

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-2-60-63

## ПРИМЕНЕНИЕ ЭВЕРОЛИМУСА ПРИ ЛЕЧЕНИИ САРКОМЫ КАПОШИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

*И.В. Александров<sup>1</sup>, В.А. Молочков<sup>3</sup>, А.Д. Перлина<sup>2</sup>, А.Д. Сапожников<sup>1</sup>, О.В. Жиркова<sup>1</sup>, Д.В. Перлин<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

**Материалы.** Сорокапятилетнему пациенту с терминальной хронической почечной недостаточностью 02.04.2013 г. была выполнена аллотрансплантация почки от 31-летнего трупного асистолического донора. Стандартная стартовая иммуносупрессивная терапия включала такролимус, микофенолат натрия, метилпреднизолон. Через четыре недели пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с креатинином плазмы 0,25 ммоль/л. Через пять месяцев после операции пациент обратился по поводу появившихся множественных опухолевидных образований на коже лица. В течение последующего месяца наблюдался прогрессивный рост образований. Выполненная биопсия подтвердила диагноз «саркома Капоши». Пациенту одномоментно был отменен такролимус и назначен эверолимус. В течение следующего месяца не было отмечено появления новых образований. В последующем наблюдался постепенный регресс имеющихся опухолей. Концентрацию эверолимуса в крови поддерживали на уровне 4–8 нг/мл. **Результаты.** Через два месяца после конверсии на эверолимус у пациента появилась протеинурия 0,5–0,7 г/сут, которая прогрессировала в течение последующего месяца до 1,8–2,4 г/сут. После увеличения ежедневной дозы метилпреднизолона с 4 до 10 мг уровень протеинурии постепенно снизился до 0,5–0,6 г/сут. В течение всего периода наблюдения функция трансплантата оставалась стабильной. Креатинин плазмы 0,22–0,26 ммоль/л. **Выводы.** Применение эверолимуса в сочетании с одновременной отменой ингибиторов кальциневрина может быть эффективным средством в лечении саркомы Капоши у пациентов после трансплантации почки без повышения риска развития острого отторжения.

*Ключевые слова:* саркома Капоши, трансплантация почки, онкологические осложнения, эверолимус.

## EVEROLIMUS FOR KAPOSII'S SARCOMA TREATMENT AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

*I.V. Alexandrov<sup>1</sup>, V.A. Molochkov<sup>3</sup>, A.D. Perlina<sup>2</sup>, A.D. Sapozhnikov<sup>1</sup>, O.V. Zhirkova<sup>1</sup>, D.V. Perlin<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

**Materials.** The forty five y.o. man with ESRD had underwent kidney transplantation from cadaveric 31 y.o. non beating heart donor 02.04.2013. He has received standard immunosuppression: MP+Tc+MMF and for 4 weeks was discharged from hospital with serum creatinine 0.25 mmol/l. On the fifth post transplant month the patient discovered on the face skin multiple tumors. The tumors had moderate growth during next month. Kaposi's sarcoma had been proven by biopsy, so we stopped tacrolimus therapy in the recipient and started everolimus treatment. During next month there was no new skin lesions and the previously registered tumors had no further growth. From that time we have seen gradual regression of skin lesions. We support everolimus blood level 4–8 ng/ml.

**Для корреспонденции:** Сапожников Аркадий Давидович. Адрес: 404120, Волгоградская обл., г. Волжский, ул. им. генерала Карбышева, 86. E-mail: sapark@bk.ru.

**For correspondence:** Arkadiy Sapozhnikov. Address: 86 General Karbyshev st., Volzhsky, Volgograd Region 404120 Russian Federation. E-mail: sapark@bk.ru.

**Results.** After two month of the everolimus therapy proteinuria was appeared in the patient approximately 0.5–0.7 g per day. The next month proteinuria increased till 1.8–2.4 g per day. The daily metilprednizolon dose was increased since 4 till 10 mg. The proteinuria decreased till 0.5–0.6 g per day. The kidney function during all period was stable with serum creatinine 0.22–0.26 mmol/l. **Conclusion.** Everolimus treatment with simultaneous calcinevrine inhibitors withdrawn offers a promising approach to the management of Kaposi's sarcoma in kidney transplant recipients without an increased risk of acute rejection.

*Key words:* Kaposi's sarcoma, kidney transplantation, oncological complications, everolimus.

## ВВЕДЕНИЕ

Вероятность развития злокачественных новообразований после трансплантации почки в 3–4 раза выше, чем в среднем в популяции. При этом риск развития саркомы Капоши (СК) увеличивается в 200 раз с учетом географического региона, возраста и пола. Множество наблюдений свидетельствуют о том, что СК является промежуточным заболеванием, обладающим некоторым злокачественным потенциалом, но более носящим характер доброкачественной гиперплазии. Развитие опухоли часто ассоциируется с инфицированием вирусом герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8) и тесно связано с получаемой иммуносупрессивной терапией [1]. Кроме того, СК обычно имеет более или менее контролируемый и обратимый характер. Поэтому основной сложностью лечения саркомы Капоши после трансплантации почки является подбор и поддержание иммуносупрессии на уровне, достаточном для предотвращения отторжения, но в то же время позволяющем добиться эффективного воздействия на новообразования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенту – мужчине сорока пяти лет с диагнозом «хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность III» 02.04.2013 г. выполнена аллотрансплантация трупной почки. Заместительная терапия до пересадки почки не проводилась. Трансплантация выполнена от трупного асистолического донора 31 года, женского пола, с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения». Операция произведена без технических особенностей с немедленной функцией трансплантата.

В послеоперационном периоде применялась стандартная трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия (такролимус, микофеноловая кислота, метилпреднизолон). В ближайшем послеоперационном периоде концентрация такролимуса в крови была от 9,5 до 14,4 нг/мл. Послеоперационный период на 16-е сутки осложнился развитием криза отторжения, купированного пульс-терапией метилпреднизолоном суммарно 1500 мг. Пациент был выписан из клиники через 4 нед. после операции с креатинином плазмы 250 мкмоль/л.

Через пять месяцев после трансплантации пациент обратился с жалобами на быстро растущие

новообразования на коже лица с обеих сторон, носящие сливной характер. Была выполнена биопсия. Гистологическое исследование подтвердило диагноз «саркома Капоши». В течение последующих трех недель отмечен прогрессивный рост новообразований. С учетом быстрой прогрессии заболевания проведена одномоментная замена такролимуса на эверолимус в стартовой дозе 3,5 мг/сут. В течение последующего наблюдения концентрация эверолимуса в крови поддерживалась в пределах 4–8 нг/мл. При этом доза препарата составляла 2,75–4,75 мг/сут.

После проведенной конверсии уже в течение следующего месяца практически прекратилось появление новых кожных образований. В течение последующих 17 мес. наблюдения отмечен постепенный частичный регресс имеющихся пролиферативных изменений (рис.).



Рис. Частичный регресс кожных элементов через месяц после начала терапии эверолимусом

Примерно через два месяца после конверсии стала отмечаться протеинурия до 0,5–0,7 г/сут. В течение следующего месяца наблюдения уровень протеинурии увеличился до 1,8–2,4 г/сут. Ежедневная доза метилпреднизолона была увеличена с 4 до 10 мг. В течение последующего периода наблюдения протеинурия постепенно сократилась до 0,4–0,6 г/сут. Уровень креатинина плазмы в течение всего периода с момента выписки пациента был стабильным: 220–260 мкмоль/л.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Большую роль в развитии СК после пересадки почки, возможно, играет активация репликации ВГЧ-8 в крови, сопровождающаяся диссеминацией и поражением лимфатических эндотелиальных клеток. Последние превращаются в веретенообразные клетки, которые считаются предшественниками заболевания [2]. Некоторые веретенообразные клетки, вступая в фазу пролиферации, экспрессируют онкопротеины, которые стимулируют секрецию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), одновременно повышая экспрессию рецепторов VEGF на эндотелиальных клетках. Таким образом, возникает порочный круг, играющий ключевую роль в развитии конечной пролиферативной фазы опухоли.

Ингибиторы кальциневрина способствуют нарушению регуляции экспрессии рецепторов VEGF, тем самым стимулируя ангиогенез и повышая инвазивность опухолевых клеток за счет механизмов, зависящих от факторов опухолевого роста (TGF- $\beta$ ) [3]. Это определенным образом подтверждается полной регрессией СК у некоторых пациентов после отмены всей иммуносупрессивной терапии. Однако такая тактика почти неизбежно приводит к развитию острого отторжения и потере трансплантата.

В отличие от ингибиторов кальциневрина ингибиторы mTOR блокируют индуцируемую факторами роста пролиферацию гемопоэтических и негемопоэтических клеток, включая гладкомышечные клетки сосудов и бронхов. Их антипролиферативный эффект не ограничен иммунной системой [1, 4]. Связывая mTOR, ингибиторы mTOR подавляют активацию киназы p70S6, что приводит к остановке клеточного цикла между фазами G<sub>1</sub> и S. В частности, антиангиогенная активность эверолимуса связана в большой степени со снижением продукции VEGF. Таким образом эверолимус угнетает рост некоторых васкуляризированных опухолей.

Назначение m-TOR-ингибиторов в сочетании с редукцией базовой иммуносупрессивной терапии уже применялось с большим или меньшим успехом при лечении саркомы Капоши у пациентов после трансплантации почки [2, 3]. Их эффективность в подобных случаях, однако, пока не является достаточно доказанной [5]. Начало деградации кожных элементов саркомы некоторые исследователи наблюдали в среднем через 3–4 мес. [1, 3]. В нашем наблюдении прекращение появления новых кожных элементов и деградация старых отмечены через месяц после конверсии на эверолимус. В отличие от G. Stallone с соавт. [3] нам не удалось добиться полного исчезновения всех кожных проявлений саркомы Капоши, однако мы получили стойкую ремиссию заболевания в течение более 17 мес. последующего наблюдения при продолжа-

ющейся постепенной регрессии новообразований. Ранее мы наблюдали в ряде случаев полную регрессию всех элементов саркомы после полной отмены иммуносупрессии, которая сопровождалась в конечном итоге потерей трансплантата [6]. Поэтому в данном случае сложно определить, является ли достигнутая стойкая ремиссия результатом прямого воздействия эверолимуса или же следствием отмены такролимуса. Возможно, сочетанием этих факторов.

Ранее некоторыми исследованиями было показано достоверное увеличение протеинурии после перевода пациентов на терапию m-TOR-ингибиторами как с циклоспорином, так и с азатиоприном. Поэтому это явление не может быть объяснено только гемодинамическим эффектом отмены ингибиторов кальциневрина [7]. Значительный рост протеинурии до 2,5 г/сут у описанного нами пациента отмечен через 3 нед. после отмены такролимуса и назначения эверолимуса. По некоторым данным, это явление носит обратимый характер после возвращения CNI [7]. Мы не сочли возможным вновь перейти на такролимус в связи большим риском прогрессии саркомы. Тем не менее уровень протеинурии удалось стабилизировать и даже снизить до 0,4–0,5 г/сут увеличением пероральной дозы метилпреднизолона до 10 мг/сут. Главная опасность уменьшения иммуносупрессии заключается в опасности развития острого и хронического отторжения. Несмотря на довольно быстрое увеличение протеинурии, у нашего пациента уровень креатинина плазмы не повышался в течение всего периода наблюдения после полной отмены такролимуса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение эверолимуса может быть эффективным средством в лечении саркомы Капоши у пациентов после трансплантации почки. Назначение эверолимуса в сочетании с отменой ингибиторов кальциневрина позволяет достичь стойкой ремиссии заболевания и частичной деградации кожных новообразований. Одномоментная полная отмена ингибиторов кальциневрина на фоне назначения эверолимуса может сопровождаться ростом протеинурии, но не приводит к развитию острого отторжения и снижению функции трансплантата. Необходимы дальнейшие исследования для определения эффективности ингибиторов mTOR при лечении СК без полной отмены ингибиторов кальциневрина.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Campistol JM, Guttierrez-Dalma U, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation*. 2004; 77 (5): 760–762.

2. *Montaner S, Sodhi A, Molinolo A et al.* Endothelial infection with KSHV genes *in vivo* reveals that vGPCR initiates Kaposi's sarcomagenesis and can promote the tumorigenic potential of viral latent genes. *Cancer Cell*. 2003; 3 (1): 23–36.
3. *Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G et al.* Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *Engl. J. Med.* 2005; 352 (13): 1317–1323.
4. *Peters T, Traboulsi D, Tibbles LA, Mydlarski PR.* Sirolimus: a therapeutic advance for dermatologic disease. *Skin Therapy Lett.* 2007; 19 (4); 1–4.
5. *Descoeudres B, Giannini O, Graf T et al.* No effect of sirolimus for Kaposi sarcoma in renal transplant recipient. *Transplantation*. 2006; 81: 1472–1474.
6. *Молочков АВ, Хлебникова АН, Перлин ДВ.* К вопросу о частоте и течении патологии кожи у реципиентов почечных трансплантатов. *Юбилейная научно-практическая конференция по дерматовенерологии: Тезисы докладов.* М., 1997: 30–31. *Molochkov AV, Hlebnikova AN, Perlin DV.* K voprosu o chastote i techenii patologii kozhi u recipientov pochechnykh transplantatov. *Yubilejnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya po dermatovenerologii: Tezisy dokladov.* M., 1997: 30–31.
7. *Van den Akker JM, Wetzels JF, Hoitsma AJ.* Proteinuria following conversion from azathioprine to sirolimus in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2007; 70 (7): 1355–1357.

Статья поступила в редакцию 10.04.2015 г.