 objawu dużego lub ≥ 2 małych

chorych z TSC (kryteria diagnostyczne TSC przedstawiono w tabeli 2). Mimo częstej obecności mnogich AML w ponad 80% przypadków pacjenci tacy pozostają bezobjawowi [9]. Jednak w związku ze zwiększonym ryzykiem progresji i rozwoju niewydolności nerek niezbędne jest ich długoterminowe monitorowanie. U chorych bezobjawowych z przynajmniej 1 AML > 4 cm zaleca się pomiar stężenia kreatyniny i wykonywanie TK/MRI co 2 lata [63]. Ocenia się, że u chorych bezobjawowych bez anomalii nerkowych z AML < 4 cm monitorowanie (TK/MRI) i ocena funkcji nerek mogą być stopniowo ograniczane, jeśli wyniki są stabilne [63]. Wystąpienie objawów wskazujących na powikłania nerkowe (ból, uczucie ciężkości w jamie brzusznej, krwiomocz, wstrząs) wymaga natychmiastowej diagnostyki TK/MRI [63].

Patomorfologia

Klasyczny AML jest mezenchymalnym nowotworem o nienaciekającym typie wzrostu [1]. Składa się on w różnych proporcjach z trzech komponentów: dysmorficznych, krętych naczyń krwionośnych, wydłużonych komórek przypominających mioocyty gładkie i rozszerzonych epitelioidalnych komórek okołonaczyniowych obfitych w lipidy, o morfologii tkanki tłuszczowej [65]. W zależności od zawartości komórek bogatych w lipidy wyróżnia się postać AML ubogą w tkankę tłuszczową, w której komórki te stanowią mniej niż 25% pola widzenia, dominuje natomiast komponenta mięśniówki gładkiej [66]. Naczyniakomięśniakotłuszczaki zlokalizowane w wątrobie charakteryzują się większą od klasycznego AML zawartością komponenty przypominającej mięśniówkę gładką [24], częściej obserwuje się też w ich obrębie martwicę oraz naciekający typ wzrostu [49].

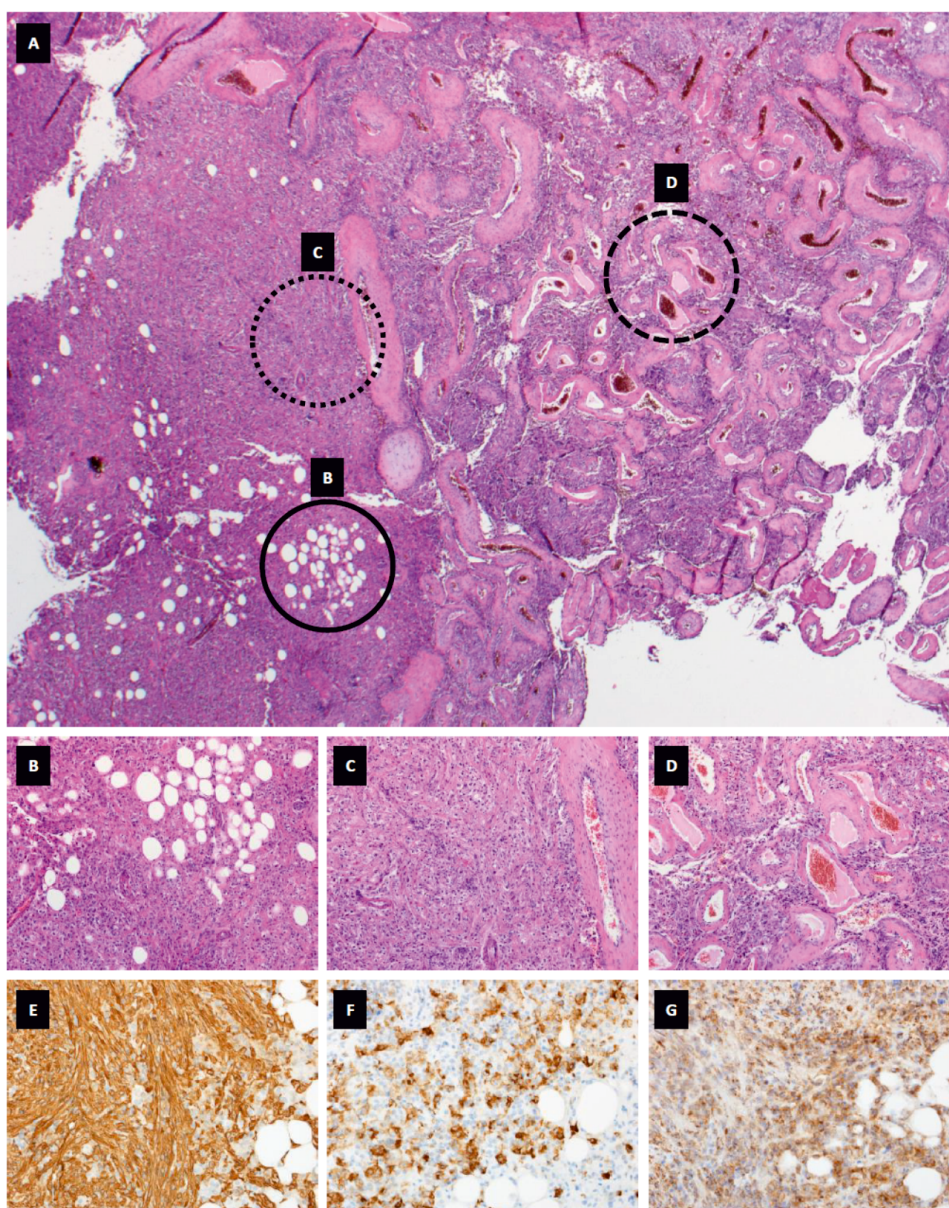
Postać nabłonkowata AML (EAML) charakteryzuje się obecnością warstw nabłonkowych komórek o różnego stopnia atypii jądrowej [67]. Ogromne komórki nabłonkowe, ułożone w grupach, mogą osiągać średnicę nawet 1 mm, a są to komórki z licznymi hiperchromatycznymi jądrami o wyraźnych jąderkach [13]. Komórkom nabłonkowym często towarzyszy obecność martwicy, a indeks mitotyczny tych guzów jest zazwyczaj niski — 1–3 figur podziału na 10 dużych pól widzenia [13]. Bardzo rzadko (około 20 znanych przypadków) obserwuje się AML z obecnością mnogich cyst (*AMLEC, angiomyolipoma with epithelial cysts*), które wykazują łagodny przebieg kliniczny [68], ale radiologicznie mogą zostać pomyłone z rakiem nerkowokomórkowym o morfologii torbielowatej [69]. W pojedynczych przypadkach obserwuje się masywny naciek AML przez komórki układu odpornościowego, wyróżniając podtyp zapalny AML (*inflammatory angiomyolipoma*) [70]. Wyjątkowo opisywane są przypadki występowania w obrębie AML innych nowotworów: naczyniakomięśniaka (*angiosarcoma*) [71] oraz raka nerkowokomórkowego (RCC, *renal cell carcinoma*) u chorego z TSC [72].

W badaniu immunohistochemicznym klasyczny podtyp AML wykazuje silną ekspresję markerów melanocytarnych: HMB-45 i Melan A we wszystkich trzech komponentach guza: naczyniach krwionośnych, tkance tłuszczowej i mięśniowej gładkiej, przy czym przynajmniej jeden spośród wymienionych markerów jest obecny w każdym przypadku [73]. Ponadto, obserwuje się częstą ekspresję NK1-C3 (ok. 2/3 przypadków), tyrozynazy (w ok. połowie przypadków) i KIT (CD117) (od połowy do wszystkich przypadków, w zależności od opracowania) [73, 74]. W przypadku EAML komórki nabłonkowe typowo wykazują koekspresję markerów melanocytarnych: HMB-45 i Melan A oraz mięśniowych: SMA i kalponiny [6]. Inny marker melanocytarny: S-100,

charakterystyczny dla komórek czerniaka, najczęściej nie ulega ekspresji w komórkach nabłonkowych, jednak w około 1/3 przypadków obserwuje się reakcję cytoplazmatyczną [6]. Ponadto, obserwuje się rozlaną ekspresję: katepsyny K, D2-40 (podoplaniny), receptorów progesteronowych i estrogenowych oraz wimentyny [13]. Zaobserwowano także silną ekspresję markera CD68 (m.in. również marker makrofagów), który w związku z brakiem jego ekspresji w RCC może być użyteczny w różnicowaniu tych dwóch jednostek [75]. Cytoplazmatyczna ekspresja E-kadheryny obecna jest zarówno

w klasycznym, jak i w nabłonkowym AML — w tym drugim zlokalizowana błonowo, jak też cytoplazmatycznie [76]. Opisano, że silniejsza rozproszona ekspresja p53 i słabsza błonowa ekspresja E-kadheryny charakteryzuje przypadki złośliwego EAML, w porównaniu z innymi EAML o łagodnym przebiegu [77].

Klasyczny AML o typowej budowie składającej się z tkanki mięśniowej, tłuszczowej i naczyń krwionośnych jest łatwo różnicowalny z innymi jednostkami (ryc. 1, 3), jednak jego podtyp nabłonkowy może stwarzać trudności diagnostyczne (ryc. 2).



Rycina 3. Naczyniakomięśniakotłuszczak nerki. **A.** Zgodnie z nazwą guz zawiera utkanie obejmujące naczynia, mięśnie gładkie i komórki tłuszczowe [HE, 20×]; **B.** Widoczne utkanie dojrzałej tkanki tłuszczowej bez cech atypii [HE, 200×]; **C.** Fragmenty lite guza z utkaniem mięśniówki gładkiej [HE, 200×]; **D.** Kręte, grubościennie i częściowo szklawiejące naczynia krwionośne [HE, 200×]; **E. F. G.** Panel charakterystycznych barwień immunohistochemicznych dla naczyniakomięśniakotłuszczaka: w kolejności: SMA, HMB-45 i katepsyna K [HE, 200×]

Tabela 3. Diagnostyka różnicowa EAML (na podstawie [78–80])

Jednostka	Cechy mikroskopowe	Markery immunohistochemiczne						
		HMB-45	Melan-A	S-100	CD-117	Keratyny	SMA	Inne
EAML	Obszary o morfologii klasycznego AML, bogatokomórkowy guz z komórkami o typie histiocytów; znaczna atypia komórkowa; nieliczne figury podziału. Jądra komórkowe duże, z wyraźnym jądrem	+	+	±	+	±	±	CD68
ACC	Komórki od dobrze zróżnicowanych do anaplastycznych z hiperchromatycznymi, atypowymi jądrami; znaczna aktywność mitotyczna z atypowymi figurami podziału	-	+	±	±	±	-	Inhibina A, kalretynina, synaptofizyna, SF1, bcl2, p53
RO	Okrągłe lub wielokątne komórki z obfitą, kwasochłonną, ziarnistą cytoplazmą. Centralnie położone jądra o równomiernie rozłożonej chromatynie	-	-	+	+	+	-	CK8/18, CK14
GIST	Komórki nabłonkowe i wrzecionowate z jasną, kwasochłonną cytoplazmą bez ziarnistości	-	-	±	+	±	±	DOG1
HCC	Beleczkowe ułożenie komórek z obfitą, kwasochłonną, ziarnistą cytoplazmą, obecność naczyń zatokowych	-	-	-	±	+	-	HepPar1, CEA, AFP
RCC	Heterogenna populacja komórek o zróżnicowanym poziomie atypii, obecność małych wakuoli cytoplazmatycznych; złogi hemosyderyny	-	-	±	+	+	-	PAX8, PAX2, CD10, CAIX, RCC, CD63; TF-EB w RCC t(6;11); TFE3 w RCC (X;1p11)/TFE3
M	Wielokształtne komórki Brak wyraźnych jąder	+	+	+	+	±	±	SOX10, BRAF

ACC (*adrenocortical carcinoma*) — rak kory nadnerczy; HCC (*hepatocellular carcinoma*) — rak wątrobowokomórkowy; GIST (*gastrointestinal stromal tumor*) — nowotwór podścieliskowy układu pokarmowego; M — melanoma, czerniak; RCC (*renal-cell carcinoma*) — rak nerkowokomórkowy; RO (*renal oncocyto-*
ma) — onkocytoza nerki

Diagnostyka różnicowa EAML obejmuje nisko zróżnicowane guzy o częściej lokalizacji w obrębie nerek bądź wątroby, takie jak: przerzuty czerniaka złośliwego, nowotwory podścieliskowe układu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumours*), RCC, rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*), rak kory nadnerczy (ACC, *adrenocortical carcinoma*) i onkocytoza nerki [78]. Cechy mikroskopowe i immunohistochemiczne odróżniające te jednostki zostały podsumowane w tabeli 3.

Genetyka

Naczyniakomięśniakotłuszczaki występują typowo u chorych z TSC, zespołem genetycznym związanym z germinacyjnymi mutacjami inaktywującymi w obrębie genów: *TSC2* w *locus* 16p13.3 lub — rzadziej — *TSC1* w *locus* 9q34 [81]. Geny te kodują odpowiednio: tuberynę

i hamartynę — białka tworzące kompleks o aktywności GTPazy, działając hamująco na kompleks sygnalizacyjny mTORC1 [82]. Brak aktywności supresorowej związany z ich mutacją prowadzi do nadmiernej aktywacji szlaku mTOR, pobudzając proliferację, a w efekcie nowotworzenie. W badaniu TOSCA wskazano na różnicę częstości występowania AML w zależności genu, który uległ mutacji; AML występują u 33,3% pacjentów z mutacją *TSC1* i u 59,2% z mutacją *TSC2* [9]. Korelacja pomiędzy mutacją konkretnego genu a przebiegiem klinicznym AML pozostaje niejasna [83]. Somatyczne delecje w *locus* *TSC2* obserwuje się także w sporadycznych przypadkach naczyniakowłóknia kotłuszczaków [84] i prowadzą one, podobnie jak w TSC, do zwiększonej aktywności kompleksu mTORC1 [85]. Wykazano ponadto, że 0,3% chorych z AML, naczyniakowatością limfatyczną i TSC jest nosicielem polimorfizmu kodonu 72 (R73) genu *TP53* oraz że nosicielstwo tego polimorfizmu wiąże się z większym ryzykiem rozwoju AML [86]. Opisano po-

nadto przypadek ogólnie zdrowej kobiety z obustronnymi klasycznymi AML i mnogimi mięsniakami macicy, ze zrównoważoną translokacją 46,XX,t(11;12)(p15.4;q15), której skutkiem było oddzielenie promotora i miejsca rozpoczęcia transkrypcji od pozostałej części genu *NUP98*, który nie był wcześniej powiązany z rodziną PEComa, jego fuzje są natomiast często obecne w nowotworach hematologicznych [87]. W przypadku EAML odnotowywane są także inne zaburzenia genetyczne, np. u 2 pacjentów z zaawansowanymi EAML opisano w guzach przerzutowych silną ekspresję *MDM2*, ligazy ubikwityny uczestniczącej w degradacji białka supresorowego p53, i jej brak w guzach pierwotnych [88, 89]. Dalsza analiza metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) wykazała amplifikację genu *MDM2* w części komórek pochodzących z guzów przerzutowych, wskazując na potencjalną rolę *MDM2* w nabywaniu złośliwego fenotypu przez komórki EAML. Odnotowano także przypadek złośliwego EAML z amplifikacją genu *TFE3*, kodującego czynnik transkrypcyjny regulowany m.in. poprzez kinazę mTOR, którego fuzje i amplifikacje obserwuje się często w złośliwych PEComa [62].

Klasyczny AML — leczenie i rokowanie

Znaczna większość sporadycznych AML wykazuje łagodny charakter i jest wykrywana przypadkowo w czasie badań obrazowych wykonywanych z innych wskazań, przy czym pozostają one bezobjawowe i nie wykazują wzrostu [2], stąd postępowanie z wyboru jest zachowawcze [90]. Jednak ze względu na możliwość osiągnięcia znacznych rozmiarów i bogatego ukrwienia, guzy te mogą prowadzić do wielu powikłań, spośród których najczęstsze jest krwawienie. Nerkowe AML są najczęstszą przyczyną niezwiązanego z urazem krwawienia do przestrzeni zaotrzewnowej [11]. Uznaje się, że do tego powikłania predysponuje przede wszystkim duży rozmiar guza (średnica > 3,5–4 cm), co istotnie zwiększa potrzebę zabiegów inwazyjnych [91]. W aktualnym, dużym przeglądzie systematycznym zależność między rozmiarem guza a prawdopodobieństwem wystąpienia krwawienia została jednak określona jako niejasna [92]. Do innych czynników ryzyka krwawienia należą: obecność tętniaka w obrębie guza, ciąża, leczenie przeciwkrzepliwe lub uraz, nawet o niewielkim nasileniu [93]. W sporadycznych przypadkach wykazano, że niezależnymi predyktorami wzrostu guza są grupa krwi 0 ($p = 0,038$) oraz wskaźnik De Ritisa [współczynnik oceniający stosunek aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT, *aspartate aminotransferase*) do aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT, *alanine aminotransferase*)] $\geq 1,24$ ($p = 0,047$) [94]. U pacjentów z TSC obecność licznych AML zajmujących większość miazszu obu nerek prowadzi do stopniowego narastania

niewydolności nerek, aż do ich krańcowej niewydolności u nawet 7% chorych [95]. Progresję AML w czasie kolejnych wizyt kontrolnych stwierdza się u około 20% chorych z TSC, a prawie połowa pacjentów w wieku ponad 40 lat wymaga interwencji medycznej z tego powodu [9]. Wiąże się to z potrzebą częstych hospitalizacji, co w efekcie obniża ocenę jakości życia tych chorych [96].

Leczenie zabiegowe AML

Najbardziej odpowiednią metodą postępowania w sporadycznym AML jest aktywny nadzór (AS, *active surveillance*) [97]. Sporadyczne bezobjawowe guzy o średnicy poniżej 4 cm wymagają kontroli USG co 12 miesięcy (przez kolejne 2–5 lat), które w razie braku progresji guza mogą zostać ograniczone, natomiast guzy o średnicy poniżej 2 cm oceniane są w literaturze jako niewymagające badań kontrolnych, z powodu nikłego ryzyka powikłań [98]. Bezobjawowe sporadyczne AML o średnicy powyżej 4 cm wymagają częstszych kontroli USG — co 6 miesięcy, w związku ze zwiększonym ryzykiem krwawienia i wzrostu guza [99]. Progresję bądź spontaniczny krwotok do przestrzeni zaotrzewnowej obserwuje się w jednak tylko w niewielkim odsetku przypadków, odpowiednio: 11% i 2% [92]. W podjęciu decyzji terapeutycznej decydujące znaczenie mają wielkość guza, obecność objawów (np. ból w rzucie guza, hematuria) oraz podejrzenie procesu złośliwego, które korelują z ryzykiem wystąpienia krwawienia do przestrzeni zaotrzewnowej [92]. Profilaktyczne leczenie należy zastosować również u kobiet planujących ciążę, u których występuje AML o średnicy > 4 cm [93]. Jednocześnie, duży rozmiar guza, tradycyjnie przyjmowany jako średnica > 4 cm, bez innych czynników ryzyka krwawienia nie powinien stanowić o podejmowaniu działań profilaktycznych w postaci embolizacji czy resekcji [92], ponieważ wykazano, że jedynie ok. 1/3 chorych z guzami o średnicy > 4 cm będzie wymagała aktywnej terapii [99]. W sytuacji wystąpienia spontanicznego krwawienia do przestrzeni zaotrzewnowej lub hematurii, obecności dużego guza bądź objawów klinicznych (najczęściej bólu w rzucie guza) czy radiologicznych cech złośliwości zastosowanie znajdują różne podejścia terapeutyczne: embolizacja, techniki ablacyjne, chirurgia oszczędzająca miazsz nerki (NSS, *nephron-sparing surgery*), a w wybranych przypadkach konieczna jest nefrektomia radykalna [90, 92]. W przypadku konieczności przerwania aktywnego nadzoru leczeniem z wyboru jest selektywna embolizacja tętnic (SAE, *selective arterial embolization*) [97] jako zabieg minimalnie inwazyjny, związany z optymalnym zachowaniem funkcji zajętej nerki [100]. Ponadto, embolizacja w porównaniu z resekcją wiąże się z rzadszym występowaniem powikłań oraz redukcją objętości guza w większości przypadków, chociaż u ok. 40–50% chorych wymagane może być powtórne

wykonanie zabiegu z powodu rekanalizacji lub rozwoju nowych naczyń krwionośnych [100, 101]. Po wykonaniu embolizacji rzadko obserwuje się dalszy wzrost AML, związany z rozrostem komponenty nienaczyniowej guza — przypadki te wymagają ponownego potwierdzenia diagnozy AML [100]. Postępowanie chirurgiczne należy zastosować tylko w przypadkach, gdy embolizacja nie jest osiągalna lub jest technicznie/anatomicznie niemożliwa, i powinno ono być tak oszczędzające, jak to możliwe [97]. Zastosowanie technik chirurgicznych wiąże się z częstszym występowaniem powikłań, ale także z mniejszym ryzykiem nawrotu miejscowego [100]. Częściową nefrektomię uznaje się ponadto za rozwiązanie preferowane w przypadku AML o znacznych rozmiarach (średnica > 8 cm), w związku z ich bogatym unaczynieniem, sprawiającym, że embolizacja dużych zmian staje się skomplikowana i mniej skuteczna [101], oraz u kobiet w zaawansowanej ciąży [93].

Naczyniakomięśniakotłuszczaki związane z TSC wymagają innego postępowania, w związku z częstszą tendencją wzrostową guzów i spontanicznymi krwotokami do przestrzeni zaotrzewnowej oraz potencjalnym rozwojem niewydolności nerek. U dorosłych bezobjawowych chorych z dużymi AML (> 4 cm) zaleca się badanie stężenia kreatyniny oraz kontrolne TK/MRI co 1–2 lata, natomiast pacjenci bezobjawowi z guzami mniejszymi mogą być kontrolowani rzadziej, jeżeli ich wyniki są stabilne [63, 102, 103]. Wystąpienie objawów wskazujących na powikłania nerkowe (ból, uczucie ciężkości w jamie brzusznej, krwiomocz, wstrząs) wymaga natychmiastowej diagnostyki obrazowej [63]. Postępowanie prewencyjne u chorych z TSC jest rekomendowane w bezobjawowych AML z czynnikami ryzyka krwawienia: wielkość > 8 cm, dominująca komponenta naczyniowa, obecność mikrotętniaków, może zaś zostać rozważone u chorych z AML > 4 cm, gdy obecne są inne czynniki ryzyka, np. ryzyko urazu okolicy lędźwiowej, planowana ciąża czy przyjmowanie leków przeciwniekrzepiających [63]. W przypadku AML

związanych z TSC coraz częściej w ramach profilaktyki krwawienia zaleca się w pierwszej linii, zamiast embolizacji, zastosowanie inhibitorów kinazy ssaczego celu rapamycyny (mTOR, *mammalian target of rapamycin*) [104].

Leczenie systemowe AML

W związku z obserwowaną w obrębie AML zwiększoną aktywnością kompleksu mTORC1, w przypadkach związanych zarówno z TSC, jak i z naczyniakowatością limfatyczną, przeprowadzono kilkanaście badań klinicznych dotyczących zastosowania u tych chorych inhibitorów mTOR, uzyskując pozytywne wyniki. Doprowadziło to do zatwierdzenia przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w 2011 roku i amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 2012 roku ewerolimusu do leczenia nerkowych AML u dorosłych chorych ze stwardnieniem guzowatym, którzy nie wymagają pilnego leczenia operacyjnego, lecz istnieje u nich ryzyko powikłań oceniane na podstawie wielkości guza, obecności guzów mnogich lub obustronnych oraz tętniaków w ich obrębie. Zasady stosowania ewerolimusu u dorosłych chorych z AML w przebiegu TSC podsumowano w tabeli 4. W przypadku braku możliwości zastosowania leku zarejestrowanego lub konieczności zastosowania leczenia u pacjentów pediatrycznych można rozważyć wykorzystanie sirolimusu [63], w związku z doniesieniami literaturowymi wskazującymi na jego skuteczność [105, 106].

Jednym z pierwszych badań klinicznych dotyczących zastosowania ewerolimusu u chorych z TSC było randomizowane badanie kliniczne III fazy EXIST-1 (*EXAMining everolimus In a Study of Tuberous sclerosis complex 1*), w którym wzięło udział 117 chorych z TSC i jednoczesną obecnością gwiaździaka podwysciółkowego olbrzymiokomórkowego (SEGA, *subependymal giant cell astrocytoma*) [107]. Zmniejszenie objętości AML

Tabela 4. Zasady farmakoterapii ewerolimusem w AML u dorosłych chorych ze stwardnieniem guzowatym [na podstawie [63]]

	Dawka standardowa	1 × 10 mg/d.
W niewydolności wątroby	A wg skali Childa i Pugh'a	1 × 7,5 mg/d.
	B wg skali Childa i Pugh'a	1 × 5 mg/d.
	C wg skali Childa i Pugh'a	Maks. 1 × 2,5 mg/d.

- Ewerolimus jest substratem dla izoenzymu CYP3A4 i glikoproteiny P. Inhibitory CYP3A4 i glikoproteiny P mogą zwiększać jego stężenie we krwi, a induktory — zmniejszać
- Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przy akceptowalnych działaniach niepożądanych
- Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne, lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności
- Należy unikać stosowania żywych szczepionek
- W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) występuje zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego

wystąpiło u 53,3% pacjentów leczonych ewerolimusem, w porównaniu z 0% odpowiedzi w grupie placebo. Do największego z przeprowadzonych badań — randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego III fazy EXIST-2 (*EX*amining everolimus *I*n a *S*tudy of *T*uberous sclerosis complex 2) — zrekrutowano 118 chorych z AML o średnicy ≥ 3 cm oraz ze stwardnieniem guzowatym lub towarzyszącą limfangioleiomiomatozą [108]. Spośród nich 79 osób przyjmowało ewerolimus w dawce 10 mg na dobę *p.o.* (mediana czasu obserwacji 38 tygodni), a odpowiedź na leczenie (definiowaną jako zmniejszenie masy guza o $\geq 50\%$ względem rozmiaru wyjściowego) zaobserwowano u 42% pacjentów przyjmujących ewerolimus i u żadnego z pacjentów otrzymujących placebo. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,9 miesiąca. Po zakończeniu badania EXIST-2, na podstawie jego obiecujących wyników, kontynuowano obserwację i do ramienia przyjmującego ewerolimus zrekrutowano kolejnych chorych [102]. Zmniejszenie średnicy guza o ponad połowę zaobserwowano u 58% pacjentów, a jakiegokolwiek zmniejszenie średnicy guza — u 95%. Progresję choroby stwierdzono u 16 badanych, spośród których u 13 przyjmowanie leku było zaburzone z powodu działań niepożądanych lub niestosowania się do zaleceń. Retrospektywna analiza danych pochodzących z badań EXIST-1 i EXIST-2 wykazała także długotrwałą stabilizację współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) w trakcie terapii ewerolimusem [109]. U 43,8% pacjentów, którzy po zakończeniu badania EXIST-2 przerwali leczenie, zaobserwowano progresję AML w postaci wzrostu guza lub krwotoku, nie było jednak dowodów na gwałtowny wzrost z odstawienia leku [110]. Odpowiedź na leczenie ewerolimusem w postaci zmniejszenia rozmiarów AML zaobserwowano także w retrospektywnej analizie danych pochodzących z badania EXIST-1 u 33 pacjentów pediatrycznych [111]. U 75,8% [przedział ufności (CI, *confidence interval*): 57,7–88,9%] chorych stwierdzono obiektywną odpowiedź w postaci redukcji objętości guza, która została utrzymana przez niemal 4 lata obserwacji. Ponadto, u 80% z nich zmniejszenie objętości guza wyniosło ponad 50%. Kolejne nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne, obejmujące 18 chorych z TSC, wykazało zmniejszenie objętości AML o połowę po roku przyjmowania ewerolimusu w 66,67% przypadków [112]. Podobnie jak w badaniu EXIST-2, po odstawieniu leku zaobserwowano powolny wzrost rozmiarów guzów do wartości sprzed rozpoczęcia badania (średnia objętość guza po 12 miesiącach od odstawienia leku wynosiła $77,62 \pm 16,66\%$ wartości początkowej). W retrospektywnym badaniu porównującym dane kliniczne 72 chorych z TSC i AML nerki wykazano istotną redukcję wymiarów nerki (85,2% vs. 37,9%; $p = 0,0003$) oraz tendencję do wolniejszego spadku wartości eGFR

(44,4% vs. 66,7% wartości początkowej, $p = 0,0840$) u 33 pacjentów przyjmujących ewerolimus względem pacjentów poddanych jedynie obserwacji [113]. W celu lepszej kontroli działań niepożądanych wynikających z konieczności długotrwałego przyjmowania leku przeprowadzono badanie oceniające zastosowanie ewerolimusu w sposób nieciągły, w którym chorzy z TSC przerywali przyjmowanie leku w razie utrzymującej się częściowej odpowiedzi, a wracali do leczenia, gdy rozmiar guza osiągnął 70% objętości początkowej [114]. Średnia redukcja objętości guza w odpowiedzi na ponownie zastosowane leczenie wyniosła 61% i nie różniła się istotnie od odpowiedzi pierwotnej. Istnieją także doniesienia o długotrwałych, 4-letnich odpowiedziach na ewerolimus w dawce niższej (2,5–5 mg/d. *p.o.*) niż powszechnie stosowana [115]. Skuteczność zastosowania ewerolimusu zaobserwowano również w przypadkach guzów bardzo masywnych (o największym wymiarze > 20 cm w 2 przypadkach i > 12 cm w trzecim), związanych z TSC [116]. Ewerolimus okazał się ponadto skuteczny jako leczenie drugiej linii w przypadkach progresji AML po embolizacji naczyń tętniczych [117]. Redukcję objętości guza o ponad 50% osiągnięto w 57% z 14 badanych przypadków, a średnie zmniejszenie objętości wyniosło 53%. Zaobserwowano, że tempo redukcji rozmiarów guza w odpowiedzi na ewerolimus zależy od jego składu tkankowego — guzy z bogatym unaczynieniem i rozwiniętą mięśniówką gładką zmniejszają się ponad dwukrotnie szybciej od guzów zbudowanych głównie z tkanki tłuszczowej [118]. Efekt ten odzwierciedla się w zmianie składu AML podczas terapii ewerolimusem: następuje zanik bogatego unaczynienia i dochodzi do względnego zwiększenia zawartości tkanki tłuszczowej, co powoduje obniżenie wartości stosunku kontrastu do szumu (CNR, *contrast to noise ratio*) obrazu guza w MRI [119]. Przeprowadzono także kilka nierandomizowanych, otwartych badań klinicznych dotyczących zastosowania sirolimusu u chorych z AML nerki i TSC lub naczyniakowatością limfatyczną. W przeglądzie systematycznym uwzględniającym 4 spośród tych badań [120–123] wykazano, że odpowiedź na leczenie według RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) wystąpiła u 45,7% pacjentów w ciągu 1. roku terapii i u 43,5% w 2. roku [105]. W grupie chorych, którzy w 2. roku obserwacji nie przyjmowali już leku, stwierdzono utrzymanie obiektywnej odpowiedzi jedynie u 5% spośród nich. Nadmierną aktywację kompleksu mTORC1, związaną między innymi z somatycznymi mutacjami inaktywującymi genu *TSC2*, wykazano również w sporadycznych AML, a pojedyncze doniesienia wskazują na podobne korzyści z zastosowania inhibitorów mTOR u tych pacjentów [85]. Nie przeprowadzono jednak badań klinicznych dotyczących leczenia systemowego sporadycznych przypadków AML.

Leczenie i rokowanie w przypadku EAML

Nabłonkowaty podtyp AML (EAML) wiąże się z niepewnym rokowaniem i możliwością złośliwego przebiegu klinicznego. W rzadkich przypadkach EAML wykazują tendencję do wznów miejscowych lub przerzutów odległych, nawet po 12 latach od resekcji guza pierwotnego [124] (ryc. 2). W badaniu porównującym przebieg kliniczny klasycznego AML i EAML w grupie 27 chorych z EAML u 5 spośród nich wystąpiły przerzuty odległe, a 3 zmarło w czasie obserwacji. Jednocześnie, w grupie 204 chorych z klasycznym AML u żadnego nie wystąpiły przerzuty odległe czy zgon z powodu choroby [7]. W innym badaniu niekorzystny przebieg choroby (definiowany jako zgon z powodu choroby, przerzuty odległe lub do lokalnych węzłów chłonnych, nacieki żyły nerkowej lub wznowa miejscowa) zaobserwowano u 40% pacjentów z EAML [13]. Jednak dokładny odsetek EAML o złośliwym przebiegu pozostaje trudny do oszacowania z powodu małej liczebności grup pacjentów w dostępnych badaniach oraz prac wskazujących na znacznie mniejszą skalę problemu, np. brak nawrotu miejscowego bądź przerzutów odległych we wszystkich spośród 15 analizowanych przypadków EAML [6] bądź wystąpienie przerzutów odległych jedynie u 1 spośród 20 chorych z EAML [16]. W przeglądzie systematycznym dotyczącym przebiegu klinicznego EAML wątroby nawroty miejscowe po resekcji stwierdzono w 2,4% przypadków (6/247), a zgon z powodu choroby — w 0,8% przypadków (2/247) [125]. Do czynników zwiększających prawdopodobieństwo stwierdzenia AML o morfologii nabłonkowej zalicza się młodszy wiek pacjenta [6, 7], płeć męską [iloraz szans (OR, *odds ratio*) = 3,33] [7] oraz średnicę guza > 4 cm (OR = 3,8) [7]. Diagnoza EAML została powiązana z istotnie krótszym 3-letnim przeżyciem całkowitym (OS, *overall survival*) i 3-letnim przeżyciem bez nawrotu choroby (DFS, *disease free survival*) — odpowiednio 50% i 0%, w odniesieniu do klasycznego AML — odpowiednio 100% i 100% [10]. W tym samym badaniu negatywnymi czynnikami rokowniczymi dla OS były: podtyp EAML, mała zawartość tkanki tłuszczowej w guzie i poszerzenie żyły nerkowej; a dla DFS: podtyp EAML, mała zawartość tkanki tłuszczowej w guzie i poszerzenie żyły nerkowej oraz niedoszczętna resekcja guza. Selekcja pacjentów zagrożonych złośliwym przebiegiem EAML jest niezbędna do zastosowania odpowiednio radykalnego leczenia chirurgicznego i rozważenia terapii systemowej. Wiedza dotycząca przewidywania potencjalnego niekorzystnego przebiegu choroby pozostaje jednak ograniczona. W badaniu uwzględniającym 40 przypadków EAML z cechami atypii jądrowej oceniono, że spełnienie 3 spośród 4 kryteriów (70% lub więcej atypowych komórek nabłonkowych, 2 lub więcej figur podziału w 10 dużych

polach widzenia (HPF, *high-power fields*), atypowe figury podziału, obecność martwicy) istotnie zwiększa ryzyko złośliwego przebiegu [12]. Inne badanie, w którym dokonano przeglądu literatury (17 przypadków EAML) oraz uwzględniono 2 przypadki własne, wykazało, że na istotnie zwiększone ryzyko złośliwego charakteru guza wskazuje stwierdzenie co najmniej 5 z następujących cech: średnica ≥ 5 cm, obecność przerzutów, nacieki żyły nerkowej, obecność martwicy, co najmniej 50% atypowych komórek nabłonkowych, atypia komórkowa, mitozy atypowe, inwazja naczyń [126]. W analizie 53 przypadków EAML, wśród których u 3 chorych wystąpiły przerzuty odległe, guzy z progresją różniły się od tych o łagodnym przebiegu pod względem rozmiaru — odpowiednio 10 vs. 3,3 cm ($p < 0,001$), zawartości komórek nabłonkowych — 83,3 vs. 40,9% ($p = 0,001$) i komórek z atypią — 76,7 vs. 24,8% ($p < 0,001$) [17]. Korelacja pomiędzy rozmiarem guza i liczbą figur podziału a zdolnością EAML do tworzenia przerzutów nie została jednak potwierdzona w innym badaniu, uwzględniającym 23 przypadki, w którym niekorzystny przebieg choroby wiązał się jedynie z atypią jądrową i obecnością martwicy [67]. Próbę klasyfikacji EAML nerki podjęto w badaniu obejmującym 41 chorych, dzieląc guzy na 3 kategorie ryzyka na podstawie 5 cech: towarzyszącego TSC, obecności martwicy, nacieku żyły nerkowej, nacieki guza oraz średnicy guza > 7 cm [14]. Guzy z > 2 cechami uznano za niskiego ryzyka (15% pacjentów uległo progresji), guzy z 2–3 cechami uznano za średniego ryzyka (64% progresji), natomiast guzy wysokiego ryzyka ≥ 4 cechami ulegały progresji we wszystkich przypadkach.

Leczenie EAML

Podstawą leczenia EAML pozostaje radykalna resekcja; doszczętne usunięcie guza, nawet o cechach złośliwości, zapewnia bardzo wysoki odsetek wyleczeń: od 74% [12] do 100% [6]. W przypadku EAML wątroby najczęściej zastosowanie ma operacja otwarta [125], jednak w literaturze znajdują się doniesienia o doszczętnym usunięciu EAML wątroby z wykorzystaniem technik laparoskopowych [57, 127]. Przypadki nieresekcyjnych wznów miejscowych oraz przerzutów odległych wskazują na potrzebę długotrwałej obserwacji chorych z EAML o cechach złośliwości oraz ustalenia standardów leczenia systemowego w przypadkach nieresekcyjnych. Guzy EAML są najczęściej odporne na standardową chemioterapię, poza nielicznymi wyjątkami opisanymi w literaturze, np. kilkumiesięczna stabilizacja choroby w odpowiedzi na 6 cykli dakarbazyny z cisplatyną [128]. Podobnie jak pozostałe guzy z tej grupy, nabłonkowe podtypy AML wykazują zwiększoną aktywność kompleksu mTORC1 oraz mutacje inaktywujące *TSC2* [129]. Do tej pory nie przeprowadzono badań klinicznych

Tabela 5. Dostępne w literaturze przypadki zastosowania inhibitorów mTOR w terapii systemowej EAML

Autor	Płeć	Wiek (lata)	Lokalizacja	Rozmiar [cm]	LAM/ TSC	Mutacja somatyczna	Wznowa miejscowa (WM)/ przerzuty (P)	Leczenie radykalne	Lek	Dawka	Najlepsza odpowiedź	Czas do progresji (mies.)	Czas do obserwacji (mies.)	Efekt
Higa i wsp. [130]	K	26	Wątroba	-	LAM	NB	P: płuca	R	Sirolimus	2 mg/d. p.o.	PD	4	10	DOD
Wolff i wsp. [131]	M	24	Nerka	24	TSC	NB	WM	NR	Sirolimus	6 mg/d. p.o.	PR	NO	12	AWD
	M	72	Nerka	14	-	NB	WM; P: wątroba	NR, M	Temsirolimus	-	PR	NO	11	AWD
Shitara i wsp. [132]	M	52	Nerka	-	TSC	NB	P mnogie: j. brzuszna	NR	Ewerolimus	10 mg/d. p.o.	PR	NO	7	AWD
Kohno i wsp. [133]	K	50	Nerka	-	-	NB	P: płuca, wątroba, międnica	NR, M	Ewerolimus	10 mg/d. p.o.	PR	NO	6	AWD
									Temsirolimus	-	PR	NO	4	DOT
Faria i wsp. [134]	M	58	Nerka	5	-	NB	WM	NR	Ewerolimus	-	PR	NO	4	DOT
Wyluda i wsp. [135]	K	31	Nerka	-	-	NB	P: śródpiersie	NR	Temsirolimus	-	-	12	17	DOD
Hong i wsp. [136]	M	58	Nerka	-	-	non. SMARCB1	WM; P: wątroba, mnogie: j. brzuszna	NR, M + RTH	Temsirolimus	25 mg i.v. w dniu 1. i 8./m	PR	8	8	AWD
									Ewerolimus	7,5 mg p.o. przez 3 tyg./m	PR	NO	2	
Binyamin i wsp. [137]	M	56	Nerka	11	-	NB	WM; P: blizna pooperacyjna, kości	NC	Ewerolimus	-	PD	2	2	AWD
									Pazopanib	-	SD	6	-	
Anwar i wsp. [138]	K	27	Nadnercze	9	-	NB	-	-	Ewerolimus	2,5 mg/d.	PR	NO	1	AWD
Espinosa i wsp. [129]	M	34	Nerka	12	-	dup. TSC2	P: wątroba, kręgi lędźwiowe	NR, M	Sirolimus	6 mg/d. p.o.	CR	NO	36	NOD

→

Tabela 5 cd. Dostępne w literaturze przypadki zastosowania inhibitorów mTOR w terapii systemowej EAML

Author	Płeć	Wiek (lata)	Lokalizacja	Rozmiar [cm]	LAM/ /TSC	Mutacja somatyczna	Wznowa miejscowa (WM)/ /przerzuty (P)	Leczenie radykalne	Lek	Dawka	Najlepsza odpowiedź	Czas do progresji (mies.)	Czas do obserwacji (mies.)	Efekt
Hulova i wsp. [139]	K	28	Nerka	15	-	NB	WM; P: wątroba, sieć większa	NR, M	Sunitynib	50 mg/d, p.o. (1 m + 2 tyg. przerwy)	PD	6	6	DOD
Lattanzi i wsp. [140]	M	38	Nerka	6	-	non. TP53 i APC, zmiany ramki odczytu ATRX, del. TSC2	WM; P mnogie: j. brzuszna	R	Ewerolimus Niwolumab	- 3 mg/kg i.v. co 2 tyg.	PR PR	8 NO	8 24	AWD
Tayal i wsp. [141]	K	63	Nerka	-	-	Zmiany sensu w KIT, FLT 3, KDR, MET	P: płuca, wątroba, kości, j. brzuszna	R	Imatynib Kryzotynib Ewerolimus	- 200 mg/d. 5 mg/d, p.o.	PD PD PR	4 4 NO	4 4 17	AWD

NB — nie badano; NO — nie osiągnięto; mutacja somatyczna: del. — delekcja, dup. — duplikacja, non. — nonsensowna; leczenie radykalne: M — metastazektomia, NC — nefrektomia częściowa, NR — nefrektomia radykalna, R — resekcja, RTH — radioterapia; najlepsza odpowiedź: CR (complete response) — odpowiedź całkowita, PD (progressive disease) — progresja choroby, PR (partial response) — odpowiedź częściowa; SD (stable disease) — stabilizacja choroby; efekt: AWD (alive with the disease) — żyje z chorobą, DOD (dead of the disease) — zmarły z powodu choroby, DOT (dead of other causes) — zmarły z innych przyczyn, NOD (no evidence of the disease) — wyleczony; m — miesiąc; LAM/TSC — postać związana z naczyniakowatością limfatyczną/stwardnieniem guzowatym; „-” — postać sporadyczna

dotyczących zastosowania inhibitorów mTOR w EAML. W literaturze dostępnych jest jednak kilkanaście przypadków (podsumowanych w tabeli 5) zastosowania inhibitorów mTOR w terapii systemowej chorych z EAML, u których doszło do wielokrotnych nieresekcyjnych nawrotów choroby lub rozwoju przerzutów, z wykazaniem nieraz długotrwałych odpowiedzi częściowych. W części przypadków guzy ulegały szybkiej progresji mimo zastosowanego leczenia, co wskazuje na konieczność poszukiwania innych celów terapeutycznych. Opisano kilka przypadków odpowiedzi na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych: 6-miesięczna stabilizacja choroby w odpowiedzi na pazopanib [137] oraz zmniejszenie rozmiarów przerzutów EAML do wątroby, utrzymujące się ponad 7 miesięcy po zastosowaniu apatynibu [142]. W literaturze znajduje się także doniesienie o trwałej, niemal całkowitej odpowiedzi u chorego z nawrotowym i rozsiałym nabłonkowym AML na 2-letnie leczenie niwolumabem w drugiej linii po terapii ewerolimusem [140]. Barwienia tkanek pochodzących z guza pierwotnego wykazały silną ekspresję liganda receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed death receptor ligand 1*) (ponad 50% komórek) oraz obecność infiltrujących limfocytów T CD8(+).

Podsumowanie

Angiomyolipoma (AML) to łagodny guz z podścieliska, który może występować sporadycznie lub w obrazie stwardnienia guzowatego i naczyńakowatości limfatycznej. Postać sporadyczna stanowi najczęstszy podtyp łagodnych guzów nerki i występuje 4-krotnie częściej u kobiet. Guzy nerek o typie *angiomyolipoma* wykrywane są najczęściej przypadkowo w czasie badania USG jamy brzusznej, TK lub MRI. W badaniu USG jamy brzusznej widoczne są jako guzy hiperechogenne i w większości przypadków nie stwarzają problemu diagnostycznego. Najistotniejszym badaniem diagnostycznym w przypadku AML jest TK, na którą kierowani są pacjenci z podejrzeniem guza postawionym na podstawie USG jamy brzusznej. Wzrost AML następuje powoli, a do powikłań dochodzi rzadko. Głównym powikłaniem AML może być krwawienie do przestrzeni zaotrzewnowej lub do układu kielichowo-miedniczkowego. Jedynie odmiana epithelioidalna AML ma potencjał złośliwy. Najbardziej odpowiednią metodą postępowania w AML jest aktywny nadzór (AS). Bezobjawowe guzy o średnicy poniżej 4 cm wymagają kontroli USG co 12 miesięcy, natomiast guzy o średnicy poniżej 2 cm są oceniane jako niewymagające badań kontrolnych. Guzy o średnicy powyżej 4 cm wymagają częstszych kontroli USG — co 6 miesięcy. W podjęciu decyzji terapeutycznej decydujące znaczenie mają wielkość guza, obecność objawów (np. ból w rzucie guza, hematuria), planowana ciąża oraz podejrzenie

procesu złośliwego. Do opcji aktywnego leczenia należą: embolizacja, techniki ablacyjne, chirurgia oszczędzająca miąższ nerki (NSS) i nefrektomia radykalna. U dorosłych chorych ze stwardnieniem guzowatym, którzy wymagają leczenia, ale nie jest u nich konieczne pilne postępowanie chirurgiczne, zastosowanie ma ewerolimus. W przypadku AML należy rozpocząć od dawki 1×10 mg/d. (przy niewydolności wątroby konieczne jest odpowiednie zmniejszenie dawki). Niezbędna jest indywidualizacja leczenia, polegająca na ustaleniu najmniejszej skutecznej dawki przy akceptowalnych działaniach niepożądanych. W przypadku nabłonkowych podtypów AML o złośliwym przebiegu podejmuje się próby stosowania klasycznej chemioterapii, inhibitorów mTOR czy inhibitorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR, *vascular endothelial growth factor*) (pazopanib, apatynib), co pozwala na otrzymanie obiektywnych odpowiedzi jedynie u części chorych.

Piśmiennictwo

- Klimczak A, Pękuł M, Wiater K, Rutkowski P. PEComa — grupa rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. *NOWOTWORY Journal of Oncology*. 2011; 61(1): 52–56.
- Fittschen A, Wendlik I, Oeztuerk S, et al. Prevalence of sporadic renal angiomyolipoma: a retrospective analysis of 61,389 in- and out-patients. *Abdom Imaging*. 2014; 39(5): 1009–1013, doi: [10.1007/s00261-014-0129-6](https://doi.org/10.1007/s00261-014-0129-6), indexed in Pubmed: [24705668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24705668/).
- Słowińska M, Józwiak S, Peron A, et al. Early diagnosis of tuberous sclerosis complex: a race against time. How to make the diagnosis before seizures? *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1): 25, doi: [10.1186/s13023-018-0764-z](https://doi.org/10.1186/s13023-018-0764-z), indexed in Pubmed: [29378663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378663/).
- Bissler JJ, Christopher Kingswood J. Renal manifestation of tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018; 178(3): 338–347, doi: [10.1002/ajmg.c.31654](https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31654), indexed in Pubmed: [30307110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30307110/).
- Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2010; 35(1): 14–26, doi: [10.1183/09031936.00076209](https://doi.org/10.1183/09031936.00076209), indexed in Pubmed: [20044458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20044458/).
- Aydin H, Magi-Galluzzi C, Lane BR, et al. Renal angiomyolipoma: clinicopathologic study of 194 cases with emphasis on the epithelioid histology and tuberous sclerosis association. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33(2): 289–297, doi: [10.1097/PAS.0b013e31817ed7a6](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31817ed7a6), indexed in Pubmed: [18852677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18852677/).
- Lee W, Choi SeY, Lee C, et al. Does epithelioid angiomyolipoma have poorer prognosis, compared with classic angiomyolipoma? *Investig Clin Urol*. 2018; 59(6): 357–362, doi: [10.4111/icu.2018.59.6.357](https://doi.org/10.4111/icu.2018.59.6.357), indexed in Pubmed: [30402567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30402567/).
- Casper KA, Donnelly LF, Chen B, et al. Tuberous sclerosis complex: renal imaging findings. *Radiology*. 2002; 225(2): 451–456, doi: [10.1148/radiol.2252011584](https://doi.org/10.1148/radiol.2252011584), indexed in Pubmed: [12409579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12409579/).
- Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, et al. Renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex: findings from the TuberOus Sclerosis registry to increase disease Awareness. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34(3): 502–508, doi: [10.1093/ndt/gfy063](https://doi.org/10.1093/ndt/gfy063), indexed in Pubmed: [29697822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29697822/).
- Delhorme JB, Fontana A, Levy A, et al. Renal angiomyolipomas: At least two diseases. A series of patients treated at two European institutions. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(4): 831–836, doi: [10.1016/j.ejso.2016.11.012](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.11.012), indexed in Pubmed: [28007324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007324/).
- Seyam RM, Alkhudair WK, Kattan SA, et al. The risks of renal angiomyolipoma: reviewing the evidence. *J Kidney Cancer VHL*. 2017; 4(4): 13–25, doi: [10.15586/jkcvhl.2017.97](https://doi.org/10.15586/jkcvhl.2017.97), indexed in Pubmed: [29090118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29090118/).
- Brimo F, Robinson B, Guo C, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma with atypia: a series of 40 cases with emphasis on clinicopathologic prognostic indicators of malignancy. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34(5): 715–722, doi: [10.1097/PAS.0b013e3181d90370](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181d90370), indexed in Pubmed: [20410812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20410812/).

13. Faraji H, Nguyen BN, Mai KT. Renal epithelioid angiomyliopoma: a study of six cases and a meta-analytic study. Development of criteria for screening the entity with prognostic significance. *Histopathology*. 2009; 55(5): 525–534, doi: [10.1111/j.1365-2559.2009.03420.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03420.x), indexed in Pubmed: [19912358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912358/).
14. Nese N, Martignoni G, Fletcher CD, et al. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyliopoma) of the kidney: A clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35(2): 161–176, doi: [10.1097/PAS.0b013e318206f2a9](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318206f2a9), indexed in Pubmed: [21263237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21263237/).
15. Yang L, Feng XL, Shen S, et al. Clinicopathological analysis of 156 patients with angiomyliopoma originating from different organs. *Oncol Lett*. 2012; 3(3): 586–590, doi: [10.3892/ol.2012.554](https://doi.org/10.3892/ol.2012.554), indexed in Pubmed: [22740957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22740957/).
16. He W, Cheville JC, Sadow PM, et al. Epithelioid angiomyliopoma of the kidney: pathological features and clinical outcome in a series of consecutively resected tumors. *Mod Pathol*. 2013; 26(10): 1355–1364, doi: [10.1038/modpathol.2013.72](https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.72), indexed in Pubmed: [23599151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23599151/).
17. Lei JH, Liu LR, Wei Q, et al. A four-year follow-up study of renal epithelioid angiomyliopoma: a multi-center experience and literature review. *Sci Rep*. 2015; 5: 10030, doi: [10.1038/srep10030](https://doi.org/10.1038/srep10030), indexed in Pubmed: [25939249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25939249/).
18. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology*. 2006; 68(4): 737–740, doi: [10.1016/j.urology.2006.04.011](https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.04.011), indexed in Pubmed: [17070344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17070344/).
19. Wang SF, Lo WO. Benign Neoplasm of Kidney: Angiomyliopoma. *J Med Ultrasound*. 2018; 26(3): 119–122, doi: [10.4103/JMU.JMU_48_18](https://doi.org/10.4103/JMU.JMU_48_18), indexed in Pubmed: [30283196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30283196/).
20. Stachurski L, Pełlak O, Szyfer W. Obustronny naczyńiakomięśniakotłuszczak nerki (angiomyliopoma) leczony operacyjnie. *Urologia Polska* 1985; 38(4).
21. Nelson C, Sanda M. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyliopoma. *J Urol*. 2002; 1315–1325, doi: [10.1097/00005392-200210010-00004](https://doi.org/10.1097/00005392-200210010-00004).
22. Prasad TV, Singh A, Das CJ, et al. An unusually large renal angiomyliopoma peeping into the right atrium. *BMJ Case Rep*. 2016; 2016, doi: [10.1136/bcr-2016-215673](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-215673), indexed in Pubmed: [27352862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27352862/).
23. Mettler J, Al-Katib S. Aggressive Renal Angiomyliopoma in a Patient With Tuberous Sclerosis Resulting in Pulmonary Tumor Embolus and Pulmonary Infarction. *Urology*. 2018; 119: e1–e2, doi: [10.1016/j.urology.2018.05.022](https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.05.022), indexed in Pubmed: [29885779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29885779/).
24. Nonomura A, Enomoto Y, Takeda M, et al. Angiomyliopoma of the liver: a reappraisal of morphological features and delineation of new characteristic histological features from the clinicopathological findings of 55 tumours in 47 patients. *Histopathology*. 2012; 61(5): 863–880, doi: [10.1111/j.1365-2559.2012.04306.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2012.04306.x), indexed in Pubmed: [22882669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22882669/).
25. Józwiak S, Sadowski K, Borkowska J, et al. Liver angiomyliopomas in tuberous sclerosis complex—their incidence and course. *Pediatr Neurol*. 2018; 78: 20–26, doi: [10.1016/j.pediatrneurol.2017.09.012](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.09.012), indexed in Pubmed: [29249553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29249553/).
26. Ozturk S, Unver M, Onen Z, et al. Giant extrarenal retroperitoneal angiomyliopoma: a rare case of a large size tumor. *Clin Genitourin Cancer*. 2018; 16(5): e1025–e1027, doi: [10.1016/j.clgc.2018.06.001](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.06.001), indexed in Pubmed: [29980448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29980448/).
27. Hulbert J, Graf R. Involvement of the spleen by renal angiomyliopoma: metastasis or multicentricity? *J Urol*. 1983; 130(2): 328–329, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)51134-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)51134-9).
28. Wang Y, Zhang X, Liu P, et al. Duodenal angiomyliopoma with multiple systemic vascular malformations and aneurysms: A case report and literature review. *Oncol Lett*. 2017; 14(6): 6659–6663, doi: [10.3892/ol.2017.7011](https://doi.org/10.3892/ol.2017.7011), indexed in Pubmed: [29151912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29151912/).
29. Ail D, Paulose R, Kaliha A, et al. Gastric angiomyliopoma masquerading as gastric malignancy. *ACG Case Reports Journal*. 2018; 5(1): e96, doi: [10.14309/02075970-201805000-00096](https://doi.org/10.14309/02075970-201805000-00096).
30. Peh SC, Sivanesaratnam V. Angiomyliopoma of the vagina — an uncommon tumour. *Case report. Br J Obstet Gynaecol*. 1988; 95(8): 820–823, doi: [10.1111/j.1471-0528.1988.tb06559.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1988.tb06559.x), indexed in Pubmed: [3166957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3166957/).
31. Chen KT. Angiomyliopoma of the vagina. *Gynecol Oncol*. 1990; 37(2): 302–304, doi: [10.1016/0090-8258\(90\)90353-m](https://doi.org/10.1016/0090-8258(90)90353-m), indexed in Pubmed: [2188881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2188881/).
32. Garg M, Duhan A, Bindroo S, et al. Isolated angiomyliopoma of vulva: A case report of an uncommon tumor at an uncommon site. *J Cancer Res Ther*. 2015; 11(3): 645, doi: [10.4103/0973-1482.147385](https://doi.org/10.4103/0973-1482.147385), indexed in Pubmed: [26458597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26458597/).
33. Anderson AE, Yang Xu, Young RH. Epithelioid angiomyliopoma of the ovary: a case report and literature review. *Int J Gynecol Pathol*. 2002; 21(1): 69–73, doi: [10.1097/00004347-200201000-00013](https://doi.org/10.1097/00004347-200201000-00013), indexed in Pubmed: [11781527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11781527/).
34. Lee SJ, Yoo JY, Yoo SH, et al. Uterine angiomyliopoma with metastasis in a woman with tuberous sclerosis: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013; 34(4): 339–342, indexed in Pubmed: [24020143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24020143/).
35. Castillenti T, Bertin A. Angiomyliopoma of the spermatic cord: case report and literature review. *J Urol*. 1989; 142(5): 1308–1309, doi: [10.1016/s0022-5347\(17\)39068-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)39068-7).
36. Sultan G, Masood B, Qureshi H, et al. Angiomyliopoma of the scrotum: report of a rarely seen case and review of the literature. *Turk J Urol*. 2017; 43(2): 223–226, doi: [10.5152/tud.2017.26779](https://doi.org/10.5152/tud.2017.26779), indexed in Pubmed: [28717551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28717551/).
37. Piattelli A, Fioroni M, Rubini C, et al. Angiomyliopoma of the palate. Report of a case. *Oral Oncol*. 2001; 37(3): 323–325, doi: [10.1016/s1368-8375\(00\)00106-8](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(00)00106-8), indexed in Pubmed: [11287289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11287289/).
38. Banerjee SS, Eyden B, Trenholm PW, et al. Monotypic angiomyliopoma of the nasal cavity: a heretofore undescribed occurrence. *Int J Surg Pathol*. 2001; 9(4): 309–315, doi: [10.1177/106689690100900410](https://doi.org/10.1177/106689690100900410), indexed in Pubmed: [12574849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12574849/).
39. Weindling SM, Menke DM, Bolger WE. Maxillary sinus angiomyliopoma: A case report and overview. *Ear Nose Throat J*. 2015; 94(7): E1–E4, doi: [10.1177/014556131509400713](https://doi.org/10.1177/014556131509400713), indexed in Pubmed: [26214671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26214671/).
40. Cheah SC, Jaafar R, Jais MH. Huge buccal angiomyliopoma: a rare entity. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.bjorl.2017.08.002](https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.08.002), indexed in Pubmed: [28918977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28918977/).
41. Tchernev G, Philipov S, Ananiev J, et al. Angiomyliopoma of the helix without signs of systemic involvement: successful surgical approach. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014; 27(4): 611–614, doi: [10.1177/039463201402700417](https://doi.org/10.1177/039463201402700417), indexed in Pubmed: [25572741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25572741/).
42. Lu D, Yang H, Liu SXi, et al. A rare benign parotid gland tumor: angiomyliopoma. *J Craniofac Surg*. 2013; 24(6): e619–e621, doi: [10.1097/SCS.0b013e3182a2d84d](https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e3182a2d84d), indexed in Pubmed: [24220485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24220485/).
43. Hayashi K, Yamamoto M, Nishimura H, et al. Angiomyliopoma of the anterior mediastinum — a case report. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1994; 42(4): 584–587, indexed in Pubmed: [8035082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8035082/).
44. Knight CS, Cerfolio RJ, Winokur TS. Angiomyliopoma of the anterior mediastinum. *Ann Diagn Pathol*. 2008; 12(4): 293–295, doi: [10.1016/j.anndiagpath.2006.12.007](https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2006.12.007), indexed in Pubmed: [18620999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18620999/).
45. D'Antonio A, Caleo A, Caleo O, et al. Monotypic epithelioid angiomyliopoma of the adrenal gland: an unusual site for a rare extrarenal tumor. *Ann Diagn Pathol*. 2009; 13(5): 347–350, doi: [10.1016/j.anndiagpath.2009.02.010](https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2009.02.010), indexed in Pubmed: [19751913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19751913/).
46. Kim HJ, Chung CM, Park JY, et al. Angiomyliopoma of the Glabellar Region. *Arch Craniofac Surg*. 2017; 18(3): 202–206, doi: [10.7181/acfs.2017.18.3.202](https://doi.org/10.7181/acfs.2017.18.3.202), indexed in Pubmed: [29090203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29090203/).
47. Insabato L, De Rosa G, Terracciano LM, et al. Primary monotypic epithelioid angiomyliopoma of bone. *Histopathology*. 2002; 40(3): 286–290, doi: [10.1046/j.1365-2559.2002.01356.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2002.01356.x), indexed in Pubmed: [11895495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11895495/).
48. Chen GX, Wang MH, Hu CL, et al. Angiomyliopoma of the rib: A rare case report. *Mol Clin Oncol*. 2016; 4(1): 126–128, doi: [10.3892/mco.2015.669](https://doi.org/10.3892/mco.2015.669), indexed in Pubmed: [26870370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26870370/).
49. Garoufalia Z, Machairas N, Kostakis ID, et al. Malignant potential of epithelioid angiomyliopomas of the liver: A case report and comprehensive review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2018; 9(2): 226–230, doi: [10.3892/mco.2018.1659](https://doi.org/10.3892/mco.2018.1659), indexed in Pubmed: [30101028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30101028/).
50. Lau SK, Marchevsky AM, McKenna RJ, et al. Malignant monotypic epithelioid angiomyliopoma of the retroperitoneum. *Int J Surg Pathol*. 2003; 11(3): 223–228, doi: [10.1177/106689690301100313](https://doi.org/10.1177/106689690301100313), indexed in Pubmed: [12894358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12894358/).
51. Tuma J, Moch H, Stuckmann G, et al. Two in One: Epithelioid angiomyliopoma within a classic kidney angiomyliopoma — a case report. *BMC Nephrol*. 2018; 19(1): 123, doi: [10.1186/s12882-018-0919-0](https://doi.org/10.1186/s12882-018-0919-0), indexed in Pubmed: [29843640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29843640/).
52. Książek A, Zaluska W, Wysocki MW. Naczyńiakomięśniakotłuszczak nerki. 2018.
53. Park BK. Renal angiomyliopoma: radiologic classification and imaging features according to the amount of fat. *AJR Am J Roentgenol*. 2017; 209(4): 826–835, doi: [10.2214/AJR.17.17973](https://doi.org/10.2214/AJR.17.17973), indexed in Pubmed: [28726505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28726505/).
54. Park SG, Park BK. New radiologic classification of renal angiomyliopoma: frequently asked questions. *Clin Imaging*. 2019; 55: 156–160, doi: [10.1016/j.clinimag.2019.01.025](https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2019.01.025), indexed in Pubmed: [30825810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30825810/).
55. Park BK. Renal Angiomyliopoma Based on New Classification: How to Differentiate It From Renal Cell Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2019; 212(3): 582–588, doi: [10.2214/AJR.18.20408](https://doi.org/10.2214/AJR.18.20408), indexed in Pubmed: [30620673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620673/).
56. Bauman TM, Potretzke AM, Wright AJ, et al. Patient and nonradiographic tumor characteristics predicting lipid-poor angiomyliopoma in small renal masses: Introducing the BEARS index. *Investig Clin*

- Urol. 2017; 58(4): 235–240, doi: [10.4111/icu.2017.58.4.235](https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.4.235), indexed in Pubmed: [28681032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28681032/).
57. Williams CH, Hickie K, Bakke K, et al. Hepatic epithelioid angiomyolipoma treated with laparoscopic resection: case report and review of the literature. *Case Reports Hepatol.* 2019; 2362618, doi: [10.1155/2019/2362618](https://doi.org/10.1155/2019/2362618), indexed in Pubmed: [31355023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31355023/).
 58. Liu W, Wang J, Huang Q, et al. Comparison of MRI features of epithelioid hepatic angiomyolipoma and hepatocellular carcinoma: imaging data from two centers. *Front Oncol.* 2018; 8: 600, doi: [10.3389/fonc.2018.00600](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00600), indexed in Pubmed: [30619742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30619742/).
 59. Soma T, Ishioka J, Tanaka H, et al. Potential for computer-aided diagnosis using a convolutional neural network algorithm to diagnose fat-poor angiomyolipoma in enhanced computed tomography and T2-weighted magnetic resonance imaging. *Int J Urol.* 2018; 25(11): 978–979, doi: [10.1111/iju.13784](https://doi.org/10.1111/iju.13784), indexed in Pubmed: [30136400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30136400/).
 60. Cui EM, Lin F, Li Q, et al. Differentiation of renal angiomyolipoma without visible fat from renal cell carcinoma by machine learning based on whole-tumor computed tomography texture features. *Acta Radiol.* 2019; 60(11): 1543–1552, doi: [10.1177/0284185119830282](https://doi.org/10.1177/0284185119830282), indexed in Pubmed: [30799634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30799634/).
 61. Malewski W. Diagnostyka i leczenie nerkowych naczyniakomięśniakotłuszczaków nerki. *Przegląd Urologiczny* 2016; 5(99).
 62. Chen LS, Zhu ZQ, Wang ZT, et al. Chemical shift magnetic resonance imaging for distinguishing minimal-fat renal angiomyolipoma from renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2018; 28(5): 1854–1861, doi: [10.1007/s00330-017-5141-0](https://doi.org/10.1007/s00330-017-5141-0), indexed in Pubmed: [29178029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29178029/).
 63. Dębska-Słizień A, Tarasewicz A, Król E, et al. Zasady postępowania z chorym z nerkową manifestacją stwardnienia guzowatego. *Stanowisko Grupy Roboczej Stwardnienia Guzowatego Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Nefrologia i Dializoterapia Polska.* 2016; 20: 134–147.
 64. Domańska-Pakiela D, Kotulska K, Józwiak S. Stwardnienie guzowate: postępy w diagnostyce i leczeniu. *Neurologia Dziecięca.* 2008; 17(33): 11–22.
 65. Thway K, Fisher C. PEComa: morphology and genetics of a complex tumor family. *Ann Diagn Pathol.* 2015; 19(5): 359–368, doi: [10.1016/j.anndiagpath.2015.06.003](https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2015.06.003), indexed in Pubmed: [26144278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26144278/).
 66. Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, et al. Diagnosis of renal angiomyolipomas: classic, fat-poor, and epithelioid types. *Semin Ultrasound CT MR.* 2017; 38(1): 37–46, doi: [10.1053/j.sult.2016.11.001](https://doi.org/10.1053/j.sult.2016.11.001), indexed in Pubmed: [28237279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237279/).
 67. Tsai HY, Lee KH, Ng KF, et al. Clinicopathologic analysis of renal epithelioid angiomyolipoma: Consecutively excised 23 cases. *Kaohsiung J Med Sci.* 2019; 35(1): 33–38, doi: [10.1002/kjm2.12006](https://doi.org/10.1002/kjm2.12006), indexed in Pubmed: [30844148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844148/).
 68. LeRoy MA, Rao P. Angiomyolipoma with epithelial cysts. *Arch Pathol Lab Med.* 2016; 140(6): 594–597, doi: [10.5858/arpa.2015-0170-RS](https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0170-RS), indexed in Pubmed: [27232352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27232352/).
 69. Wood A, Young F, O'Donnell M. Angiomyolipoma with epithelial cysts masquerading as a cystic renal cell carcinoma. *Curr Urol.* 2017; 9(4): 209–211, doi: [10.1159/000447142](https://doi.org/10.1159/000447142), indexed in Pubmed: [28413382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28413382/).
 70. Nell RJ, Wong DD, van Vliet C, et al. Inflammatory angiomyolipoma of the liver: a diagnostic pitfall. *Pathology.* 2018; 50(3): 352–355, doi: [10.1016/j.pathol.2017.09.021](https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.09.021), indexed in Pubmed: [29496202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29496202/).
 71. Guan H, Zhang L, Zhang Q, et al. Primary angiosarcoma arising in an angiomyolipoma of the kidney: case report and literature review. *Diagn Pathol.* 2018; 13(1): 53, doi: [10.1186/s13000-018-0730-z](https://doi.org/10.1186/s13000-018-0730-z), indexed in Pubmed: [30111336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30111336/).
 72. Wang CN, Wang SY, Lin MJ, et al. Occult renal cell carcinoma of eosinophilic morphology detected within renal angiomyolipoma mass in a patient with tuberous sclerosis complex. *Chin Med J (Engl).* 2017; 130(12): 1505–1506, doi: [10.4103/0366-6999.207476](https://doi.org/10.4103/0366-6999.207476), indexed in Pubmed: [28584217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28584217/).
 73. Roma AA, Magi-Galluzzi C, Zhou M. Differential expression of melanocytic markers in myoid, lipomatous, and vascular components of renal angiomyolipomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131(1): 122–125, doi: [10.1043/1543-2165\(2007\)131\[122:DEOMMI\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2007)131[122:DEOMMI]2.0.CO;2), indexed in Pubmed: [17227112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17227112/).
 74. Makhlof HR, Remotti HE, Ishak KG. Expression of KIT (CD117) in angiomyolipoma. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26(4): 493–497, doi: [10.1097/0000478-200204000-00012](https://doi.org/10.1097/0000478-200204000-00012), indexed in Pubmed: [11914628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11914628/).
 75. Caliò A, Brunelli M, Segala D, et al. t(6;11) renal cell carcinoma: a study of seven cases including two with aggressive behavior, and utility of CD68 (PG-M1) in the differential diagnosis with pure epithelioid PEComa/epithelioid angiomyolipoma. *Mod Pathol.* 2018; 31(3): 474–487, doi: [10.1038/modpathol.2017.144](https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.144), indexed in Pubmed: [29052596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29052596/).
 76. Bi XG, Guo L, Wang XL, et al. Distinct subcellular localization of E-cadherin between epithelioid angiomyolipoma and triphasic angiomyolipoma: A preliminary case-control study. *Oncol Lett.* 2017; 14(1): 695–704, doi: [10.3892/ol.2017.6272](https://doi.org/10.3892/ol.2017.6272), indexed in Pubmed: [28693223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28693223/).
 77. Park JH, Lee C, Suh JaH, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma: Histopathologic review, immunohistochemical evaluation and prognostic significance. *Pathol Int.* 2016; 66(10): 571–577, doi: [10.1111/pin.12458](https://doi.org/10.1111/pin.12458), indexed in Pubmed: [27595761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27595761/).
 78. Mete O, van der Kwast TH. Epithelioid angiomyolipoma: a morphologically distinct variant that mimics a variety of intra-abdominal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135(5): 665–670.
 79. Komarowska H, Bednarek-Rajewska K, Kański M, et al. Epithelioid angiomyolipoma mimicking adrenal cortical carcinoma: A diagnostic pitfall. *Oncol Lett.* 2015; 10(4): 2130–2134, doi: [10.3892/ol.2015.3543](https://doi.org/10.3892/ol.2015.3543), indexed in Pubmed: [26622807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26622807/).
 80. Yan Z, Grenert JP, Joseph NM, et al. Hepatic angiomyolipoma: mutation analysis and immunohistochemical pitfalls in diagnosis. *Histopathology.* 2018; 73(1): 101–108, doi: [10.1111/his.13509](https://doi.org/10.1111/his.13509), indexed in Pubmed: [29512829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29512829/).
 81. Randle SC. Tuberous sclerosis complex: a review. *Pediatr Ann.* 2017; 46(4): e166–e171, doi: [10.3928/19382359-20170320-01](https://doi.org/10.3928/19382359-20170320-01), indexed in Pubmed: [28414398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28414398/).
 82. Krymskaya VP. Tumour suppressors hamartin and tuberlin: intracellular signalling. *Cell Signal.* 2003; 15(8): 729–739, doi: [10.1016/s0898-6568\(03\)00040-8](https://doi.org/10.1016/s0898-6568(03)00040-8), indexed in Pubmed: [12781866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12781866/).
 83. Li S, Zhang Y, Wang Z, et al. Genotype-phenotype correlation of patients with tuberous sclerosis complex-associated renal angiomyolipoma: a descriptive study. *Hum Pathol.* 2018; 82: 61–67, doi: [10.1016/j.humpath.2018.07.017](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.07.017), indexed in Pubmed: [30036593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30036593/).
 84. Kenerson H, Folpe AL, Takayama TK, et al. Activation of the mTOR pathway in sporadic angiomyolipomas and other perivascular epithelioid cell neoplasms. *Hum Pathol.* 2007; 38(9): 1361–1371, doi: [10.1016/j.humpath.2007.01.028](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.01.028), indexed in Pubmed: [17521703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17521703/).
 85. Pleniceanu O, Omer D, Azaria E, et al. mTORC1 inhibition is an effective treatment for sporadic renal angiomyolipoma. *Kidney Int Rep.* 2018; 3(1): 155–159, doi: [10.1016/j.ekir.2017.07.016](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.07.016), indexed in Pubmed: [29340326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29340326/).
 86. Cho JH, Patel B, Bonala S, et al. The Codon 72 Polymorphism Contributes to TSC Tumorigenesis through the Notch-Nodal Axis. *Mol Cancer Res.* 2019; 17(8): 1639–1651, doi: [10.1158/1541-7786.MCR-18-1292](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-1292), indexed in Pubmed: [31088907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31088907/).
 87. Thibodeau MyL, Steinraths M, Brown L, et al. Genomic and cytogenetic characterization of a balanced translocation disrupting NUP98. *Cytogenet Genome Res.* 2017; 152(3): 117–121, doi: [10.1159/000479463](https://doi.org/10.1159/000479463), indexed in Pubmed: [28854430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28854430/).
 88. Maluszek M. Multifunctionality of MDM2 protein and its role in genomic instability of cancer cells. *Postępy Biochem.* 2015; 61(1): 42–51, indexed in Pubmed: [26281353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26281353/).
 89. Inoue C, Saito R, Nakanishi W, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma undergoing aggressive clinical outcome: the MDM2 expression in tumor cells of two cases. *Tohoku J Exp Med.* 2019; 247(2): 119–127, doi: [10.1620/tjem.247.119](https://doi.org/10.1620/tjem.247.119), indexed in Pubmed: [30799331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30799331/).
 90. Kidawa A, Kurpiński A, Idzikowski K. Obustronny naczyniakomięśniakotłuszczak angiomyolipoma) nerek. *Urologia Polska.* 1992; 45(3).
 91. Ruud Bosch JLH, Vekeman F, Duh MS, et al. Factors associated with the number and size of renal angiomyolipomas in sporadic angiomyolipoma (sAML): a study of adult patients with sAML managed in a Dutch tertiary referral center. *Int Urol Nephrol.* 2018; 50(3): 459–467, doi: [10.1007/s11255-017-1766-9](https://doi.org/10.1007/s11255-017-1766-9), indexed in Pubmed: [29333579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29333579/).
 92. Fernández-Pello S, Hora M, Kuusk T, et al. Management of Sporadic Renal Angiomyolipomas: A Systematic Review of Available Evidence to Guide Recommendations from the European Association of Urology Renal Cell Carcinoma Guidelines Panel. *Eur Urol Oncol.* 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.euo.2019.04.005](https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.04.005), indexed in Pubmed: [31171501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171501/).
 93. Wang C, Li X, Peng L, et al. An update on recent developments in rupture of renal angiomyolipoma. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(16): e0497, doi: [10.1097/MD.00000000000010497](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010497), indexed in Pubmed: [29668633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668633/).
 94. Arslan B, Gürkan O, Çetin B, et al. Evaluation of ABO blood groups and blood-based biomarkers as a predictor of growth kinetics of renal angiomyolipoma. *Int Urol Nephrol.* 2018; 50(12): 2131–2137, doi: [10.1007/s11255-018-2012-9](https://doi.org/10.1007/s11255-018-2012-9), indexed in Pubmed: [30324575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30324575/).
 95. Janssens P, Van Hoeve K, De Waele L, et al. Renal progression factors in young patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33(11): 2085–2093, doi: [10.1007/s00467-018-4003-6](https://doi.org/10.1007/s00467-018-4003-6), indexed in Pubmed: [29987458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29987458/).
 96. Rentz AM, Skalicky AM, Liu Z, et al. Burden of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex: results of a patient and caregiver survey. *J Patient Rep Outcomes.* 2018; 2: 30, doi: [10.1186/s41687-018-0055-4](https://doi.org/10.1186/s41687-018-0055-4), indexed in Pubmed: [30294710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30294710/).
 97. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2017. 2017.

98. Chan KE, Chedgy E, Bent CL, et al. Surveillance imaging for sporadic renal angiomyolipoma less than 40 mm: lessons learnt and recommendations from the experience of a large district general hospital. *Ann R Coll Surg Engl*. 2018; 100(6): 480–484, doi: [10.1308/rcsann.2018.0040](https://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0040).
99. Ouzaid I, Autorino R, Fatica R, et al. Active surveillance for renal angiomyolipoma: outcomes and factors predictive of delayed intervention. *BJU Int*. 2014; 114(3): 412–417, doi: [10.1111/bju.12604](https://doi.org/10.1111/bju.12604), indexed in Pubmed: [24325283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24325283/).
100. Vos N, Oyen R. Renal angiomyolipoma: the good, the bad, and the ugly. *J Belg Soc Radiol*. 2018; 102(1): 41, doi: [10.5334/jbrs.1536](https://doi.org/10.5334/jbrs.1536), indexed in Pubmed: [30039053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30039053/).
101. Kuusk T, Biancari F, Lane B, et al. Treatment of renal angiomyolipoma: pooled analysis of individual patient data. *BMC Urol*. 2015; 15: 123, doi: [10.1186/s12894-015-0118-2](https://doi.org/10.1186/s12894-015-0118-2), indexed in Pubmed: [26710923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26710923/).
102. 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, doi: [10.1371/journal.pone.0180939](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180939), indexed in Pubmed: [28792952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28792952/).
103. Buj Pradilla MJ, Martí Ballesté T, Torra R, et al. Recommendations for imaging-based diagnosis and management of renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. *Clin Kidney J*. 2017; 10(6): 728–737, doi: [10.1093/ckj/sfx094](https://doi.org/10.1093/ckj/sfx094), indexed in Pubmed: [29225800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29225800/).
104. Ryan JW, Farrelly C, Geoghegan T. What are the indications for prophylactic embolization of renal angiomyolipomas? A review of the current evidence in the literature. *Can Assoc Radiol J*. 2018; 69(3): 236–239, doi: [10.1016/j.carj.2018.01.002](https://doi.org/10.1016/j.carj.2018.01.002), indexed in Pubmed: [29804911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29804911/).
105. Peng Zi, Yang Lu, Wang Tt, et al. Efficacy and safety of sirolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: a systematic review. *J Urol*. 2014; 192(5): 1424–1430, doi: [10.1016/j.juro.2014.04.096](https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.04.096), indexed in Pubmed: [24813310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24813310/).
106. Canpolat M, Gumus H, Kumandas S, et al. The use of rapamycin in patients with tuberous sclerosis complex: Long-term results. *Epilepsy Behav*. 2018; 88: 357–364, doi: [10.1016/j.yebeh.2018.09.020](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.09.020), indexed in Pubmed: [30305233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30305233/).
107. Kingswood JC, Jozwiak S, Belousova ED, et al. The effect of everolimus on renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex being treated for subependymal giant cell astrocytoma: subgroup results from the randomized, placebo-controlled, Phase 3 trial EXIST-1. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(6): 1203–1210, doi: [10.1093/ndt/gfu013](https://doi.org/10.1093/ndt/gfu013), indexed in Pubmed: [24729041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24729041/).
108. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013; 381(9869): 817–824, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61767-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61767-X), indexed in Pubmed: [23312829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312829/).
109. Bissler JJ, Budde K, Sauter M, et al. Effect of everolimus on renal function in patients with tuberous sclerosis complex: evidence from EXIST-1 and EXIST-2. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34(6): 1000–1008, doi: [10.1093/ndt/gfy132](https://doi.org/10.1093/ndt/gfy132), indexed in Pubmed: [30053159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30053159/).
110. Bissler JJ, Nonomura N, Budde K, et al. Angiomyolipoma rebound tumor growth after discontinuation of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis. *PLoS One*. 2018; 13(9): e0201005, doi: [10.1371/journal.pone.0201005](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201005), indexed in Pubmed: [30192751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30192751/).
111. Bissler JJ, Franz DN, Frost MD, et al. The effect of everolimus on renal angiomyolipoma in pediatric patients with tuberous sclerosis being treated for subependymal giant cell astrocytoma. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33(1): 101–109, doi: [10.1007/s00467-017-3806-1](https://doi.org/10.1007/s00467-017-3806-1), indexed in Pubmed: [28993887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28993887/).
112. Cai Yi, Guo H, Wang W, et al. Assessing the outcomes of everolimus on renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex in China: a two years trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1): 43, doi: [10.1186/s13023-018-0781-y](https://doi.org/10.1186/s13023-018-0781-y), indexed in Pubmed: [29587809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29587809/).
113. Zonnenberg BA, Neary MP, Duh MS, et al. Observational study of characteristics and clinical outcomes of Dutch patients with tuberous sclerosis complex and renal angiomyolipoma treated with everolimus. *PLoS One*. 2018; 13(11): e0204646, doi: [10.1371/journal.pone.0204646](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204646), indexed in Pubmed: [30439947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30439947/).
114. Hatano T, Inaba H, Endo K, et al. Intermittent everolimus administration for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. *Int J Urol*. 2017; 24(11): 780–785, doi: [10.1111/iju.13428](https://doi.org/10.1111/iju.13428), indexed in Pubmed: [28905429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28905429/).
115. Wei CC, Tsai JD, Sheu JN, et al. Continuous low-dose everolimus shrinkage tuberous sclerosis complex-associated renal angiomyolipoma: a 48-month follow-up study. *J Investig Med*. 2019; 67(3): 686–690, doi: [10.1136/jim-2018-000865](https://doi.org/10.1136/jim-2018-000865), indexed in Pubmed: [30455224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30455224/).
116. Toriu N, Mizuno H, Sawa N, et al. Everolimus reduces the size of tuberous sclerosis complex-related huge renal angiomyolipomas exceeding 20 cm in the longest diameter. *Case Rep Oncol*. 2018; 11(2): 258–267, doi: [10.1159/000488704](https://doi.org/10.1159/000488704), indexed in Pubmed: [29867433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29867433/).
117. Hatano T, Matsu-Ura T, Mori KI, et al. Effect of everolimus treatment for regrown renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex after transcatheter arterial embolization. *Int J Clin Oncol*. 2018; 23(6): 1134–1139, doi: [10.1007/s10147-018-1325-0](https://doi.org/10.1007/s10147-018-1325-0), indexed in Pubmed: [30069798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30069798/).
118. Hatano T, Atsuta M, Inaba H, et al. Effect of everolimus treatment for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex: an evaluation based on tumor density. *Int J Clin Oncol*. 2018; 23(3): 547–552, doi: [10.1007/s10147-017-1224-9](https://doi.org/10.1007/s10147-017-1224-9), indexed in Pubmed: [29256023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29256023/).
119. Brakemeier S, Vogt L, Adams L, et al. Treatment effect of mTOR-inhibition on tissue composition of renal angiomyolipomas in tuberous sclerosis complex (TSC). *PLoS One*. 2017; 12(12): e0189132, doi: [10.1371/journal.pone.0189132](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189132), indexed in Pubmed: [29232371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29232371/).
120. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008; 358(2): 140–151, doi: [10.1056/NEJMoa063564](https://doi.org/10.1056/NEJMoa063564), indexed in Pubmed: [18184959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18184959/).
121. Dabora SL, Franz DN, Ashwal S, et al. Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis: kidney angiomyolipomas and other tumors regress and VEGF-D levels decrease. *PLoS One*. 2011; 6(9): e23379, doi: [10.1371/journal.pone.0023379](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023379), indexed in Pubmed: [21915260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21915260/).
122. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangioleiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(12): 4071–4081, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-11-0445](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0445), indexed in Pubmed: [21525172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21525172/).
123. Cabrera-López C, Martí T, Catalá V, et al. Assessing the effectiveness of rapamycin on angiomyolipoma in tuberous sclerosis: a two years trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 87, doi: [10.1186/1750-1172-7-87](https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-87), indexed in Pubmed: [23140536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23140536/).
124. De Bree E, Stamatiou D, Chryssou E, et al. Late local, peritoneal and systemic recurrence of renal angiomyolipoma: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2019; 10(1): 43–48, doi: [10.3892/mco.2018.1755](https://doi.org/10.3892/mco.2018.1755), indexed in Pubmed: [30655976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30655976/).
125. Klompenhouwer AJ, Verver D, Janki S, et al. Management of hepatic angiomyolipoma: A systematic review. *Liver Int*. 2017; 37(9): 1272–1280, doi: [10.1111/liv.13381](https://doi.org/10.1111/liv.13381), indexed in Pubmed: [28177188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28177188/).
126. Zhan R, Li YQ, Chen CY, et al. Primary kidney malignant epithelioid angiomyolipoma: Two cases report and review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(32): e11805, doi: [10.1097/MD.00000000000011805](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011805), indexed in Pubmed: [30095646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30095646/).
127. Damaskos C, garmpis N, garmpi A, et al. Angiomyolipoma of the liver: a rare benign tumor treated with a laparoscopic approach for the first time. *In vivo*. 2017; 31(6): 1169–1173.
128. Seker M, Aksoy S, Babacan NA, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma: successfully treated with chemotherapy. *Acta Medica*. 2013; 2: 35–37.
129. Espinosa M, Roldán-Romero JM, Duran I, et al. Advanced sporadic renal epithelioid angiomyolipoma: case report of an extraordinary response to sirolimus linked to TSC2 mutation. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 561, doi: [10.1186/s12885-018-4467-6](https://doi.org/10.1186/s12885-018-4467-6), indexed in Pubmed: [29764404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29764404/).
130. Higa F, Uchihara T, Haranaga S, et al. Malignant epithelioid angiomyolipoma in the kidney and liver of a patient with pulmonary lymphangioleiomyomatosis: lack of response to sirolimus. *Internal Medicine*. 2009; 48(20): 1821–1825, doi: [10.2169/internalmedicine.48.2411](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.2411).
131. Wolff N, Kabbani W, Bradley T, et al. Sirolimus and temsirolimus for epithelioid angiomyolipoma. *J Clin Oncol*. 2010; 28(5): e65–e68, doi: [10.1200/JCO.2009.26.3061](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3061), indexed in Pubmed: [20048172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20048172/).
132. Shitara K, Yatabe Y, Mizota A, et al. Dramatic tumor response to everolimus for malignant epithelioid angiomyolipoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2011; 41(6): 814–816, doi: [10.1093/jcco/hyr035](https://doi.org/10.1093/jcco/hyr035), indexed in Pubmed: [21415002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415002/).
133. Kohno J, Matsui Y, Yamasaki T, et al. Role of mammalian target of rapamycin inhibitor in the treatment of metastatic epithelioid angiomyolipoma: a case report. *Int J Urol*. 2013; 20(9): 938–941, doi: [10.1111/iju.12095](https://doi.org/10.1111/iju.12095), indexed in Pubmed: [23347205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23347205/).
134. Faria E, Turturro F, Rao P, et al. Malignant epithelioid angiomyolipoma: tumor and metabolic response to everolimus as evaluated with positron emission tomography. *Clin Genitourin Cancer*. 2013; 11(4): e1–e5, doi: [10.1016/j.clgc.2013.04.032](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2013.04.032), indexed in Pubmed: [23791549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23791549/).
135. Wyluda E, Baquero G, Lamparella N, et al. Fatal malignant metastatic epithelioid angiomyolipoma presenting in a young woman: case report and review of the literature. *Rare Tumors*. 2013; 5(3): e46, doi: [10.4081/rt.2013.e46](https://doi.org/10.4081/rt.2013.e46), indexed in Pubmed: [24179658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24179658/).

136. Hong J, Lee J, Kim K-M, Joo Kim S. Tumor response to temsirolimus for epithelioid angiomyolipoma and novel mutation of SMARCB1/INI1 tumor suppressor gene. *Journal of Cancer Therapy*. 2014; 05: 1215–1222.
137. Binyamin K, Mecz Y, Stein A, et al. An aggressive case of malignant renal pecoma non-responsive to motor inhibition: a case report. *Journal of Clinical Case Reports*. 2016; 6(10): 1–3, doi: [10.4172/2165-7920.1000880](https://doi.org/10.4172/2165-7920.1000880).
138. Anwar H, Sachpekidis C, Schwarzbach M, Dimitrakopoulou-Strauss A. Fluorine-18-FDG PET/CT in a patient with angiomyolipoma: Response to mammalian target of rapamycin inhibitor therapy. *Hell J Nucl Med*. 2017; 20(2): 169–171.
139. Hulová S, Sycova-Mila Z, Macák D, et al. Diagnostic challenges and extraordinary treatment response in rare malignant PEComa tumor of the kidney. *Klin Onkol*. 2018; 31(6): 448–452, doi: [10.14735/amko2018448](https://doi.org/10.14735/amko2018448), indexed in Pubmed: [30545225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30545225/).
140. Lattanzi M, Deng FM, Chiriboga LA, et al. Durable response to anti-PD-1 immunotherapy in epithelioid angiomyolipoma: a report on the successful treatment of a rare malignancy. *J Immunother Cancer*. 2018; 6(1): 97, doi: [10.1186/s40425-018-0415-x](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0415-x), indexed in Pubmed: [30285856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285856/).
141. Tayal J, Doval D, Kamboj M, et al. Case report of everolimus-induced sustained partial response in metastatic renal epithelioid angiomyolipoma. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology*. 2019; 45(-1): 139–142, doi: [10.5152/tud.2018.66915](https://doi.org/10.5152/tud.2018.66915).
142. Ge X, Xue X, Zhang Ge, et al. Successful treatment of liver and abdomen metastasis of renal epithelioid angiomyolipoma with apatinib: a case report. *Translational Cancer Research*. 2017; 6(5): 1015–1019, doi: [10.21037/tcr.2017.08.41](https://doi.org/10.21037/tcr.2017.08.41).