

PEComa – grupa rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego

Anna Klimczak¹, Monika Pękuł², Katarzyna Wiater¹, Piotr Rutkowski¹

Nowotwory z rodziny PEComa to rzadka grupa nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, zbudowanych z komórek nabłonkowatych (epitelioidnych). Do tej grupy zalicza się następujące podtypy: angiomyolipoma (AML), clear-cell sugar tumour (CCST), lymphangioliomyomatosis (LAM), clear-cell myomelanocytic tumour. Nowotwory z rodziny PEComa występują rzadko, przeważnie sporadycznie. Postać genetycznie uwarunkowana występuje w związku z zespołem stwardnienia guzowatego (TSC). Większość nowotworów z rodziny PEComa to guzy łagodne, które nie nawracają po radykalnej resekcji chirurgicznej. Część PEComa wykazuje tendencję do nawrotów miejscowych, jak i tworzenia przerzutów odległych. W przypadkach nieoperacyjnych stosuje się leczenie systemowe, które nie daje satysfakcjonujących wyników. Poprawę wyników leczenia może przynieść opracowanie nowych terapii ukierunkowanych molekularnie. Zachęcające są wyniki badań z udziałem inhibitora szlaku mTOR – sirolimusu.

PEC-oma – a group of rare tumours originating from the mesenchyma

Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) is a rare mesenchymal tumor composed mostly of perivascular epithelioid cells (PEC). The PEComa related tumors encompass angiomyolipoma, clear cell “sugar” tumor of the lung, lymphangioliomyomatosis (LAM) and clear cell myomelanocytic tumor (CCMT). Tumors of the PEComa family are rare and usually occur sporadically. LAM and AML are also frequently observed in patients with tuberous sclerosis simplex complex (TSC). Most PEComas are benign and do not recur after complete surgical resection. However, a subset of PEComas exhibit malignant behaviour. There is no known effective systemic therapy for PEComa. Recently published studies have shown that inhibition of the mTOR signaling pathway might constitute a promising treatment modality in patients with PEComa.

Słowa kluczowe: perivascular epithelioid cell, PEComa, angiomyolipoma, zespół stwardnienia guzowatego, guz cukrowy, lymphangioliomyomatosis, mTOR, sirolimus

Key words: perivascular epithelioid cell, PEComa, angiomyolipoma, tuberous sclerosis complex, sugar tumor, lymphangioliomyomatosis, mTOR, sirolimus

Wprowadzenie

PEComa, czyli PEC tumours (*perivascular epithelioid cell tumours*) to grupa rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, składających się z epithelioidnych komórek przynaczyniowych (*perivascular epithelioid cell – PEC*) [1]. Występuje w postaci sporadycznej lub genetycznie uwarunkowanej z zespołem stwardnienia guzowatego (*tuberous sclerosis complex – TSC*) (Tab. I). PEComa stanowią grupę nowotworów występujących w wielu lokalizacjach, charakteryzujących się podobnymi cechami morfologicznymi, immunohistochemicznymi, ultrastrukturalnymi i genetycznymi.

Komórka PEC po raz pierwszy została opisana w 1943 r. przez Apitz’a jako „nieprawidłowy myoblast” w *angiomyolipoma* nerek [2]. Są to komórki o epithelioidnym wyglądem, czyli zbudowane z cytoplazmy – od jasnej do ziarnistej, z centralnie położonym jądrem, typowo przy naczyńkach. Do tej pory nie znaleziono odpowiednika PEC w prawidłowych tkankach. Przypuszcza się, że PEC może kształtować się w komórki o cechach morfologicznych i immunohistochemicznych zarówno mięśniowych, jak i melanocytów, oraz komórek tłuszczowych. Opisana aktywność receptorów progesteronowych w komórkach wydłużonego kształtu sugeruje możliwość wpływu tego hormonu na ich kształtowanie (Ryc. 1) [3].

Istnieją wątpliwości dotyczące histogenezy PEComa. Wysunięto 3 hipotezy:

1. PEC wywodzi się z nieodróżnionych (pluripotencjalnych) komórek grzebieni nerwowych, które mogą wyrazić swój podwójny fenotyp – mięśni gładkich i melanocytów [3, 4].

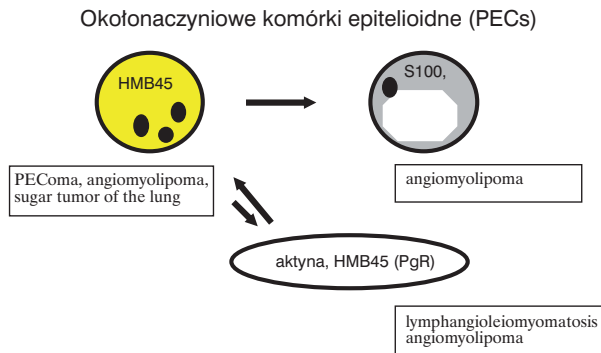
¹ Klinika Nowotworów Tkanki Miękkich, Kości i Czerniaków

² Zakład Patologii

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Tab. I. Postacie kliniczne AML – porównanie postaci sporadycznych i uwarunkowanych genetycznie

| Sporadyczne: | Współistniejące w zespole stwardnienia guzowatego |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> – jednostronne, zwykle większe – częściej powodują objawy kliniczne – częściej u kobiet w 5. i 6. dekadzie życia – zazwyczaj przebiegają bezobjawowo (80%), niekiedy bóle w okolicy lędźwiowej, spowodowane obecnością dużego guza napinającego torebkę nerki, – do 32% masywne krwawienie z guza do przestrzeni okołonerkowej, połączone z silnym bólem lub wstrząsem krwotocznym – rzadkie: krwimocz, nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość | <ul style="list-style-type: none"> – małe, obustronne – rzadziej dają objawy kliniczne – 2:1=K:M – częściej nie dają objawów klinicznych i wykrywane są w trakcie badań obrazowych – rzadko: silne bóle w okolicy lędźwiowej, spowodowane krwawieniem z guza do przestrzeni okołonerkowej – u części chorych: nadciśnienie tętnicze, spowodowane zniszczeniem nerek, mnogie, powiększające się zmiany |



Ryc. 1. Schemat przedstawia przekształcanie morfologii i immunofenotypu PECs w PEComa. Na podstawie *Zamboni G. i wsp. [22]*

2. PEC rozwija się z zarodkowej komórki mięśniowej, mioblastu pochodzącego z mięśni gładkich z transformacją, która daje się wyrazić w melanogenezie i markerach barwnikowych [3].
3. PEC pochodzi od pericytów [3].

Do nowotworów związanych z grupą PEComa zalicza się (Ryc. 1) [3]:

- *Angiomyolipoma* (AML), naczyniakomięśniakotłuszczak;
- *Clear-cell sugar tumour* (CCST), guz jasnokomórkowy (cukrowy) – postać płucna i o lokalizacji pozapłucnej;
- *Lymphangiomyomatosis* (LAM), naczyniakowatość limfatyczna;
- *Clear-cell myomelanocytic tumour*, jasnokomórkowy nowotwór mięśniowo-barwnikowy więzadła obłego/więzadła sierpowatego.

PEComa i zespół stwardnienia guzowatego

Genetycznie uwarunkowana postać PEComa występuje w związku z zespołem stwardnienia guzowatego (*tuberous sclerosis complex* – TSC). TSC (nazywany też zespołem Bourneville'a) to choroba dziedziczona autosomalnie dominująco, spowodowana utratą genów *TSC1* (9q34) i *TSC2* (16p13), które odgrywają rolę w regulacji szlaku sygnałowego mTOR. Zespół charakteryzuje się występowaniem guzów o typie *hamartoma* w wielu narządach, m.in. w mózgu, nerkach, płucach, skórze i sercu [4]. Charakterystyczne dla zespołu jest występowanie nowotworów z grupy PEComa: *angiomyolipoma* oraz *lymphangiomyomatosis*. AML rozwija się u około 55-75%

chorych ze stwardnieniem guzowatym [4, 5]. LAM jest najczęściej opisywaną zmianą płucną u chorych z TSC, dotyczy około 26-39% chorych kobiet [6, 7].

W patogenezie nowotworów z grupy PEComa duże znaczenie przypisuje się aktywacji szlaku sygnałowego mTOR. Dotyczy to zarówno przypadków sporadycznych, jak i związanych z zespołem stwardnienia guzowatego [8]. Do aktywacji szlaku sygnałowego mTOR dochodzi prawdopodobnie na skutek utraty supresorowych genów *TSC1/TSC2*. Białko mTOR tworzy dwa kompleksy: mTORC1 (mTOR complex 1) i mTORC2 (mTOR complex 2). Pierwszy z nich (mTORC1) bierze udział w translacji białek, wzroście komórki i wykazuje wrażliwość na rapamycynę, natomiast mTORC2 reguluje funkcję cytoszkieletu aktynowego oraz odpowiada za regulację szlaku Akt. W wyniku aktywacji szlaku sygnałowego mTOR dochodzi zatem do hamowania apoptozy oraz postępu cyklu komórkowego, wzmożonej proliferacji i angiogenezy.

Diagnostyka

Rozpoznanie nowotworów z rodziny PEComa możliwe jest na podstawie histopatologicznego obrazu guza, po biopsji lub resekcji chirurgicznej. Przedoperacyjna diagnostyka obrazowa zależy przede wszystkim od lokalizacji zmian, obejmuje badanie ultrasonograficzne (USG), tomografię komputerową (TK) oraz rezonans magnetyczny. Celem badań obrazowych jest dokładna ocena miejscowego zaawansowania nowotworu, zaplanowanie biopsji i radykalnego leczenia chirurgicznego.

Cytogenetyczne cechy tej grupy nowotworów nie zostały do tej pory dokładnie zbadane. Opublikowane wyniki badań wykazały, że guzy te najczęściej charakteryzują się utratą heterozygotyczności genu *TSC2*, znajdującego się na chromosomie 16p13 [9,10].

Angiomyolipoma

Charakterystyka histopatologiczna *angiomyolipoma*

Angiomyolipoma występuje w nerkach, wątrobie, przestrzeni zaotrzewnowej. Opisano również przypadki w śledzionie, trzustce, skórze, narządzie rodnym [11, 12]. AML w nerkach jest najczęściej występującym nowo-

tworem grupy PEComa, stanowi 1-3% wszystkich guzów nerek [1].

Cechy makroskopowe: dobrze ograniczony, pozbawiony torebki guz, który na przekroju ma kolor żółty lub szary, czasem z ogniskami krwotocznymi.

Cechy mikroskopowe (Ryc. 2):

1. Budowa z komponenty przypominającej komórki mięśniówki gładkiej, tworzące nieregularne pęczki komórek epitelioidnych oraz dojrzałych komórek tkanki tłuszczowej [13].
2. Budowa z przynacyniowych komórek epitelioidnych, naczyń krwionośnych pozbawionych włókien elastycznych, co czyni je mało podatnymi na rozciąganie w rosnącym guzie. Są wrażliwe na mikrourazy (co może tłumaczyć tendencje do krwawień w tych guzach) [3].
3. Immunohistochemicznie pozytywny odczyn z markerami typowymi dla melanocytów, tj. melanosomy (HMB45), Melan A; *microphthalmia transcription factor* (MITF) i mięśniowymi, tj. aktyna i desmina. Nie stwierdza się reakcji z markerami komórek nabłonkowych, czyli cytokeratyna CK i nabłonkowy antygen błonowy (*epithelial membrane antigen* – EMA) [14].
4. W obrazie ultrastruktury widoczne są pęczki mikrofilamentów oraz elektronowo gęste ziarnistości, otoczone błoną, przypominające premelanosomy [13, 15].

Obraz kliniczny *angiomyolipoma*

AML ma dwie postacie: odosobnioną (sporadyczną) i współistniejącą z zespołem stwardnienia guzowatego (Tab. I).

Większość guzów AML jest łagodna i przebiega bezobjawowo. U około 68-80% chorych z rozmiarem guza większym niż 4 cm obserwuje się objawy [16]. Najczęściej są to: bóle brzucha, nudności, wymioty, wyczuwalna przez powłoki masa guza, niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze. W porównaniu z postacią sporadyczną, AML związane z TSC dotyczy osób młodszych, guzy charakteryzują się szybszym wzrostem, wielogniskowością oraz obustronnym występowaniem [17]. Najpoważniejszym

powikłaniem AML jest masywny krwotok do przestrzeni zaotrzewnowej, spowodowany spontanicznym pęknięciem guza.

Głównym czynnikiem prognostycznym krwawienia jest rozmiar guza ≥ 4 cm oraz tętniaka ≥ 5 mm [16].

Postępowanie w *angiomyolipoma*

U chorych ze sporadycznym AML nerek zaleca się:

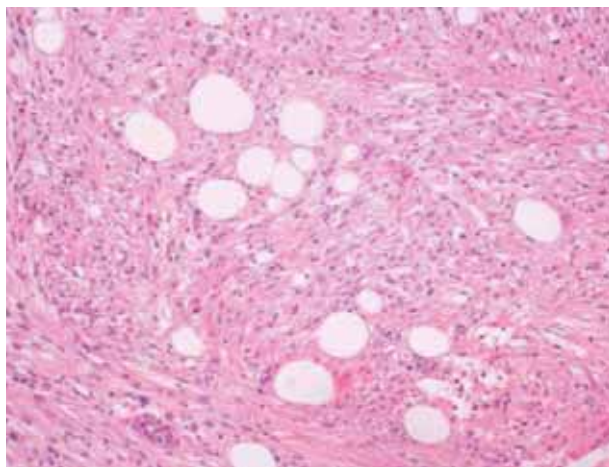
- guzy o wielkości < 4 cm – obserwacja, kontrolne badanie USG raz w roku,
- guzy o wielkości > 4 cm, bezobjawowe – obserwacja, kontrolne badanie USG co 6 miesięcy. Jeżeli w czasie obserwacji guz szybko powiększa się lub spowoduje pojawienie się objawów klinicznych, zalecane jest chirurgiczne usunięcie guza z zachowaniem narządu lub embolizacja guza.

U chorych symptomatycznych zalecane jest wycięcie guza z zachowaniem narządu dla uniknięcia ewentualnej nefrektomii w razie masywnego krwawienia z guza. Wycięcie guza jest także zalecane w celu uniknięcia niszczenia zdrowego mięszu nerki przez powiększający się guz. Embolizacja jest mniej skuteczna. Może ona zatrzymać krwawienie, jednak może nie zapobiegać powiększeniu się guza w przyszłości.

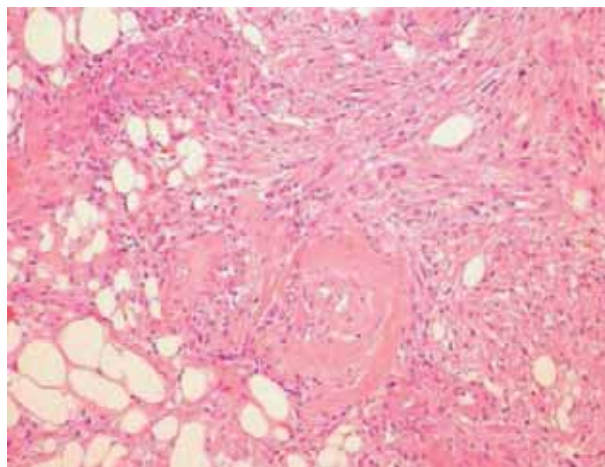
U chorych z AML nerek i zespołem stwardnienia guzowatego zaleca się:

- guzy o wielkości < 4 cm – obserwacja, kontrolne badanie USG co 6 miesięcy. W przypadku powiększenia się guza lub pojawienia się dolegliwości klinicznych zaleca się klinową resekcję guza;
- guzy o wielkości > 4 cm – wycięcie zmiany, z zachowaniem zdrowego mięszu nerki, szczególnie jeżeli guzy AML są mnogie.

Usunięcia guza należy dokonać zawsze w przypadku wątpliwości diagnostycznych lub gdy w czasie obserwacji okresowej guza zmienia się jego charakter w badaniach obrazowych. W przypadku masywnego krwawienia z guza AML postępowaniem z wyboru powinna być próba doraźnej embolizacji zmiany. Chirurgicznego usunięcia



A



B

Ryc. 2 A, B. Angiomyolipoma nerki /H&E $\times 20$. Widoczne komórki mięśniowe, epitelioidne, tłuszczowe oraz rozbudowane naczynia

guza z pozostawieniem narządu należy dokonać w terminie późniejszym.

Inne postacie PEComa

Lymphangiomyomatosis to rzadka śródmiąższowa choroba płuca, występująca prawie wyłącznie u kobiet w wieku rozrodczym. Mikroskopowo wykazuje fenotyp mięśni gładkich, melanocytów, receptorów estrogenowych i progesteronowych. Polega na wieloogniskowej, guzkowej proliferacji nieprawidłowych komórek mięśni gładkich oraz okołonaczyniowych komórek epitelioidnych. Nadmierny rozwój mięśni gładkich powoduje zwężenie oskrzeli (z pułapką powietrza i tworzeniem torbieli), ucisk naczyń krwionośnych (z krwiopluciem) oraz naczyń limfatycznych (z gromadzeniem chłonki w jamie opłucnowej) [18]. Pierwszymi objawami mogą być: samoistna odma opłucnowa, narastająca duszność, kaszel. Przebieg choroby jest zmienny, bywa gwałtownie postępujący. Może prowadzić do zgonu wskutek niewydolności oddechowej. Badania czynnościowe wykazują zaburzenia wentylacji typu obturacyjnego oraz zwiększoną objętość zalegającą. Zalecanym badaniem diagnostycznym jest TK o wysokiej rozdzielczości – wykazuje ono obecność cienkościennych, okrągłych torbieli o średnicy 5-20 mm. Obraz ten jest na tyle charakterystyczny, że w połączeniu z odpowiednim obrazem klinicznym pozwala odstąpić od wykonania biopsji płuca celem potwierdzenia rozpoznania [19]. Ze względu na rzadkie występowanie oraz brak badań klinicznych z losowym doбором chorych nie ma udowodnionej żadnej skutecznej terapii w *lymphangiomyomatosis*. Według aktualnych zaleceń European Respiratory Society leczenie hormonalne z użyciem progesteronu powinno być stosowane tylko w przypadkach gwałtownego pogarszania funkcji oddechowej, z narastającymi objawami. Z kolei przeszczep płuca należy rozważyć u pacjentów z III lub IV stopniem wydolności według NYHA, ciężką niewydolnością oddechową oraz hipoksemią [19].

Pozapłucna manifestacja LAM obejmuje węzły chłonne śródpiersia oraz przestrzeni zaotrzewnowej; torbielowate masy o wyraźnym odgraniczeniu, otoczone torebką określane są jako *lymphangiomyoma* [20].

Clear-cell „sugar” tumour występuje głównie w płucach [21], opisane jest występowanie również w miejscach pozapłucnych: macicy i trzustce [22, 23], a także w skórze, tkankach miękkich, piersi [24], podstawie czaszki, przewodzie pokarmowym, błonie śluzowej jamy ustnej. Charakterystyczne dla tego nowotworu są komórki z jasną, obfitą w glikogen cytoplazmą. Fenotypowo przypominają komórki epitelioidnej części AML. Wykazują dodatnią reakcję z HMB45, aktyną, ale również wimentyną i białkiem S100. Jeden z opisywanych nowotworów CCTL zawierał dojrzałą tkankę tłuszczową [21]. Postać płucna CCST jest bardzo rzadkim nowotworem, o łagodnym przebiegu, z przewagą występowania u osób starszych. Najczęściej bezobjawowy, wykrywany przypadkowo w ba-

daniu radiologicznym jako izolowany cień krągły (*coin lesion*) w obwodowych partiach płuc [25].

Clear-cell myomelanocytic tumour wędzadła sierpowatego/więzadła obłego (CCMMT) to PEComa, zawierająca w większości przypadków komórki o budowie wrzecionowatej. Część opisanych CCMMT ma dominującą formę epitelioidną [26]. Immunohistochemicznie komórki epitelioidne wykazywały reakcję na HMB4, wimentynę, natomiast komórki wrzecionowate na wimentynę i SMA, natomiast brak reakcji dla EMA, CD10, białko S100. CCMMT występuje zazwyczaj u młodych dziewcząt, średni wiek w momencie diagnozy wynosi 11 lat [27]. Forma epitelioidna uznawana jest za potencjalnie złośliwą [26].

Inne PEComa mogą występować w przewodzie pokarmowym, macicy, trzustce, przestrzeni zaotrzewnowej, skórze, tkankach miękkich, jamie brzusznej i miednicy [28]. Mogą zawierać przewagę komórek epitelioidnych lub wrzecionowatych. Różnicowanie z innymi nowotworami polega na współwystępowaniu pozytywnej reakcji ze SMA w około 80% i HMB45 w 100% [27]. W przypadkach zlokalizowanych postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne.

Nowe kierunki leczenia

W zaawansowanych nowotworach z grupy PEComa nie udowodniono do tej pory skuteczności leczenia systemowego, opartego o klasyczną chemioterapię. Poprawę wyników leczenia może przynieść opracowanie nowych terapii, ukierunkowanych molekularnie. W ramach badań klinicznych podejmowane są próby leczenia guzów z rodziny PEComa przy użyciu inhibitorów szlaku mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Bissler i wsp. [29] przedstawili wyniki badania przeprowadzonego na grupie 25 chorych z LAM i AML, leczonych doustnym inhibitorem mTOR – *sirolimusem*. 12-miesięczna terapia spowodowała zmniejszenie rozmiarów guza u większości chorych z *angiomyolipoma* (średnio o 53% pierwotnej objętości) oraz poprawę wydolności oddechowej w przypadkach *lymphangiomyomatosis*. W trakcie rocznej obserwacji po zaprzestaniu terapii *sirolimusem* doszło do ponownego wzrostu AML (do 85,9% obj. pierwotnej), co wskazuje na potrzebę ciągłego leczenia inhibitorami mTOR celem podtrzymania efektów terapii. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych terapii należały: leukopenia, trombocytopenia, hiperlipidemia, afty jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, biegunki, infekcje górnych dróg oddechowych, obrzęki obwodowe.

Przedstawione niedawno przez Wagner i wsp. wyniki leczenia *sirolimusem* u 3 chorych z PEComa wydają się potwierdzać skuteczność terapii inhibitorem mTOR. Zaobserwowano istotną odpowiedź kliniczną u 2 chorych (a radiologiczne cechy odpowiedzi u wszystkich chorych), w tym u jednego pacjenta odnotowano prawie całkowitą odpowiedź, trwającą (w chwili publikacji) ponad 16 miesięcy [30]. Potwierdzono utratę ekspresji białka TSC2 i wyjściowo cechy aktywacji szlaku mTOR. Obecnie pla-

nowane jest badanie kliniczne z zastosowaniem innego inhibitora szlaku mTOR – *temsirolimusu* – u chorych na miejscowo zaawansowane/przerzutowe PEComa.

Podsumowanie

PEComas stanowią grupę mezenchymalnych nowotworów, występujących w wielu lokalizacjach, charakteryzujących się takimi samymi cechami morfologicznymi, immunohistochemicznymi, ultrastrukturalnymi i genetycznymi. Według WHO PEComa definiuje się jako mezenchymalny guz, złożony z histologicznie i immunohistochemicznie wyodrębnionych komórek, tj. okołonaczyniowych komórek epithelioidnych (*perivascular epithelioid cells*) [1]. Niektórzy autorzy kwestionują użycie terminu PEComa, uważając go za niejednoznaczny, ponieważ nie jest jasne, czy termin ten powinien być ograniczony wyłącznie do nowotworów jasnokomórkowych epithelioidnych, tj. CCST płuc, czy szerzej stosowany do AML i LAM. Inni uważają, że *angiomyolipoma*, *clear cell „sugar” tumour*, *lymphangioliomyomatosis* zbudowane są z PECs na różnych etapach rozwoju i nowotwory te wraz z *clear-cell myomelanocytic tumour* więzadła sierpowatego/więzadła obłego należą do tej samej rodziny guzów PEComa. Przyjmuje się, że niekiedy lepiej jest kontynuować nazywanie niektórych z nich, tj. *angiomyolipoma* i *lymphangioliomyomatosis* przy pomocy ustalonych nazw, które określają ich aspekty kliniczne i morfologiczne oraz są dobrze znane przez lekarzy klinicyistów i patologów. W ciągu ostatnich ponad 10 lat stosowanie terminu PEComa pozwoliło opisać liczne przypadki z morfologicznymi i immunohistochemicznymi cechami tego guza, pozwalając lepiej poznać biologię wyżej omówionej grupy nowotworów i opracować biologiczne podstawy ukierunkowanego leczenia systemowego [3].

Prof. nadzw. dr hab. med. Piotr Rutkowski

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W. K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: rutkowskip@coi.waw.pl

Piśmiennictwo

1. Folpe AL. Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComas). W: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (red.). *WHO Classification of tumors: Pathology and Genetic of Tumors of Soft Tissue and Bone*. Lyon: IARC Press; 2002, 221-2.
2. Pea M, Martignoni G, Zamboni G i wsp. Perivascular epithelioid cell. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1149-55.
3. Martignoni G, Pea M, Reghellin D i wsp. PEComas: the past, the presents and the future. *Virchows Arch* 2007; 452: 119-32.
4. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1345-56.
5. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN i wsp. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 64-80.

6. Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangioliomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 591-4.
7. Franz DN, Brody A, Meyer C i wsp. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioliomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 661-8.
8. Kenerson H, Folpe A, Takayama T i wsp. Activation of the mTOR pathway in sporadic angiomyolipomas and other perivascular epithelioid cell neoplasms. *Hum Pathol* 2007; 38: 1361-71.
9. Carbonara C, Longa L, Grosso E i wsp. Apparent preferential loss of heterozygosity at TSC2 over TSC1 chromosomal region in tuberous sclerosis hamartomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1996; 15: 18-25
10. Henske EP, Neumann HP, Scheithauer BW i wsp. Loss of heterozygosity in the tuberous sclerosis (TSC2) region of chromosome band 16p13.3 occurs in sporadic as well as TSC-associated renal angiomyolipomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 13: 295-8.
11. Bernard M, Lajoie G. Angiomyolipoma: immunohistochemical and ultrastructural study of 14 cases. *Ultrastruct Pathol* 2001; 25: 21-29.
12. Makhoulouf HR, Ishak KG, Shekar R i wsp. Melanoma markers in angiomyolipoma of the liver and kidney. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 49-55.
13. Stone CH, Lee MW, Amin MB i wsp. Renal angiomyolipoma. Further immunophenotypic characterization of expanding morphologic spectrum. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 751-8.
14. Hornick JL, Fletcher CD. PEComa: what do we know so far? *Histopathology* 2006; 48: 75-82.
15. Pea M, Bonetti F, Zamboni G i wsp. Melanocyte-Marker-HMB 45 is regularly expressed in angiomyolipoma of the kidney. *Pathology* 1991; 23: 185-8.
16. Yamakado K., Tanaka M, Nakagawa T i wsp. Renal angiomyolipoma: Relationships between tumor size, aneurysm formation and rupture. *Radiology* 2002; 225: 78-82
17. Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK i wsp. The natural history of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1993; 150: 1782-6.
18. Corrin B, Liebow A, Friedman P. Pulmonary lymphangiomyomatosis. A review. *Am J Pathol* 1975; 79: 348-82.
19. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R i wsp. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 14-26.
20. Matsui K, Tatsuguchi A, Valencia J i wsp. Extrapulmonary lymphangioliomyomatosis (LAM): Clinicopathologic features in 22 cases. *Hum Pathol* 2000; 31: 1242-1248
21. Bonetti F, Pea G, Martignoni C i wsp. Clear cell (“sugar”) tumor of the lung is a lesion strictly related to angiomyolipoma-the concept of a family of lesion characterized by the presence of the perivascular epithelioid cells (PEC). *Pathology* 1994; 26: 230-6.
22. Zamboni G, Pea M, Martignoni G i wsp. Clear cell „sugar” tumor of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 722-30.
23. Hirabayashi K, Nakamura N, Kajiwara H i wsp. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the pancreas: immuno microscopy and review of the literature. *Pathol Int* 2009; 59: 650-5.
24. Govender D, Sabaratnam R, Essa AS. Clear Cell “Sugar” Tumour of the Breast. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 670-5.
25. Liebow AA, Castelman B. Benign clear cell (“sugar”) tumors of the lung. *Yale J Biol Med*. 1971; 43: 213-22.
26. Ryś J, Karolewski K, Pudełek J i wsp. Perivascular epithelioid tumor (Pecoma) of the falciform/broad ligament. *Pol J Pathol* 2008; 59: 211-5.
27. Folpe AL, Goodman ZD, Ishak KG i wsp. Clear cell myomelanocytic tumor of the falciform ligament / ligamentum teres. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1239-46.
28. Folpe AL, Mentzel T, Lehr H-A i wsp. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1558-75.
29. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR i wsp. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 140-51.
30. Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA i wsp. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28: 835-40. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.2981

Otrzymano: 31 maja 2010 r.

Przyjęto do druku: 9 czerwca 2010 r.