

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 w Warszawie

<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 złośliwych nowotworów typu PEComa

Diagnosis and treatment of malignant PEComa tumours

## Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Sobiborowicz A, Czarnecka AM, Szumera-Ciećkiewicz A, Rutkowski P, Świtaj T. Diagnosis and treatment of malignant PEComa tumours. *Oncol Clin Pract* 2020; 16: 22–33. DOI: 10.5603/OCP.2020.0003.

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  
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa  
Tel.: 22 546 20 31, faks: 22 643 93 75  
e-mail: tomasz.switaj@coi.pl

## STRESZCZENIE

PEComa to rodzina rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, składających się z nabłonkowatych komórek przynaczyniowych, wykazujących ekspresję markerów melanocytarnych i mioidalnych. Grupa ta obejmuje nowotwory łagodne, takie jak naczyńniakomięśniakowłókniak (AML) nerki, oraz niskozróżnicowane guzy typu *malignant* PEComa o potencjalnie niekorzystnym przebiegu klinicznym, będące głównym tematem niniejszego opracowania. PEComa rozpoznawane są najczęściej u kobiet w średnim wieku jako rozległe guzy zlokalizowane w obrębie jamy brzusznej lub miednicy, objawiające się bólem w rzucie guza i dolegliwościami związanymi z uciskiem na okoliczne narządy. Guzy typu PEComa należy odróżniać od nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), mięśniakomięsaka gładkokomórkowego, przerzutów czerniaka, typu chromofobowego raka nerkowokomórkowego, mięsaka jasnokomórkowego i innych nowotworów z komponentą jasnokomórkową. Charakterystyczne dla tej grupy nowotworów są somatyczne mutacje inaktywujące w obrębie genów *TSC1/TSC2*, skutkujące nadmierną aktywnością kompleksu mTORC1. W ostatnim czasie wyróżniono dodatkowo odrębną podgrupę nowotworów PEComa, charakteryzującą się obecnością fuzji genu *TFE3*, która w efekcie także wywołuje zwiększoną aktywność ścieżki sygnalizacyjnej mTOR. Do czynników negatywnych rokowniczo, wskazujących na zwiększone ryzyko złośliwego przebiegu PEComa zalicza się najczęściej: rozmiar guza > 5 cm, nasiloną atypię cytologiczną i jądrową, naciekanie okolicznych tkanek oraz naczyń krwionośnych, obecność martwicy i wysoką aktywność mitotyczną. Podstawową metodą leczenia nowotworów z rodziny PEComa pozostaje radykalna resekcja, ponieważ guzy te charakteryzują się wysoką opornością na radioterapię oraz chemioterapię. W odniesieniu do choroby zaawansowanej miejscowo bądź przerzutowej w literaturze dostępne są jedynie pojedyncze opracowania dotyczące uzyskania krótkotrwałych odpowiedzi na chemioterapię paliatywną zawierającą dokсорubicynę, gemcytabinę czy ifosfamid. Rośnie liczba doniesień, w postaci kilkudziesięciu opisów przypadków oraz kilku retrospektywnych analiz, o potencjalnej skuteczności zastosowania w przypadkach nieresekcyjnych inhibitorów mTOR. Leki te powodują zmniejszenie rozmiarów guza pierwotnego i przerzutów oraz zmniejszenie dolegliwości, przy dających się kontrolować działaniach niepożądanych. Niestety, dostępne są także opisy przypadków całkowitej oporności na leczenie inhibitorami mTOR.

**Słowa kluczowe:** PEComa, epithelioidne komórki przynaczyniowe, mTOR

## ABSTRACT

PEComa (PEC tumours; perivascular epithelioid cell tumours) is a family of rare tumours of mesenchymal origin, consisting of epithelial perivascular cells expressing melanocytic and myoid markers. This group includes benign tumours — such as angiomyolipoma (AML) of the kidney, and poorly differentiated malignant PEComa tumours with potential for an aggressive clinical course, which is the main focus of this review. PEComas are most often diagnosed in middle-aged women as extensive tumours located in the abdominal cavity or pelvis, manifesting as pain and complaints related to pressure on nearby organs. PEComa tumours should be differentiated from

gastrointestinal stromal tumours (GIST), leiomyosarcoma, melanoma metastasis, chromophobic renal cell carcinoma, clear cell sarcoma, and other clear cell component tumours. Somatic inactivating mutations within the *TSC1/TSC2* genes, resulting in excessive activation of the mTORC1 complex, are characteristic for this group of tumour. Recently, a separate PEComa subgroup has been distinguished, characterised by the presence of the *TFE3* gene fusion, which also causes increased activity of the mTOR signalling pathway. Negative prognostic factors that indicate an increased risk of PEComa malignant biology are most often: tumour size > 5 cm, increased cytological and nuclear atypia, infiltration of surrounding tissues and blood vessels, presence of necrosis, and high mitotic activity. Radical resection remains the primary treatment method for PEComas because these tumours are characterised by high resistance to radiation and chemotherapy. In the case of locally advanced or metastatic disease, only single reports of short-term responses to palliative chemotherapy containing doxorubicin, gemcitabine, or ifosfamide are available in the literature. There are an increasing number of reports, in the form of several case reports and a few retrospective analyses, about the potential effectiveness of using mTOR inhibitors in unresectable cases. These drugs result in a reduction in primary tumour size and metastasis, as well as symptom relief, with controllable side effects. Unfortunately, case reports of complete resistance to mTOR inhibitor therapy are also available.

**Key words:** PEComa, perivascular epithelioid cell, mTOR

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6: 34-46

## Wstęp

PEComa (*perivascular epithelioid cell tumours*) to grupa rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, składających się z epitelioidnych (nabłonkowatych) komórek przynaczyniowych (PEC, *perivascular epithelioid cell*) [1]. Do nowotworów z grupy PEComa zaliczane są: naczyniakomięśniakotłuszczak (AML, *angiomyolipoma*), guz jasnokomórkowy (cukrowy) (CCST, *clear-cell sugar tumour*) — postać płucna i o lokalizacji pozapłucnej (PEST, *primary extrapulmonary sugar tumor*), naczyniakowatość limfatyczna (LAM, *lymphangiomyomatosis*), 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*). PEComa NOS (*not otherwise specified*) to zbiorcze pojęcie określające szeroką grupę nowotworów z okołonaczyniowym różnicowaniem nabłonkowatym, niekwalifikujących się do pozostałych podgrup z rodziny PEComa (AML, LAM, CCST, CCMMT). Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) rozpoznanie PEComa NOS obejmuje zarówno guzy łagodne (*benign PEComa NOS*), jak i stanowiące wyzwanie kliniczne guzy o wyższym stopniu złośliwości (*malignant PEComa NOS*). Postacią złośliwą PEComa, z którą onkolog kliniczny spotyka się w swojej praktyce klinicznej, jest mięsak jamy brzusznej i miednicy z okołonaczyniowych komórek nabłonkowatych (*abdominopelvic perivascular epithelioid cell sarcoma* — tzw. *malignant PEComa*) [2, 3]. W największej dotychczas analizie 234 przypadków PEComa NOS do tej grupy kwalifikowano także nabłonkowate podtypy AML występujące poza nerkami [3]. W zbiorczej analizie 100 przypadków PEComa NOS wykazano, że 38 przypadków

było miejscowo zaawansowanych z naciekiem sąsiadujących narządów, a u 4 chorych rozwinęły się przerzuty — tych chorych zaliczono do grupy *malignant PEComa* [4]. Podsumowując, w literaturze opisano dotychczas mniej niż 100 przypadków *malignant PEComa* [3, 5], z czego 13 dotyczyło zmian w obrębie kości [6].

## Epidemiologia

Wiek chorych w momencie rozpoznania PEComa najczęściej mieści się w zakresie 38,9–56 lat [7, 8], ale opisywane są także przypadki występowania PEComa u dzieci [9, 10]. Wszystkie opracowania wskazują na częstsze występowanie PEComa u kobiet (54–86,9% przypadków) [11, 12], także po wykluczeniu z analizy lokalizacji specyficznych dla płci [3].

## Lokalizacja anatomiczna

Wśród najczęstszych lokalizacji, w których rozwijają się guzy PEComa, wymieniane są: macica, skóra, wątroba i jelito grube [3, 13]. Dodatkowo, szczególnie częstą lokalizacją, w której diagnozowano duże guzy *malignant PEComa*, jest przestrzeń zaotrzewnowa [14]. W literaturze opisywano PEComa w wielu lokalizacjach anatomicznych. W dużej analizie przedstawiono 24 przypadki PEComa trzustki, zlokalizowanych w połowie przypadków w głowie trzustki [12], oraz liczne przypadki PEComa przewodu pokarmowego [11, 15], w tym żołądka [16], jelita cienkiego [17] i jelita grubego [18]. Ponadto opisywane są pojedyncze przypadki w różnorodnych lokalizacjach: sieci większej [19], pęcherzyku żółciowym [20] i przewodzie żółciowym wspólnym [21], sutku [22], kości udowej [6], żebrze [23], podstawie

czaszki [24], sercu [25] i osierdziu [26], gruczole krokowym [27, 28], jajniku [29], jamie nosowej [30], gardle [31], oczodole [10], pęcherzu moczowym [32], płucu [33] i pachwinie [34].

## Diagnostyka

Nowotwory PEComa dość często (ok. 20% przypadków) zostają rozpoznane przypadkowo, w badaniu obrazowym wykonanym z innych wskazań [12]. Postać objawowa, najczęściej zaawansowana miejscowo, objawia się bólem i dyskomfortem w okolicy/rzucie guza oraz utratą masy ciała [12, 35], a w przypadku PEComa zlokalizowanych w macicy — krwawymi upławami [36]. Niezbędne jest ustalenie rozpoznania na podstawie biopsji.

Przerzuty najczęściej opisywane są w płucach (przypadki odmy opłucnowej wywołanej naciekiem nowotworu [37]), wątrobie i kościach. Opisano także obecność przerzutów do przestrzeni zaotrzewnowej, ośrodkowego układu nerwowego, jajnika, nadnerczy, otrzewnej, ściany jelit, skóry i żołądka oraz węzłów chłonnych [3, 4, 35, 37, 38]. Z tego względu rozpoznanie *malignant* PEComa wymaga pełnej oceny zaawansowania (*staging*), jak w wypadku innych mięsaków [39]. Rozsiew u chorych z guzami pierwotnymi w miednicy lub kończynie dolnej następuje w pierwszej kolejności do płuca (90%); 77,8% guzów obejmujących nerki i krezkę przerzutuje najpierw do wątroby, a z kolei guzy obejmujące nadnercza i tkanki zaotrzewnowe na początku dają przerzuty do otrzewnej i płuc [40]. Ponieważ przerzuty często powstają po wielu latach, a markery predykcyjne dla ich rozwoju nie są znane, chorzy po resekcji PEComa, zwłaszcza guzów > 8 cm, wymagają wieloletniej obserwacji po leczeniu chirurgicznym [4]. Przerzuty u chorych z PEComa mogą się rozwijać nawet do 10 lat od resekcji zmiany pierwotnej [41].

## Patomorfologia

Komórki PEC nie mają znanego odpowiednika wśród komórek zdrowych i wykazują jednocześnie markery różnicowania komórek mięśniowych i melanocytów. Guzy PEComa są zbudowane z nabłonkowatych i wrzecionowatych komórek o jasnej i kwasochłonnej cytoplazmie, ze sporadyczną obecnością ziarnistości. Jądra komórkowe są małe i obłe, rzadko z widocznym jąderkiem. Komórki układają się w gniazda lub pasma, często promieniście otaczając naczynia krwionośne [42]. W komórkach PEComa jelita grubego uzyskanych w biopsji cienkoigłowej opisano obecność kwasochłonnych wtrętów cytoplazmatycznych [43]. Wydłużone komórki wrzecionowate w nowotworach PEComa charakteryzują się wyraźnymi włóknami specyficznymi dla

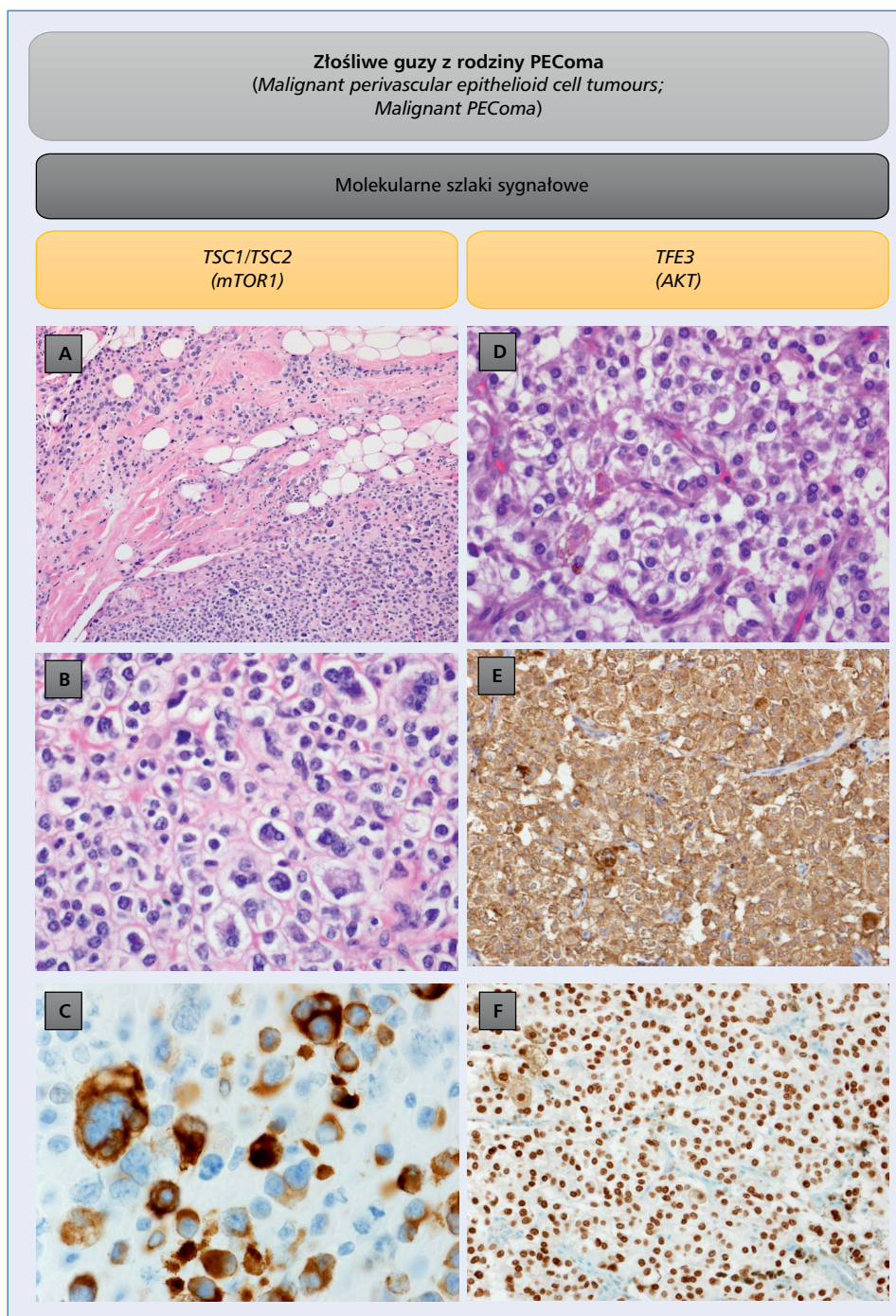
mięśni gładkich, podczas gdy komponent nabłonkowy zwykle nie zawiera dużej liczby takich włókien. Guz PEComa może więc być zbudowany z wrzecionowatych komórek z wydłużonym jądrem, a zatem prezentować fenotyp mioidalny, lub zawierać komórki z wyraźnie eozynofilową cytoplazmą i bardziej widocznym fenotypem nabłonkowym; oba te typy komórek występują w guzie obok siebie (ryc. 1) [4].

W badaniu immunohistochemicznym typowo obserwuje się koekspresję markerów melanocytarnych:

- HMB-45 w 92–100% [36, 44, 45];
- Melan A/Mart1 w 23–88% [36, 46];
- czynnik transkrypcyjny MITF (*microphthalmia-associated transcription factor*); ekspresja jądrowa w 50–92% [36, 44];
- S100; rzadka ekspresja jądrowa i cytoplazmatyczna w 8–33% [44, 46];
- oraz mięśni gładkich:
  - desmina w 36–100% [36, 44];
  - aktyna mięśni gładkich (SMA, *smooth muscle actin*) w 59–93% [4, 44, 46];
  - kaldesmon w 75–92% [36, 45].

Wśród dodatkowych markerów PEComa wymienia się katepsynę K, której ekspresję obserwowano we wszystkich badanych przypadkach [45, 47], oraz czynnik transkrypcyjny TFE3 (*transcription factor binding to IGHM enhancer 3*), stwierdzany w 29–38% przypadków, bez związku z obecnością rearanżacji genu *TFE3* [36, 44]. PNL2 został zaproponowany jako nowy marker o wysokiej czułości i swoistości w odróżnianiu PEComa i AML (ekspresja opisana w 89% przypadków) od innych nowotworów wywodzących się z nerek, które nie wykazują ekspresji tego markera [48]. W badaniach immunohistochemicznych guzy PEComa wykazują także dodatnie barwienia na wimentynę, CD-31 i CD-34, a są negatywne dla CgA (chromograniny A), Syn (synaptofizyny), CK (kinazy kreatynowej; *creatinine kinase*), CD117, CD10, AFP (alfa-fetoproteiny) i EMA (antygen błony nabłonkowej; *epithelial membrane antigen*). Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące pozytywnego wyniku barwień w kierunku receptora progesteronowego [49]. Cytoplazmatyczna ekspresja CD10, markera stosowanego w diagnostyce różnicowej przerzutów raka nerkowokomórkowego do skóry, została także wykazana w skórnych guzach PEComa [50]. W 4 przypadkach *malignant* PEComa NOS powstałych w okolicy, na udzie, łokciu i w pęcherzu moczowym obserwowano silną nadekspresję jądrową cykliny D1 [51].

Makroskopowo guzy PEComa są różowe, żółto-brązowe lub białe w przekroju, o zróżnicowanej konsystencji. W około 20% przypadków obserwuje się krwawienie do guza bądź obecność martwicy [45]. Torebka guza, typowa dla mięsaków, nie występuje, ale guzy są opisywane jako dobrze odgraniczone od otaczających tkanek [11, 35]. Guzy PEComa charakteryzują się bogatym una-



**Rycina 1.** Złośliwe guzy z rodziny PEComa. **A.** Zgodnie z definicją złośliwe PEComa wykazują naciekający typ wzrostu (HE, 40×); **B.** Ponadto charakteryzują się atypią cytologiczną dużego stopnia (HE, 400×); **C.** Komórki nowotworowe z ekspresją HMB-45, który wraz z SMA i Cathepsin K jest typowym markerem immunohistochemicznym (600×); **D.** Złośliwy PEComa z obecnością komórek o jasnej i ziarnistej obfitej cytoplazmie (HE, 400×); **E.** Silna ekspresja Cathepsin K (200×); **F.** Silna ekspresja jądrowa TFE3 (200×) — rearanżacja genu TFE3 potwierdzona w badaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* oraz w badaniu sekwencjonowania nowej generacji

czynieniem, od rozgałęziających się kapilar po grubsze tętniczki, często o hialinizowanej ścianie [42]. W 13–19% przypadków PEComa obserwuje się nasiloną hialinizację

zrębu oraz brak charakterystycznego dla postaci klasycznej bogatego unaczynienia; odmianę taką określono jako *sclerosing variant* [36, 46]. *Malignant* PEComa wyróżnia

Tabela 1. Patologiczna diagnostyka różnicowa PEComa NOS

Jednostka	Morfologia	Markery immunohistochemiczne						Inne cechy charakterystyczne
		HMB-45, Melan A	CD117	S100	CD10	SMA	TFE3	
PEComa	Proliferacja okołonaczyniowa komórek nabłonkowatych i wrzecionowatych z jasną, kwasochłoną cytoplazmą z ziarnistościami; widoczne jąderka	+	±	±	±	+	±	
GIST	Komórki nabłonkowe i wrzecionowate z jasną, kwasochłoną cytoplazmą bez ziarnistości	-	+	-	-	-	-	Mutacje <i>c-kit</i> i <i>PDGFA</i>
Czerniak	Wielokształtne komórki; brak wyraźnych jąderek	+	-	+	-	-	-	Mutacje <i>BRAF</i> u ok. połowy chorych
Chromofobowy RCC	Bogate unaczynienie; komórki nabłonkowe	-	+	-	+	-	-	
CCS	Gniazda okrągłych lub nabłonkowatych komórek, obecność wielojądrowych komórek olbrzymich	+	-	+	-	-	-	Fuzje genów: <i>t(2;22)(q34;q12)</i> ( <i>EWS-CREB11</i> ) <i>t(12;22)(q13;q13)</i> ( <i>EWS-ATF1</i> )
ASPS	Cytoplazmatyczne ziarnistości kwasochłonne, brak komórek nabłonkowatych	-	-	-	-	±	+	Translokacje <i>t(X; 17)</i>
LMS	Komórki nabłonkowe i wrzecionowate	-	±	±	+	+	-	

ASPS (*alveolar soft part sarcoma*) — mięsak pęcherzykowy; CCS (*clear cell sarcoma*) — mięsak jasnokomórkowy; GIST (*gastrointestinal stromal tumors*) — nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego; LMS (*epithelioid leiomyosarcoma*) — guz wywodzący się z mięśni gładkich; RCC (*renal cell carcinoma*) — rak nerkowokomórkowy; SMA (*smooth muscle actin*) — aktyna mięśni gładkich

się wysokim stopniem złośliwości histologicznej, bogatokomórkowością, wysokim indeksem mitotycznym (> 1/50 HPF; *high power field*), obecnością martwicy oraz możliwością naciekania otaczających tkanek, naczyń krwionośnych i limfatycznych [44].

Podstawowa patologiczna diagnostyka różnicowa PEComa NOS (podsumowana w tabeli 1) obejmuje: nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*), czerniaka, raka nerkowokomórkowego (*renal cell and adrenocortical carcinoma*), szczególnie typ chromofobowy, mięsaka jasnokomórkowego (CCS, *clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses* — *melanoma of the soft parts*), mięsaka pęcherzykowego (ASPS, *alveolar soft part sarcoma*) [8, 52], *paraganglioma*, AML, a także nowotwory ginekologiczne, jak *endometrial stromal sarcoma with clear cell features* czy *uterine tumor resembling sex cord tumor*, i inne guzy z komponentą jasnokomórkową [4]. Istotne jest także ich odróżnianie od guzów wywodzących się z mięśni gładkich (*epithelioid leiomyosarcoma* — LMS oraz *epithelioid leiomyoma*).

Rozproszona i wielomarkerowa ekspresja białek różnicowania melanocytarnego, która nie występuje w innych mięsach, jest wysoce prawdopodobna dla diagnozy PECom. Ogniskowe lub miernie pozytywne wyniki barwień nie uzasadniają rozpoznania PEComa. Rozpoznanie AML można wykluczyć, jeśli brak jest elementów tłuszczowych i dwufazowej populacji komórkowej. Jednak PEComa i jednofazowy *epithelioid angiomyolipoma* są prawdopodobnie bardzo bliskimi rozpoznaniami. Mięsak podścieliska endometrium (*endometrial stromal sarcoma*) może zostać wykluczony ze względu na obecność wyraźnego okołonaczyniowego rozkładu komórek nowotworowych i rozlane — a nie ogniskowe — pozytywne barwienie HMB-45. PEComa można odróżnić od *paraganglioma*, ponieważ ten pierwszy jest negatywny w barwieniu dla chromograniny A, synaptofizyny i białka S100, a ten drugi wykazuje częstszy wzrost w postaci organoidów. Ekspresja markerów melanocytarnych (HMB-45 i MART-1/Melan-A) oraz brak immunoreaktywności wobec cytokeratyny i markerów raka nerkowokomórkowego przemawia-

ją przeciwko diagnozie raka i pomagają rozpoznać PEComa [51].

## Genetyka

W około 80% przypadków PEComa obserwowane są delecje i/lub utrata heterozygotyczności (LOH) w regionie 16p13.3, w locus *TSC2*, prowadzące do utraty aktywności tuberyny [7, 53]. Sporadycznie obserwuje się LOH w regionie 9q34, locus *TSC1*, kodującym hamartynę [54]. Oba białka biorą udział w tworzeniu kompleksu o aktywności GTP-azy, działając hamująco na szlak sygnalizacyjny mTOR (mTOR/S6K1/4E-BP1). Aktywacja szlaku mTOR prowadzi do wzmożonej proliferacji i różnicowania komórek w kierunku miocytów. Utrata funkcji tuberyny i/lub hamartyny skutkuje nadmierną aktywnością kinazy serynowo-treoninowej mTOR, co jest punktem uchwytu dla zastosowania inhibitorów mTOR w terapii chorych z zaawansowanym nowotworem PEComa [55]. Wymienionym zaburzeniom często towarzyszą mutacje genu *TP53*, opisane w 63% przypadków badanych pod tym kątem [7].

Mimo częstej obecności somatycznej mutacji *TSC2* występowanie PEComa NOS/*malignant* PEComa jest mniej ściśle związane ze stwardnieniem guzowatym — zespołem genetycznym wywołanym germinálną mutacją inaktywującą w obrębie genów *TSC1* lub *TSC2* — w porównaniu z pozostałymi guzami z tej rodziny, np. LAM czy AML. W piśmiennictwie stwardnienie guzowate występowało u jedynie 0–6,25% chorych z PEComa [36, 44].

W ostatnich latach, uwzględniając badania molekularne, wyodrębniono drugą postać PEComa, charakteryzującą się rearanżacjami genu *TFE3* (Xp11.23) [7]. Rearanżacje *TFE3* były wcześniej opisywane w raku nerkowokomórkowym [56] i są charakterystyczne również dla mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich [57]. Jego produkt należy do czynników transkrypcyjnych z rodziny MiTF/TFE, regulujących ekspresję genów zależnych od ścieżki sygnałowej transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor*  $\beta$ ) [58]. Ponadto TFE3 bierze udział w regulacji metabolizmu komórki poprzez pobudzanie powstawania lizosomów i modyfikację odpowiedzi na stres oksydacyjny oraz nasilenie procesów autofagii, co skutkuje aktywacją ścieżki sygnałowej mTORC1 [59, 60]. W przypadku PEComa opisano fuzje: *SFPQ/PSF-TFE3* i *DVL2-TFE3* [7, 61].

Mutacje *TSC2* i rearanżacje genu *TFE3* wzajemnie się wykluczają [7]. Guzy PEComa z rearanżacją genu *TFE3* zostały opisane jako różniące się morfologią, z przewagą nabłonkowatych komórek o pęcherzykowej architekturze oraz brakiem komórek wrzecionowatych i charakterystycznego unaczynienia. Zaobserwowano także brak ekspresji SMA i desminy [62]. Badanie obejmowało jednak tylko 4 przypadki, a w literaturze znajduje się rów-

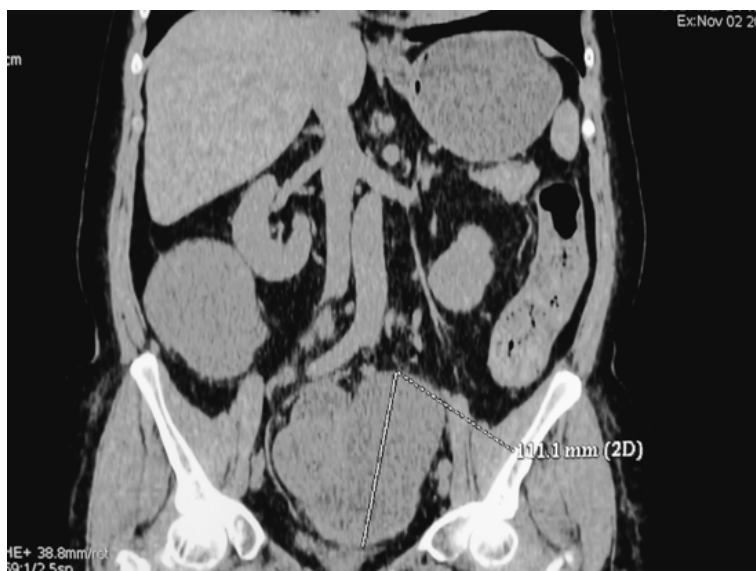
nież przypadek PEComa z fuzją genu *TFE3* o cechach morfologicznych typowych dla klasycznej postaci [42].

Do rzadkich rearanżacji genowych opisanych w nowotworach PEComa należą 2 przypadki fuzji *RAD51B* z *RRAGB/OPHN1* w PEComa macicy oraz 2 przypadki fuzji *HTR4-ST3GAL1* i *RASSF1-PDZRN3* [7]. Opisano 1 przypadek *malignant* PEComa, w którym sekwencjonowanie nowej generacji wykazało mutację nonsensowną (E1413\*) w genie *ATRX* (*alpha thalassaemia-mental retardation, Xlinked*) jako jedyne zaburzenie genetyczne [63]. Utrata ekspresji białka ATRX była już wcześniej obserwowana w niskozróżnicowanych mięsach tkanek miękkich [64] oraz skorelowana ze zjawiskiem alternatywnego wydłużania telomerów w mięśniakomięsaku gładkokomórkowym [65].

## Leczenie choroby miejscowo zaawansowanej i przerzutowej

Podstawą leczenia PEComa pozostaje radykalna resekcja, ponieważ guzy te charakteryzują się opornością na chemioterapię i radioterapię [3, 66]. W opisanych przypadkach na długotrwałą kontrolę choroby pozwalała także metastazektomia ognisk przerzutowych (płuco, nerka, wątroba) [4]. W związku z nadrzędnym znaczeniem leczenia chirurgicznego dla uzyskania długotrwałego przeżycia rokowanie chorych z wyjściowo zaawansowaną chorobą jest niepomyślne, ponieważ nie udowodniono dotychczas znaczenia i/lub skuteczności leczenia adiuwantową lub neoadiuwantową chemioterapią i nie jest ona obecnie zalecana poza protokołami badań klinicznych i stosowaniem w ośrodkach referencyjnych [67]. Odnotowano również odpowiedź na neoadiuwantową radioterapię stereotaktyczną (SBRT, *stereotactic body radiation therapy*; 8 frakcji po 7,5 Gy) w przypadku nieresekcyjnego PEComa wątroby. Zmniejszenie masy guza umożliwiło radykalną resekcję; po 21 miesiącach pacjentka pozostawała wolna od choroby [68]. Opisano też, że chemioterapia zastosowana w przypadku PEComa (ifosfamid + winkrystyna + daktynomycyna) może znacznie zmniejszać unaczynienie, ale nie wielkość guza, dzięki czemu późniejsza resekcja może się wiązać z mniejszą utratą krwi [51]. Chemioterapia trójskładnikowa (epirubicyna z cisplatyną i ifosfamidem) stosowana neoadiuwantowo pozwoliła uzyskać zmniejszenie masy guza i uzyskanie resekcyjności zmiany w miednicy [69].

Klasyczna chemioterapia paliatywna przynosi niewiele odpowiedzi obiektywnych, choć opisano wykorzystanie adriamycyny w monoterapii, wysokodawkowego ifosfamidu, gemcytabiny z docetakselem i dakarbazyny [67]. W retrospektywnym badaniu, uwzględniającym 53 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem PEComa, obiektywne odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) na chemioterapię opartą



Rycina 2. Obraz radiologiczny tomografii komputerowej PEComa w miednicy i w jamie brzusznej

na gemcytabinie lub antracyklinach uzyskano jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów, odpowiednio: ORR = 20% i 13%, a średni czas do progresji choroby (PFS, *progression free survival*) wyniósł odpowiednio: 3,4 i 3,2 miesiąca [70]. Poza tym opisano jedynie pojedyncze przypadki odpowiedzi na leczenie dokсорubicyną i ifosfamidem, np. 9-miesięczna stabilizacja choroby uzyskana u chorego z PEComa jelita grubego z przerzutami do wątroby oraz częściowa odpowiedź (PR, *partial response*) w postaci zmniejszenia masy PEComa kończyny górnej o 80% po 6 cyklach [71, 72]. Odnotowano również częściowe odpowiedzi (PR) przy leczeniu dakarbazyną, odpowiedzi całkowite (CR, *complete response*) przy terapii winkrystyną oraz progresję przy zastosowaniu leczenia imatynibem [51].

W związku z częstymi zaburzeniami genetycznymi powodującymi wzrost aktywności ścieżki sygnalizacyjnej mTOR, podobnie jak w innych podgrupach tej rodziny nowotworów, obserwuje się długotrwałe odpowiedzi na leczenie inhibitorami mTOR [73]. Benson i wsp. (ze szpitala Royal Marsden) opublikowali retrospektywne badanie dotyczące zastosowania inhibitorów mTOR w leczeniu zaawansowanych PEComa z przerzutami, obejmujące 10 przypadków (8 K, 2 M, mediana wieku 47,5 roku). Dziewięcioro pacjentów otrzymało syrolimus (mediana dawki 4 mg/d. *p.o.*), a 1 — temsyrolimus w dawce 25 mg/tydzień dożylnie. Do oceny odpowiedzi wg RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) przystąpiono u 7/10 chorych i w 50% przypadków zaobserwowano PR, w 10% stabilizację choroby (SD, *stable disease*), a w 10% progresję (PD, *progressive disease*). U 3 pozostałych pacjentów w pierwszych dniach leczenia nastąpiła gwałtowna progresja. Spośród 9 chorych otrzymujących syrolimus u 5 zmniejszono dawkę

leku, a u 4 okresowo przerywano leczenie z powodu działań niepożądanych. U 7 pacjentów zakończono leczenie, w tym u 6 z powodu progresji choroby. Roczny czas przeżycia wyniósł 78,8%, mediana czasu przeżycia — 2,4 roku, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 1,9 roku [74]. W retrospektywnym badaniu wykazano korzyść z zastosowania inhibitorów mTOR u chorych na nowotwór PEComa zaawansowany miejscowo bądź rozsiały (ORR: 41%, PFS: 9 miesięcy), względem klasycznej chemioterapii opartej na gemcytabinie lub antracyklinach (odpowiednio, ORR: 20% i 13%, PFS: 3,4 i 3,2 miesiąca) [70]. W innym badaniu obejmującym 5 pacjentów z przerzutami PEComa w obrębie przewodu pokarmowego, przyjmujących syrolimus bądź ewerolimus, u 4 uzyskano odpowiedź kliniczną (okres obserwacji od 1 do 47 miesięcy), a u 1 po 23 miesiącach od diagnozy nastąpiły progresja i zgon [11]. Pozostałe dane dotyczące zastosowania inhibitorów mTOR w tej grupie chorych pochodzą z opisów przypadków. Zaobserwowano 20-miesięczną SD u pacjenta z rozsianą postacią PEComa nerki, leczonego syrolimusem [75]. Terapia była powikłana silnymi działaniami niepożądanymi w pierwszym miesiącu leczenia, związanymi ze stężeniem leku we krwi wynoszącym 156,8 ng/ml, które ustąpiły w ciągu 5 tygodni od dostosowania dawki. Opisano także przypadek PEComa trzustki, w którym zrezygnowano z resekcji i wprowadzono terapię syrolimusem, uzyskując częściową odpowiedź utrzymującą się przez 42 miesiące [76]. Znany jest przypadek chorego na zaawansowany PEComa jelita grubego z przerzutami do wątroby, który po radykalnej resekcji otrzymał adiuwantowo syrolimus. Mimo leczenia nastąpiła wznowa miejscowa i pojawiły się nowe przerzuty do wątroby [72]. Opisano również 36-miesięczną stabilizację choroby u pacjenta z PEComa nerki z przerzutami

do płuc w odpowiedzi na everolimus [77]. Italiano i wsp. przedstawili z kolei przypadek odpowiedzi na leczenie temsyrolimusem u pacjentki po resekcji PEComa macicy z pojedynczym przerzutem do płuca. Odnotowano zmniejszenie rozmiaru guza o 35% z następującą lobektomią. Pacjentka pozostawała wolna od choroby po 9 miesiącach od zabiegu, kontynuując terapię temsyrolimusem [78].

Mimo obiecujących odpowiedzi opisano także przypadki oporności na inhibitory mTOR, w połączeniu z opornością na chemioterapię lub bez niej. Machado i wsp. opisali przypadek oporności zarówno na adriamycynę i ifosfamid w wysokich dawkach, jak i na temsyrolimus (SD na okres 5 miesięcy), co doprowadziło do zgonu chorego po 30 miesiącach od diagnozy [67]. Wskazuje się, że markerami spodziewanej odpowiedzi na syrolimus i everolimus są obecność mutacji genów *TSC1/TSC2* oraz nadekspresja białka rybosomalnego pS6-S235/236 [67]. Opisane w literaturze pojedyncze przypadki zastosowania tej grupy leków u chorych na PEComa zostały podsumowane w tabeli 2.

W zakresie nowych leków w ostatnim czasie opisano przypadek rocznej SD w odpowiedzi na pazopanib w połączeniu z niwolumabem w zaawansowanym PEComa kończyny dolnej z przerzutami do kości i płuc [63]. Opiswane są także potencjalne korzyści z zastosowania u pacjentów z zaawansowanym PEComa inhibitorów angiogenezy, przy osiągnięciu jednak bardzo niewielkiego odsetka odpowiedzi obiektywnych, głównie w postaci SD: ORR = 8,3%, PFS = 5,4 miesiąca [70].

## Przeżycie — czynniki prognostyczne dla PEComa NOS

W grupie nowotworów PEComa NOS obserwuje się zarówno guzy klinicznie zupełnie łagodne, jak i przypadki gwałtownie postępujące z rozsiewem choroby. Folpe i wsp. zaproponowali podział PEComa na trzy kategorie ryzyka: guzy łagodne, o niepewnym potencjale złośliwości i złośliwe, na podstawie obecności cech wysokiego ryzyka wymienionych w tabeli 3 [44].

Przydatność prognostyczna powyższych kryteriów została oceniona w dużej pracy przeglądowej, uwzględniającej 234 przypadki PEComa NOS dostępne w literaturze [3]. Wykazano, że wśród guzów ocenionych jako łagodne wg kryteriów Folpe'a w żadnym przypadku nie nastąpił nawrót choroby. Natomiast wśród przypadków, w których doszło do nawrotu, guzy ocenione na złośliwe stanowiły 81,6% (mediana czasu do nawrotu 23 miesiące). W około 30% wszystkich przypadków guzy miały charakter złośliwy (nastąpiła wznowa miejscowa lub rozsiew choroby), a guzy oceniane jako złośliwe wg Folpe'a stanowiły 51% z nich [3]. 10,6% przypadków zakończyło się zgonem z powodu choroby, w tym 7 zostało zdiagnozowanych w momencie rozsiewu bądź

w stadium nieresekcyjnym, a w 13 nastąpiła wznowa po resekcji [3]. W tej samej pracy wykazano istotną korelację między wielkością guza powyżej 5 cm [ $p = 0,04$ ; ryzyko względne (RR, *relative risk*) = 6,16; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 1,04–117,4), wysokim indeksem mitotycznym ( $> 1/50$  HPS) ( $p < 0,01$ ; RR = 6,96; 95% CI: 2,2–26,7), niskim stopniem zróżnicowania komórkowego — *Grade 3* ( $p = 0,03$ ; RR = 3,35; 95% CI: 1,17–9,42) i większym ryzykiem nawrotu PEComa po resekcji [3]. Natomiast pierwotna lokalizacja w skórze została powiązana z mniejszym ryzykiem nawrotu miejscowego po resekcji; wznowa nie nastąpiła w żadnym spośród 20 opisanych przypadków [ $p = 0,002$ ; RR =  $6,2 \times 10^{-7}$ ; 95% CI: NC (*not calculable*)], nastąpiła zaś w 11,1% przypadków zlokalizowanych w wątrobie i 33,3% przypadków dotyczących przestrzeni zaotrzewnowej [3].

W badaniu dotyczącym PEComa zlokalizowanego w żeńskich narządach płciowych do czynników istotnie skorelowanych z ryzykiem nawrotu bądź przerzutów należały: rozmiar  $> 5$  cm ( $p = 0,0048$ ), obecność martwicy ( $p = 0,0014$ ), naciekanie naczyń limfatycznych ( $p = 0,0006$ ), znaczna atypia jądrowa ( $p = 0,0192$ ) oraz aktywność mitotyczna  $> 1/50$  HPF ( $p = 0,011$ ) [36]. W badaniu skoncentrowanym na PEComa przewodu pokarmowego u 37% pacjentów doszło do przerzutów odległych, a z większym ryzykiem ich wystąpienia skorelowane były: znaczna atypia jądrowa ( $p = 0,0033$ ), rozsiany pleomorfizm ( $p = 0,02$ ) i obecność  $\geq 2$  mitoz/10 HPF ( $p = 0,0002$ ) [11]. W innym badaniu dotyczącym PEComa przewodu pokarmowego nie występowała wznowa miejscowa, a obecność przerzutów odległych po resekcji zaobserwowano u 37,1% chorych, z medianą czasu do wystąpienia przerzutów wynoszącą 6 miesięcy [35].

W analizie obejmującej przypadki nowotworów PEComa zlokalizowanych w żeńskich narządach płciowych 66% przypadków było leczonych wyłącznie chirurgicznie, a średni czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) po resekcji wyniósł 24,8 miesiąca. Wiek chorej był negatywnym predyktorem OS. W przypadku pacjentek z rozsianą chorobą leczonych chirurgicznie z adiuwantową chemioterapią lub radioterapią średni OS wynosił 17,8 miesiąca, a w przypadku leczonych tylko systemowo lub radioterapią — 20,7 miesiąca. Pacjentki z wyjściowo rozsianą chorobą cechowały się krótszym średnim OS, niezależnie od wybranej metody leczenia [35].

## Podsumowanie

Nowotwory *malignant* PEComa rozpoznawane są najczęściej u kobiet w średnim wieku, jako rozległe guzy zlokalizowane w obrębie jamy brzusznej lub miednicy,



Tabela 2. Dostępne w literaturze przypadki zaawansowanego PEComa leczonego inhibitorami mTOR

Autorzy	Płeć	Wiek	Lokalizacja guza	Przerzuty	Lek	Dawka	Najlepsza odpowiedź	Czas do progresji (miesiące)	Follow-up (miesiące)	Efekt
Wagner i wsp. 2010 [79]	M	65	Prześczeń zaotrzewnowa	Płuca	Syrolimus	8 mg/d.	PR	16	16	AWD
	M	70	Nerka	–	Syrolimus	1–4 mg/d.	PR	12	12	AWD
	K	61	Macica	Płuca	Syrolimus; sorafenib + syrolimus	2–8 mg/d.	PR	3	7	DOD
Italiano i wsp. 2010 [78]	K	55	Macica	Płuca, serce, wątroba	Temsirolimus	25 mg/tydz. i.v.	PR	5,5	BD	AWD
	K	69	Macica	Płuca	Neo. temsirolimus, ad. temsirolimus	25 mg/tydz. i.v.	CR	BD	9	NED
Gennatas i wsp. 2012 [80]	K	63	Prześczeń zaotrzewnowa	Płuca, jama brzuszna	Ewerolimus	10 mg/d.	PR	10	37	AWD
Dickson i wsp. 2013 [81]	K	24	Prześczeń zaotrzewnowa	–	Syrolimus	4 mg/d.	CR	NO	22	NED
	K	40	Prześczeń zaotrzewnowa	Węzły chłonne miedniczne	Syrolimus	3–4 mg/d.	CR	NO	16	NED
	M	57	Jelito cienkie	Jama brzuszna	Syrolimus	4 mg/d.	PR	NO	14	AWD
	K	37	Wątroba	–	Neo. ewerolimus	5 mg/d.	PR	NO	6	NED
	M	65	Nadnercze	Płuca, tkanki miękkie	Syrolimus	1–4 mg/d.	SD	BD	36	DOD
Scheppach i wsp. 2013 [72]	M	23	Jelito grube	Wątroba	Syrolimus	2 mg/d.	PD	4	23	DOD
Bergamo i wsp. 2014 [82]	K	31	Wątroba	–	Neo. syrolimus	2–3 mg/d.	PR	NO	10	NED
Nakanishi i wsp. 2014 [83]	K	51	Prześczeń zaotrzewnowa	Wątroba	Temsirolimus	BD	SD	BD	5	DOD
Bunch i wsp. 2014 [84]	K	19	Macica	–	Temsirolimus	25 mg/tydz. i.v.	PR	NO	15	NED
Ghosh i wsp. 2014 [85]	K	57	Miednica	Oplucna, węzły chłonne w prześczeni zaotrzewnowej	Temsirolimus, syrolimus	25 mg/tydz. i.v.; 2 mg/d.	PR	NO; 3	10	DOD
Chen i wsp. 2014 [86]	K	71	Miednica	–	Temsirolimus, ewerolimus	25 mg/tydz. i.v., 10 mg/d.	SD	NO; 4	7	DOD
Weeber i wsp. 2015 [87]	M	56	Siec większa	Wątroba, nadnercza, prześczeń zaotrzewnowa	Ewerolimus	10 mg/d.	CR	36	48	AWD
Sun i wsp. 2015 [88]	K	46	Macica	Płuca, nerki	Syrolimus	BD	PR	NO	7	AWD

Tabela 2 cd. Dostępne w literaturze przypadki zaawansowanego PEComa leczonego inhibitorami mTOR

Autorzy	Płeć	Wiek	Lokalizacja guza	Przerzuty	Lek	Dawka	Najlepsza odpowiedź	Czas do progresji (miesiące)	Follow-up (miesiące)	Efekt
Gao i wsp. 2016 [89]	K	47	Macica	Płuca	Syrolimus + sorafenib	200–300 mg/d.	CR	NO	7	NED
Liu i wsp. 2016 [90]	K	60	Jelito cienkie	–	Syrolimus	2 mg/d.	PD	1	BD	AWD
Binyamin i wsp. 2016 [91]	K	56	Nerka	Kość łonowa, blizna pooperacyjna	Ewerolimus	BD	PD	2	BD	AWD
Starbuck i wsp. 2016 [92]	K	30	Macica	–	Temsirolimus, syrolimus	25 mg/tydz. i.v.; 3 mg/d.	PR	NO	36	AWD
Flechter i wsp. 2016 [93]	K	43	Macica	–	Temsirolimus	25 mg/tydz. i.v.	CR	NO	12	NED
	K	64	Macica	Jama brzuszna	Temsirolimus	25 mg/tydz. i.v.	PD	3	18	DOD
	K	35	Jelito cienkie	Płuca, ośrodkowy układ nerwowy	Ewerolimus	10 mg/d.	SD	18	30	DOD
Batareau i wsp. 2016 [94]	K	26	Jelito grube	Jama brzuszna, jajniki, pęcherz moczowy	Syrolimus	BD	PR	NO	36	AWD
Shaikh i wsp. 2016 [95]	K	20	Przestrzeń zaotrzewnowa	Oplucna	Ewerolimus	BD	PR	7	8	DOD
Rao i wsp. 2017 [96]	K	49	Miednica	Węzły chłonne przyaortalne	Syrolimus	BD	CR	NO	12	NED
	K	6	Serce	–	Neo. syrolimus	BD	SD	NO	24	NED
Varan i wsp. 2017 [97]	M	7	Oczodół	–	Syrolimus	BD	PD	1	6	AWD
Tang i wsp. 2017 [98]	M	50	Ściana jamy brzusznej	Węzły chłonne śródpiersia, płuca, kości	Syrolimus	2–3 mg/d.	PD	BD	BD	DOD
Machado i wsp. 2017 [67]	K	33	Sieć większa, jelito cienkie	Wątroba	Temsirolimus	BD	SD	5	30	DOD
Westaby i wsp. 2017 [29]	K	54	Jajnik	–	Syrolimus	BD	PD	1	6	DOD
Kwon i wsp. 2017 [99]	K	62	Macica i pochwa	Płuca, kości	Ewerolimus	25 mg/tydz. i.v.	SD	NO	18	AWD
Hulova i wsp. 2018 [77]	K	28	Nerka	–	Ewerolimus	BD	SD	30	104	DOD
Saluja i wsp. 2018 [100]	K	28	Gardło	–	Neo. ewerolimus	BD	PD	NO	6	NED
Raimondi i wsp. 2018 [75]	M	61	Nerka	Płuca	Syrolimus	1–5 mg/d.	PR	NO	20	AWD
Gondran i wsp. 2019 [76]	M	17	Trzustka	–	Syrolimus	4–6 mg/d.	PR	NO	42	AWD

ad. — leczenie adiuwantowe; AWD (alive with disease) — żyje z chorobą; BD — brak danych; CR (complete response) — całkowita odpowiedź; DOD (dead of disease) — zmarły z powodu choroby; NED (no evidence of disease) — wyleczony; Neo. — leczenie neoadiuwantowe; NO — nie osiągnięto; PD (progressive disease) — progresja choroby; PR (partial response) — częściowa odpowiedź; SD (stable disease) — stabilizacja choroby

Tabela 3. Klasyfikacja PEComa NOS według Folpe i wsp. [44]

Wielkość guza > 5 cm	<b>Łagodny</b> Mniej niż 2 cechy wysokiego ryzyka i rozmiar < 5 cm
Wysoki stopień złośliwości histologicznej i bogatokomórkowość	<b>Niepewny potencjał złośliwości</b> Rozmiar > 5 cm i brak innych cech wysokiego ryzyka lub obecność pleomorfizmu jądrowego/wielojądrazstych komórek olbrzymich
Wysoki indeks mitotyczny (> 1/50 HPF)	
Obecność martwicy	<b>Złośliwy</b> 2 lub więcej cech wysokiego ryzyka
Naciekanie naczyń krwionośnych	

objawiające się bólem w rzucie guza i dolegliwościami związanymi z uciskiem na okoliczne narządy. Guzy te, w związku z ekspresją markerów melanocytarnych i mioidalnych oraz obecnością nabłonkowatych niskozróżnicowanych komórek, należy odróżnić od nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), mięśniakomięsaka gładkokomórkowego, przerzutów czerniaka, typu chromofobowego raka nerkowokomórkowego, mięsaka jasnokomórkowego i innych nowotworów z komponentą jasnokomórkową. Charakterystyczne dla tej grupy nowotworów są somatyczne mutacje inaktywujące w obrębie genów *TSC1/TSC2* oraz fuzje genu *TFE3*, skutkujące nadmierną aktywacją kompleksu mTORC1. Do czynników negatywnych rokowniczo, wskazujących na zwiększone ryzyko złośliwej biologii PEComa, zalicza się najczęściej: rozmiar guza > 5 cm, nasiloną atypię cytologiczną i jądrową, naciekanie okolicznych tkanek oraz naczyń krwionośnych, obecność martwicy i wysoką aktywność mitotyczną. Podstawową metodą leczenia nowotworów PEComa pozostaje radykalna resekcja, ponieważ guzy te charakteryzują się wysoką opornością na radioterapię oraz chemioterapię. Rośnie liczba doniesień dotyczących potencjalnej skuteczności zastosowania w przypadkach nieresekcyjnych inhibitorów mTOR. Leki te powodują zmniejszenie rozmiarów guza pierwotnego i przerzutów oraz zmniejszenie dolegliwości, przy dających się kontrolować działaniach niepożądanych. Niestety, dostępne są także opisy przypadków całkowitej oporności na leczenie inhibitorami mTOR.

## Piśmiennictwo

- Klimczak A, Pękuł M, Wiater K, Rutkowski P. PEComa — grupa rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. *Nowotwory Journal of Oncology* 2011; 61(1): 52–56.
- Liegl B, Hornick JL, Fletcher CDM. Primary cutaneous PEComa: distinctive clear cell lesions of skin. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32(4): 608–614, doi: [10.1097/PAS.0b013e31815604ab](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31815604ab), indexed in Pubmed: [18277881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18277881/).
- Bleeker JS, Quevedo JF, Folpe AL. "Malignant" perivascular epithelioid cell neoplasm: risk stratification and treatment strategies. *Sarcoma*. 2012; 541626, doi: [10.1155/2012/541626](https://doi.org/10.1155/2012/541626), indexed in Pubmed: [22619565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22619565/).
- Armah HB, Parwani AV. Malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus with late renal and pulmonary metastases: a case report with review of the literature. *Diagn Pathol*. 2007; 2: 45.
- Wagner AJ, Ravi V, Ganjoo KN, et al. ABL-009 (nab-sirolimus) in advanced malignant perivascular epithelioid cell tumors (PEComa): Preliminary efficacy, safety, and mutational status from AMPECT, an open label phase II registration trial. *J Clin Oncol*. 2019; 11005–11005.
- Sadigh S, Shah P, Weber K, et al. Primary malignant perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the bone mimicking granular cell tumor in core biopsy: A case report and literature review. *Oncol Lett*. 2018; 15(3): 2946–2952, doi: [10.3892/ol.2017.7662](https://doi.org/10.3892/ol.2017.7662), indexed in Pubmed: [29435023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29435023/).
- Agaram NP, Sung YS, Zhang L, et al. Dichotomy of Genetic Abnormalities in PEComas With Therapeutic Implications. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39(6): 813–825, doi: [10.1097/PAS.0000000000000389](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000389), indexed in Pubmed: [25651471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25651471/).
- Chen Z, Han S, Wu J, et al. A systematic review: perivascular epithelioid cell tumor of gastrointestinal tract. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(28): e3890, doi: [10.1097/MD.0000000000000389](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000389), indexed in Pubmed: [27428182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27428182/).
- Niu H, Wang FW, Zhang PJ, et al. Cardiac epithelioid PEComa: report of two cases and review of the literature. *Case Rep Med*. 2012; 2012: 521678, doi: [10.1155/2012/521678](https://doi.org/10.1155/2012/521678), indexed in Pubmed: [22973317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22973317/).
- Nair AG, Gore SS, Ganvir AY, et al. Giant perivascular epithelioid cell tumor of the orbit: a clinicopathological analysis and review of the literature. *Ocul Oncol Pathol*. 2018; 4(5): 272–279, doi: [10.1159/000484425](https://doi.org/10.1159/000484425), indexed in Pubmed: [30320097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30320097/).
- Doyle LA, Hornick JL, Fletcher CDM. PEComa of the gastrointestinal tract: clinicopathologic study of 35 cases with evaluation of prognostic parameters. *Am J Surg Pathol*. 2013; 37(12): 1769–1782, doi: [10.1097/PAS.0b013e31829caab3](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31829caab3), indexed in Pubmed: [24061520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24061520/).
- Zizzo M, Ugoletti L, Tumiati D, et al. Primary pancreatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa): A surgical enigma. A systematic review of the literature. *Pancreatol*. 2018; 18(3): 238–245, doi: [10.1016/j.pan.2018.02.007](https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.02.007), indexed in Pubmed: [29478828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29478828/).
- Sikora-Szcześniak D. PEComa of the uterus — a case report. *Ginek Pol*. 2013; 84(3): 234–236, doi: [10.17772/gp/1570](https://doi.org/10.17772/gp/1570).
- D'Andrea D, Hanspeter E, D'Elia C, et al. Malignant perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the Pelvis: a case report. *Urol Case Rep*. 2016; 6: 36–38, doi: [10.1016/j.eucr.2016.02.004](https://doi.org/10.1016/j.eucr.2016.02.004), indexed in Pubmed: [27169023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27169023/).
- Lu B, Wang C, Zhang J, et al. Perivascular epithelioid cell tumor of gastrointestinal tract: case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(3): e393, doi: [10.1097/MD.0000000000000393](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000393), indexed in Pubmed: [25621681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25621681/).
- Xu J, Yan Yu, Xiang X, et al. Gastric perivascular epithelioid cell tumor (PEComa). *Am J Clin Pathol*. 2019; 152(2): 221–229, doi: [10.1093/ajcp/aqz040](https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz040), indexed in Pubmed: [31141597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31141597/).
- Yanai H, Matsuura H, Sonobe H, et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the jejunum. *Pathol Res Pract*. 2003; 199(1): 47–50, doi: [10.1078/0344-0338-00353](https://doi.org/10.1078/0344-0338-00353), indexed in Pubmed: [12650518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12650518/).
- Ryan P, Nguyen VH, Gholoum S, et al. Polypoid PEComa in the rectum of a 15-year-old girl: case report and review of PEComa in the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33(3): 475–482, doi: [10.1097/PAS.0b013e31819003d1](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31819003d1), indexed in Pubmed: [19092636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19092636/).
- Okamoto K, Okada Y, Ohno K, et al. A rare case of perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the greater omentum. *World J Surg Oncol*. 2018; 16(1): 113, doi: [10.1186/s12957-018-1407-5](https://doi.org/10.1186/s12957-018-1407-5), indexed in Pubmed: [29921303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29921303/).
- Zhao L, Anders KH. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the gallbladder: a case report and review of literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2014; 138(9): 1238–1241, doi: [10.5858/arpa.2013-0092-CR](https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0092-CR), indexed in Pubmed: [25171708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25171708/).

21. Sadeghi S, Krigman H, Maluf H. Perivascular epithelioid clear cell tumor of the common bile duct. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28(8): 1107–1110, doi: [10.1097/01.pas.0000116831.81882.d0](https://doi.org/10.1097/01.pas.0000116831.81882.d0), indexed in Pubmed: [15252321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15252321/).
22. Kim H, Kim J, Lee SeK, et al. TFE3-Expressing perivascular epithelioid cell tumor of the breast. *J Pathol Transl Med.* 2019; 53(1): 62–65, doi: [10.4132/jptm.2018.08.30](https://doi.org/10.4132/jptm.2018.08.30), indexed in Pubmed: [30269476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30269476/).
23. Torii I, Kondo N, Takuwa T, et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the rib. *Virchows Arch.* 2008; 452(6): 697–702, doi: [10.1007/s00428-008-0612-y](https://doi.org/10.1007/s00428-008-0612-y), indexed in Pubmed: [18437415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18437415/).
24. Lehman NL. Malignant PEComa of the skull base. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28(9): 1230–1232, doi: [10.1097/01.pas.0000128668.34934.81](https://doi.org/10.1097/01.pas.0000128668.34934.81), indexed in Pubmed: [15316324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15316324/).
25. Tai Y, Wei L, Shi H. Perivascular epithelioid cell tumor of the heart in a child. *Pediatr Dev Pathol.* 2010; 13(5): 412–414, doi: [10.2350/09-10-0726-CR.1](https://doi.org/10.2350/09-10-0726-CR.1), indexed in Pubmed: [20085497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20085497/).
26. Mollazadeh R, Moaref A, Ghazinoor M, et al. Pericardial PEComa: echocardiographic features. *International Journal of Cardiology.* 2009; 132(1): e5–e7, doi: [10.1016/j.ijcard.2007.07.088](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.07.088).
27. Pan CC, Yang AH, Chiang H. Malignant perivascular epithelioid cell tumor involving the prostate. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127(2): E96–98.
28. Sbrollini G, Conti A, Galosi AB, et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEC-ome) of the prostate: ultrasound feature in case report. *Arch Ital Urol Androl.* 2014; 86(4): 393–394, doi: [10.4081/aiua.2014.4.393](https://doi.org/10.4081/aiua.2014.4.393), indexed in Pubmed: [25641481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25641481/).
29. Westaby JD, Magdy N, Fisher C, et al. Primary ovarian malignant PEComa: a case report. *Int J Gynecol Pathol.* 2017; 36(4): 400–404, doi: [10.1097/PGP.0000000000000331](https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000331), indexed in Pubmed: [27684885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27684885/).
30. Kuroda N, Goda M, Kazakov DV, et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the nasal cavity with TFE3 expression. *Pathol Int.* 2009; 59(10): 769–770, doi: [10.1111/j.1440-1827.2009.02443.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2009.02443.x), indexed in Pubmed: [19788626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19788626/).
31. Huai-yin S, Li-xin W, Lu S, et al. Perivascular epithelioid cell tumors of the laryngopharynx: three case reports and literature review. *Pathol Res Pract.* 2009; 205(9): 595–600, doi: [10.1016/j.prp.2009.02.003](https://doi.org/10.1016/j.prp.2009.02.003), indexed in Pubmed: [19409723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19409723/).
32. Palleschi G, Pastore AL, Evangelista S, et al. Bone metastases from bladder perivascular epithelioid cell tumor — an unusual localization of a rare tumor: a case report. *J Med Case Rep.* 2014; 8: 227, doi: [10.1186/1752-1947-8-227](https://doi.org/10.1186/1752-1947-8-227), indexed in Pubmed: [24965209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24965209/).
33. Chakrabarti A, Bandyopadhyay P, Purkayastha B. Malignant perivascular epithelioid cell tumour (PEComa) of the lung — a rare entity. *Innov Surg Sci.* 2017; 2(1): 39–42, doi: [10.1515/iss-2016-0032](https://doi.org/10.1515/iss-2016-0032), indexed in Pubmed: [31579733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31579733/).
34. Tynski Z, Chiang W, Barrett A. An inguinal perivascular epithelioid cell tumor metastatic to the orbit. *Case Rep Pathol.* 2018; 2018: 5749421, doi: [10.1155/2018/5749421](https://doi.org/10.1155/2018/5749421), indexed in Pubmed: [30002939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30002939/).
35. Zekry N, Rettenmaier MA, Abaid LN, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms: a systematic review of prognostic factors. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009; 16(5): 527–532, doi: [10.1016/j.jmig.2009.04.017](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2009.04.017), indexed in Pubmed: [19596216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19596216/).
36. Schoolmeester JK, Howitt BE, Hirsch MS, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: clinicopathologic and immunohistochemical characterization of 16 cases. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38(2): 176–188, doi: [10.1097/PAS.0000000000000133](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000133), indexed in Pubmed: [24418852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24418852/).
37. Okamoto S, Komura M, Terao Y, et al. Pneumothorax caused by cystic and nodular lung metastases from a malignant uterine perivascular epithelioid cell tumor (PEComa). *Respir Med Case Rep.* 2017; 22: 77–82, doi: [10.1016/j.rmcr.2017.06.011](https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2017.06.011), indexed in Pubmed: [28706850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28706850/).
38. Parra-Medina R, Morales SD. Cutaneous perivascular epithelioid cell tumor of gynecologic origin metastatic to skin, lung, stomach, and brain. *Am J Dermatopathol.* 2017; 39(2): 157–159, doi: [10.1097/DAD.0000000000000624](https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000624), indexed in Pubmed: [27149334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27149334/).
39. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(Supplement\_4): iv268–iv269, doi: [10.1093/annonc/mdy321](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy321).
40. Tirumani SH, Shinagare AB, Hargreaves J, et al. Imaging features of primary and metastatic malignant perivascular epithelioid cell tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2014; 202(2): 252–258, doi: [10.2214/AJR.13.10909](https://doi.org/10.2214/AJR.13.10909), indexed in Pubmed: [24450662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24450662/).
41. Parfitt JR, Bella AJ, Izawa JI, Wehrli BM. Malignant neoplasm of perivascular epithelioid cells of the liver. *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130(8): 1219–1222.
42. Maloney N, Giannikou K, Lefferts J, Bridge JA, Linos K. Expanding the Histomorphologic Spectrum of TFE3 Rearranged PEComas. *Hum Pathol.* 2018.
43. Iwa N, Yutani C, Kobayashi TK. Presence of eosinophilic intracytoplasmic inclusions diagnosed by fine needle aspiration cytology in perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) arising from the cecum. *Diagn Cytopathol.* 2019; 47(4): 359–361, doi: [10.1002/dc.24086](https://doi.org/10.1002/dc.24086), indexed in Pubmed: [30499191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30499191/).
44. Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29(12): 1558–1575, doi: [10.1097/01.pas.0000173232.22117.37](https://doi.org/10.1097/01.pas.0000173232.22117.37), indexed in Pubmed: [16327428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16327428/).
45. Bennett JA, Braga AC, Pinto A, et al. Uterine PEComas: a morphologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 32 tumors. *Am J Surg Pathol.* 2018; 42(10): 1370–1383, doi: [10.1097/PAS.0000000000001119](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001119), indexed in Pubmed: [30001237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30001237/).
46. Hornick JL, Fletcher CDM. Sclerosing PEComa: clinicopathologic analysis of a distinctive variant with a predilection for the retroperitoneum. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32(4): 493–501, doi: [10.1097/PAS.0b013e318161dc34](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318161dc34), indexed in Pubmed: [18223480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18223480/).
47. Martignoni G, Bonetti F, Chilosi M, et al. Cathepsin K expression in the spectrum of perivascular epithelioid cell (PEC) lesions of the kidney. *Mod Pathol.* 2012; 25(1): 100–111, doi: [10.1038/modpathol.2011.136](https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.136), indexed in Pubmed: [21874011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21874011/).
48. Gulavita P, Fletcher CDM, Hirsch MS. PNL2: an adjunctive biomarker for renal angiomyolipomas and perivascular epithelioid cell tumours. *Histopathology.* 2018; 72(3): 441–448, doi: [10.1111/his.13369](https://doi.org/10.1111/his.13369), indexed in Pubmed: [28837273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28837273/).
49. Abhirup B, Kaushal K, Sanket M, et al. Malignant hepatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) — case report and a brief review. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2015; 27(4): 239–242, doi: [10.1016/j.jnci.2015.05.004](https://doi.org/10.1016/j.jnci.2015.05.004), indexed in Pubmed: [26071321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26071321/).
50. Fernandez-Flores A, Nguyen CM, Cassarino DS. Cutaneous PEComas Express CD10: Implications for the Classification of PEComas and the Differential Diagnosis With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 2016; 38(9): 645–652, doi: [10.1097/DAD.0000000000000475](https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000475), indexed in Pubmed: [26909587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26909587/).
51. Armah HB, Parwani AV. Perivascular epithelioid cell tumor. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133(4): 648–654.
52. Sangiorgio V, Daniele L, Gallo T, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology in the diagnosis of hepatic and pancreatic perivascular epithelioid cell tumors: A case series. *Diagn Cytopathol.* 2019; 47(4): 315–319, doi: [10.1002/dc.24111](https://doi.org/10.1002/dc.24111), indexed in Pubmed: [30417984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30417984/).
53. Pan CC, Jong YJ, Chai CY, et al. Comparative genomic hybridization study of perivascular epithelioid cell tumor: molecular genetic evidence of perivascular epithelioid cell tumor as a distinctive neoplasm. *Hum Pathol.* 2006; 37(5): 606–612, doi: [10.1016/j.humpath.2006.01.008](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.01.008), indexed in Pubmed: [16647959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16647959/).
54. Pan CC, Chung MY, Ng KF, et al. Constant allelic alteration on chromosome 16p (TSC2 gene) in perivascular epithelioid cell tumour (PEComa): genetic evidence for the relationship of PEComa with angiomyolipoma. *J Pathol.* 2008; 214(3): 387–393, doi: [10.1002/path.2289](https://doi.org/10.1002/path.2289), indexed in Pubmed: [18085521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18085521/).
55. Kenerson H, Folpe AL, Takayama TK, et al. Activation of the mTOR pathway in sporadic angiomyolipomas and other perivascular epithelioid cell neoplasms. *Hum Pathol.* 2007; 38(9): 1361–1371, doi: [10.1016/j.humpath.2007.01.028](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.01.028), indexed in Pubmed: [17521703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17521703/).
56. Sukov WR, Hodge JC, Lohse CM, et al. TFE3 rearrangements in adult renal cell carcinoma: clinical and pathologic features with outcome in a large series of consecutively treated patients. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36(5): 663–670, doi: [10.1097/PAS.0b013e31824dd972](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31824dd972), indexed in Pubmed: [22498819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22498819/).
57. Jaber OI, Kirby PA. Alveolar soft part sarcoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2015; 139(11): 1459–1462, doi: [10.5858/arpa.2014-0385-RS](https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0385-RS), indexed in Pubmed: [26516944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26516944/).
58. Hua X, Liu X, Ansari DO, et al. Synergistic cooperation of TFE3 and smad proteins in TGF-beta-induced transcription of the plasminogen activator inhibitor-1 gene. *Genes Dev.* 1998; 12(19): 3084–3095, doi: [10.1101/gad.12.19.3084](https://doi.org/10.1101/gad.12.19.3084), indexed in Pubmed: [9765209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9765209/).
59. Jones E, Inoki K. Microphthalmia-associated transcription factors activate mTORC1 through RagD GTPase gene expression. *Transl Cancer Res.* 2017; 6(Suppl 7): S1234–S1238, doi: [10.21037/tcr.2017.09.31](https://doi.org/10.21037/tcr.2017.09.31), indexed in Pubmed: [31187024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31187024/).
60. Slade L, Puliniikunnil T. The MITF/TFE family of transcription factors: master regulators of organelle signaling, metabolism, and stress adaptation. *Mol Cancer Res.* 2017; 15(12): 1637–1643, doi: [10.1158/1541-7786.MCR-17-0320](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-17-0320), indexed in Pubmed: [28851811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28851811/).
61. Rao Q, Shen Q, Xia Qy, et al. PSF/SFPQ is a very common gene fusion partner in TFE3 rearrangement-associated perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) and melanotic Xp11 translocation renal cancers:

- clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular characteristics suggesting classification as a distinct entity. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39(9): 1181–1196, doi: [10.1097/PAS.0000000000000502](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000502), indexed in Pubmed: [26274027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26274027/).
62. Argani P, Aulmann S, Illei PB, et al. A distinctive subset of PEComas harbors TFE3 gene fusions. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34(10): 1395–1406, doi: [10.1097/PAS.0b013e3181f17ac0](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181f17ac0), indexed in Pubmed: [20871214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20871214/).
  63. Alnajjar H, Brickman A, Buckingham L, et al. Metastatic malignant PEComa of the leg with identification of ATRX mutation by next-generation sequencing. *Virchows Arch.* 2018; 472(3): 499–503, doi: [10.1007/s00428-017-2208-x](https://doi.org/10.1007/s00428-017-2208-x), indexed in Pubmed: [28755029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28755029/).
  64. Koelsche C, Renner M, Johann P, et al. Differential nuclear ATRX expression in sarcomas. *Histopathology.* 2016; 68(5): 738–745, doi: [10.1111/his.12812](https://doi.org/10.1111/his.12812), indexed in Pubmed: [26291601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26291601/).
  65. Liao JY, Tsai JH, Jeng YM, et al. Leiomyosarcoma with alternative lengthening of telomeres is associated with aggressive histologic features, loss of ATRX expression, and poor clinical outcome. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39(2): 236–244, doi: [10.1097/PAS.0000000000000324](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000324), indexed in Pubmed: [25229770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25229770/).
  66. Rutkowski PL, Mullen JT. Management of the "Other" retroperitoneal sarcomas. *J Surg Oncol.* 2018; 117(1): 79–86, doi: [10.1002/jso.24893](https://doi.org/10.1002/jso.24893), indexed in Pubmed: [29127695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29127695/).
  67. Machado I, Cruz J, Lavernia J, et al. Malignant PEComa with metastatic disease at diagnosis and resistance to several chemotherapy regimens and targeted therapy (m-TOR inhibitor). *Int J Surg Pathol.* 2017; 25(6): 543–549, doi: [10.1177/1066896917701245](https://doi.org/10.1177/1066896917701245), indexed in Pubmed: [28459168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28459168/).
  68. Kirste S, Kayser G, Zipfel A, et al. Unresectable hepatic PEComa: a rare malignancy treated with stereotactic body radiation therapy (SBRT) followed by complete resection. *Radiat Oncol.* 2018; 13(1): 28, doi: [10.1186/s13014-018-0974-5](https://doi.org/10.1186/s13014-018-0974-5), indexed in Pubmed: [29463266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29463266/).
  69. Liu JL, Lin YM, Lin MC, et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus with aggressive behavior at presentation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2009; 2(3): 426–430, doi: [10.1016/s1658-3876\(09\)50013-1](https://doi.org/10.1016/s1658-3876(09)50013-1).
  70. Sanfilippo R, Jones RL, Blay J-Y, et al. Role of chemotherapy, VEGFR inhibitors and mTOR inhibitors in advanced Perivascular Epithelioid Cell Tumours (PEComas). *Clinical Cancer Research: clincanres.0288.2019.*
  71. Osei DA, Alvandi F, Brooks JS, et al. PEComa of the upper extremity: a unique case and description of an initial response to neoadjuvant chemotherapy. *Sarcoma.* 2007; 2007: 53056, doi: [10.1155/2007/53056](https://doi.org/10.1155/2007/53056), indexed in Pubmed: [18274609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18274609/).
  72. Scheppach W, Reissmann N, Sprinz T, et al. PEComa of the colon resistant to sirolimus but responsive to doxorubicin/ifosfamide. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(10): 1657–1660, doi: [10.3748/wjg.v19.i10.1657](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i10.1657), indexed in Pubmed: [23539498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23539498/).
  73. Rutkowski P, Przybyl J, Świtaj T. Genetics of rare mesenchymal tumors: implications for targeted treatment in DFSP, ASPS, CCS, GCTB and PEComa. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014; 53: 466–474, doi: [10.1016/j.biocel.2014.03.024](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.03.024), indexed in Pubmed: [24704529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24704529/).
  74. Benson C, Vitell-Rasmussen J, Maruzzo M, et al. A retrospective study of patients with malignant PEComa receiving treatment with sirolimus or temsirolimus: the Royal Marsden Hospital experience. *Anticancer Res.* 2014; 34(7): 3663–3668, indexed in Pubmed: [24982384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982384/).
  75. Raimondi A, Colombo F, Pintarelli G, et al. Prolonged activity and toxicity of sirolimus in a patient with metastatic renal perivascular epithelioid cell tumor: a case report and literature review. *Anticancer Drugs.* 2018; 29(6): 589–595, doi: [10.1097/CAD.0000000000000634](https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000634), indexed in Pubmed: [29668485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668485/).
  76. Gondran H, Thebaud E, Moreau A, et al. First pancreatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) treated by mTOR inhibitor. *Pancreatol.* 2019.
  77. Huřová S, Sycova-Mila Z, Macák D, et al. Diagnostic challenges and extraordinary treatment response in rare malignant PEComa tumor of the kidney. *Klin Onkol.* 2018; 31(6): 448–452, doi: [10.14735/amko2018448](https://doi.org/10.14735/amko2018448), indexed in Pubmed: [30545225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30545225/).
  78. Italiano A, Delcambre C, Hostein I, et al. Treatment with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with malignant PEComa. *Ann Oncol.* 2010; 21(5): 1135–1137, doi: [10.1093/annonc/mdq044](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq044), indexed in Pubmed: [20215136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20215136/).
  79. Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, et al. 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(5): 835–840, doi: [10.1200/JCO.2009.25.2981](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.2981), indexed in Pubmed: [20048174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20048174/).
  80. Gennatas C, Michalaki V, Kairi PV, et al. Successful treatment with the mTOR inhibitor everolimus in a patient with perivascular epithelioid cell tumor. *World J Surg Oncol.* 2012; 10: 181, doi: [10.1186/1477-7819-10-181](https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-181), indexed in Pubmed: [22943457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22943457/).
  81. Dickson MA, Schwartz GK, Antonescu CR, et al. Extrarenal perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) respond to mTOR inhibition: clinical and molecular correlates. *Int J Cancer.* 2013; 132(7): 1711–1717, doi: [10.1002/ijc.27800](https://doi.org/10.1002/ijc.27800), indexed in Pubmed: [22927055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22927055/).
  82. Bergamo F, Maruzzo M, Basso U, et al. Neoadjuvant sirolimus for a large hepatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa). *World J Surg Oncol.* 2014; 12: 46, doi: [10.1186/1477-7819-12-46](https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-46), indexed in Pubmed: [24575738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24575738/).
  83. Nakanishi S, Miyazato M, Yonemori K, et al. Perirenal malignant perivascular epithelioid cell tumor originating from right retroperitoneum: a case report. *Hinyokika Kyo.* 2014; 60(12): 627–630.
  84. Bunch K, Sunde J. Fertility sparing treatment of a malignant uterine perivascular epithelioid cell tumor: A case report. *Gynecol Oncol Case Rep.* 2014; 8: 14–16, doi: [10.1016/j.gynor.2014.01.001](https://doi.org/10.1016/j.gynor.2014.01.001), indexed in Pubmed: [24567888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24567888/).
  85. Ghosh I, Arun I, Sen S, et al. Metastatic perivascular epithelioid cell tumor responding to mammalian target of rapamycin inhibition. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2014; 35(1): 99–102, doi: [10.4103/0971-5851.133733](https://doi.org/10.4103/0971-5851.133733), indexed in Pubmed: [25006296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25006296/).
  86. Chen S-C, Yang C-W, Yen C-C, Tseng C-H, Chao T-C. Perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) refractory to mTOR inhibitors. *Journal of Cancer Research and Practice.* 2014; 1(2): 128–133.
  87. Weeber F, Koudijs MJ, Hoogstraat M, et al. Effective therapeutic intervention and comprehensive genetic analysis of mTOR signaling in PEComa: A Case Report. *Anticancer Res.* 2015; 35(6): 3399–3403.
  88. Sun Lu, Sun X, Li Y, et al. The role of (18)F-FDG PET/CT imaging in patient with malignant PEComa treated with mTOR inhibitor. *Oncotargets Ther.* 2015; 8: 1967–1970, doi: [10.2147/OTT.S85444](https://doi.org/10.2147/OTT.S85444), indexed in Pubmed: [26257526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26257526/).
  89. Gao F, Huang C, Zhang Y, et al. Combination targeted therapy of VEGFR inhibitor, sorafenib, with an mTOR inhibitor, sirolimus induced a remarkable response of rapid progressive Uterine PEComa. *Cancer Biol Ther.* 2016; 17(6): 595–598, doi: [10.1080/15384047.2016.1167290](https://doi.org/10.1080/15384047.2016.1167290), indexed in Pubmed: [27030639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27030639/).
  90. Liu TH, Liang CW, Lu LC. Perivascular epithelioid cell tumor of the gastrointestinal tract. *Journal of Cancer Research and Practice.* 2016; 3(1): 14–18, doi: [10.1016/j.jcrpr.2015.10.001](https://doi.org/10.1016/j.jcrpr.2015.10.001).
  91. Binyamin K, Mecz Y, Stein A, et al. An Aggressive Case of Malignant Renal Pecoma Non-Responsive to Motor Inhibition: A Case Report. *Journal of Clinical Case Reports.* 2016; 6(10), doi: [10.4172/2165-7920.1000880](https://doi.org/10.4172/2165-7920.1000880).
  92. Starbuck KD, Drake RD, Budd GT, et al. Treatment of advanced malignant uterine perivascular epithelioid cell tumor with mTOR inhibitors: single-institution experience and review of the literature. *Anticancer Res.* 2016; 36(11): 6161–6164, doi: [10.21873/anticancerres.11208](https://doi.org/10.21873/anticancerres.11208), indexed in Pubmed: [27793946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27793946/).
  93. Flechter E, Zohar Y, Guralnik L, et al. Long-lasting stable disease with mTOR inhibitor treatment in a patient with a perivascular epithelioid cell tumor: A case report and literature review. *Oncol Lett.* 2016; 12(6): 4739–4743, doi: [10.3892/ol.2016.5231](https://doi.org/10.3892/ol.2016.5231), indexed in Pubmed: [28105182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28105182/).
  94. Batereau C, Knösel T, Angele M, et al. Neoadjuvant or adjuvant sirolimus for malignant metastatic or locally advanced perivascular epithelioid cell tumors. *Anti-Cancer Drugs.* 2016; 27(3): 254–258, doi: [10.1097/cad.0000000000000324](https://doi.org/10.1097/cad.0000000000000324).
  95. Shaikh AJ. Malignant Perivascular Epithelioid Cell Tumor (PEComa), Presenting as a Large Intra-Abdominal Mass in a Young Woman: A Case Report and Review of Literature. *Journal of Cancer Prevention & Current Research.* 2016; 4(6), doi: [10.15406/jcpr.2016.04.00142](https://doi.org/10.15406/jcpr.2016.04.00142).
  96. Rao S, Pavithra P, Bhat S, et al. Cardiac perivascular epithelioid cell tumor. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2017 [Epub ahead of print]: 2150135116682452, doi: [10.1177/2150135116682452](https://doi.org/10.1177/2150135116682452), indexed in Pubmed: [28415905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28415905/).
  97. Varan A, Bayhan T, Kiratli H, et al. An orbital perivascular epithelioid cell tumor in a 7-year-old boy: case report and review of the literature. *J AAPOS.* 2017; 21(4): 325–328.e1, doi: [10.1016/j.jaapos.2017.05.022](https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2017.05.022), indexed in Pubmed: [28576480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28576480/).
  98. Tang SH, Liu YC, Hsiao HH, et al. Huge soft tissue PEComa with aggressive lung and bone metastases. *Journal of Cancer Research and Practice.* 2017; 4(3): 115–118, doi: [10.1016/j.jcrpr.2017.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jcrpr.2017.04.001).
  99. Kwon BSu, Suh DS, Lee NK, et al. Two cases of perivascular epithelioid cell tumor of the uterus: clinical, radiological and pathological diagnostic challenge. *Eur J Med Res.* 2017; 22(1): 7, doi: [10.1186/s40001-017-0248-y](https://doi.org/10.1186/s40001-017-0248-y), indexed in Pubmed: [28270196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28270196/).
  100. Saluja K, Thomas J, Zhang S, et al. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the oropharynx with strong TFE3 expression mimicking alveolar soft part sarcoma: a case report and review of the literature. *Hum Pathol.* 2018; 76: 149–155, doi: [10.1016/j.humpath.2017.11.016](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.11.016), indexed in Pubmed: [29208563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29208563/).