

# Aleksandra Sobiborowicz<sup>1,2</sup>, Anna M. Czarnecka<sup>1,3</sup>, Anna Szumera-Ciećkiewicz<sup>4,5</sup>, Piotr Rutkowski<sup>1</sup>, Tomasz Świtaj<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

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

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

<sup>5</sup>Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

## Rozpoznanie i leczenie limfangioleiomiomatozy (LAM) z grupy PEComa

Diagnosis and treatment of lymphangioleiomyomatosis (LAM) from the PEComa group

### Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Sobiborowicz A, Czarnecka AM, Szumera-Ciećkiewicz A, et al. Diagnosis and treatment of lymphangioleiomyomatosis (LAM) from the PEComa group. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2020.0034.

Należy cytować wersję pierwotną.

### Adres do korespondencji:

Dr n. med. Tomasz Świtaj  
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,  
Kości i Czerniaków  
Narodowy Instytut Onkologii  
im. Marii Skłodowskiej-Curie  
— Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie  
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
Tel.: 22 546 20 31; faks: 22 643 93 75  
e-mail: tomasz.switaj@pib-nio.pl

### STRESZCZENIE

Naczyniakowatość limfatyczna (limfangioleiomiomatoza; LAM) to rzadka rozrostowa choroba płuc, prowadząca do postępującego uszkodzenia ich struktury, zaliczana do rodziny nowotworów typu PEComa. U chorych może dochodzić do powstawania lito-torbielowatych mas, określanych jako *lymphangioleiomyoma* lub pozapłucna postać LAM (E-LAM). Ogniska E-LAM opisano w śródpiersiu, nadobojczykowych węzłach chłonnych, wątrobie, ścianie jelita cienkiego i grubego, trzustce, krezce. Masy E-LAM mogą osiągać bardzo duże rozmiary — opisywano przypadki guzów o największej średnicy długości 15–22 cm. Opierając się na pozytywnych wynikach badań klinicznych, sirolimus, lek z grupy inhibitorów kinazy mTOR, został zarejestrowany w maju 2015 roku przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) jako pierwszy i obecnie jedyny lek do systemowej terapii LAM. Zastosowanie sirolimusu wskazane jest u pacjentek z LAM, której towarzyszy szybko postępujące pogorszenie funkcji układu oddechowego lub  $FEV_1 \leq 70\%$  wartości należnej, oraz u pacjentów z objawowymi opłucnowymi wysiękami chłonnymi, przed zastosowaniem inwazyjnych metod leczenia.

**Słowa kluczowe:** naczyniakowatość limfatyczna, limfangioleiomiomatoza, sirolimus

### ABSTRACT

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare, proliferative lung disease, leading to progressive damage of their structure and is a member of the PEComa neoplasm family (perivascular epithelioid cell tumors). Furthermore, solid-cystic masses described as lymphangioleiomyoma or extrapulmonary LAM (E-LAM) can occur. E-LAM foci have been described in the mediastinum, supraclavicular lymph nodes, the liver, walls of the small and large intestine, the pancreas and the mesentery. E-LAM masses can reach large sizes — tumors with the diameter of 15-22 cm have been described. On the basis of positive results of clinical trials, sirolimus, a drug from the group of mTOR kinase inhibitors, was registered by the Food and Drug Administration (FDA) in May 2015 as the first and currently only drug for systemic LAM therapy. Sirolimus use is recommended in patients with LAM, accompanied by rapidly progressing deterioration of respiratory system function or  $FEV_1 \leq 70\%$  predicted value and in patients with pleural lymph exudate before applying invasive methods of treatment.

**Key words:** lymphangioleiomyomatosis, sirolimus

## Wstęp

Naczyniakowatość limfatyczna (limfangioleiomiomatoza; LAM, *lymphangioleiomyomatosis*) to rzadka rozrostowa choroba płuc, prowadząca do postępującego uszkodzenia ich struktury, z tworzeniem licznych drobnych torbieli oraz gromadzeniem chłonki w przestrzeni opłucnej [1]. U jej podłoża leży wieloogniskowa proliferacja komórek mięśni gładkich oraz okołonaczyniowych komórek epitelioidnych (PECs, *perivascular epithelioid cells*; w LAM określane także jako komórki LAM, *LAM cells*) w obrębie śródmiąższu płuc i w związku z tym jest zaliczana do rodziny nowotworów typu PEComa (*perivascular epithelioid cell tumours*) [2]. Do grupy PEComa należą także: naczyniakomięśniakotłuszczak (AML, *angiomyolipoma*), guz jasnokomórkowy (cukrowy) (CCST, *clear-cell sugar tumour*) — postać płucna i o lokalizacji pozapłucnej (PEST, *primary extrapulmonary sugar tumor*), jasnokomórkowy nowotwór mięśniowo-barwnikowy więzadła obłego/więzadła sierpowatego (CCMMT, *clear-cell myomelanocytic tumour*) oraz pierwotny PEComa skóry (*primary cutaneous PEComa*; CCCMT, *cutaneous clear cell myomelanocytic tumour*) i PEComa NOS (*not otherwise specified*) [3]. Naczyniakowatość limfatyczna płucna (P-LAM, *pulmonary LAM*) występuje w dwóch postaciach klinicznych: postaci związanej ze stwardnieniem guzowatym (choroba Bourneville’a–Pringle’a; TSC, *tuberous sclerosis complex*) — zespołem genetycznym wywołanym mutacjami inaktywującymi w genach *TSC1* i *TSC2*, charakteryzującym się występowaniem licznych guzów typu *hamartoma*, zaburzeniami układu nerwowego, w tym napadami padaczkowymi, autyzmem i niepełnosprawnością umysłową różnego stopnia [4] — oraz postaci sporadycznej (S-LAM, *sporadic LAM*), występującej u kobiet bez znanych czynników predysponujących [5]. Oprócz płucnej manifestacji LAM u chorych tych obserwuje się liczne nieprawidłowości w obrębie układu chłonnego poza klatką piersiową, takie jak zaburzenia drożności przewodu piersiowego, wysięk chłonki w obrębie przestrzeni zaotrzewnowej i miednicy czy limfadenopatia [5]. Ponadto, w rzadkich przypadkach, dochodzi do rozplemu patologicznych naczyń limfatycznych naciekanych przez komórki LAM, co prowadzi do obstrukcji ich światła i gromadzenia się chłonki, czego efektem jest powstawanie lito-torbielowatych mas, określanych jako *lymphangioleiomyoma* lub pozapłucna postać LAM (E-LAM, *extrapulmonary LAM*) [6].

## Częstość występowania

Częstość występowania płucnej LAM różni się w zależności od postaci klinicznej — płucną LAM stwierdza się u 30–50% kobiet i ok. 10% mężczyzn ze stwardnie-

niem guzowatym [7, 8], natomiast postać sporadyczna występuje u 1 na 200–400 tys. kobiet [5, 7]. Naczyniakowatość limfatyczna dotyczy prawie wyłącznie kobiet w wieku rozrodczym — medianę wieku w momencie rozpoznania określa się na 35–41 lat [9–12]. Rzadko płucną LAM diagnozuje się u pacjentek w okresie pomonopauzalnym — tu zwraca uwagę często występujący wywiad stosowania hormonalnej terapii zastępczej [12, 13]. Opisano pojedyncze przypadki występowania choroby u dzieci i mężczyzn bez predysponujących obciążeń genetycznych [14–16]. Pozapłucne nieprawidłowości w obrębie układu limfatycznego są często spotykane u pacjentek z płucną LAM — do zaburzenia drożności przewodu piersiowego dochodzi u ponad 70% z nich, wysięk chłonki w przestrzeni otrzewnej obserwuje się w 30% przypadków [17]. *Lymphangioleiomyoma* występują natomiast rzadziej — u 10–21% pacjentek z płucną S-LAM [12, 17–19] — i często towarzyszą im powiększenie węzłów chłonnych w obrębie jamy brzusznej, wodobrzusze i poszerzenie przewodu piersiowego [18]. Można przypuszczać, że częstość występowania *lymphangioleiomyoma* u chorych z płucną postacią LAM rośnie wraz z ciężkością jej przebiegu [18], natomiast nie są one częstsze u pacjentek ze stwardnieniem guzowatym — w retrospektywnej pracy ze szpitala Mayo Clinic spośród 403 pacjentów z TSC tylko u 3 występowała E-LAM [20]. W analizie materiału autopsyjnego lub pozyskanego z zabiegów ginekologicznych u 10 pacjentek z postacią płucną LAM obecność drobnych ognisk LAM w obrębie macicy, przydatków czy więzadła szerokiego macicy stwierdzono aż u 90% z nich, a u 80% odnotowano zajęcie węzłów chłonnych w przestrzeni zaotrzewnowej [21]. Nie jest jasne, czy obecność ognisk E-LAM predysponuje do rozwoju postaci płucnej LAM. W dużej, retrospektywnej analizie materiału pozyskanego od 1732 pacjentek bez wywiadu LAM (mediana wieku: 56 lat), poddanych operacjom ginekologicznym z limfadenektomią, występowanie ognisk pozapłucnej LAM stwierdzono u 8 chorych [22]. U jednej spośród nich płucną postać LAM rozpoznano po 7 latach od operacji ginekologicznej, natomiast pozostałe kobiety nie miały nawrotu LAM w żadnej postaci (mediana obserwacji: 26 miesięcy) [22]. W podobnej analizie, obejmującej 19 pacjentek, u których wykryto bezobjawową, pozapłucną LAM zajmującą macicę oraz miedniczne i paraaortalne węzły chłonne, w czasie średnio 33 miesięcy obserwacji u żadnej z nich nie doszło do rozwoju postaci płucnej [23]. Obok opisów przypadków dotyczących kobiet z ogniskami LAM w obrębie paraaortalnych i miednicznych węzłów chłonnych, u których nie występowały płucna LAM ani stwardnienie guzowate [24, 25], dostępne są jednak także opisy, w których pozapłucna LAM stanowiła pierwszy objaw rozwoju płucnej postaci LAM, która — jeżeli wystąpi — diagnozowana jest najczęściej w ciągu około 2 lat od rozpoznania postaci pozapłucnej [6, 26–31].

## Anatomia i obraz kliniczny

Płucna LAM prowadzi do postępującego niszczenia mięszu płuc i zastępowania go licznymi drobnymi torbielami, co w efekcie powoduje postępującą niewydolność oddechową [7]. W przebiegu LAM dochodzi do nasilonego ograniczenia tolerancji wysiłku oraz codziennej aktywności fizycznej, w stopniu większym niż np. w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc [32]. Wśród najczęstszych pierwszych objawów choroby wymienia się: duszność, uporczywy kaszel i krwioplucie [7, 11, 12]. Duszność spoczynkowa oraz potrzeba tlenoterapii pojawiają się u większości pacjentek w czasie 10 lat od momentu ustalenia diagnozy [33]. Przebieg choroby komplikują nawracające odmy opłucnowe, występujące u ok. 5% pacjentek rocznie od momentu rozpoznania choroby; dodatkowo w około połowie przypadków stanowią one pierwszy objaw rozwijającej się LAM [3, 12, 34]. Ponadto, z powodu zaburzenia drożności naczyń limfatycznych dochodzi do wysięków chłonnych w przestrzeni opłucnej, co skutkuje nasiloną dusznością oraz bólem w klatce piersiowej [35]. LAM jest także rzadką przyczyną występowania nadciśnienia płucnego (ok. 7,6% pacjentek z LAM) [9].

*Lymphangioleiomyoma* lokalizują się najczęściej w obrębie przestrzeni zaotrzewnowej i macicy oraz w okolicznych węzłach chłonnych [6, 24, 27]. Ponadto opisano ogniska E-LAM rozwijające się w śródpiersiu [36], nadobojczykowych węzłach chłonnych [37, 38], wątrobie [39], ścianie jelita cienkiego i grubego [40, 41], trzustce [26, 42], krezce [43]. Masy E-LAM mogą osiągać bardzo duże rozmiary — opisywano przypadki guzów o największej średnicy długości 15–22 cm [18, 44–46] — oraz rozciągać się wzdłuż przebiegu naczyń chłonnych, wychodząc z przestrzeni zaotrzewnowej do klatki piersiowej [19], a dalej nawet na szyję wzdłuż mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego [47].

Objawy obecności *lymphangioleiomyoma* występują u około 55–60% chorych [6, 18] i są to najczęściej ból w okolicy guza [26, 29, 46] oraz krwawienia z układu rodowego w przypadku LAM zajmującej macicę [24, 48, 49]. Często obserwowane są także objawy związane z uciskiem masy nowotworu na pobliskie narządy: dyspepsja, wzdęcia i objawy podniedożności układu pokarmowego [46], wodonercze czy obrzęki i parestezje kończyn dolnych [46, 50]. *Lymphangioleiomyoma* zlokalizowane w śródpiersiu mogą wywołać zespół Hornera, wysięki chłonne do jamy opłucnej lub zaburzenia rytmu serca [6, 18]. Jeżeli komórki LAM naciekają moczowody, dochodzi do chylurii [51], natomiast zajęcie brodawki Vatera może prowadzić do cholestazy [45]. W przypadku dużych *lymphangioleiomyoma* obserwuje się wodobrzusze związane z dużą objętością chłonki [6] lub krwawienia z guza do jamy brzusznej [52]. Objawy wynikające z ucisku na sąsiadujące narządy, takie jak: wzdęcia, ból

w okolicy guza, częstomocz, obrzęki i parestezje kończyn dolnych czy zaparcia, ulegają nasileniu w ciągu dnia [18]. Wiąże się to ze wzrostem objętości guza w ciągu doby, wynikającym z większego przepływu chłonki przez jamę brzuszną i miednicę po posiłkach i w trakcie dziennej aktywności, oraz wzrostem ciśnienia hydrostatycznego w pozycji stojącej [18, 27]. Przyrost objętości w ciągu dnia wynosi średnio 140% [18]. Opisano także zmiany objętości *lymphangioleiomyoma* wraz z cyklem miesięczkowym [53].

## Diagnostyka

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Pulmonologicznego „złotym standardem” w diagnostyce LAM jest wykonanie biopsji płuca oraz tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej [7]. Cechami dodatkowo skłaniającymi ku temu rozpoznaniu są: *angiomyolipoma* obecnie/w wywiadzie, wysięki chłonne w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej, zespół stwardnienia guzowatego, obecność *lymphangioleiomyoma* czy stwierdzone mikroskopowe zajęcie węzłów chłonnych przez komórki LAM [7]. W wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej/Japońskiego Towarzystwa Pulmonologicznego z 2017 roku do cech tych zaliczono także: osoczowe stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyń D (VEGF-D, *vascular endothelial growth factor D*)  $\geq 800$  pg/ml oraz obecność komórek LAM w badaniu cytologicznym wysięku chłonnego do przestrzeni opłucnej [54]. Ze względu na niezwykłą rzadkość występowania LAM u mężczyzn ostateczne rozpoznanie należy w każdym przypadku ustalać na podstawie typowego wyniku biopsji płuca [7]. Wykazano, że biopsja przezoskrzelowa jest metodą stosunkowo bezpieczną wśród chorych z LAM [55].

Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości jest badaniem z wyboru w zakresie zarówno diagnostyki, jak i kontroli postępu choroby [7]. Do typowych zmian radiologicznych, obserwowanych u wszystkich chorych, należą liczne, drobne, okrągłe torbiele płuc (2–5 mm średnicy), równomiernie rozłożone w obrębie mięszu płuc [11]. W związku z częstym współwystępowaniem LAM i *angiomyolipoma* nerek zaleca się, aby u wszystkich chorych diagnozowanych w kierunku naczyniakowości limfatycznej wykonać tomografię komputerową z kontrastem jamy brzusznej i miednicy, a w przypadku przeciwwskazań do zastosowania kontrastu — badanie rezonansu magnetycznego [7].

*Lymphangioleiomyoma* w tomografii komputerowej przyjmuje najczęściej postać dobrze odgraniczonej, lito-torbielowatej zmiany, ze ścianami o zróżnicowanej grubości i licznymi przegrodami [26, 27, 46]. Rzadziej obserwuje się charakter lity bądź czysto torbielowaty [27].

Zmiana jest zazwyczaj dobrze odgraniczona, obserwowane są jednak także nieliczne *lymphangioleiomyoma* o naciekającym charakterze wzrostu [18]. Guzy o charakterze litym mają podobną gęstość do wątroby (59–71 HU), zmiany torbielowate — niższą (3–25 HU), odpowiadającą akumulacji chłonnki [18]. Ściany torbieli mogą ulegać wzmocnieniu po podaniu kontrastu [17]. W badaniu rezonansu magnetycznego *lymphangioleiomyoma* wykazują zróżnicowane wartości sygnału zarówno w ekspozycji T1, jak i T2 [38, 44, 49, 50]. W badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) obserwowany jest niewielki wychwyty glukozy [26]. W badaniu ultrasonograficznym E-LAM może dawać obraz zmiany zarówno izoechogenicznej, jak i hipo- oraz hiperechogenicznej, co nie pozwala na ich różnicowanie z nowotworami jajnika czy chłoniakami [27]. Charakterystyczne są natomiast zmiany struktury w ciągu dnia: zmiany lite w godzinach porannych w godzinach wieczornych mogą wykazywać charakter lito-torbielowaty oraz zmieniać echogenność [27]. Zaobserwowano ponadto, że *lymphangioleiomyoma* charakteryzują się wzrostem objętości w ciągu doby, co odróżnia je od innych zmian nowotworowych lokalizujących się w przestrzeni zaotrzewnowej i miednicy [27].

Limfangioleiomiomatoza wiąże się też ze zwiększonym ryzykiem rozwoju oponiaków, dlatego w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego zasadne jest wykonanie badania rezonansu magnetycznego głowy [7]. Istotne jest także objęcie pacjentek z LAM opieką poradni genetycznej — TSC charakteryzuje się szerokim zakresem fenotypów, a słabo wyrażone klinicznie cechy zespołu mogą spowodować nieprawidłowe zakwalifikowanie przypadku jako sporadyczny [7].

## Morfologia

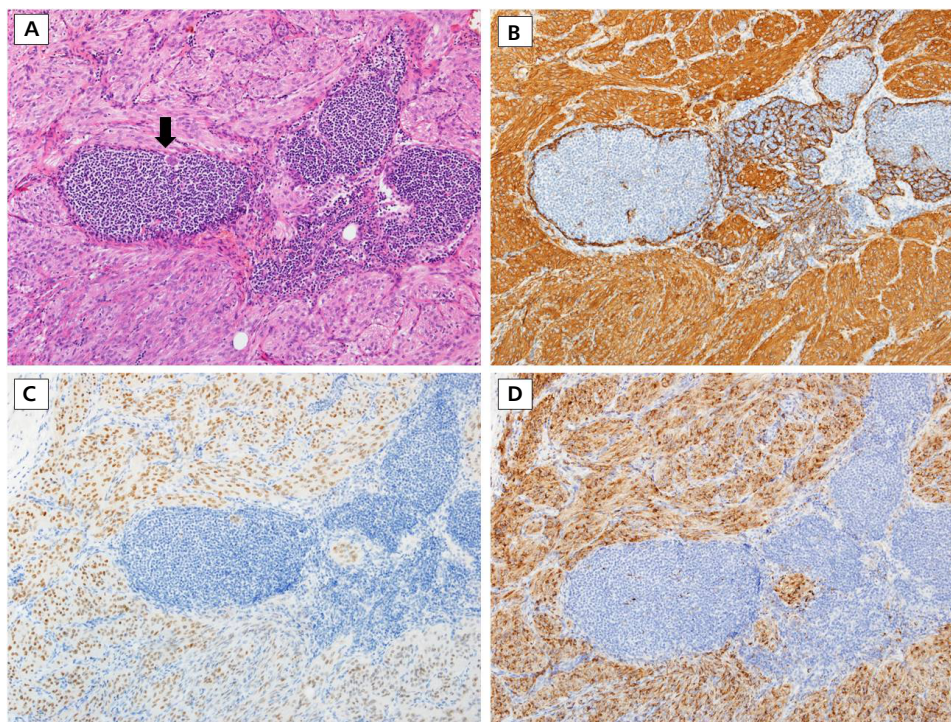
Typowy dla LAM obraz obejmuje występowanie licznych torbieli w obrębie tkanki śródmiąższowej płuca oraz wielogniskową proliferację niedojrzałych miocytów gładkich i okołonaczyniowych komórek z różnicowaniem nabłonkowym (PECs, *perivascular epithelial cells*), określanych w przypadku naczyniakowatości limfatycznej jako komórki LAM (*LAM cells*) [7]. Ogniska proliferacji komórek LAM i miocytów lokalizują się najczęściej wokół naczyń limfatycznych, przegród międzypłatowych i opłucnej [3]. W obrębie guzków LAM centralnie układają się komórki mniejsze, wrzecionowate, natomiast komórki nabłonkowate, o obfitej cytoplazmie, lokalizują się głównie na obwodzie [56]. Cytologiczna atypia i figury podziału zazwyczaj nie są spotykane [57].

Na podstawie nasilenia dwóch typowych dla LAM zmian morfologicznych: występowania torbieli i nasilenia proliferacji komórek LAM w obrębie materiału biop-

syjnego płuca Matsui i wsp. (2001), opracowali podział na 3 stopnie histologicznego zaawansowania choroby (LHS, *LAM histologic score*) [34]. Procentowe zajęcie tkanki płuc przez opisane zmiany, oglądane w małym powiększeniu, zakwalifikowano następująco: LHS-1: < 25%; LHS-2: 25–50% i LHS-3: > 50% [34]. Autorzy wykazali także silną korelację stopnia zaawansowania LHS z 10-letnim przeżyciem całkowitym chorych, które wynosiło: 100%, 74,4% i 52,4%, odpowiednio w LHS-1, LHS-2 i LHS-3 [34]. Wartość LHS jest obecnie uznawanym czynnikiem rokowniczym w płucnej LAM [58].

*Lymphangioleiomyoma* jest zazwyczaj opisywana jako zmiana dobrze odgraniczona od okolicznych tkanek [21, 26], z obecnością włóknistej torebki [57]. Rzadko obserwuje się nacieki komórek LAM poza torebkę [6]. Wyjątek stanowią ogniska LAM w macicy, które często są słabo oddzielone od niezmięnionej mięśniówki gładkiej macicy [21, 24]. Diagnostyka różnicowa E-LAM w obrębie macicy obejmuje mięśniaka, mięsaka gładkokomórkowego, mięsaka podścieliskowego macicy i przyzwojaka [48]. *Lymphangioleiomyoma* zbudowane są, podobnie jak postać płucna, z wrzecionowatych i nabłonkowatych komórek LAM, o okrągłych i owalnych jądrach, z obfitą, lekko kwasochłonną cytoplazmą [6, 24, 50]. Komórki te układają się w gniazda — przypominające układy tzw. *Zellballen*, opisywane w guzach chromochłonnych nadnerczy [26], rozdzielone przez szczelinowate naczynia o cienkich ścianach wyścielonych komórkami śródbłonka [50], które mogą ulegać zeszkliwieniu [21, 24, 26]. Typowo nie obserwuje się martwicy i wylewów krwi do guza [6, 21, 26, 46]. W większości przypadków aktywność mitotyczna jest niska [6, 21], w niektórych grupach badanych stwierdzano do 4 figur na 10 pól widzenia [24, 37]. Dość częstym znaleziskiem są małe skupiska odczynowych limfocytów, przypominające grudki chłonne [6].

Komórki LAM charakteryzują się jednoczesną ekspresją markerów melanocytarnych (HMB-45, Melan A, MART1) oraz gładkomięśniowych (SMA, desmina, aktyna) (ryc. 1) [59, 60]. Ekspresję HMB-45 obserwuje się we wszystkich przypadkach, przy czym odsetek komórek wykazujących ekspresję tego markera jest zmienny — wynosi zazwyczaj 20–40% i dotyczy przede wszystkim komórek nabłonkowatych [11, 56, 60, 61]. W niemal wszystkich przypadkach występuje także ekspresja receptora dla estrogenów (ER) i progesteronu (PR) — głównie w obrębie komórek wrzecionowatych [56], przy czym zazwyczaj silniejsza jest ekspresja PR [62]. Innymi markerami przydatnymi w diagnostyce różnicowej są  $\beta$ -katenina i E-kadheryna oraz katepsyna K, których ekspresja stwierdzana była we wszystkich analizowanych przypadkach [56, 63, 64]. Charakterystyczne jest również współwystępowanie ekspresji markerów śródbłonka naczyń chłonnych: podoplaniny (D2-40), PROX1, VEGFR-3 i LYVE1, która jest obecna zarówno w komórkach wyścielających naczynia chłonne, jak



Rycina 1A–D. Zaotrzewnowy LAM z naciekiem węzła chłonnego — w kolejności barwienia HE, SMA, HMB-45, receptory progesteronowe [100×]

i w samych komórkach LAM [56]. Do mniej typowych markerów należy receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), którego ekspresję stwierdza się w około połowie przypadków [56]. Kobayashi i wsp. (2018) wykazali też cytoplazmatyczną ekspresję EGFR/ErbB-1 i HER4/ErbB-4 w komórkach LAM [65]. Maisel i wsp. (2018) opisali silną ekspresję liganda dla receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed death ligand 1*) w preparatach z biopsji płuc u 6 pacjentek z LAM, która była wyższa w preparatach pochodzących z guzków płucnych niż w tkankach pochodzących ze zdrowych płuc [66]. Jednocześnie stwierdzili obecność limfocytów T wykazujących ekspresję receptora programowanej śmierci 1 (PD-1), naciekających ogniska LAM [66]. W przypadku *lymphangioleiomyoma* komórki LAM wykazują ekspresję podobnego profilu markerów: HMB45 — szczególnie w komórkach nabłonkowatych [6], Melan A, kalponiny, SMA, desminy, jądrową ekspresję ER i PR [6, 24, 46, 50], a ponadto ekspresję:  $\beta$ -kateniny [23], E-kadheryny [67], MiiTF [25] oraz — w obrębie śródbłonka naczyń limfatycznych: CD34, podoplaniny, CD31, i VEGFr-3 [21, 24, 26, 43].

## Genetyka

Podobnie jak pozostałe choroby rozrostowe z rodziny PEComa, naczyniakowatość limfatyczna cechuje

się zwiększoną częstością występowania u chorych ze stwardnieniem guzowatym — charakteryzującym się obecnością germinalnych mutacji inaktywujących i utraty heterozygotyczności (LOH, *loss of heterozygosity*) w regionie 16p13.3, *locus TSC2*, kodującym białko tuberynę oraz w regionie 9q34, *locus TSC1*, kodującym białko hamartynę [8, 68]. Tuberyna oddziałuje hamująco na białko sygnałowe Rheb — homolog białka Ras (Rheb, *Ras homolog enriched in brain*), które z kolei jest znanym aktywatorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR (*mammalian target of rapamycin*) [69]. Hamartyna tworzy kompleks z tuberyną, stabilizując ją i chroniąc przed degradacją w proteosomach [70]. Związana z utratą funkcji któregoś z tych dwóch białek nadmierna aktywacja białka Rheb, a co za tym idzie — aktywacja szlaku mTORC1, prowadzi do nasilonej syntezy białek stymulujących proliferację i angiogenezę, co przekłada się na obecność licznych guzów typu PEComa u chorych ze stwardnieniem guzowatym [69]. Płucną postać LAM stwierdza się u 30–50% kobiet i około 10% mężczyzn ze stwardnieniem guzowatym, przy czym częściej są to chorzy z mutacjami w obrębie *TSC2* [8, 71]. Podobnie, somatyczne mutacje inaktywujące oraz utratę heterozygotyczności w obrębie genów *TSC1* i *TSC2* obserwuje się w komórkach LAM uzyskanych od pacjentek ze sporadyczną postacią LAM, chociaż — w związku z rzadkim występowaniem tej postaci — brakuje badań obejmujących duże grupy chorych [72]. Badri i wsp. (2013)

dokonali analizy materiału uzyskanego od 10 pacjentek ze sporadyczną LAM, wykazując, że aż u 8 spośród nich komórki LAM wykazywały zaburzenia w obrębie *locus TSC2*, przy czym u 4 z nich doszło do całkowitej utraty tuberyny wobec utraty heterozygotyczności i mutacji w drugim allelu (3 przypadki) oraz dwóch mutacji inaktywujących w obu allelach jednocześnie (1 przypadek) [73]. W pracy Fujity i wsp. (2015) inaktywujące somatyczne mutacje *TSC1/TSC2* wykryto w komórkach LAM u 6 na 9 pacjentek ze sporadyczną LAM [74]. Do innych zmian genetycznych, jakie zaobserwowano u chorych z naczyniakowatością limfatyczną, należą germinalne mutacje w obrębie *BARD1*, *BLM* i *BRCA2* [14] oraz amplifikacja *EGFR* [56], jednak ich znaczenie w patogenezie LAM nie zostało w pełni zbadane.

### Ocena zaawansowania postaci płucnej LAM i czynniki wpływające na ciężkość jej przebiegu

Do badań wydolności układu oddechowego, których wyniki korelują z nieprawidłowościami obserwowanymi w badaniach radiologicznych i histopatologicznych oraz zmieniają się wraz progresją choroby należą: badanie współczynnika transferu płucnego dla tlenu węgla (TLco) i badanie spirometryczne — w szczególności pomiar natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>, *forced expiratory volume in 1 second*) [58]. Zaleca się, aby w ramach pierwszej oceny stopnia zaawansowania choroby wykonać TLco i badanie spirometryczne z próbą rozkurczową [7]. Ponadto, u pacjentów poddanych biopsji płuca dokonuje się histologicznej oceny zaawansowania w skali LHS, omówionej wcześniej [58]. Pomiary FEV<sub>1</sub> oraz TLco powinny być powtarzane co 3–6 miesięcy w celu oceny postępu choroby i odpowiedzi na leczenie, a w przypadku stabilnych wyników częstość badań kontrolnych można ograniczyć do wykonywania ich raz na rok [7]. U pacjentek w początkowym stadium choroby zazwyczaj nie obserwuje się odchyień w badaniu gazometrycznym krwi tętniczej; jest ono wykonywane w celu oceny wskazań do tlenoterapii i przeszczepienia płuc u pacjentek z chorobą zaawansowaną [7]. Próba wysiłkowa oraz test 6-minutowego marszu (6MWT, *6 minute walk test*) znajdują zastosowanie w ocenie wpływu choroby na ogólną sprawność pacjentek oraz odpowiedzi na leczenie [58]. Płucna postać LAM u chorych ze stwardnieniem guzowatym cechuje się łagodniejszym przebiegiem w porównaniu z postacią sporadyczną [7, 58]. Ponadto, pacjentki, u których pierwszymi objawami LAM były krwioplucie i duszność, chorują ciężiej niż te, u których LAM stwierdzono z powodu wystąpienia odmy opłucnowej, co może być związane z opóźnieniem w ustaleniu rozpoznania w pierwszej grupie [58]. Istnieją opinie, że LAM wykazuje tendencję

do wolniejszego postępu u kobiet po menopauzie [75]. W badaniu Gupty i wsp. (2019) zmiana FEV<sub>1</sub> u kobiet przed menopauzą wyniosła średnio –118 ml/rok, natomiast u kobiet po menopauzie –74 ml/rok ( $p = 0,003$ ) [76]. Opisującym ostatnio czynnikiem prognostycznym w naczyniakowatości limfatycznej jest osoczowe stężenie VEGF-D, które u chorych osiąga wartość znacznie wyższą niż w zdrowej populacji, szczególnie u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym [77]. Wysokie stężenie VEGF-D (> 800 pg/ml) zostało skorelowane z szybszym tempem pogarszania się wartości FEV<sub>1</sub> [78] oraz obecnością wysięków chłonnych do jamy opłucnej i liczbą torbieli płucnych [77]. Innymi markerami, które powiązано z ciężkością przebiegu płucnej postaci LAM, są: stężenie metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMP, *matrix metalloproteinases*) w moczu [58], osoczowe stężenie białka wiążącego witaminę D (VTDB, *vitamin D binding protein*) [79, 80], receptora dla VEGF-3 i chemokiny CCL21 [81] czy ekspresja receptora ludzkiego czynnika wzrostu naskórka 3 (HER3, *human epidermal receptor 3*) w komórkach LAM [61].

### Leczenie postaci płucnej LAM

Rehabilitacja oddechowa, obejmująca ćwiczenia aerobowe oraz wzmacniające mięśnie oddechowe, wywiera udowodniony korzystny wpływ na ocenę jakości życia, wynik 6MWT, poczucie duszności i poziom codziennej aktywności pacjentek z LAM [82]. Poprzez analogię do postępowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, zaleca się, aby chore z LAM były objęte profilaktycznymi szczepieniami przeciwko dwoince zapalenia płuc oraz grypie; ponadto, w związku z częstym występowaniem osteoporozy, pacjentki z LAM powinny być poddawane okresowym badaniom densytometrycznym [7]. LAM wiąże się ze zwiększonym ryzykiem odmy opłucnowej, która występuje u około połowy chorych w momencie rozpoznania i u ponad 60% pacjentek w trakcie trwania choroby, z tendencją do częstych nawrotów [7]. Do czynników dodatkowo zwiększających ryzyko odmy zalicza się ciężę oraz podróże samolotem [7, 83]. Pleurodeza wykazuje skuteczność w zapobieganiu nawrotowej odmie opłucnowej; Gonano i wsp. (2018) w swoim badaniu obejmującym grupę 145 pacjentek wykazali, że pleurodeza zapobiegała jej wystąpieniu z prawdopodobieństwem 82%, 68% i 59%, odpowiednio po roku, 5 i 10 latach od zabiegu, w porównaniu z 55%, 46% i 39% wśród pacjentek niepoddanych zabiegowi ( $p = 0,026$ ) [83]. W przypadku obfitych wysięków chłonnych do jamy opłucnej zalecana jest dieta uboga w tłuszcze, a w razie wystąpienia objawów klinicznych (duszność, kaszel, ból w klatce piersiowej) tradycyjnie stosuje się drenaż jamy opłucnej poprzez torakocentezę [7], jednak w świetle

nowych dowodów przed rozpoczęciem leczenia metodami inwazyjnymi zaleca się próbę kontroli objawów leczeniem systemowym za pomocą sirolimusu [5, 35, 84]. W zaawansowanych stadiach LAM u pacjentek kwalifikowanych do III–IV klasy w skali NYHA (*New York Heart Association*), z hipokseміą w spoczynku, zastosowanie znajduje przeszczepienie płuc [7]. Średni czas od diagnozy do przeszczepienia waha się w pracach z różnych ośrodków w granicach 4–5 lat [85, 86]. W dużej retrospektywnej analizie danych dotyczących przebiegu choroby u 138 pacjentek z LAM poddanych przeszczepieniu płuca wykazano, że roczne, 5-letnie i 10-letnie przeżycie całkowite po zabiegu wyniosło odpowiednio: 94%, 73% i 56%, a przyczynami zgonu były najczęściej zarostowe zapalenie oskrzelików oraz przewlekłe odrzucanie przeszczepu [87]. Wykazano też, że takie cechy, jak: obecność nadciśnienia płucnego i dystans 6MWT przed zabiegiem, wiek chorej, czas niedokrwienia narządu w trakcie zabiegu czy przeszczepienie jednego lub obu płuc, nie wpływały na przeżycie całkowite po zabiegu [87]. W badaniu podsumowującym wyniki przeszczepienia płuc kilku francuskich ośrodków transplantacyjnych roczne, 5-letnie i 10-letnie przeżycie całkowite po zabiegu wyniosło odpowiednio: 79,6%, 74,4% i 64,7% [85]. Podobne wyniki uzyskali Baldi i wsp. (2017); w badaniu obejmującym 11 pacjentek z LAM prawdopodobieństwo przeżycia 1, 3 i 5 lat po przeszczepieniu płuca wyniosło odpowiednio: 90%, 90% i 75% [86]. Rzadko opisywane są przypadki pacjentek, u których nastąpił nawrót LAM w płucu przeszczepionym [85, 88].

W ostatnich latach nastąpił przełom w systemowym leczeniu limfangioleiomiomatozy, przez wiele lat opierającym się na terapii przeciwestrogenowej (usunięcie jajników, zastosowanie medroksyprogesteronu czy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego), której skuteczność nie została ostatecznie udowodniona [89]. Nie wykazano także skuteczności zastosowania w LAM doksycykliny [5] ani inhibitora aromatazy — letrozolu [90]. Natomiast w maju 2015 roku, na podstawie pozytywnych wyników badań klinicznych, sirolimus, lek z grupy inhibitorów kinazy mTOR, został zarejestrowany przez FDA jako pierwszy i obecnie jedyny lek do systemowej terapii LAM [5]. Według wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej/Japońskiego Towarzystwa Pulmonologicznego zastosowanie sirolimusu wskazane jest u pacjentek z LAM, której towarzyszy szybko postępujące pogorszenie funkcji układu oddechowego lub  $FEV_1 \leq 70\%$  wartości należnej, oraz u pacjentek z objawowymi opłucnowymi wysiękami chłonnymi, przed zastosowaniem inwazyjnych metod leczenia [5]. Badania kliniczne dotyczące zastosowania inhibitorów mTOR (sirolimus, ewerolimus) w naczyniakowatości limfatycznej zostały podsumowane w tabeli 1 — nie uwzględniono natomiast analiz retrospektywnych.

Randomizowane, wielośrodkowe, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III MILES (*Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy And Safety Of Sirolimus*) jest jak dotąd największym badaniem klinicznym dotyczącym zastosowania sirolimusu w LAM [91]. Osiemdziesiąt dziewięć pacjentek podzielono losowo na dwie grupy: 43 chore przyjmujące placebo i 46 chorych przyjmujących sirolimus *p.o.* w dawce początkowej 2 mg/d., a następnie ustalonej tak, aby utrzymać stężenie leku w surowicy na poziomie 5–15 ng/ml [91]; dawkowanie to zostało przyjęte jako standardowe w kolejnych badaniach [84, 92, 93]. Po 12 miesiącach leczenia w grupie sirolimusu zaobserwowano stabilizację  $FEV_1$  ( $+1 \pm 2$  ml/miesiąc) przy  $FEV_1$  pogarszającym się w tempie  $-12 \pm 2$  ml/miesiąc w grupie placebo ( $p < 0,001$ ). W grupie badawczej odnotowano także poprawę natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*), tolerancji wysiłku, oceny jakości życia i obniżenie stężenia VEGF-D w surowicy względem grupy placebo. Po zakończeniu przyjmowania sirolimusu  $FEV_1$  ulegało obniżeniu w jednakowym tempie w obu grupach, co sugeruje, że terapia sirolimusem nie zatrzymuje progresji choroby po zaprzestaniu terapii, ale też nie przyspiesza tego procesu [94]. W badaniu MILES wskazano stężenie VEGF-D w surowicy jako negatywny czynnik rokowniczy, ale jednocześnie pozytywny czynnik predykcyjny odpowiedzi na leczenie sirolimusem [95]. Wyższe stężenie VEGF-D na początku badania było związane z lepszą odpowiedzią na leczenie w grupie przyjmującej sirolimus (poprawa wartości  $FEV_1$  i FVC), ale jednocześnie z szybszym pogarszaniem się wartości tych parametrów w grupie placebo [95]. W ostatnio przeprowadzonych badaniach wykazano także pozytywny wpływ sirolimusu na uciążliwe powikłania LAM, takie jak wysięki chłonki do przestrzeni opłucnej i nawracające odmy płucnowe. W badaniu Zhou i wsp. (2018) u 5 badanych pacjentek z wywiadem odmy opłucnowej nawracającej pomimo zabiegu pleurodezy, przyjmujących sirolimus w dawkach zapewniających utrzymanie stężenia leku w surowicy na poziomie 3–10 ng/ml, nie obserwowano nawrotów odmy opłucnowej przez cały okres leczenia [96]. Natomiast przerwanie terapii lub spadek stężenia leku we krwi poniżej 3 ng/ml skutkowało nawrotem odmy u 2 pacjentek w czasie obserwacji 2- i 3-letniej [96]. W badaniu obserwacyjnym, zaprojektowanym w celu oceny korzyści z zastosowania sirolimusu u chorych z ciężkim przebiegiem LAM i obfitymi chłonnymi wysiękami w jamie opłucnej, wykazano, że u wszystkich 12 pacjentek nastąpiła całkowita lub prawie całkowita redukcja objętości gromadzącego się płynu, co u 2 spośród nich pozwoliło na przerwanie drenażu jamy opłucnej [84]. W dwóch analizach retrospektywnych oceniono skuteczność zastosowania sirolimusu w niższej dawce (docelowe stężenie leku w surowicy  $< 5$  ng/ml) w porównaniu z dawką standardową (stężenie

Tabela 1. Badania kliniczne dotyczące zastosowania inhibitorów mTOR (S — sirolimus, E — everolimus) w LAM

Autor (rok)	Typ badania	n	Mediana wieku (lata)	TSC (%)	Lek	Stężenie leku/dawka	Czas trwania obserwacji	Zmiana FEV <sub>1</sub>	Inne efekty
Bissler i wsp. (2008)* [105]	Jednośrodkowe, otwarte	25 (18 LAM)	–	66,7	S	10–15 ng/ml	12 miesięcy + 12 miesięcy obserwacji	Na koniec leczenia: +118 ± 330 ml względem wp Na koniec obserwacji: +62 ± 411 ml względem wp	↑FVC, ↓objętości AML
Dabora i wsp. (2011)* [106]	Wieloośrodkowe, otwarte	36 (21 LAM)	34	100	S	9–15 ng/ml	52 tyg.	Bez zmian względem wp	Objętości AML, ↓VEGF-D, ↓liczby zmian skórnych
Davies i wsp. (2011)* [107]	Wieloośrodkowe, otwarte	16	–	33	S	3–10 ng/ml	24 miesiące	–76 ± 52 ml/r	Objętości AML, ↓FVC, ↓DLco
McCormack i wsp. (2011)* [91]	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaslepione, kontrolowane placebo	89	45,4	9	S	5–15 ng/ml	12 miesięcy + 12 miesięcy obserwacji	Sirolimus: +1 ± 2 ml/miesiąc Placebo: –12 ± 2 ml/miesiąc	↑FVC, ↑QoL, ↓VEGF-D, ↓FRC
Neurohr i wsp. (2011) [93]	Jednośrodkowe, otwarte/obserwacyjne	10	42,4	20	S	5–10 ng/ml	12,1 ± 2,81 miesiąca	Po 6 miesiącach: +345 ± 58 ml	↑FVC, ↑DLco, ↑6MWT
Taveira-DaSilva i wsp. (2011) [84]	Jednośrodkowe, otwarte/obserwacyjne	19	41	0	S	5–15 ng/ml	2,5 roku	Przed leczeniem: –2,8% ± 0,8% wn/r Sirolimus: +1,8% ± 0,5% wn/czas obserwacji	↑FVC, ↑ΔDLco, ↓chyllothorax
Bissler i wsp. (2013)* [108]	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaslepione, kontrolowane placebo	118 (29 LAM)	31	96	E	10 mg/d.	E: śr. 38 tyg. Placebo: śr. 34 tyg.	Ewerolimus: –1% wp Placebo: –4% wp	Objętości AML, ↓liczby zmian skórnych
Yao i wsp. (2014) [109]	Jednośrodkowe, otwarte	38	40,9	13	S	8,0 ± 2,5 ng/ml	Śr. 40,8 miesiąca	Przed leczeniem: –2,3 ± 0,1% wn/r Sirolimus: +1 ± 0,3% wn/r	↑DLco
Goldberg i wsp. (2015)* [110]	Wieloośrodkowe, otwarte	24	42,5	5	E	10 mg/d.	26 tyg.	+ 114 ml (95% CI: 11–217)	↑6MWT, ↓VEGF-D
Takada i wsp. (2016)* [92]	Wieloośrodkowe, otwarte	63	41,5	3,2	S	5–15 ng/ml	24 miesiące	↓FEV <sub>1</sub> w grupie z wywiadem chyllothorax	–
Bee i wsp. (2018)* [111]	Prospektywne, kohortowe	47	43,6	19	S	1–2 mg/d.	Śr. 35,8 miesiąca	W całej grupie: +11 ml/r (od +254 do –148 ml/r)	–
Taveira-DaSilva i wsp. (2018) [112]	Jednośrodkowe, otwarte	25	40,6	8	S	5–15 ng/ml	54 ± 19,2 miesiąca	Przed leczeniem: –7,4% ± 1,4% wn/r Sirolimus: –0,3% ± 0,5% wn/r	↓średnicy AML, ↓VEGF-D, ↓DLco, ↓chyllothorax

6MWT (6 minute walk test) — test 6-minutowego marszu; AML (angiomyoilpoma) — naczyniakomięśniakotuszczak; CI (confidence interval) — przedział ufności; DL<sub>co</sub> — pojemność dyfuzyjna płuc dla dwutlenku węgla; FEV<sub>1</sub> (forced expiratory volume in 1 second) — natężona objętość wydechuwa pierwszosekundowa; FVC (forced vital capacity) — natężona pojemność życiowa; n — liczba uczestników badania, QoL (quality of life) — ocena jakości życia; TSC (tuberous sclerosis complex) — stwardnienie guzowate; wn — wartość należna; wp — wartość początkowa; VEGF-D (vascular endothelial growth factor D) — czynnik wzrostu śródbłonka naczyń D; \*badanie uwzględnione w metaanalizie Gao i wsp. (2018) [98]



leku w surowicy 5–15 ng/ml na podstawie badania MILES), otrzymując sprzeczne wyniki [10, 97]. Ando i wsp. (2013) wykazali poprawę funkcji układu oddechowego i wycofanie nacieków chłonnych u chorych leczonych niskimi dawkami sirolimusu w stopniu porównywalnym do wyników badań dotyczących dawki wyższej [10]. Yoon i wsp. (2018) wykazali natomiast mniejszą efektywność niższych dawek sirolimusu, których zastosowanie jednocześnie nie prowadziło do zmniejszenia częstości występowania działań niepożądanych [97]. W metaanalizie Gao i wsp. (2018), uwzględniającej 7 badań klinicznych dotyczących zastosowania sirolimusu w LAM, potwierdzono istotną poprawę wartości FEV<sub>1</sub> i FVC wśród leczonych pacjentek — średnia ważona różnic wyniosła odpowiednio: 0,15 l [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,08–0,22;  $p < 0,01$ ;  $I_2 = 0\%$ ] dla FEV<sub>1</sub> i 0,22 l (95% CI: 0,11–0,32;  $p < 0,01$ ;  $I_2 = 0\%$ ) dla FVC [98]. Nie wykazano natomiast poprawy wyniku 6MWT i pojemności dyfuzyjnej płuc dla dwutlenku węgla (DL<sub>co</sub>). Skumulowana częstość występowania działań niepożądanych wyniosła: 50% dla zapalenia jamy ustnej, 40% dla hiperlipidemii, 23% dla bólów głowy, 20% dla supresji szpiku kostnego i 19% dla biegunki [98]. Wśród często wymienianych działań niepożądanych sirolimusu znajdują się także infekcje dróg oddechowych, nie wykazano jednak, aby zastosowanie sirolimusu zwiększało ich częstość w odniesieniu do populacji pacjentek z LAM niestosujących terapii systemowej [99].

Sirolimus jest obecnie jedynym lekiem, którego zastosowanie w LAM zaleca się w wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej oraz Japońskiego Towarzystwa Pulmonologicznego wobec braku przekonujących dowodów na skuteczność innych substancji [5]. Obiektem badań przedklinicznych i klinicznych są natomiast także: inhibitory autofagii [100], statyny [101], hydroksychlorochina [102], syntetyczny flawonoid Proxison — antyoksydant normalizujący metabolizm mitochondriów, który wykazał synergizm z sirolimusem w zahamowaniu wzrostu komórek LAM *in vitro* [103], leki celujące w ścieżki sygnałowe związane z receptorem dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*) [104] czy inhibitory PD-1, wydłużające przeżycie w mysich modelach LAM [66].

## Leczenie i rokowanie w E-LAM

*Lymphangioleiomyomas*, pomimo osiągnięcia dużych rozmiarów i częstej nieresekcyjności [29, 45], wykazują zazwyczaj łagodny przebieg kliniczny. W retrospektywnej analizie Matsui i wsp. (2000), spośród 17 pacjentek z E-LAM zmarła tylko jedna, co było spowodowane gwałtownym przebiegiem jednocześnie występującej postaci płucnej LAM, wszystkie pozostałe natomiast

żyły w momencie opublikowania badania — ze średnim czasem obserwacji wynoszącym 5,5 roku [6]. Radykalna resekcja pozwala na długotrwałą kontrolę choroby [16, 24, 39, 40, 42, 50], także z wykorzystaniem technik laparoskopowych [43, 113]. W literaturze dostępne są doniesienia o pojawieniu się wznowy miejscowej po resekcji E-LAM [37, 114], którą można jednak leczyć z dobrym skutkiem ponowną resekcją [115]. Długie czasy przeżycia obserwowano także w przypadku choroby nieresekcyjnej: opisano przypadek 11-letniej dziewczynki, u której usunięty nieradykalnie *lymphangioleiomyoma* krezki nie ulegał progresji mimo braku leczenia przez 10 lat [116], oraz 47-letniej kobiety z E-LAM macicy i przerzutami do płuc i jajnika, która pozostawała w dobrym stanie ogólnym przez 12 lat obserwacji [117]. W związku z brakiem ujednoczonych metod leczenia *lymphangioleiomyomas* i ich stosunkowo łagodnym przebiegiem klinicznym nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych w kierunku E-LAM u pacjentek z płucną postacią LAM, jeżeli nie wykazują one objawów klinicznych [7]. W przypadku występowania uciążliwych objawów klinicznych, takich jak ból w rzucie guza, zaparcia czy obrzęki kończyn dolnych, podejmowane są próby leczenia analogicznie jak w postaci płucnej LAM — za pomocą hormonoterapii [12] i inhibitorów mTOR [118] oraz radioterapii na obszar zajętych węzłów chłonnych [119]. Radzikowska i wsp. (2016) przeprowadzili retrospektywną analizę skuteczności zastosowania sirolimusu u 14 pacjentek z płucną LAM (w tym jedna z TSC) i *lymphangioleiomyoma* przestrzeni zaotrzewnowej [118]. W czasie 10-miesięcznej terapii sirolimusem (w dawce 1–5 mg/d. w celu osiągnięcia stężenia leku we krwi na poziomie 5–15 ng/ml) obok poprawy dolegliwości ze strony układu oddechowego zaobserwowano istotne zmniejszenie objętości zmian w porównaniu z wartością początkową ( $1603,85 \pm 2437,56 \text{ cm}^3$  vs.  $198,01 \pm 315,43 \text{ cm}^3$ ;  $p = 0,00026$ ) oraz całkowite wycofanie się chłonki z przestrzeni zaotrzewnowej i opłucnej u 13 chorych [118]. W badaniu, do którego włączono 5 pacjentek z *lymphangioleiomyoma* jamy brzusznej, oceniono skuteczność ewerolimusu (1–1,5 mg/d. w 2 dawkach podzielonych) [120]. Po 6 miesiącach terapii u 4 na 5 chorych stwierdzono częściową lub całkowitą odpowiedź oraz wycofanie się wodobrzusza [120]. Dostępne w literaturze opisy przypadków zastosowania inhibitorów mTOR i hormonoterapii w E-LAM przedstawiono odpowiednio w tabelach 2 i 3. Warto podkreślić, że spośród przypadków ujętych w tabeli 2 (inhibitory mTOR) w żadnym nie doszło do progresji choroby w trakcie przyjmowania leku z tej grupy.

## Podsumowanie

Naczyniakowatość limfatyczna (limfangioleiomiomatoza) jest zaliczana do rodziny nowotworów typu

Tabela 2. Dostępne w literaturze opisy przypadków E-LAM leczonej inhibitorami mTOR — sirolimusem i ewerolimusem

Autor (rok)	Mediana wieku (lata)	TSC	LAM płuc	Lokalizacja	Maks. średnica guza	Objawy ze strony guza	Lek; dawka	Najlepsza odpowiedź	Czas obserwacji	Progresja
Chen i wsp. 2009 [88]	23	Nie	Tak	PZ	–	–	Sirolimus; 1 mg/d.	–	36 miesięcy	Nie
Possekel i wsp. (2009) [41]	23	Nie	Nie	Liczne w wątrobie, krezce, ścianie jelita cienkiego i grubego	10 cm	Uczucie niepełnego wypróżnienia, bóle brzucha	Sirolimus; 1,5 mg/d.	PR	3 miesiące	Nie
Rosenberg, Thengnatt (2013) [121]	41	Nie	Tak	PZ	16,5 cm	Bóle brzucha, wczesne uczucie sytości	Sirolimus; –	PR	9 miesięcy	Nie
Freitas i wsp. (2015) [122]	26	Nie	Tak	PZ, brzuszne węzły chłonne	–	–	Sirolimus; 2 mg/d.	PR	12 miesięcy	Nie
	37	Nie	Później	PZ	18 cm	Ból w okolicy guza	Sirolimus; 2 mg/d.	PR	6 miesięcy	Nie
Hecimovic i wsp. (2015) [123]	44	Nie	Tak	PZ	7 cm	–	Sirolimus; 2–3 mg/d.	PR	10 miesięcy	Nie
	33	Nie	Później	PZ, miednica	10 cm	–	Sirolimus; 1 mg/d.	PR (prawie CR)	9 miesięcy	Nie
	34	Nie	Później	PZ	8 cm	Bóle brzucha, zwiększenie objętości brzucha, wodobrzusze, krwioplucie	Sirolimus; 2 mg/d.	PR	3 miesiące	Nie
Cabeza i wsp. (2016) [124]	53	Nie	Tak	Liczne w PZ	6,8 cm	Bóle brzucha	Sirolimus; 2 mg/d.	PR (prawie CR)	12 miesięcy	Nie
Harari i wsp. (2018) [125]	39	Nie	Nie	Liczne w PZ	–	–	Sirolimus; 2 mg/d.	PR	18 miesięcy	Nie
Ito i wsp. (2016) [126]	39	Nie	Tak	PZ, miednica	6,2 cm	Obrzęk kończyny dolnej	Sirolimus; 1 mg/d. przez 2 tyg., potem 2 mg/d.	PR (prawie CR)	18 miesięcy	Nie
Wahid i wsp. (2016) [127]	37	Tak	Nie	Miednica	15,3 cm	Ból pleców, zasłabnięcia	Ewerolimus; 10 mg/d.	PR	12 miesięcy	Nie
	45	Nie	Nie	PZ	8,5 cm	Uczucie pełności w brzuchu, ból w okolicy guza	Ewerolimus; 10 mg/d.	CR	18 miesięcy	Nie
Lecuelle i wsp. (2019) [128]	35	Nie	Tak	PZ	8,5 cm	–	Sirolimus; 5 mg/d.	CR	30 miesięcy	Nie
Ussavarungsi i wsp. (2019) [129]	26	Nie	Tak	PZ	26 cm	–	Sirolimus; 1 mg/d.	SD	14 miesięcy	Nie

CR (complete response) — odpowiedź całkowita; PR (partial response) — odpowiedź częściowa; PZ — przestrzeń zaotrzewnowa; TSC (tuberous sclerosis complex) — stwardnienie guzowate

Tabela 3. Dostępne w literaturze opisy przypadków E-LAM z zastosowaniem terapii hormonalnej

Autor (rok)	Mediana wieku (lata)	TSC	LAM płuc	Lokalizacja	Maks. średnica guza	Objawy ze strony guza	Leczenie	Dawka	Najlepsza odpowiedź obserwacji	Czas obserwacji	Progresja
Klein i wsp. (1992) [130]	36	Nie	Tak	Węzły chłonne śródpiersia, PZ i miednicy	5 cm (liczne)	Brak	Usunięcie jajników + IFN- $\alpha$ 2b (przez 3 miesiące) + tamoksyfen	3 $\times$ 10 <sup>6</sup> j. 3 $\times$ /tydz. + 20 mg/d.	CR	18 miesięcy	Nie
de Groot i wsp. (2008) [45]	23	Nie	Później	PZ	16 cm	Ból w okolicy guza	Goserelina + tamoksyfen Goserelina + medroksyprogesteron + talidomid	3,6 mg/miesiąc + 40 mg/d. 3,6 mg/miesiąc + 500 mg/d. + 50 mg/d.	PD PD	– –	– –
Yamashita i wsp. (2011) [131]	30	Nie	Nie	Miednica	–	Nawracające bóle brzucha w czasie menstruacji	Goserelina + IFN- $\alpha$ 2b	3,6 mg/miesiąc 3 $\times$ 10 <sup>6</sup> j. 3 $\times$ /tydz.	SD	9 lat	Nie
Szpurek i wsp. (2014) [117]	47	Nie	Nie	Macica, przetrzuty do jajnika i płuc	–	Brak	Leuporelina	1,88 mg/miesiąc	SD	6 miesięcy	Nie
Basnet i wsp. (2015) [132]	24	Nie	Nie	Macica, przetrzuta do jajnika i płuc	Ok. 3 cm (liczne)	Ból w okolicy guza	Medroksyprogesteron	150 mg i.m.; podano 2 dawki w odstępie 3 miesięcy	PR	6 miesięcy	Tak
Yoshizawa i wsp. (2019) [133]	36	Tak	Nie	Macica	–	Bóle brzucha	Leuporelina	–	PD	–	–

CR (complete response) — odpowiedź całkowita; IFN- $\alpha$ 2b — interferon  $\alpha$ 2b; PD (progressive disease) — progresja choroby; PR (partial response) — odpowiedź częściowa; PZ — przestrzeń zaotrzewnowa; SD (stable disease) — stabilizacja choroby; TSC (tuberous sclerosis complex) — stwardnienie guzowate

PEComa [2]. U chorych z płuca postacią LAM opisano obecność ognisk LAM w obrębie macicy, przydatków czy więzadła szerokiego macicy oraz częste zajęcie węzłów chłonnych w przestrzeni zaotrzewnowej [21]. *Lymphangioliomyoma* w tomografii komputerowej przyjmuje najczęściej postać dobrze odgraniczonej, lito-torbielowej zmiany, ze ścianami o zróżnicowanej grubości i licznymi przegrodami [26, 27, 46]. Rzadziej obserwuje się charakter lity bądź czysto torbielowy [27]. Zmiana jest zazwyczaj dobrze odgraniczona, obserwowane są jednak również nieliczne *lymphangioliomyoma* o naciekającym charakterze wzrostu [18]. Sirolimus jest obecnie jedynym lekiem, którego zastosowanie w LAM zaleca się w międzynarodowych wytycznych [5]. Randomizowane, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III MILES jest jak dotąd największym badaniem klinicznym dotyczącym zastosowania sirolimusu w LAM [91]. Obiektem badań przedklicznych i klinicznych są natomiast także: inhibitory autofagii [100], statyny [101], hydroksychlorochina [102], leki anty-VEGFR [104] oraz inhibitory PD-1 [66].

## Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

- Klimczak A, Pękuł M, Wiater K, et al. PEComa — grupa rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. *NOWOTWORY Journal of Oncology*. 2011; 61(1): 52–56.
- Martignoni G, Pea M, Reghellin D, et al. Molecular pathology of lymphangioliomyomatosis and other perivascular epithelioid cell tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134(1): 33–40, doi: [10.1043/2008-0542-RAR1.1](https://doi.org/10.1043/2008-0542-RAR1.1), indexed in Pubmed: 20073603.
- 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.
- Slowińska M, Jóźwiak 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.
- McCormack F, Gupta N, Finlay G, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioliomyomatosis Diagnosis and Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016; 194(6): 748–761, doi: [10.1164/rccm.201607-1384st](https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1384st).
- Matsui K, Tatsuguchi A, Valencia J, et al. Extrapulmonary lymphangioliomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases. *Hum Pathol*. 2000; 31(10): 1242–1248, doi: [10.1053/hupa.2000.18500](https://doi.org/10.1053/hupa.2000.18500), indexed in Pubmed: 11070117.
- 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 lymphangioliomyomatosis. *Eur Respir J*. 2010; 35(1): 14–26, doi: [10.1183/09031936.00076209](https://doi.org/10.1183/09031936.00076209), indexed in Pubmed: 20044458.
- Muzykewicz DA, Sharma A, Muse V, et al. TSC1 and TSC2 mutations in patients with lymphangioliomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *J Med Genet*. 2009; 46(7): 465–468, doi: [10.1136/jmg.2008.065342](https://doi.org/10.1136/jmg.2008.065342), indexed in Pubmed: 19419980.
- Freitas CSG, Baldi BG, Jardim C, et al. Pulmonary hypertension in lymphangioliomyomatosis: prevalence, severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12(1): 74, doi: [10.1186/s13023-017-0626-0](https://doi.org/10.1186/s13023-017-0626-0), indexed in Pubmed: 28427470.
- Ando K, Kurihara M, Kataoka H, et al. Efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioliomyomatosis. *Respir Investig*. 2013; 51(3): 175–183, doi: [10.1016/j.resinv.2013.03.002](https://doi.org/10.1016/j.resinv.2013.03.002), indexed in Pubmed: 23978644.
- Chu SC, Horiba K, Usuki J, et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioliomyomatosis. *Chest*. 1999; 115(4): 1041–1052, doi: [10.1378/chest.115.4.1041](https://doi.org/10.1378/chest.115.4.1041), indexed in Pubmed: 10208206.
- Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioliomyomatosis in the UK. *Thorax*. 2000; 55(12): 1052–1057, doi: [10.1136/thorax.55.12.1052](https://doi.org/10.1136/thorax.55.12.1052), indexed in Pubmed: 11083892.
- Kebría M, Black D, Borelli C, et al. Primary retroperitoneal lymphangioliomyomatosis in a postmenopausal woman: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2007; 17(2): 528–532, doi: [10.1111/j.1525-1438.2007.00785.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.00785.x), indexed in Pubmed: 17362325.
- Liu Yi, Guo Z, Zhao C, et al. Lymphangioliomyomatosis: a case report and review of diagnosis and treatment. *Onco Targets Ther*. 2018; 11: 5339–5347, doi: [10.2147/OTT.S161360](https://doi.org/10.2147/OTT.S161360), indexed in Pubmed: 30214240.
- Takia L, Jat KR, Mandal A, et al. Lymphangioliomyomatosis (LAM) presenting as recurrent pneumothorax in an infant with tuberous sclerosis: treated successfully with sirolimus. *BMJ Case Rep*. 2018; 2018, doi: [10.1136/bcr-2018-226244](https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226244), indexed in Pubmed: 30413450.
- Fiore MG, Sanguedolce F, Lolli I, et al. Abdominal lymphangioliomyomatosis in a man with Klinefelter syndrome: the first reported case. *Ann Diagn Pathol*. 2005; 9(2): 96–100, doi: [10.1016/j.anndiagpath.2004.12.007](https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2004.12.007), indexed in Pubmed: 15806517.
- Zhang C, Chen X, Wen T, et al. Computed tomography lymphangiography findings in 27 cases of lymphangioliomyomatosis. *Acta Radiol*. 2017; 58(11): 1342–1348, doi: [10.1177/0284185116688381](https://doi.org/10.1177/0284185116688381), indexed in Pubmed: 28132530.
- Avila NA, Bechtle J, Dwyer AJ, et al. Lymphangioliomyomatosis: CT of diurnal variation of lymphangioliomyomas. *Radiology*. 2001; 221(2): 415–421, doi: [10.1148/radiol.2212001448](https://doi.org/10.1148/radiol.2212001448), indexed in Pubmed: 11687685.
- Avila NA, Kelly JA, Chu SC, et al. Lymphangioliomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology*. 2000; 216(1): 147–153, doi: [10.1148/radiology.216.1.r00j42147](https://doi.org/10.1148/radiology.216.1.r00j42147), indexed in Pubmed: 10887241.
- Torres VE, Björnsson J, King BF, et al. Extrapulmonary lymphangioliomyomatosis and lymphangiomatous cysts in tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc*. 1995; 70(7): 641–648, doi: [10.4065/70.7.641](https://doi.org/10.4065/70.7.641), indexed in Pubmed: 7791386.
- Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, et al. Prevalence of uterine and adnexal involvement in pulmonary lymphangioliomyomatosis: a clinicopathologic study of 10 patients. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35(12): 1776–1785, doi: [10.1097/PAS.0b013e318235edbd](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318235edbd), indexed in Pubmed: 22020043.
- Kuno I, Yoshida H, Shimizu H, et al. Incidental lymphangioliomyomatosis in the lymph nodes of gynecologic surgical specimens. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018; 231: 93–97, doi: [10.1016/j.ejogrb.2018.10.027](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.027), indexed in Pubmed: 30336310.
- Schoolmeester JK, Park KJ. Incidental nodal lymphangioliomyomatosis is not a harbinger of pulmonary lymphangioliomyomatosis: a study of 19 cases with evaluation of diagnostic immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39(10): 1404–1410, doi: [10.1097/PAS.0000000000000470](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000470), indexed in Pubmed: 26135558.
- Ando H, Ogawa M, Watanabe Y, et al. Lymphangioliomyoma of the uterus and pelvic lymph nodes: a report of 3 cases, including the potentially earliest manifestation of extrapulmonary lymphangioliomyomatosis. *Int J Gynecol Pathol*. 2020; 39(3): 227–232, doi: [10.1097/PGP.0000000000000589](https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000589), indexed in Pubmed: 30789500.
- Rabban JT, Firetag B, Sangoi AR, et al. Incidental pelvic and para-aortic lymph node lymphangioliomyomatosis detected during surgical staging of pelvic cancer in women without symptomatic pulmonary lymphangioliomyomatosis or tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39(8): 1015–1025, doi: [10.1097/PAS.0000000000000416](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000416), indexed in Pubmed: 25786086.
- Abdelkader A, Lam CA, Shahir KS, et al. Retroperitoneal lymphangioliomyoma with lymph node involvement: A pathologic-radiologic correlation of a rare form of myxoid tumor. *Ann Diagn Pathol*. 2017; 27: 69–73, doi: [10.1016/j.anndiagpath.2017.01.008](https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2017.01.008), indexed in Pubmed: 28325364.
- Avila NA, Dwyer AJ, Murphy-Johnson DV, et al. Sonography of lymphangioliomyoma in lymphangioliomyomatosis: demonstration of diurnal variation in lesion size. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 184(2): 459–464, doi: [10.2214/ajr.184.2.01840459](https://doi.org/10.2214/ajr.184.2.01840459), indexed in Pubmed: 15671364.
- Ernst JC, Sohaey R, Cary JM. Pelvic lymphangioliomyomatosis. Atypical precursor to pulmonary disease. *Chest*. 1994; 106(4): 1267–1269, doi: [10.1378/chest.106.4.1267](https://doi.org/10.1378/chest.106.4.1267), indexed in Pubmed: 7924509.

29. Kim HS, Park MI, Suh KS. Lymphangiomyomatosis arising in the pelvic cavity: a case report. *J Korean Med Sci.* 2005; 20(5): 904–907, doi: [10.3346/jkms.2005.20.5.904](https://doi.org/10.3346/jkms.2005.20.5.904), indexed in Pubmed: [16224174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16224174/).
30. Lam B, Ooi GC, Wong MP, et al. Extrapulmonary presentation of asymptomatic pulmonary lymphangiomyomatosis. *Respirology.* 2003; 8(4): 544–547, doi: [10.1046/j.1440-1843.2003.00498.x](https://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2003.00498.x), indexed in Pubmed: [14708559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14708559/).
31. Lu HC, Wang J, Tsang YM, et al. Lymphangiomyomatosis initially presenting with abdominal pain: a case report. *Clin Imaging.* 2003; 27(3): 166–170, doi: [10.1016/s0899-7071\(01\)00349-7](https://doi.org/10.1016/s0899-7071(01)00349-7), indexed in Pubmed: [12727053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12727053/).
32. Bahmer T, Watz H, Waschki B, et al. Reduced physical activity in lymphangiomyomatosis compared with COPD and healthy controls: disease-specific impact and clinical correlates. *Thorax.* 2016; 71(7): 662–663, doi: [10.1136/thoraxjnl-2015-207852](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207852), indexed in Pubmed: [26968971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26968971/).
33. Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, et al. Survival and disease progression in UK patients with lymphangiomyomatosis. *Thorax.* 2004; 59(9): 800–803, doi: [10.1136/thx.2004.023283](https://doi.org/10.1136/thx.2004.023283), indexed in Pubmed: [15333859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15333859/).
34. Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangiomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25(4): 479–484, doi: [10.1097/0000478-200104000-00007](https://doi.org/10.1097/0000478-200104000-00007), indexed in Pubmed: [11257622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257622/).
35. Lama A, Ferreira L, Golpe A, et al. Characteristics of patients with lymphangiomyomatosis and pleural effusion: a systematic review. *Respiration.* 2016; 91(3): 256–264, doi: [10.1159/00044264](https://doi.org/10.1159/00044264), indexed in Pubmed: [26938102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26938102/).
36. Pontes M, Barbosa C, Coelho ML, et al. Probable initial pulmonary lymphangiomyomatosis and mediastinal lymphangiomyoma. *Rev Port Pneumol.* 2014; 20(2): 101–106, doi: [10.1016/j.rpneu.2013.06.007](https://doi.org/10.1016/j.rpneu.2013.06.007), indexed in Pubmed: [24268918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24268918/).
37. Derweduwen AM, Verbeken E, Stas M, et al. Extrapulmonary lymphangiomyomatosis: a wolf in sheep's clothing. *Thorax.* 2013; 68(11): 111–113, doi: [10.1136/thoraxjnl-2012-201973](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201973), indexed in Pubmed: [22863757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22863757/).
38. Kamitani T, Yabuuchi H, Soeda H, et al. A case of lymphangiomyomatosis affecting the supraclavicular lymph nodes. *J Comput Assist Tomogr.* 2006; 30(2): 279–282, doi: [10.1097/00004728-200603000-00022](https://doi.org/10.1097/00004728-200603000-00022), indexed in Pubmed: [16628048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16628048/).
39. Fu W, Li Y, Li H, et al. Solitary extrapulmonary lymphangiomyomatosis of the liver: a case report and literature review. *Exp Ther Med.* 2016; 12(3): 1499–1502, doi: [10.3892/etm.2016.3502](https://doi.org/10.3892/etm.2016.3502), indexed in Pubmed: [27588070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27588070/).
40. Goh SG, Ho JM, Chuah KL, et al. Leiomyomatosis-like lymphangiomyomatosis of the colon in a female with tuberous sclerosis. *Mod Pathol.* 2001; 14(11): 1141–1146, doi: [10.1038/modpathol.3880449](https://doi.org/10.1038/modpathol.3880449), indexed in Pubmed: [11706076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11706076/).
41. Possekel AK, Katenkamp D, Brambs HJ, et al. Lymphangiomyomatosis: solitary abdominal manifestation (2009: 9b). *Eur Radiol.* 2009; 19(12): 3015–3018, doi: [10.1007/s00330-008-1275-4](https://doi.org/10.1007/s00330-008-1275-4), indexed in Pubmed: [19921526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19921526/).
42. Singh M, Saroha V, Wadhwa R, et al. Solitary lymphangiomyoma of pancreas mimicking pancreatic pseudocyst — a case report. *J Gastrointest Cancer.* 2012; 43(2): 336–339, doi: [10.1007/s12029-010-9183-7](https://doi.org/10.1007/s12029-010-9183-7), indexed in Pubmed: [20602180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20602180/).
43. Jun Y, Jang S, Han H, et al. Extrapulmonary lymphangiomyoma presenting as a mesenteric cystic mass. *Basic and Applied Pathology.* 2011; 4(2): 63–65, doi: [10.1111/j.1755-9294.2011.01097.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-9294.2011.01097.x).
44. Ascher KB, Glassberg Csete MK. Lymphangiomyomatosis (LAM) of the Uterus: Risk of Pulmonary LAM? D32 ILD: CASE REPORTS II. American Thoracic Society International Conference Abstracts: American Thoracic Society. 2018: A6507–A.
45. de Groot JWB, Vecht J, van den Bergen HA, et al. Extrapulmonary lymphangiomyomatosis: an unusual cause of biliary tract obstruction. *Neth J Med.* 2008; 66(1): 31–34, indexed in Pubmed: [18219066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18219066/).
46. Atallah D, Checrallah A, Rouzier R, et al. Retroperitoneal lymphangiomyoma mimicking ovarian tumor emerging after tamoxifen therapy. *Obstet Gynecol.* 2006; 108(3 Pt 2): 762–764, doi: [10.1097/01.AOG.0000192548.92503.ab](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000192548.92503.ab), indexed in Pubmed: [17018494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17018494/).
47. Favoreel N, Van Meerbeeck SF, Gosselin R. Extrapulmonary manifestation of lymphangiomyomatosis. *JBR-BTR.* 2015; 98(1): 53, doi: [10.5334/jbr-btr.759](https://doi.org/10.5334/jbr-btr.759), indexed in Pubmed: [26223072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26223072/).
48. Grant L, Chipwete S, Soo Hoo S, et al. Extrapulmonary uterine lymphangiomyomatosis (LAM) and dysfunctional uterine bleeding: the first presentation of LAM in a tuberous sclerosis complex patient. *BMJ Case Rep.* 2019; 12(2), doi: [10.1136/bcr-2018-226358](https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226358), indexed in Pubmed: [30804158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30804158/).
49. Han JM, Lee KH, Kim SJ, et al. A case of lymphangiomyomatosis originated in the pelvic cavity. *J Gynecol Oncol.* 2008; 19(3): 195–198, doi: [10.3802/jgo.2008.19.3.195](https://doi.org/10.3802/jgo.2008.19.3.195), indexed in Pubmed: [19471572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19471572/).
50. Jaiswal VR, Baird J, Fleming J, et al. Localized retroperitoneal lymphangiomyomatosis mimicking malignancy. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127(7): 879–882, indexed in Pubmed: [12823048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12823048/).
51. Gray S, Carrington C, Cornog J. Lymphangiomyomatosis: Report of a case with ureteral involvement and chyluria. *Cancer.* 1975; 35(2): 490–498.
52. Longacre TA, Hendrickson MR, Kapp DS, et al. Lymphangiomyomatosis of the uterus simulating high-stage endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol.* 1996; 63(3): 404–410, doi: [10.1006/gyno.1996.0344](https://doi.org/10.1006/gyno.1996.0344), indexed in Pubmed: [8946880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8946880/).
53. Sandrini A, Silverstone E, Yates DH. Menstrual cycle variation of retroperitoneal lymphangiomyomas in lymphangiomyomatosis. *Intern Med J.* 2011; 41(12): 832–835, doi: [10.1111/j.1445-5994.2011.02593.x](https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2011.02593.x), indexed in Pubmed: [22151950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22151950/).
54. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, et al. ATS Assembly on Clinical Problems. Lymphangiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196(10): 1337–1348, doi: [10.1164/rccm.201709-1965ST](https://doi.org/10.1164/rccm.201709-1965ST), indexed in Pubmed: [29140122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29140122/).
55. Koba T, Arai T, Kitaichi M, et al. Efficacy and safety of transbronchial lung biopsy for the diagnosis of lymphangiomyomatosis: A report of 24 consecutive patients. *Respirology.* 2018; 23(3): 331–338, doi: [10.1111/resp.13190](https://doi.org/10.1111/resp.13190), indexed in Pubmed: [28960664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28960664/).
56. Grzegorek I, Lenze D, Chabowski M, et al. Immunohistochemical evaluation of pulmonary lymphangiomyomatosis. *Anticancer Res.* 2015; 35(6): 3353–3360, indexed in Pubmed: [26026095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26026095/).
57. Matsui K, Tatsuguchi A, Valencia J, et al. Lymphangiomyomatosis (LAM): a review of clinical and morphological features. *J Nippon Med Sch.* 2000; 67(5): 311–329, doi: [10.1272/jnms.67.311](https://doi.org/10.1272/jnms.67.311), indexed in Pubmed: [11031360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11031360/).
58. Taveira-DaSilva AM, Pacheco-Rodríguez G, Moss J. The natural history of lymphangiomyomatosis: markers of severity, rate of progression and prognosis. *Lymphat Res Biol.* 2010; 8(1): 9–19, doi: [10.1089/lrb.2009.0024](https://doi.org/10.1089/lrb.2009.0024), indexed in Pubmed: [20235883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20235883/).
59. Zhe X, Schuger L. Combined smooth muscle and melanocytic differentiation in lymphangiomyomatosis. *J Histochem Cytochem.* 2004; 52(12): 1537–1542, doi: [10.1369/jhc.4A6438.2004](https://doi.org/10.1369/jhc.4A6438.2004), indexed in Pubmed: [15557209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15557209/).
60. Zhang X, Travis WD. Pulmonary lymphangiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134(12): 1823–1828, doi: [10.1043/2009-0576-RS.1](https://doi.org/10.1043/2009-0576-RS.1), indexed in Pubmed: [21128782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21128782/).
61. Davis JM, Hyjek E, Husain AN, et al. Lymphatic endothelial differentiation in pulmonary lymphangiomyomatosis cells. *J Histochem Cytochem.* 2013; 61(8): 580–590, doi: [10.1369/0022155413489311](https://doi.org/10.1369/0022155413489311), indexed in Pubmed: [23609227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23609227/).
62. Gao L, Yue MM, Davis J, et al. In pulmonary lymphangiomyomatosis expression of progesterone receptor is frequently higher than that of estrogen receptor. *Virchows Arch.* 2014; 464(4): 495–503, doi: [10.1007/s00428-014-1559-9](https://doi.org/10.1007/s00428-014-1559-9), indexed in Pubmed: [24570392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24570392/).
63. Flavin R, Cook J, Fiorentino M, et al. -Catenin Is a Useful Adjunct Immunohistochemical Marker for the Diagnosis of Pulmonary Lymphangiomyomatosis. *American Journal of Clinical Pathology.* 2011; 135(5): 776–782, doi: [10.1309/ajcpcc9ex1zhmrra](https://doi.org/10.1309/ajcpcc9ex1zhmrra).
64. Dongre A, Clements D, Fisher AJ, et al. Cathepsin k in lymphangiomyomatosis: LAM cell-fibroblast interactions enhance protease activity by extracellular acidification. *Am J Pathol.* 2017; 187(8): 1750–1762, doi: [10.1016/j.ajpath.2017.04.014](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.04.014), indexed in Pubmed: [28623674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28623674/).
65. Kobayashi K, Miki Y, Saito R, et al. Roles of human epidermal growth factor receptor family in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Hum Pathol.* 2018; 81: 121–130, doi: [10.1016/j.humpath.2018.07.002](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.07.002), indexed in Pubmed: [30030119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30030119/).
66. Maisel K, Merrilees MJ, Atochina-Vasserman EN, et al. Immune checkpoint ligand PD-L1 is upregulated in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018; 59(6): 723–732, doi: [10.1165/rmb.2018-0123OC](https://doi.org/10.1165/rmb.2018-0123OC), indexed in Pubmed: [30095976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30095976/).
67. Uehara K, Kawakami F, Hirose T, et al. Clinicopathological analysis of clinically occult extrapulmonary lymphangiomyomatosis in intra-pelvic and para-aortic lymph nodes associated with pelvic malignant tumors: A study of nine patients. *Pathol Int.* 2019; 69(1): 29–36, doi: [10.1111/pin.12749](https://doi.org/10.1111/pin.12749), indexed in Pubmed: [30688413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30688413/).
68. Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, et al. Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations: chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. *Am J Hum Genet.* 1998; 62(4): 810–815, doi: [10.1086/301804](https://doi.org/10.1086/301804), indexed in Pubmed: [9529362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9529362/).

69. Kristof AS, You Z, Han YS, et al. mTOR signaling in lymphangioleiomyomatosis. *Lymphat Res Biol*. 2010; 8(1): 33–42, doi: [10.1089/lrb.2009.0019](https://doi.org/10.1089/lrb.2009.0019), indexed in Pubmed: [20235885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20235885/).
70. Huang J, Manning BD. The TSC1-TSC2 complex: a molecular switchboard controlling cell growth. *Biochem J*. 2008; 412(2): 179–190, doi: [10.1042/BJ20080281](https://doi.org/10.1042/BJ20080281), indexed in Pubmed: [18466115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18466115/).
71. Strizheva GD, Carsillo T, Kruger WD, et al. The spectrum of mutations in TSC1 and TSC2 in women with tuberous sclerosis and lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(1): 253–258, doi: [10.1164/ajrccm.163.1.2005004](https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.1.2005004), indexed in Pubmed: [11208653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11208653/).
72. Murphy SJ, Terra SB, Harris FR, et al. Genomic rearrangements in sporadic lymphangioleiomyomatosis: an evolving genetic story. *Mod Pathol*. 2017; 30(9): 1223–1233, doi: [10.1038/modpathol.2017.52](https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.52), indexed in Pubmed: [28643793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28643793/).
73. Badri K, Gao L, Hyjek E, et al. Exonic mutations of TSC2/TSC1 are common but not seen in all sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013; 187(6): 663–665, doi: [10.1164/ajrccm.187.6.663](https://doi.org/10.1164/ajrccm.187.6.663).
74. Fujita A, Ando K, Kobayashi E, et al. Detection of low-prevalence somatic TSC2 mutations in sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis tissues by deep sequencing. *Hum Genet*. 2016; 135(1): 61–68, doi: [10.1007/s00439-015-1611-0](https://doi.org/10.1007/s00439-015-1611-0), indexed in Pubmed: [26563443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26563443/).
75. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160(2): 628–633, doi: [10.1164/ajrccm.160.2.9901027](https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9901027), indexed in Pubmed: [10430739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10430739/).
76. Gupta N, Lee HS, Ryu JH, et al. NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI LAM registry: prognostic physiologic and radiologic biomarkers emerge from a 15-year prospective longitudinal analysis. *Chest*. 2019; 155(2): 288–296, doi: [10.1016/j.chest.2018.06.016](https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.06.016), indexed in Pubmed: [29940164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29940164/).
77. Amaral AF, de Oliveira MR, Dias OM, et al. Tuberous Sclerosis, Lymphangioleiomyomatosis and Angiomyolipoma Study Group. Universidade de Sao Paulo, Brazil. Concentration of Serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF-D) and Its Correlation with Functional and Clinical Parameters in Patients with Lymphangioleiomyomatosis from a Brazilian Reference Center. *Lung*. 2019; 197(2): 139–146, doi: [10.1007/s00408-018-00191-3](https://doi.org/10.1007/s00408-018-00191-3), indexed in Pubmed: [30623243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30623243/).
78. Radzikowska E, Jaguś P, Sobiecka M, et al. Correlation of serum vascular endothelial growth factor-D concentration with clinical presentation and course of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med*. 2015; 109(11): 1469–1475, doi: [10.1016/j.rmed.2015.09.005](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.09.005), indexed in Pubmed: [26386638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26386638/).
79. Miller S, Coveney C, Johnson J, et al. The vitamin D binding protein axis modifies disease severity in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2018; 52(5), doi: [10.1183/13993003.00951-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.00951-2018), indexed in Pubmed: [30093573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30093573/).
80. Liu HJ, Henske EP. Vitamin D binding protein: a new biomarker of disease severity in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2018; 52(5), doi: [10.1183/13993003.01886-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01886-2018), indexed in Pubmed: [30385604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30385604/).
81. Lamattina AM, Taveira-Dasilva A, Goldberg HJ, et al. Circulating Biomarkers From the Phase 1 Trial of Sirolimus and Autophagy Inhibition for Patients With Lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2018; 154(5): 1070–1082, doi: [10.1016/j.chest.2018.08.1029](https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1029), indexed in Pubmed: [30144422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30144422/).
82. Araujo MS, Baldi BG, Freitas CSG, et al. Pulmonary rehabilitation in lymphangioleiomyomatosis: a controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2016; 47(5): 1452–1460, doi: [10.1183/13993003.01683-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01683-2015), indexed in Pubmed: [26917604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26917604/).
83. Gonano C, Pasquier J, Daccord C, et al. Air travel and incidence of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1): 222, doi: [10.1186/s13023-018-0964-6](https://doi.org/10.1186/s13023-018-0964-6), indexed in Pubmed: [30545392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30545392/).
84. Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, et al. Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann Intern Med*. 2011; 154(12): 797–805, doi: [10.7326/0003-4819-154-12-201106210-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-12-201106210-00007), indexed in Pubmed: [21690594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21690594/).
85. Reynaud-Gaubert M, Mornex JF, Mal H, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the French experience. *Transplantation*. 2008; 86(4): 515–520, doi: [10.1097/TP.0b013e31817c15df](https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31817c15df), indexed in Pubmed: [18724219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18724219/).
86. Baldi BG, Samano MN, Campos SV, et al. Experience of lung transplantation in patients with lymphangioleiomyomatosis at a Brazilian reference centre. *Lung*. 2017; 195(6): 699–705, doi: [10.1007/s00408-017-0045-y](https://doi.org/10.1007/s00408-017-0045-y), indexed in Pubmed: [28823029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28823029/).
87. Khawar MU, Yazdani D, Zhu Z, et al. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38(9): 949–955, doi: [10.1016/j.healun.2019.06.015](https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.06.015), indexed in Pubmed: [31303421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31303421/).
88. Chen F, Omasa M, Kondo N, et al. Sirolimus treatment for recurrent lymphangioleiomyomatosis after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87(1): e6–e7, doi: [10.1016/j.athoracsur.2008.07.107](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.07.107), indexed in Pubmed: [19101258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19101258/).
89. Sobiecka M. Limfangioleiomiomatoza. *Postępy Nauk Medycznych*. 2011; 4: 295–302.
90. Lu C, Lee HS, Pappas GP, et al. Trial of an Aromatase Inhibitor in Lymphangioleiomyomatosis Group. A Phase II Clinical Trial of an Aromatase Inhibitor for Postmenopausal Women with Lymphangioleiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14(6): 919–928, doi: [10.1513/AnnalsATS.201610-824OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201610-824OC), indexed in Pubmed: [28570161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28570161/).
91. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium, MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011; 364(17): 1595–1606, doi: [10.1056/NEJMoa1100391](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100391), indexed in Pubmed: [21410393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21410393/).
92. Takada T, Mikami A, Kitamura N, et al. Efficacy and safety of long-term sirolimus therapy for Asian patients with lymphangioleiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(11): 1912–1922, doi: [10.1513/AnnalsATS.201605-335OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201605-335OC), indexed in Pubmed: [27513278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27513278/).
93. Neurohr C, Hoffmann AL, Huppmann P, et al. Is sirolimus a therapeutic option for patients with progressive pulmonary lymphangioleiomyomatosis? *Respir Res*. 2011; 12: 66, doi: [10.1186/1465-9921-12-66](https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-66), indexed in Pubmed: [21600034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21600034/).
94. Kida Y, Burger CD. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011; 365(3): 271–272, doi: [10.1056/NEJMc1106358](https://doi.org/10.1056/NEJMc1106358), indexed in Pubmed: [21774717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21774717/).
95. Young L, Lee HS, Inoue Y, et al. MILES Trial Group. Serum VEGF-D a concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respir Med*. 2013; 1(6): 445–452, doi: [10.1016/S2213-2600\(13\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70090-0), indexed in Pubmed: [24159565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24159565/).
96. Zhou Li, Ouyang R, Luo H, et al. Efficacy of sirolimus for the prevention of recurrent pneumothorax in patients with lymphangioleiomyomatosis: a case series. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1), doi: [10.1186/s13023-018-0915-2](https://doi.org/10.1186/s13023-018-0915-2).
97. Yoon HY, Hwang JJ, Kim DS, et al. Efficacy and safety of low-dose sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1): 204, doi: [10.1186/s13023-018-0946-8](https://doi.org/10.1186/s13023-018-0946-8), indexed in Pubmed: [30428897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30428897/).
98. Gao N, Zhang T, Ji J, et al. The efficacy and adverse events of mTOR inhibitors in lymphangioleiomyomatosis: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1): 134, doi: [10.1186/s13023-018-0874-7](https://doi.org/10.1186/s13023-018-0874-7), indexed in Pubmed: [30107845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30107845/).
99. Courtwright AM, Goldberg HJ, Henske EP, et al. The effect of mTOR inhibitors on respiratory infections in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir Rev*. 2017; 26(143), doi: [10.1183/16000617.0004-2016](https://doi.org/10.1183/16000617.0004-2016), indexed in Pubmed: [28096282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28096282/).
100. Parkhitko A, Myachina F, Morrison TA, et al. Tumorigenesis in tuberous sclerosis complex is autophagy and p62/sequestosome 1 (SQSTM1)-dependent. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(30): 12455–12460, doi: [10.1073/pnas.1104361108](https://doi.org/10.1073/pnas.1104361108), indexed in Pubmed: [21746920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21746920/).
101. Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams PA, et al. Retrospective review of combined sirolimus and simvastatin therapy in lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2015; 147(1): 180–187, doi: [10.1378/chest.14-0758](https://doi.org/10.1378/chest.14-0758), indexed in Pubmed: [25167325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25167325/).
102. El-Chemaly S, Taveira-Dasilva A, Goldberg HJ, et al. Sirolimus and Autophagy Inhibition in Lymphangioleiomyomatosis: Results of a Phase I Clinical Trial. *Chest*. 2017; 151(6): 1302–1310, doi: [10.1016/j.chest.2017.01.033](https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.033), indexed in Pubmed: [28192114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28192114/).
103. Abdelwahab EMM, Pal S, Kvell K, et al. Mitochondrial dysfunction is a key determinant of the rare disease lymphangioleiomyomatosis and provides a novel therapeutic target. *Oncogene*. 2019; 38(16): 3093–3101, doi: [10.1038/s41388-018-0625-1](https://doi.org/10.1038/s41388-018-0625-1), indexed in Pubmed: [30573768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30573768/).
104. Atochina-Vasserman EN, Abramova E, James ML, et al. Pharmacological targeting of VEGFR signaling with axitinib inhibits Tsc2-null lesion growth in the mouse model of lymphangioleiomyomatosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015; 309(12): L1447–L1454, doi: [10.1152/ajplung.00262.2015](https://doi.org/10.1152/ajplung.00262.2015), indexed in Pubmed: [26432869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26432869/).
105. 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/).
106. 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/).

107. 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/).
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. Yao J, Taveira-DaSilva AM, Jones AM, et al. Sustained effects of sirolimus on lung function and cystic lung lesions in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(11): 1273–1282, doi: [10.1164/rccm.201405-0918OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201405-0918OC), indexed in Pubmed: [25329516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25329516/).
110. Goldberg HJ, Harari S, Cottin V, et al. Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J*. 2015; 46(3): 783–794, doi: [10.1183/09031936.00210714](https://doi.org/10.1183/09031936.00210714), indexed in Pubmed: [26113676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26113676/).
111. Bee J, Fuller S, Miller S, et al. Lung function response and side effects to rapamycin for lymphangioleiomyomatosis: a prospective national cohort study. *Thorax*. 2018; 73(4): 369–375, doi: [10.1136/thoraxjnl-2017-210872](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210872), indexed in Pubmed: [28993539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28993539/).
112. Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams P, et al. Long-Term effect of sirolimus on serum vascular endothelial growth factor d levels in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2018; 153(1): 124–132, doi: [10.1016/j.chest.2017.05.012](https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.012), indexed in Pubmed: [28533049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28533049/).
113. Ding Y, Yan S, Tian Y, et al. Primary abdominal lymphangioleiomyomatosis: report of a case. *World J Surg Oncol*. 2015; 13: 93, doi: [10.1186/s12957-015-0512-y](https://doi.org/10.1186/s12957-015-0512-y), indexed in Pubmed: [25888993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25888993/).
114. Słodkowska J, Patera J, Breborowicz J, et al. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis presented as the asymptomatic retroperitoneal tumours — two cases report. *Pol J Pathol*. 2006; 57(4): 205–207, indexed in Pubmed: [17285764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17285764/).
115. Bhattacharyya A, Balogh K. Retroperitoneal lymphangioleiomyomatosis a 36-year benign course in a postmenopausal woman. *Cancer*. 1985; 56(5): 1144–1146, doi: [10.1002/1097-0142\(19850901\)56:5<1144::aid-cnrcr2820560531>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850901)56:5<1144::aid-cnrcr2820560531>3.0.co;2-f).
116. Mboyo A, Flurin V, Foulet-Roge A, et al. Conservative treatment of a mesenteric lymphangiomyomatosis in an 11-year-old girl with a long follow-up period. *J Pediatr Surg*. 2004; 39(10): 1586–1589, doi: [10.1016/j.jpedsurg.2004.06.034](https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.06.034), indexed in Pubmed: [15486914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15486914/).
117. Szperek D, Szubert S, Zielinski P, et al. Malignant presentation of uterine lymphangioleiomyomatosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015; 54(5): 603–607, doi: [10.1016/j.tjog.2015.08.015](https://doi.org/10.1016/j.tjog.2015.08.015), indexed in Pubmed: [26522119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26522119/).
118. Radzikowska E, Przerwa KB, Skroaska P. Lymphangioma in patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis: results of sirolimus treatment. *Journal of Cancer Science & Therapy*. 2016; 8(9), doi: [10.4172/1948-5956.1000419](https://doi.org/10.4172/1948-5956.1000419).
119. Tümay LV, Güner OS, Zorluoğlu A. An extrapulmonary manifestation of lymphangioleiomyomatosis: A rare case report. *Int J Surg Case Rep*. 2017; 41: 315–318, doi: [10.1016/j.ijscr.2017.10.057](https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.10.057), indexed in Pubmed: [29132117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132117/).
120. Mohammadih AM, Bowler SD, Silverstone EJ, et al. Everolimus treatment of abdominal lymphangioleiomyoma in five women with sporadic lymphangioleiomyomatosis. *Med J Aust*. 2013; 199(2): 121–123, doi: [10.5694/mja12.11567](https://doi.org/10.5694/mja12.11567), indexed in Pubmed: [23879512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23879512/).
121. Rozenberg D, Thenganatt J. Dramatic response to sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *Can Respir J*. 2013; 20(6): 413–414, doi: [10.1155/2013/120376](https://doi.org/10.1155/2013/120376), indexed in Pubmed: [24137571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24137571/).
122. Freitas CS, Baldi BG, Araújo MS, et al. Use of sirolimus in the treatment of lymphangioleiomyomatosis: favorable responses in patients with different extrapulmonary manifestations. *J Bras Pneumol*. 2015; 41(3): 275–280, doi: [10.1590/S1806-37132015000004553](https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004553), indexed in Pubmed: [26176526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26176526/).
123. Hecimovic A, Jakopovic M, Pavlisa G, et al. Successful treatment of pulmonary and lymphatic manifestations of lymphangioleiomyomatosis with sirolimus. *Lymphology*. 2015; 48(2): 97–102, indexed in Pubmed: [26714374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26714374/).
124. Cabeza L, Ruiz-Cobos M, Casanova Á. Resolution of thoracic and abdominal lymphangioleiomyomas in a patient with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2016; 52(6): 329–330, doi: [10.1016/j.arbr.2016.04.002](https://doi.org/10.1016/j.arbr.2016.04.002).
125. Harari S, Spagnolo P, Cocconcilli E, et al. Recent advances in the pathobiology and clinical management of lymphangioleiomyomatosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2018; 24(5): 469–476, doi: [10.1097/MCP.0000000000000502](https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000502), indexed in Pubmed: [29927757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29927757/).
126. Ito T, Suno M, Sakamoto K, et al. Therapeutic effect of sirolimus for lymphangioleiomyomatosis remaining in the abdominopelvic region after lung transplantation: a case report. *Transplant Proc*. 2016; 48(1): 271–274, doi: [10.1016/j.transproceed.2015.12.021](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.12.021), indexed in Pubmed: [26915883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26915883/).
127. Wahid S, Chiang PC, Luo HL, et al. Pelvic lymphangioleiomyomatosis treated successfully with everolimus: Two case reports with literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(10): e4562, doi: [10.1097/MD.0000000000000562](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000562), indexed in Pubmed: [28272193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28272193/).
128. Lecuelle D, Basille D, Renard C, et al. Highly effective sirolimus therapy for abdominal lymphangioleiomyoma. *Respir Med Res*. 2019; 75: 32–34, doi: [10.1016/j.resmer.2019.02.002](https://doi.org/10.1016/j.resmer.2019.02.002), indexed in Pubmed: [31262426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31262426/).
129. Ussavarungsi K, Laroia AT, Burger CD. Low-dose sirolimus in retroperitoneal lymphangioleiomyomas. *Lung India*. 2019; 36(4): 349–352, doi: [10.4103/lungindia.lungindia\\_433\\_18](https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_433_18), indexed in Pubmed: [31290423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31290423/).
130. Klein M, Krieger O, Ruckser R, et al. Treatment of lymphangioleiomyomatosis by ovariectomy, interferon alpha 2b and tamoxifen — a case report. *Arch Gynecol Obstet*. 1992; 252(2): 99–102, doi: [10.1007/BF02389635](https://doi.org/10.1007/BF02389635), indexed in Pubmed: [1471918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1471918/).
131. Yamashita S, Nakamura K, Shinozaki H, et al. Lymphangioleiomyomatosis suspected to be a gynecologic disease. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011; 37(3): 267–269, doi: [10.1111/j.1447-0756.2010.01368.x](https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01368.x), indexed in Pubmed: [21314806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21314806/).
132. Basnet A, Shaaban H, Kessler W. A case of recurrent retroperitoneal lymphangioleiomyomatosis treated with progesterone therapy. *Urol Ann*. 2015; 7(1): 127–128, doi: [10.4103/0974-7796.148664](https://doi.org/10.4103/0974-7796.148664), indexed in Pubmed: [25657565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25657565/).
133. Yoshizawa H, Kawai S, Hirota Y, et al. A case of uterine lymphangioleiomyomatosis in a young woman that was identified via peritonitis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019; 45(2): 482–486, doi: [10.1111/jog.13822](https://doi.org/10.1111/jog.13822), indexed in Pubmed: [30338891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30338891/).