



· 指南与共识 ·

结节性硬化症相关肾血管平滑肌脂肪瘤诊疗与管理专家共识

中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会结节性硬化协作组

【关键词】 结节性硬化症；肾血管平滑肌脂肪瘤；诊疗；管理；共识

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.01.009

中图分类号: R737.11 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)01-0070-09

结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 是一种由于 *TSC1* 或 *TSC2* 基因种系突变导致蛋白功能失活而引起的常染色体显性遗传性疾病, 几乎累及所有器官及系统, 以脑、肾脏、皮肤、心脏和肺表现突出^[1-2]。其中肾脏病变、癫痫及新生儿心脏横纹肌瘤是 TSC 患者常见的死因。TSC 的新生儿发病率为 1/10 000~1/6 000, 目前国内尚缺乏相关的流行病学数据, 推测有超过 10 万的 TSC 患者^[1]。*TSC1* 或 *TSC2* 基因突变引起 *TSC1/TSC2* 复合体功能异常, 对雷帕霉素靶蛋白复合体 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) 解除抑制作用, 通过促进细胞生长并抑制细胞自噬导致 TSC 的发生^[1]。TSC 患者的肾脏病变包括肾血管平滑肌脂肪瘤 (renal angiomyolipoma, RAML)、肾脏囊性疾病和肾细胞癌, 其中 RAML 可见于 80% 以上的 TSC 患者, 成年患者中约 80% 的死亡是由于 RAML 破裂出血或肾脏相关并发症所致^[3-5]。2017 年 5 月中华医学会泌尿外科分会发表了国内首部《结节性硬化症相关肾血管平滑肌脂肪瘤诊治专家共识》, 显著提高了国内临床医师对结节性硬化症相关肾血管平滑肌脂肪瘤 (renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex, TSC-RAML) 的认识水平^[6]。但是, 在 TSC-RAML 诊疗和管理过程中发现了一些亟待规范化和优化的关键临床问题, 为此特制定本专家共识。

1 TSC 的诊断

TSC 的临床表现在不同的个体中差异大, 不同年龄和性别所面临的主要临床问题也存在差异。胎儿期及新生儿期以心脏横纹肌瘤为主要临床问题; 婴幼儿至学龄前时期患者往往因为癫痫或皮肤病变到医院就诊, 认知障碍和自闭症等结节性硬化症相关神经精神障碍 (tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders, TAND) 常是困扰儿童患者的主要问题; 青少年时期 RAML 检出频率逐年上升, 成为主要的临床问题^[7-8]。因此, 在临床诊疗过程中我们应该区分不同年龄阶段的患者采取相应的诊治策略和规范化随访, 这对疾病的早期诊断和及时干预都有重要意义^[7, 9]。基因型与临床表型也有一定相关性, *TSC2* 基因突变患者较 *TSC1* 基因突变患者症状更严重^[10-11]。

2012 年国际 TSC 共识委员会制定了 2 个独立的 TSC 诊断标准: 临床诊断和基因诊断^[12]。临床诊断主要依靠患者的 11 个主要特征和 6 个次要特征 (表 1), 具有 2 个主要特征或 1 个主要特征 + 2 个及以上次要特征均可确诊为 TSC; 若仅具有 1 个主要特征或只有 2 个次要特征为可能诊断。在非病变组织中检测出 *TSC1* 或 *TSC2* 基因致病性突变可以确诊为 TSC, 推荐采用外周血标本进行基因检测, 但是基因检测阴性不能排除 TSC 的诊断^[12]。最新研究结果显示, 若无 *TSC1* 和 *TSC2* 基因外显子突变时, 可能是内含子剪接突变或体细

通信作者: 叶定伟 E-mail: dwyeli@163.com

胞嵌合体突变所致，因此推荐覆盖TSC1和TSC2基因全长的二代测序作为TSC患者的基因检测方法^[1, 13]。

共识推荐意见：TSC的诊断优先考虑“11+6”的临床诊断，疑似病例、家系咨询及

育龄期患者建议完善覆盖TSC1和TSC2基因全长的二代测序，但是基因检测阴性不能排除TSC的诊断。对于所有初诊TSC患者，强烈推荐完善包括脑、肾、肺和心脏等重要脏器的全面检查和评估（图1）。

表 1 TSC的主要临床特征和次要临床特征

主要特征（11个）	次要特征（6个）
(1) 色素脱失斑（≥3处，最小直径5 mm）	(1) “斑斓”皮损
(2) 血管纤维瘤（≥3个）或头部纤维斑块	(2) 牙釉质点状凹陷（>3处）
(3) 指（趾）甲纤维瘤（≥2个）	(3) 口腔纤维瘤（≥2个）
(4) 鲨革斑	(4) 视网膜色素斑
(5) 多发性视网膜错构瘤	(5) 非肾脏错构瘤
(6) 皮质发育不良（包括皮质结节或脑白质放射状移行线）	(6) 多发性肾囊肿
(7) 室管膜下结节	
(8) 室管膜下巨细胞星形细胞瘤	
(9) 心脏横纹肌瘤	
(10) 淋巴管肌瘤病*	
(11) 肾血管平滑肌脂肪瘤（≥2个）*	

*：仅有肾血管平滑肌脂肪瘤和淋巴管肌瘤病两个主要特征，无其他特征不能确诊TSC

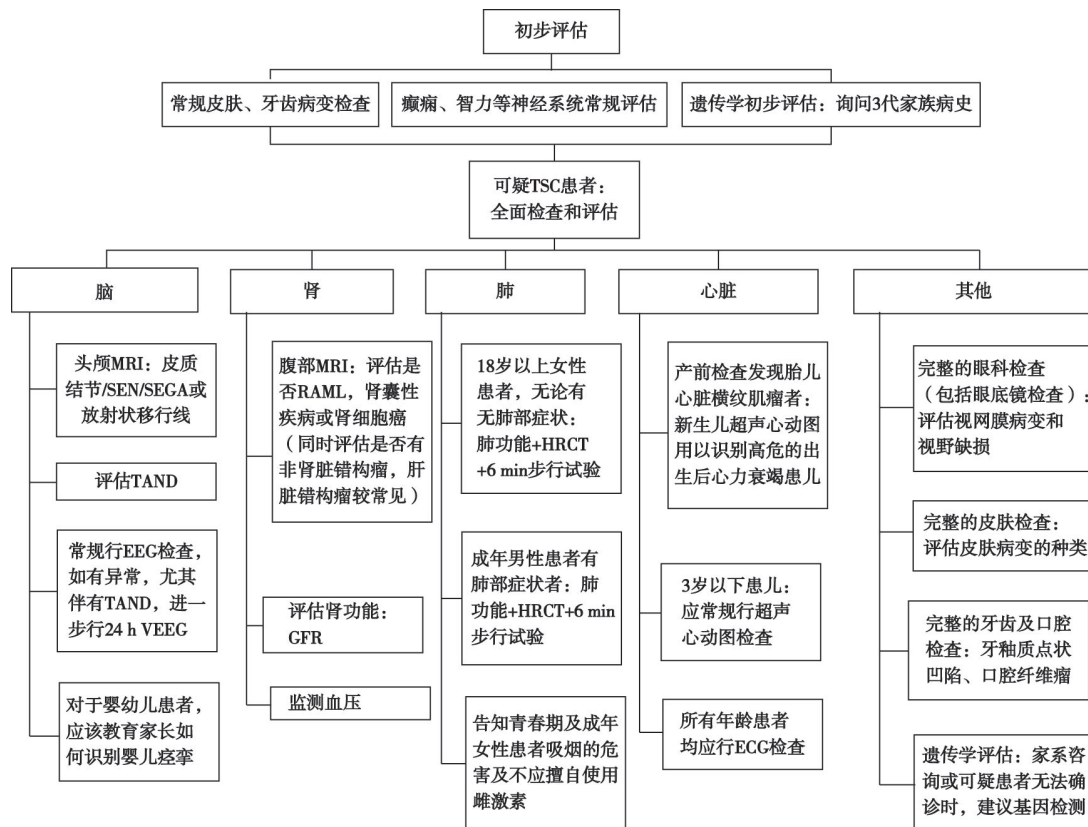


图 1 TSC患者诊断及全面评估流程图

SEN: 室管膜下结节 (subependymal nodules) ; SEGA: 室管膜下巨细胞星形细胞瘤 (subependymal giant cell astrocytoma) ; EEG: 脑电图 (electroencephalography) ; 24 h VEEG: 24 h视频脑电图 (24 h video electroencephalography) ; HRCT: 肺部高分辨率CT (high-resolution CT) ; ECG: 心电图 (electrocardiogram)

2 TSC-RAML的治疗

RAML是由不同比例的异常新生血管、未成熟平滑肌细胞和脂肪细胞组成, 超声检查可以作为初诊可疑患者的筛查方法, CT和MRI均具有很好的准确性^[14]。与散发性RAML相比, TSC-RAML肿瘤体积更大、双侧多发、更容易引起自发性出血^[14-15]。TSC-RAML中上皮样血管平滑肌脂肪瘤 (epithelioid angiomyolipoma, EAML) 相对常见, 影像学检查怀疑结节性硬化症相关上皮样血管平滑肌脂肪瘤 (epithelioid angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex, TSC-EAML) 时

建议行带保护鞘的细针穿刺活检以明确病理学性质, 同时排除肾细胞癌的可能性^[16-17]。考虑到TSC-RAML患者需要频繁的影像学随访和评估, 我们推荐MRI作为TSC-RAML患者诊断及随访首选的影像学检查方法。TSC-RAML治疗的总体原则是最大限度地保护肾脏功能, 延长患者的高质量生存时间。目前主要的治疗方法包括mTOR抑制剂、栓塞和外科治疗, 需要注意的是, 外科治疗或栓塞具有侵袭性, 在治疗的同时也往往伴随着肾单位的丢失^[6, 16]。本部分根据不同情况, 分别阐述相应的治疗及管理规范 (图2)。

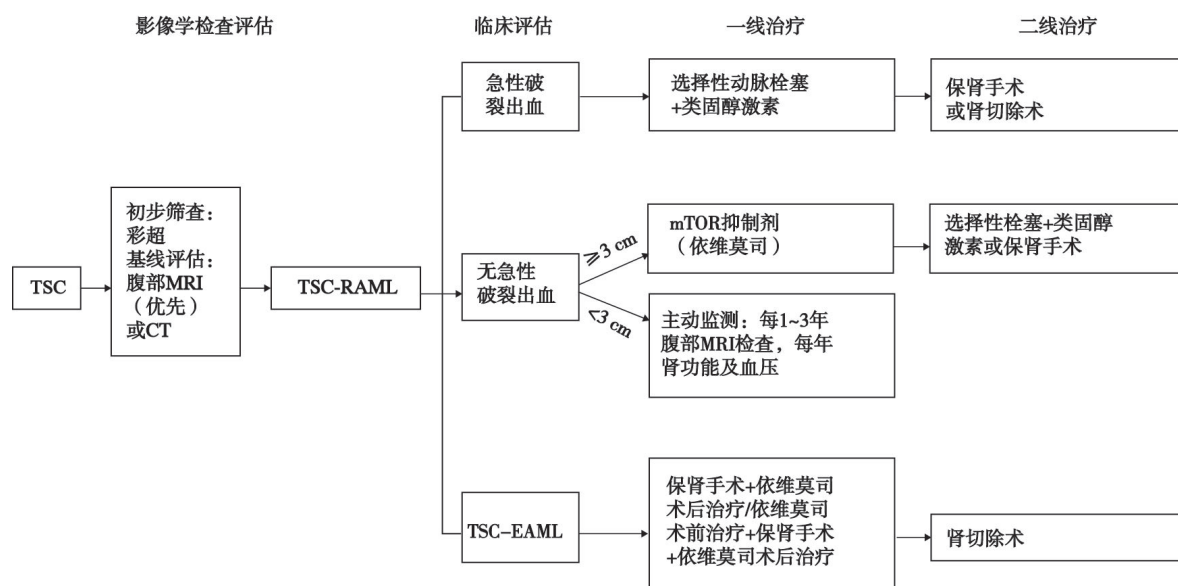


图2 TSC-RAML治疗路线图

2.1 选择性动脉栓塞

在mTOR抑制剂应用于治疗TSC-RAML之前, 动脉栓塞治疗是仅有的能够预防性处理RAML的方法^[18]。栓塞治疗的主要问题在于完全闭塞RAML血流供应和保留正常肾脏组织血流供应之间的平衡关系, 尤其是TSC-RAML往往具有双侧、多发的特点, 单个病灶的栓塞并不能阻止其他病变的进展, 栓塞也会带来短期的并发症, 如栓塞后综合征、急性肾衰和感染^[19]。选择性动脉栓塞前后使用类固醇激素可有效地改善栓塞后综合征症状并起到抗炎作用, 建议栓塞前静脉给予甲强龙 (250 mg/m², 最大剂量260 mg), 栓塞后改为口服泼尼松

(2 mg/kg, 最大剂量60 mg/d), 每隔2 d逐步减量至2周后停药^[20]。栓塞治疗后短期复发率达24%, 栓塞治疗还会加速肾功能的丢失^[21]。最近的一项研究证实, 即使预防性地使用栓塞治疗TSC-RAML, 其长期疗效和预后依然欠佳, 因此选择性动脉栓塞治疗更适宜于TSC-RAML急性破裂出血的紧急处理^[22]。TSC-RAML肿瘤内部存在直径>5 mm的微小动脉瘤是诱发肿瘤破裂出血的重要因素^[23]。2012年国际TSC共识委员会推荐选择性动脉栓塞+类固醇激素作为TSC-RAML破裂出血的一线治疗方法, 对于无症状的TSC-RAML仅作为二线可选方案^[16]。

共识推荐意见: 选择性动脉栓塞+类固醇激

素是TSC-RAML破裂出血的一线治疗方案，肿瘤内有直径>5 mm的微小动脉瘤的患者可以考虑选择性动脉栓塞+类固醇激素治疗；对于无症状的TSC-RAML，选择性动脉栓塞+类固醇激素仅作为二线可选治疗方案。

2.2 mTOR抑制剂

2.2.1 mTOR抑制剂治疗TSC-RAML的临床研究

2008年，Bissler等^[24]开展的一项为期24个月的非随机、开放性Ⅱ期临床试验，纳入了19例TSC-RAML患者和6例散发性淋巴管肌瘤病合并RAML患者，首次证实西罗莫司可有效地缩小TSC-RAML，但是停止用药后肿瘤又继续生长。随后相继有3项西罗莫司治疗TSC-RAML的小样本Ⅱ期临床试验亦再次证实了西罗莫司的短期有效性和安全性^[25-27]。

EXIST-2为一项随机、双盲、安慰剂对照的国际多中心Ⅲ期临床试验，纳入118例至少1个RAML直径 ≥ 3 cm的TSC-RAML成年患者或散发性淋巴管肌瘤病合并RAML患者，按2:1比例随机分组，分为依维莫司治疗组和安慰剂组，以RAML缓解率（RAML总体积缩小50%以上）为主要研究终点^[28]。核心期（中位治疗时间8.7个月）的结果显示：依维莫司组RAML缓解率达42%，安慰剂组RAML缓解率为0%（ $P<0.001$ ），依维莫司组RAML缓解的中位时间为2.9个月^[28]。开放期允许安慰剂组的患者接受依维莫司治疗，最终共有112例TSC-RAML患者接受依维莫司治疗，中位治疗时间46.9个月，RAML缓解率提高至58%^[29]。治疗期间依维莫司组蛋白尿、血清肌酐升高、急慢性肾功能衰竭的发生率均明显低于安慰剂组，不良反应的发生率及严重程度均随着治疗时间的延长明显减少或降低，因为药物不良反应而停药的比例极低^[28-29]。2018年，Cai等^[30]正式公布的研究结果证实了依维莫司在中国TSC-RAML患者中的疗效和安全性，RAML缓解的中位时间为3个月，治疗3、6、12个月的RAML缓解率分别为52.9%、58.8%、66.7%，皮肤病变缓解率亦达到37.5%。基于EXIST-2和中国的临床研究中的数据，美国食品药品监督管理局（Food and Drug

Administration, FDA）和中国国家食品药品监督管理总局（China Food and Drug Administration, CFDA）分别于2012年和2016年正式批准依维莫司治疗不需立即手术的TSC-RAML成人患者。

共识推荐意见：无临床症状、生长中的RAML最大直径>3 cm的成年TSC-RAML患者，优选依维莫司一线治疗。

2.2.2 TSC-RAML应用mTOR抑制剂治疗的疗效评估及预测

EXIST-2研究显示依维莫司治疗TSC-RAML的有效性及安全性，但在长期治疗的情况下仍然有约40%的患者肿瘤靶病灶体积缩小<50%，因此，治疗前寻找一些疗效预测指标引起了临床医师的关注^[29]。EXIST-2研究显示，血浆VEGF-D的基线水平与患者接受依维莫司治疗的疗效有一定相关性^[28]，这与之前西罗莫司在一项Ⅱ期临床研究中的发现相似^[27]。最新的研究显示，依维莫司治疗效果与TSC1或TSC2基因突变类型、突变位点及突变模式无明显相关性^[31]。多项研究显示，TSC-RAML靶病灶成分构成与mTOR抑制剂治疗效果密切相关，含脂肪成分少的靶病灶从依维莫司治疗中获益更明显^[32-33]。

共识推荐意见：TSC1和TSC2基因突变以及未能检测出TSC1或TSC2基因突变的TSC-RAML患者接受依维莫司治疗均有效，其疗效与TSC1或TSC2基因突变无明确相关性；TSC-RAML靶病灶脂肪成分少提示从依维莫司治疗中获益更明显。

2.2.3 TSC-RAML应用mTOR抑制剂长期治疗模式探索

mTOR抑制剂的长期使用一方面可导致患者不良反应持续，另一方面也增加患者的经济负担，因此TSC-RAML长期治疗模式一直是临床关注的重点。目前多项临床研究均显示，停用mTOR抑制剂后，靶病灶RAML都会出现不同程度的增长，提示单纯停药后TSC-RAML存在进展的风险^[24, 30, 34]。日本学者Hatano等^[35]探索了依维莫司间歇性治疗模式，依维莫司有效控制TSC-RAML后停药，待RAML增长至基线水平的

70%时, 再次启用依维莫司治疗, 其疗效依然可靠且不良反应发生率及严重程度均较首次使用减轻。Wei等^[36]研究尝试了低剂量依维莫司治疗模式, 在保证血药谷浓度 >8 ng/mL的前提下, 可以兼顾临床疗效和减少不良反应。

共识推荐意见: 在不良反应可控的前提下, 优先推荐长期足量使用依维莫司, 不建议长时间停用依维莫司; 在足量治疗维持时间 >6 个月的基础上, 可以试行间歇性治疗模式或低剂量治疗模式(低剂量治疗需要监测血药谷浓度, 参考值 >8 ng/mL), 严密随访, 监测疗效和安全性。

2.3 外科及其他治疗

外科手术在TSC-RAML患者个体化治疗中占据一席之地, 尤其是对于mTOR抑制剂治疗无效或进展的TSC-RAML及恶性潜能的TSC-EAML^[16]。有研究者报道了依维莫司术前治疗的初步经验, 对于单个大体积肿瘤的TSC-RAML患者, 可以选择性尝试依维莫司术前治疗联合保肾手术, 但是其长期获益结果依然有待进一步研究证实^[37]。对TSC-EAML患者建议手术后继续接受依维莫司辅助治疗, 或采用依维莫司术前治疗联合保肾手术和术后依维莫司辅助治疗的“三明治”疗法, 肾切除术为二线可选方案^[30, 38]。对于部分破裂出血风险较高的TSC-RAML患者, 局部射频及微波消融治疗也可采用, 但是有关术后远期肾脏功能评估的试验数据目前尚不多, 应该尽量避免肾切除术等易导致肾功能不全的手术^[39-40]。

共识推荐意见: 对于mTOR抑制剂治疗无效或进展的TSC-RAML或TSC-EAML, 可以考虑外科手术治疗, 以保肾手术治疗为主, 尽量避免肾切除术; 依维莫司可以用于少部分在治疗上具有高度挑选的TSC-RAML患者(孤立的或数目少的大体积RAML)的术前治疗, 但是需要跟患者及家属充分交代围手术期肾单位丧失的风险。

3 TSC-RAML的管理与随访

3.1 TSC-RAML最大直径 ≤ 3 cm患者的主动监测及随访

RAML病理组织学大多是良性的, RAML较

小时, 发生肿瘤破裂出血的风险较低^[41-42]。与散发RAML患者相比, TSC-RAML患者的肿瘤生长速度更快, 如果RAML持续增大压迫正常的肾组织可出现肾素依赖的原发性高血压及肾功能不全, 因此需要主动监测肾功能和血压^[16]。RAML最大直径 ≤ 3 cm且无明显不适症状患者, 尤其是对未成年患者合适的处理方式是主动监测。主动监测更需要密切监测肿瘤的爆发性增长及恶性潜能。

共识推荐意见: 对无临床症状且RAML最大直径 ≤ 3 cm的TSC-RAML患者, 尤其是对未成年患者, 建议主动监测, 每1~3年进行腹部MRI评估RAML病变进展, 每年至少评估1次肾功能并监测血压。

3.2 TSC-RAML患者应用mTOR抑制剂的安全性管理

在TSC-RAML患者接受mTOR抑制剂治疗之前, 应该充分讨论并告知患者获益和潜在风险, 并提供可能出现的不良反应相对应的处理建议^[16, 43]。推荐依维莫司10 mg/d, 并根据患者肝功能、不良反应及药物相互作用调整剂量, 有条件的单位应主动监测血药浓度并规律随访复查。在TSC-RAML患者接收依维莫司治疗期间, 推荐起始2周、6周、12周, 其后每3~6个月密切随访评估安全性、血压及肾功能变化情况, 推荐在3、6个月及其后的每6个月行腹部MRI检查评估靶病灶的体积变化^[28]。

临床研究数据显示, 依维莫司治疗TSC-RAML患者的常见不良反应包括口腔炎、鼻咽炎、皮疹、头痛、咳嗽和高胆固醇血症, 女性患者还会出现月经失调; 但都以1~2级为主, 3~4级较少^[28, 30, 44]。1~2级不良反应一般不需要调整依维莫司剂量, 部分2级(如口腔炎)和3级不良反应可以考虑减量或暂停依维莫司, 减量时建议减为之前剂量的50%, 发生4级不良反应时应及时终止治疗, 并采取适当的处理措施^[43]。口腔炎常发生在治疗开始后的1个月内, 早期积极的口腔炎预防和治疗有助于增强患者依从性, 预防性使用含激素类漱口水可显著降低口腔炎的发生率及严重程度, 建议使用0.5 mg/5 mL无乙醇地塞

米松溶液,每次10 mL含漱2 min后吐出,每天重复4次,持续8周^[43]。依维莫司具有免疫抑制的特性,虽然EXSIT-2研究中依维莫司组感染发生率并未高于安慰剂组,但是接受依维莫司治疗的患者依然应该警惕感染的风险,经常清洁洗手和保证食物准备区域的清洁有助于降低感染的发生率^[43]。非感染性肺炎发生率低,EXSIT-2研究只有1例患者出现非感染性肺炎(2级),在中断依维莫司治疗14 d后恢复正常。依维莫司治疗过程中出现新的或恶化的呼吸系统症状,应先考虑排查非感染性肺炎的可能性,建议邀请专科医师会诊,早期识别和积极管理非常重要,非感染性肺炎的常用治疗方法是皮质类固醇和抗生素治疗^[43]。女性患者出现的月经失调大多数为1级或2级,一般不需要对症处理。个别患者出现持续大量的月经时,建议暂停依维莫司治疗,待月经结束后再行治疗。如果闭经时间较长还需要排除妊娠^[43]。持续最大可耐受剂量依维莫司治疗6个月后肿瘤仍然进展,或经过剂量调整后肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)仍然恶化(<30 mL/min/1.73 m²)、严重蛋白尿(>3 g/L)或其他不可耐受的不良反应,需要考虑停止依维莫司治疗^[43]。

共识推荐意见:依维莫司治疗前应充分评估,推荐剂量10 mg/d,根据肝功能、不良反应及药物相互作用调整剂量,有条件的单位可以监测血药谷浓度;依维莫司治疗期间,推荐起始2周、6周、12周,其后每3~6个月密切随访评估安全性、血压及肾功能变化情况,推荐在3、6个月及其后的每6个月行腹部MRI检查评估靶病灶的体积变化;依维莫司治疗的不良反应以1~2级为主,早期积极地预防不良反应和管理有助于增强患者依从性以达到最佳的治疗效果。

3.3 侵袭性治疗后和特殊人群的监测和随访

选择性动脉栓塞治疗或外科治疗后TSC-RAML患者,如不使用依维莫司,则需要更加严密的监测,每3~6个月复查腹部MRI检查监测RAML体积变化,并监测肾功能和血压。怀孕期间的TSC-RAML患者RAML自发性破裂出血的风险显著增加,建议育龄期女性在服用依维莫司期

间避免怀孕;有研究显示,对TSC-RAML孕妇行依维莫司治疗可降低因RAML破裂出血而危及生命的风险,但目前关于依维莫司对胎儿影响的数据累积有限,孕期使用依维莫司治疗TSC-RAML的风险仍不明确^[45]。新诊断的TSC-RAML孕妇,建议在安全的前提下保守治疗并严密随访。TSC-RAML在青少年/成年早期生长速度明显加快,建议每年复查腹部MRI检查评估肾脏病变,并监测血压及肾功能^[22, 41]。

共识推荐意见:侵袭性治疗的TSC-RAML患者,若未接受依维莫司治疗,需要更加严密的随访及监测,推荐每3~6个月复查腹部MRI检查评估肾脏病变变化情况;对于TSC-RAML孕妇和青少年患者,推荐在安全的前提下保守治疗并严密随访。

4 结语与展望

随着人们对TSC-RAML认识的不断加深以及mTOR抑制剂的出现,目前已可有效地控制TSC-RAML肿瘤且降低其破裂出血的风险,并显著改善患者的生活质量。对于TSC-RAML的认识是一个不断发展的过程,时至今日关于TSC仍有很多亟待探索和解决的问题,这也是我们这一代临床医师和科学工作者的任务和目标。今后需进一步加深对于TSC-RAML诊治和管理的认识,促进国内TSC-RAML的规范诊疗及管理。

[参 考 文 献]

- [1] HENSKE E P, JOZWIAK S, KINGSWOOD J C, et al. Tuberous sclerosis complex [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16035.
- [2] HASBANI D M, CRINO P B. Tuberous sclerosis complex [J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 148: 813-822.
- [3] LAM H C, SIROKY B J, HENSKE E P. Renal disease in tuberous sclerosis complex: pathogenesis and therapy [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(11): 704-716.
- [4] KINGSWOOD J C, BELOUSOVA E, BENEDIK M P, et al. Renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex: findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(3): 502-508.
- [5] SALUSSOLIA C L, KLONOWSKA K, KWIATKOWSKI D J, et al. Genetic etiologies, diagnosis, and treatment of tuberous sclerosis complex [J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2019, 20: 217-240.
- [6] 中华医学会泌尿外科学分会. 结节性硬化症相关肾血管平滑肌脂肪瘤诊治专家共识 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017,

- 38(5): 321–325.
- [7] CURATOLO P, BOMBARDIERI R, JOZWIAK S. Tuberous sclerosis [J] . *Lancet*, 2008, 372(9639): 657–668.
- [8] DE VRIES P J, BELOUSOVA E, BENEDIK M P, et al. TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study [J] . *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 157.
- [9] KINGSWOOD J C, D' AUGERES G B, BELOUSOVA E, et al. TuberOus Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients [J] . *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1): 2.
- [10] AU K S, WILLIAMS A T, ROACH E S, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States [J] . *Genet Med*, 2007, 9(2): 88–100.
- [11] CAI Y, LI H, ZHANG Y. Assessment of tuberous sclerosis complex associated with renal lesions by targeted next-generation sequencing in mainland China [J] . *Urology*, 2017, 101: 170.
- [12] NORTHRUP H, KRUEGER D A, INTERNATIONAL TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX CONSENSUS G. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference [J] . *Pediatr Neurol*, 2013, 49(4): 243–254.
- [13] TYBURCZY M E, DIES K A, GLASS J, et al. Mosaic and intronic mutations in TSC1/TSC2 explain the majority of TSC patients with no mutation identified by conventional testing [J] . *PLoS Genet*, 2015, 11(11): e1005637.
- [14] BUJ PRADILLA M J, MARTÍ BALLESTÉ T, TORRA R, et al. Recommendations for imaging-based diagnosis and management of renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex [J] . *Clin Kidney J*, 2017, 10(6): 728–737.
- [15] LANE B R, AYDIN H, DANFORTH T L, et al. Clinical correlates of renal angiomyolipoma subtypes in 209 patients: classic, fat poor, tuberous sclerosis associated and epithelioid [J] . *J Urol*, 2008, 180(3): 836–843.
- [16] KRUEGER D A, NORTHRUP H, INTERNATIONAL TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX CONSENSUS G. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference [J] . *Pediatr Neurol*, 2013, 49(4): 255–265.
- [17] PATEL H D, JOHNSON M H, PIERORAZIO P M, et al. Diagnostic accuracy and risks of biopsy in the diagnosis of a renal mass suspicious for localized renal cell carcinoma: systematic review of the literature [J] . *J Urol*, 2016, 195(5): 1340–1347.
- [18] NELSON C P, SANDA M G. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma [J] . *J Urol*, 2002, 168(4 Pt 1): 1315–1325.
- [19] SOORIAKUMARAN P, GIBBS P, COUGHLIN G, et al. Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated [J] . *BJU Int*, 2010, 105(1): 101–106.
- [20] BISSLER J J, RACADIO J, DONNELLY L F, et al. Reduction of postembolization syndrome after ablation of renal angiomyolipoma [J] . *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(5): 966–971.
- [21] BISSLER J J, KINGSWOOD J C. Optimal treatment of tuberous sclerosis complex associated renal angiomyolipomata: a systematic review [J] . *Ther Adv Urol*, 2016, 8(4): 279–290.
- [22] EIJKEMANS M J C, VAN DER WAL W, REIJNDERS L J, et al. Long-term follow-up assessing renal angiomyolipoma treatment patterns, morbidity, and mortality: an observational study in tuberous sclerosis complex patients in the Netherlands [J] . *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(4): 638–645.
- [23] CHAMPAGNAC J, MELODELIMA C, MARTINELLI T, et al. Microaneurysms in renal angiomyolipomas: can clinical and computed tomography features predict their presence and size? [J] . *Diagn Interv Imaging*, 2016, 97(3): 321–326.
- [24] BISSLER J J, MCCORMACK F X, YOUNG L R, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis [J] . *N Engl J Med*, 2008, 358(2): 140–151.
- [25] CABRERA-LOPEZ C, MARTI T, CATALA V, et al. Assessing the effectiveness of rapamycin on angiomyolipoma in tuberous sclerosis: a two years trial [J] . *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7: 87.
- [26] DAVIES D M, DE VRIES P J, JOHNSON S R, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis: a phase 2 trial [J] . *Clin Cancer Res*, 2011, 17(12): 4071–4081.
- [27] DABORA S L, FRANZ D N, ASHWAL S, et al. Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis: kidney angiomyolipomas and other tumors regress and VEGF-D levels decrease [J] . *PLoS One*, 2011, 6(9): e23379.
- [28] BISSLER J J, KINGSWOOD J C, RADZIKOWSKA E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J] . *Lancet*, 2013, 381(9869): 817–824.
- [29] BISSLER J J, KINGSWOOD J C, RADZIKOWSKA E, et al. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: four-year update of the EXIST-2 study [J] . *PLoS One*, 2017, 12(8): e0180939.
- [30] CAI Y, 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 [J] . *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 43.
- [31] KWIATKOWSKI D J, PALMER M R, JOZWIAK S, et al. Response to everolimus is seen in TSC-associated SEGAs and angiomyolipomas independent of mutation type and site in TSC1 and TSC2 [J] . *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(12): 1665–1672.
- [32] 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 [J] . *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(3): 547–552.
- [33] WANG W, GUO H, SHI B, et al. CT characteristics predict the response to everolimus or sirolimus of renal angiomyolipomas in

- patients with tuberous sclerosis complex [J] . Int Urol Nephrol, 2019, 51(4): 671-676.
- [34] BISSLER J J, NONOMURA N, BUDDE K, et al. Angiomyolipoma rebound tumor growth after discontinuation of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis [J] . PLoS One, 2018, 13(9): e0201005.
- [35] HATANO T, INABA H, ENDO K, et al. Intermittent everolimus administration for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex [J] . Int J Urol, 2017, 24(11): 780-785.
- [36] WEI C C, TSAI J D, SHEU J N, et al. Continuous low-dose everolimus shrinkage tuberous sclerosis complex-associated renal angiomyolipoma: a 48-month follow-up study [J] . J Investig Med, 2019, 67(3): 686-690.
- [37] GUO G, GU L, ZHANG X. Application of everolimus in preoperative neoadjuvant therapy of tuberous sclerosis complex associated with renal angiomyolipoma: a single-center report of 5 cases [J] . Clin Genitourin Cancer, 2019, 17(6): e1099-e1103.
- [38] CHUANG C K, LIN H C A, TASI H Y, et al. Clinical presentations and molecular studies of invasive renal epithelioid angiomyolipoma [J] . Int Urol Nephrol, 2017, 49(9): 1527-1536.
- [39] CASTLE S M, GORBATYI V, EKWENNA O, et al. Radiofrequency ablation (RFA) therapy for renal angiomyolipoma (AML): an alternative to angio-embolization and nephron-sparing surgery [J] . BJU Int, 2012, 109(3): 384-387.
- [40] CRISTESCU M, ABEL E J, WELLS S, et al. Percutaneous microwave ablation of renal angiomyolipomas [J] . Cardiovasc Intervent Radiol, 2016, 39(3): 433-440.
- [41] BHATT J R, RICHARD P O, KIM N S, et al. Natural history of renal angiomyolipoma (AML): most patients with large AMLs >4 cm can be offered active surveillance as an initial management strategy [J] . Eur Urol, 2016, 70(1): 85-90.
- [42] FLUM A S, HAMOUI N, SAID M A, et al. Update on the diagnosis and management of renal angiomyolipoma [J] . J Urol, 2016, 195(4 Pt 1): 834-846.
- [43] DAVIES M, SAXENA A, KINGSWOOD J C. Management of everolimus-associated adverse events in patients with tuberous sclerosis complex: a practical guide [J] . Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1): 35.
- [44] NI J, YAN F, QIN W, et al. Mutational analysis of renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex and the outcome of short-term everolimus therapy [J] . Sci Rep, 2019, 9(1): 14337.
- [45] YAMAMURA M, KOJIMA T, KOYAMA M, et al. Everolimus in pregnancy: case report and literature review [J] . J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43(8): 1350-1352.

(收稿日期: 2019-11-17)

参与共识讨论和审稿专家 (以汉语拼音字母为序):

边家盛 山东省肿瘤医院

蔡 焱 中南大学湘雅医院

陈 鹏 新疆医科大学附属肿瘤医院

陈 羽 中山大学附属第一医院

陈惠庆 山西省肿瘤医院

陈凌武 中山大学附属第一医院

董 培 中山大学附属肿瘤医院

付 成 辽宁省肿瘤医院

谷 江 贵州医科大学附属医院

关有彦 中国医学科学院肿瘤医院

郭 刚 中国人民解放军总医院

郭剑明 复旦大学附属中山医院

何朝宏 河南省肿瘤医院

何志嵩 北京大学第一医院

胡 滨 辽宁省肿瘤医院

胡志全 华中科技大学同济医学院附属同济医院

江 玮 福建医科大学附属协和医院

金百冶 浙江大学附属第一医院

康新立 海南省人民医院

孔垂泽 中国医科大学附属第一医院

雷永虹 云南省肿瘤医院

黎 玮 河北医科大学第二医院

李 响 四川大学华西医院

李学东 哈尔滨医科大学附属第二医院

李长岭 中国医学科学院肿瘤医院

廖 洪 四川省肿瘤医院

刘孝东 昆明医科大学第一附属医院

罗 宏 重庆市肿瘤医院

齐 琳 中南大学湘雅医院

施国海	复旦大学附属肿瘤医院	袁建林	空军军医大学西京医院
史本康	山东大学齐鲁医院	曾 浩	四川大学华西医院
孙 庭	南昌大学第一附属医院	张 进	上海交通大学医学院附属仁济医院
谭朝晖	内蒙古自治区人民医院	张爱莉	河北省肿瘤医院
谭万龙	南方医科大学南方医院	张树栋	北京大学第三医院
田晓军	北京大学第三医院	张雪培	郑州大学第一附属医院
王 杭	复旦大学附属中山医院	张玉石	北京协和医院
王春喜	吉林大学白求恩第一医院	周芳坚	中山大学附属肿瘤医院
王林辉	海军军医大学附属长征医院	朱绍兴	浙江省肿瘤医院
王永权	陆军军医大学第一附属医院	邹 青	江苏省肿瘤医院
魏 强	四川大学华西医院		
武国军	空军军医大学西京医院	共识执笔人:	
肖克峰	深圳市人民医院	施国海	复旦大学附属肿瘤医院
姚 欣	天津市肿瘤医院	曾 浩	四川大学华西医院
叶定伟	复旦大学附属肿瘤医院	郭 刚	中国人民解放军总院
叶烈夫	福建省立医院	武国军	空军军医大学西京医院
于德新	安徽医科大学附属第二医院	蔡 燚	中南大学湘雅医院