

ПЭКомы: опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток

О.П. Близнюков

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: ПЭКомы, классификация, морфология, гистогенез, клиническое течение

Представлен обзор литературы, посвященный классификации, морфологии, гистогенезу и клиническому течению ПЭКом. ПЭКомы — редкая группа мезенхимальных опухолей, которые построены из периваскулярных эпителиоидных клеток с двойной — мышечной и меланоцитарной — дифференцировкой. К группе ПЭКом относятся разные по локализации и клиническому течению опухоли почек, печени, легких, матки, мягких тканей конечностей и кожи. Подавляющая часть ПЭКом — доброкачественные опухоли. Диагноз ПЭКом возможен только после морфологического исследования биоптата опухоли с применением специальных методов исследования — иммуноморфологии и электронной микроскопии. Классификация ПЭКом носит топографический характер. Гистогенез ПЭКом и критерии злокачественности этих опухолей остаются неясными. Обсуждаются клинико-морфологические особенности ПЭКом разной локализации.

Определение

Согласно определению экспертов ВОЗ, ПЭКомы — это мезенхимальные опухоли, построенные из периваскулярных эпителиоидных клеток (Perivascular Epithelioid Cell, ПЕС), которые имеют особые ультраструктурные и иммуноморфологические признаки [9]. ПЭКома — собирательный термин, которым обозначают семейство опухолей, включающее в себя такие разные в клиническом отношении опухоли, как ангиомиолипому почек и печени, светлоклеточную («сахарную») опухоль легкого, лимфангиолейомиоматоз легких, светлоклеточные миомеланоцитарные опухоли матки, поджелудочной железы, мягких тканей конечностей и кожи и др. ПЭКомы — сравнительно новое семейство опухолей. Эксперты ВОЗ выделили ПЭКомы в самостоятельную нозологическую группу в «Гистологической классификации опухолей мягких тканей» только в 2002 г. [9]. ПЭКомы широко представлены в тканях человека: за исключением головного и спинного мозга и их оболочек нет ни одного органа, в котором не развивались бы ПЭКомы.

История открытия ПЭКом и их место в гистологической классификации опухолей

Эпителиоидные клетки в стенках сосудов — прообраз периваскулярных эпителиоидных клеток в современном понимании — были впервые описаны

австрийским патологом Karl Apitz в 1943 г. [2]. В артериолах ангиомиолипомы почки он обнаружил скопления эпителиоидных клеток со светлой цитоплазмой и овальными ядрами (рис. 1). Клетки не имели морфологического сходства с гладкомышечными клетками стенки сосуда и не были эндотелиальными клетками. Считая, что открыл новый класс мезенхимальных клеток, К. Apitz обозначил их как «атипичные миобласты» сосудов. Позднее стало понятно, что «атипичные миобласты» — опухолевые

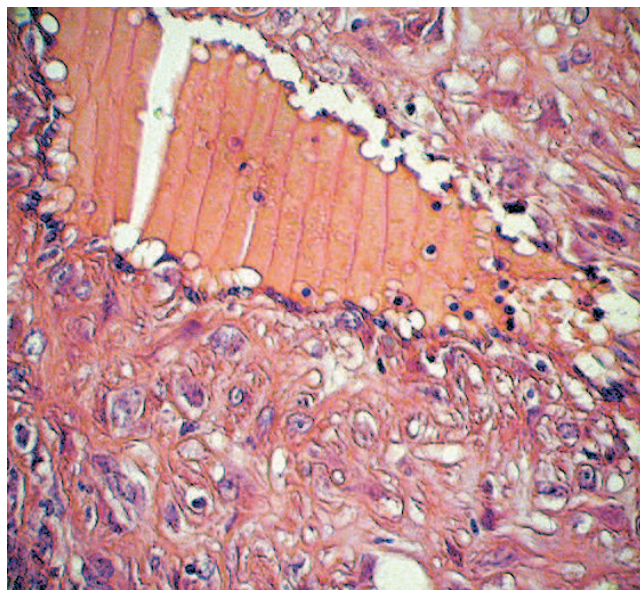


Рис. 1. Эпителиоидные клетки со светлой цитоплазмой в мышечной оболочке артериолы. Ангиомиолипома почки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×400

Адрес для корреспонденции

Близнюков О.П.

E-mail: Blisnukov@mail.ru

клетки, характерные для сосудов ангиомиолипом почек. Описание «атипичных миобластов» сосудов дало толчок для формирования современной концепции опухолей из периваскулярных эпителиоидных клеток.

Существование особого семейства опухолей из периваскулярных эпителиоидных клеток было предложено патологом из клиники университета г. Верона (Италия) Franco Bonetti [3]. Он первый обратил внимание на то, что такие разные, с точки зрения клиники, нозологические формы, как ангиомиолипома почки и светлоклеточная («сахарная») опухоль легкого, имеют несомненное морфологическое сходство. Они состоят из эпителиоидных клеток со светлой цитоплазмой и мономорфными круглыми ядрами с низкой митотической активностью. В цитоплазме клеток этих опухолей обнаружена экспрессия антигенов как мышечной (актины), так и меланоцитарной (HMB-45) дифференцировки. Клетки, сочетающие в себе свойства мышечных клеток и меланоцитов, получили название периваскулярных эпителиоидных клеток. По названию клеток было обозначено семейство опухолей — ПЭКомы. Из периваскулярных эпителиоидных клеток, по мнению F. Bonetti, построены все опухоли семейства ПЭКом, вне зависимости от их локализации и потенциала злокачественности. Впервые термин «ПЭКома» использовал G. Zamboni в 1996 г. для обозначения доброкачественной опухоли поджелудочной железы, построенной из эпителиоидных клеток со светлой цитоплазмой, в которых была обнаружена коэкспрессия маркеров мышечной и меланоцитарной дифференцировки [28]. С тех пор использование термина «ПЭКома» для этого семейства опухолей прочно вошло в практику патологов.

Концепция опухолей из периваскулярных эпителиоидных клеток впервые была опубликована в журнале American Journal of Surgical Pathology в 1994 г. [4] и вызвала много споров, которые не прекращаются и сегодня. Главное — сомнению подвергается существование самих периваскулярных эпителиоидных клеток. Дело в том, что, несмотря на имеющиеся в распоряжении морфологов многочисленные специальные методы исследования, периваскулярные эпителиоидные клетки так и не были обнаружены в неопухолевых (нормальных) тканях. По этой причине место ПЭКом в «Гистологической классификации опухолей мягких тканей» (Лион, 2002) не определено — они отнесены в группу опухолей с неясной дифференцировкой (tumors of uncertain differentiation) [9].

Подобно ПЭКомам, для многих мезенхимальных опухолей с эпителиоидной дифференцировкой не обнаружены клетки, которые являются их аналогами или гистогенетическими предшественниками в неопухолевых тканях. К числу таких опухолей относятся часто встречающиеся синовиальная сар-

кома, эпителиоидная и светлоклеточная саркомы, альвеолярная саркома мягких тканей. Тот факт, что гистологический аналог клеток опухоли в нормальных тканях не обнаружен, — не повод для отрицания существования семейства опухолей. Он лишь означает, что мы не понимаем гистогенеза опухолей этого семейства. Как следует называть клетку, которая является структурной единицей или родоначальницей опухолей этого семейства — периваскулярной эпителиоидной клеткой или как-то иначе, — вопрос для обсуждения.

Классификация

Сегодня не существует морфологической (гистогенетической) классификации ПЭКом, которая учитывала бы клеточный состав или потенциал злокачественности этих опухолей. Классификация ПЭКом носит топографический характер и основана исключительно на локализации узла опухоли (табл. 1). Нетрудно видеть, что термином «ПЭКома» обозначают опухоли, которые имеют разную локализацию и разный потенциал злокачественности.

Типичными ПЭКомами (PEComas, *not otherwise specified*) обозначают опухоли из эпителиоидных клеток со светлой цитоплазмой, локализирующиеся в стенках мочеполовых органов, железах, коже, мягких тканях и костях [9]. Типичные ПЭКомы — редкие опухоли; к 2009 г. в англоязычной литературе приведено морфологическое описание около 80 случаев типичных ПЭКом. ПЭКомы *почек, печени и легких* известны давно, встречаются значи-

Таблица 1. Классификация опухолей из периваскулярных эпителиоидных клеток (ПЭКом)

Почки

Ангиомиолипома, варианты:

классическая
эпителиоидная
кистозная
онкоцитарная
внутриклубочковая
микрогамартома

Лимфангиомиоматоз почечных чашек

Печень

*Эпителиоидная ангиомиолипома
Светлоклеточная миомеланоцитарная опухоль
круглой и серповидной связок печени*

Легкие

*Светлоклеточная («сахарная») опухоль
Лимфангиолейомиоматоз легких*

Матка, влагалище, мочевого пузыря, поджелудочная и предстательная железы, мягкие ткани и кожа конечностей, клетчатка большого сальника и малого таза, брыжейка тонкой кишки

*ПЭКома, типичный вариант строения, доброкачественная
ПЭКома, типичный вариант строения, злокачественная или с неопределенным потенциалом злокачественности*

тельно чаще и в гистологической классификации опухолей рассматриваются как самостоятельные нозологические формы, проще говоря, имеют «собственные имена».

К такому разделению ПЭКом имеются определенные исторические предпосылки. Ангиомиолипома почки описана J. Grawitz сто лет назад, в 1909 г. (цитата по [7]). Сегодня описано свыше тысячи ангиомиолипом почек. В широком смысле все то, что мы знаем о биологии ПЭКом, изучено на ангиомиолипоне почки, которая является универсальной моделью для опухолей этого семейства. То же самое можно сказать о часто встречающихся светлоклеточной («сахарной») опухоли легкого (описание сделано A. Liebow в 1963 г.), эпителиоидной ангиомиолипоне печени (описание сделано K. Ishak в 1976 г.) и лимфангиолейомиоматозе легких (описание сделано B. Dawson в 1968 г.).

Морфология

ПЭКомы построены из клеток двух типов – эпителиоидных и веретенообразных (рис. 2). Соотно-

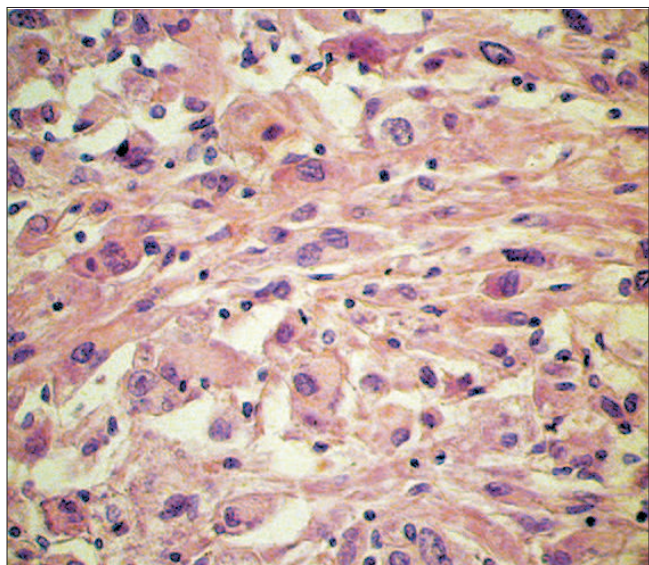


Рис. 2. Эпителиоидные и веретенообразные клетки ПЭКомы матки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

шение эпителиоидных и веретенообразных клеток в составе ПЭКом может быть разным. Существуют крайние варианты ПЭКом, построенные исключительно из эпителиоидных или веретенообразных клеток; чаще встречаются варианты, представленные их сочетанием.

Эпителиоидные клетки имеют полигональную форму, светлую или слабо эозинофильную цитоплазму, круглое ядро с деконденсированным хроматином и ядрышком (рис. 2). Они формируют солидные пласты или островки («zellballen»), разделенные прослойками фиброзной ткани или, реже – щеле-

видными капиллярами. В цитоплазме эпителиоидных клеток имеются расширенные цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума, лизосомы, пиноцитозные пузырьки и в большом количестве – гранулы гликогена. Эпителиоидные клетки ПЭКом имеют ультраструктурные признаки меланоцитарной дифференцировки: в цитоплазме этих клеток обнаружены премеланосомы (рис. 3).

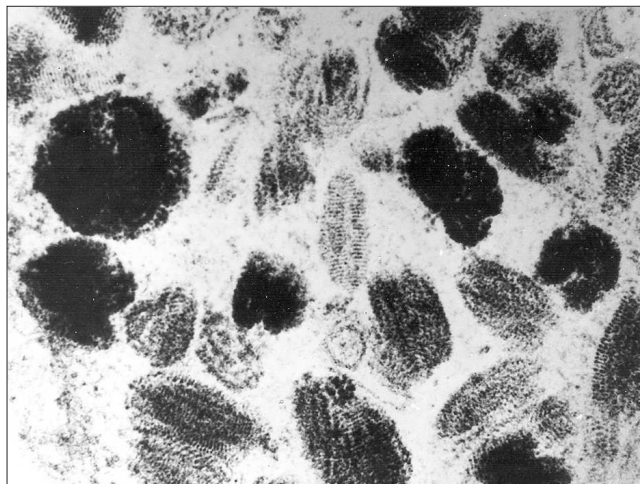


Рис. 3. Премеланосомы в клетках ПЭКомы матки. Увеличение $\times 16\,000$

Премеланосомы – это эллиптические органеллы, окруженные однослойной мембраной и содержащие короткие филаменты тирозиназы и гранулярный матрикс. Премеланосомы отражают ранние стадии дифференцировки меланосом (стадии I и II меланосом) и в отличие от зрелых меланосом не имеют гранул меланина.

Веретенообразные клетки ПЭКом имеют эозинофильную цитоплазму и овальные ядра с деконденсированным хроматином (рис. 2). Клетки формируют прямые пучки, разделенные тонкими прослойками фиброзной ткани, или муфтообразные скопления вокруг сосудов. Веретенообразные клетки ПЭКом имеют ультраструктурные признаки мышечной дифференцировки: в цитоплазме этих клеток обнаружены филаменты актина, плотные тельца и фрагменты базальной мембраны на поверхности клеток (рис. 4). Так же как в эпителиоидных клетках, в веретенообразных клетках ангиомиолипом почек обнаружены премеланосомы. В составе ПЭКом имеются немногочисленные клетки промежуточного типа, ультраструктура которых не позволяет уверенно отнести их ни к эпителиоидным, ни к веретенообразным клеткам.

Иммуноморфология

Данные иммуноморфологических исследований согласуются с данными ультраструктурного анализа, которые говорят о том, что как эпителиоидные клет-

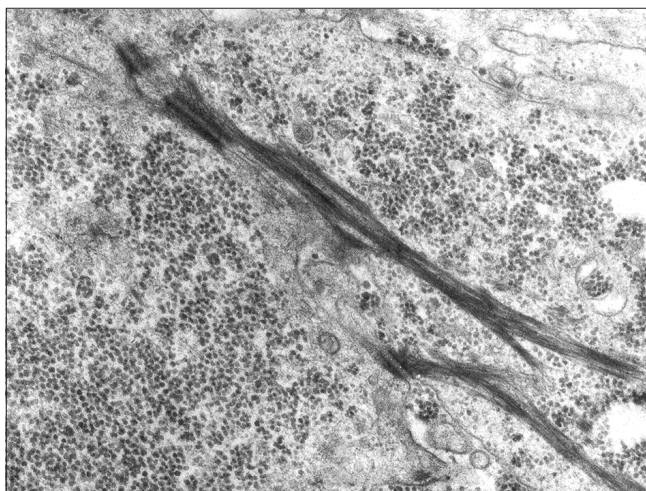


Рис. 4. Пучки микрофиламентов актина и плотные тельца в клетках ПЭКомы матки. Увеличение $\times 10\,000$

ки, так и веретенообразные клетки опухолей семейства РСом имеют признаки двойной — мышечной и меланоцитарной — дифференцировки.

Мышечная дифференцировка клеток ПЭКом была обнаружена с помощью моноклональных антител к микрофиламентам, участвующим в сокращении клеток, — α , γ -актинам (ННФ-35), α -актину гладких миоцитов (1А4) и белкам надмолекулярных комплексов — десмину (D33) и калпонию (CALP). Меланоцитарная дифференцировка клеток ПЭКом была продемонстрирована с помощью моноклональных антител к антигенам меланосом — gp100 (НМВ-45 и НМВ-50), А103 (Melan-A), антигенам плазматической мембраны клеток меланом NK1/C3 (CD63), белкам эндоплазматического ретикулума (тирозидаза, ME491) и транскрипционному фактору (MiTF), при этом происходит окрашивание цитоплазмы клеток опухоли (рис. 5).

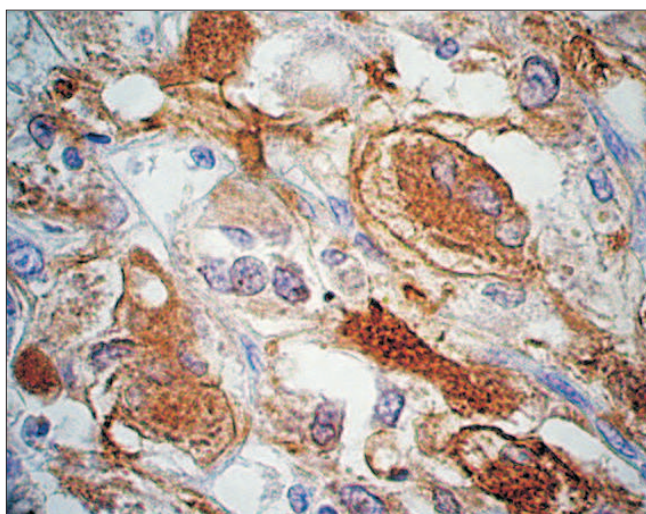


Рис. 5. Экспрессия НМВ-45 (gp100) в эпителиоидных клетках ПЭКомы матки. Пероксидаза. Увеличение $\times 400$

Невозможно описать словами все многообразие вариантов экспрессии антигенов мышечной и меланоцитарной дифференцировки в клетках ПЭКом, полученных разными исследователями. Результаты экспрессии мышечных и меланоцитарных маркеров в клетках ПЭКом матки отражены в табл. 2 [27].

Таблица 2. Экспрессия антигенов мышечной и меланоцитарной дифференцировки в клетках ПЭКом матки [27]

Антиген	Количество окрашенных клеток ПЭКом	
	Эпителиоидные клетки (%)	Веретенообразные клетки (%)
НМВ-45	100	100
Melan-A	100	50
α -актин	50	100
десмин	0	75

Непродолжительное время меланоцитарную дифференцировку клеток ПЭКом подвергали сомнению. Считали, что в клетках РСом имеется перекрестное (ложнопозитивное) связывание моноклональных антител НМВ-45 и Melan-A с некими не-меланосомными антигенами. Однако обнаружение с помощью методов молекулярной генетики транскриптов мРНК белков gp100 (антиген для НМВ-45), А103 (антиген для Melan-A) и MiTF-A в клетках ангиомиолипому почки окончательно доказало истинный характер меланоцитарной дифференцировки клеток ПЭКом [14].

В заключение раздела, посвященного иммуноморфологии ПЭКом, следует отметить банальный, но важный факт: клетки этих опухолей имеют мезенхимальное происхождение — и в веретенообразных, и в эпителиоидных клетках ПЭКом обнаружена экспрессия виментина. В отличие от эпителиальных опухолей и меланом в клетках ПЭКом не обнаружена экспрессия цитокератинов и белка S100.

Гистогенез

В настоящее время нет единого мнения о гистогенезе ПЭКом — окончательно установлено только то, что это опухоли мезенхимального происхождения. Главной трудностью в определении гистогенеза ПЭКом является то, что не обнаружены клетки, которые являются аналогами периваскулярных эпителиоидных клеток и, соответственно, предшественниками ПЭКом в неопухолевых тканях. Кроме того, ситуацию запутывает двойная дифференцировка клеток ПЭКом — мышечная и меланоцитарная.

Меланоцитарная дифференцировка клеток ПЭКом носит незавершенный характер: формирования зрелых меланосом в клетках ПЭКом не происхо-

дит — их дифференцировка останавливается на стадии премеланосом. По этой причине в цитоплазме клеток ПЭКом не происходит продукции и накопления меланина — пигмента зрелых меланоцитов.

Существует еще несколько «смешанных» опухолей, в которых меланоцитарная дифференцировка является одним из двух направлений развития опухолевых клеток. К их числу относятся меланотическая прогиома (меланотическая нейроэктодермальная опухоль младенцев), меланотическая шваннома, светлоклеточная саркома, меланотическая медуллобластома и пигментная нейробластома. Примечательно, что все эти опухоли имеют нейроэктодермальное происхождение. Подобно им, возможным источником развития ПЭКом считают недифференцированные клетки нервного гребешка.

Нейроэпителий нервного гребешка полипотентен, способен к дивергентной дифференцировке и имеет, таким образом, свойства эмбриональных стволовых клеток. В онтогенезе клетки нервного гребешка дают начало нейробластам из которых дифференцируются глия и нейроны вегетативной нервной системы, симпатобластам мозгового слоя надпочечников, меланобластам кожи, шванновским клеткам периферических нервов, нейроэпителию паутинной оболочки мозга и «краниальной эктомезенхиме», из которой частично формируются мягкие ткани и скелет головы. Возможно, что опухолевая трансформация полипотентных клеток нервного гребешка приводит к формированию ПЭКом, клетки которых имеют смешанную — мышечную и меланоцитарную — дифференцировку.

Другим кандидатом на роль клетки — предшественника ПЭКом являются гладкомышечные клетки сосудов. Гипотеза о мышечном происхождении клеток ПЭКом представляет собой не что иное, как ренессанс воззрений К. Aritz на гистогенез этих опухолей [2].

В 1911 г. J. Grawitz первым обнаружил высокую частоту возникновения ангиомиолипом почек у больных туберозным склерозом (цитата по [7]). Обширные эпидемиологические исследования последующих лет доказали, что примерно половина ангиомиолипом почек и ПЭКом других органов возникает в организме человека спорадически, вторая половина — у больных туберозным склерозом [12].

Туберозный склероз — редко встречающееся врожденное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, первые симптомы которого проявляются в возрасте до 3 лет. Туберозный склероз представляет собой сложный клинический комплекс, который включает в себя синхронное поражение нервной системы, кожи и развитие у больных опухолей, таких как ангиомиолипома почек, внепочечные ПЭКомы, гигантоклеточная астроцитома, рабдомиома сердца, лимфангиолейомиоматоз и почечноклеточный рак.

Туберозный склероз возникает в результате мутации в одном из двух генов — Tsc1 (9q34) или Tsc2 (16p13.3). Мутации в этих генах обнаружены во всех наследственных ПЭКомах и в части спорадических ПЭКом. Продукты этих генов — белки гамартин (Tsc1) и туберин (Tsc2) — участвуют в регуляции дифференцировки и пролиферации гладкомышечных клеток в сосудах в онтогенезе, а также при перестройке сосудов в постнатальном периоде. Было показано, что мутации в генах Tsc1 и Tsc2 приводят к искажению нормальной дифференцировки гладкомышечных клеток в стенках сосудов и возникновению из них опухолей семейства ПЭКом [15]. Таким образом, находит подтверждение гипотеза о происхождении ПЭКом из мышечных клеток стенки сосуда. Слабость «мышечной» концепции состоит в том, что она не объясняет, каким образом в клетках ПЭКом появляется меланоцитарная дифференцировка.

Критерии диагностики

Опухоли семейства ПЭКом не имеют специфических клинических признаков. Морфологическое исследование ткани опухоли, полученной с помощью игольной или инцизионной биопсии, является обязательным этапом клинического обследования больного.

Критерии морфологической диагностики ПЭКом сформулированы, согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, на основе данных светооптического, иммуноморфологического и ультраструктурного исследования этих опухолей [9]. 1) ПЭКомы построены из эпителиоидных и веретенообразных клеток со светлой или эозинофильной цитоплазмой и мономорфными круглыми ядрами с низкой митотической активностью. 2) Клетки ПЭКом имеют мезенхимальное происхождение; в них должна быть обнаружена экспрессия виментина. 3) В клетках ПЭКом с помощью иммуноморфологического анализа должна быть обнаружена экспрессия антигенов меланоцитарной дифференцировки, по крайней мере, с помощью антитела НМВ-45. В клетках ПЭКом также должна быть обнаружена экспрессия антигенов мышечной дифференцировки (актинов), по крайней мере, с помощью антитела ННФ-35. 4) Премеланосомы и пучки филаментов актина могут быть обнаружены в клетках ПЭКом при исследовании в электронном микроскопе, что эквивалентно данным иммуноморфологического анализа.

Потенциал злокачественности

Определение критериев злокачественности ПЭКом остается трудной задачей. Дело в том, что типичные ПЭКомы сравнительно редкие опухоли. По этой причине в одной работе трудно провести клинико-морфологический анализ сколько-нибудь большого числа наблюдений

ПЭКом одной локализации и сформулировать критерии злокачественности. В англоязычной литературе опубликовано только одно крупное исследование клинко-морфологических свойств ПЭКом [10]. Прочие сообщения ограничиваются описанием либо казуистических случаев ПЭКом, либо небольшим числом наблюдений. Работа А. Folpe [10], которая является наиболее цитируемой сегодня, включает клинко-морфологический анализ 26 собственных случаев ПЭКом матки, влагалища, мягких тканей и кожи конечностей, клетчатки большого сальника, малого таза и брыжейки тонкой кишки. В число наблюдений не вошли случаи ангиомиолипом почек, светлоклеточной («сахарной») опухоли легких и лимфангиолейомиоматоза легких — им посвящены отдельные исследования.

Было выделено несколько макроскопических и гистологических признаков, которые, по мнению морфологов, могли бы быть критериями злокачественности ПЭКом. К числу этих признаков относятся:

- размер узла опухоли (более 5 см);
- полиморфизм ядер, наличие клеток с сегментированными («уродливыми») ядрами и многоядерных клеток;
- количество митозов в ядрах клеток (более 2 в 10 полях зрения, $\times 400$);
- атипичные фигуры митозов в ядрах клеток;
- очаги коагуляционного некроза в ткани опухоли;
- инвазия кровеносных и лимфатических сосудов клетками опухоли;
- инфильтративный характер роста опухоли;
- мультицентрический тип роста опухоли;
- локализация узла опухоли в стенке матки или в клетчатке малого таза.

Клинко-морфологический анализ показал, что только часть из этих признаков имеет статистически значимую связь с клиническими исходами ПЭКом [10]. Использование именно «жестких» (значимых) признаков позволило А. Folpe разделить ПЭКом, согласно их потенциалу злокачественности, на три неравные группы — доброкачественные (76%), злокачественные (21%) и с промежуточным (неопределенным) потенциалом злокачественности (3%) (табл. 3). Критерии злокачественности ПЭКом, предложенные А. Folpe, являются лучшими на сегодняшний день и приняты большей частью патологов [9]. Кроме того, считают, что они являются универсальными для ПЭКом мочеполовых органов, желез, мягких тканей и кожи.

Злокачественные ПЭКомы имеют неблагоприятное клиническое течение — быстрый инфильтративный рост, сопровождающийся синдромами сдавления органов, и отдаленные метастазы, определяющие смерть больных. В этом отношении они сходны с низкодифференцированными саркомами.

Таблица 3. Морфологические критерии потенциала злокачественности ом [10]

	Доброкачественные ПЭКомы	Злокачественные ПЭКомы
Размер узла опухоли	Менее 5 см	Более 5 см
Митозы, 50 полей зрения, $\times 400$	Менее 1	Более 2
Полиморфизм ядер, многоядерные клетки	Не обнаружен	Обнаружен
Некроз	Не обнаружен	Обнаружен
Инвазия опухолью сосудов	Не обнаружена	Обнаружена

Несмотря на кажущуюся ясность морфологических критериев злокачественности ПЭКом, предсказать клиническое течение и исход конкретной опухоли сложно. В некоторых случаях рецидивы и метастазы злокачественных ПЭКом появляются спустя 5–7 лет после иссечения первичного узла опухоли [10].

Клинко-морфологические особенности ПЭКом разной локализации

Почки

Ангиомиолипома — самая частая опухоль семейства ПЭКсом, составляющая, по разным оценкам, 0,7–2% всех опухолей почек. Первое описание ангиомиолипомы почки сделано J. Grawitz в 1909 г. (цитата по [7]). В настоящее время проведен клинко-морфологический анализ более тысячи случаев этой опухоли [17]. Больны мужчины и женщины в возрасте от 6 до 89 лет (средний возраст 41 год); преобладают женщины (75% наблюдений). У трети больных обнаружен туберозный склероз. Ангиомиолипома представлена одним или несколькими узлами в паренхиме почки, размерами от 0,2 до 15 см; в трети случаев опухоль врастает в паранефральную клетчатку. Выделены несколько гистологических вариантов строения ангиомиолипомы почки: 1) типичный, 2) эпителиоидный, 3) кистозный, 4) микрогамартома, 5) внутриклубочковая ангиомиолипома. Ангиомиолипома почки построена из веретенообразных и — в меньшей степени — эпителиоидных клеток с мономорфными ядрами с низкой митотической активностью. В клетках опухоли обнаружена коэкспрессия мышечных и меланоцитарных маркеров. С точки зрения клиники особого внимания заслуживает эпителиоидная ангиомиолипома почки, которая в отличие от прочих морфологических вариантов является злокачественной опухолью с инфильтративным ростом и метастазами в 35–50% случаев [6].

Легкие

ПЭКомы легкого представлены двумя самостоятельными нозологическими формами — светлоклеточной («сахарной») опухолью и лимфангиолейомиоматозом.

Первое описание светлоклеточной («сахарной») опухоли легких приведено А. Liebow в 1963 г. [16]. Это доброкачественная опухоль паренхимы легкого, встречающаяся с одинаковой частотой у мужчин и женщин в возрасте от 8 до 73 лет [18]. Туберозный склероз обнаружен менее чем у 2% больных. Светлоклеточная опухоль легкого представлена узлом солидного строения диаметром от 0,5 до 6,5 см, который четко ограничен от окружающей паренхимы. Опухоль построена из эпителиоидных клеток со светлой цитоплазмой и мономорфными круглыми ядрами.

Лимфангиолейомиоматоз — разрастание в легких множественных мелких (диаметр 0,2–2 см) опухолевых узлов, которые построены из веретенообразных клеток с двойной — мышечной и меланоцитарной — дифференцировкой [25]. Больны женщины репродуктивного возраста (средний возраст 42 года). Туберозный склероз обнаружен у 26–39% больных. Лимфангиолейомиоматоз — медленно прогрессирующее заболевание легких, приводящее к смерти больных в течение нескольких лет. Дифференциальный диагноз проводят с метастазами лейомиосаркомы в легкие.

Печень

Известны две самостоятельные нозологические формы ПЭКом печени — эпителиоидная ангиомиолипома печени и так называемая светлоклеточная миомеланоцитарная опухоль серповидной и круглой связок печени.

Эпителиоидная ангиомиолипома печени впервые описана К. Ishak в 1976 г. [13]. К 2009 г. приведено описание 82 эпителиоидных ангиомиолип и 5 типичных ПЭКом печени, наиболее крупная работа W. Tsui включает в себя 30 наблюдений этой опухоли [26]. Эпителиоидная ангиомиолипома — доброкачественная опухоль печени, поражающая мужчин и женщин в возрасте от 29 до 73 лет; преобладают женщины (68% наблюдений). Туберозный склероз обнаружен у 10% больных. Ангиомиолипома печени представлена узлом солидного строения диаметром от 3 до 18 см, с ограниченным инфильтративным характером роста и преимущественным поражением правой доли печени (60% случаев). Опухоль построена из эпителиоидных и плеоморфных эпителиоидных клеток. Дифференциальный диагноз проводят с гепатоцеллюлярным раком и ангиосаркомой печени.

Светлоклеточная миомеланоцитарная опухоль серповидной и круглой связок печени — редкая

доброкачественная ПЭКома. Наиболее крупное исследование включает 7 наблюдений опухоли [8]. Больны дети и взрослые в возрасте от 3 до 21 года (средний возраст больных 11 лет), преобладают женщины (85% наблюдений). Светлоклеточная миомеланоцитарная опухоль серповидной и круглой связок печени представлена узлом солидного строения, диаметром от 5 до 20 см. Опухоль локализована на связках печени, врастает в диафрагму и большой сальник. У одного из семи больных обнаружены метастазы опухоли в легкие. Все опухоли имели смешанное (эпителиоидное и веретенноклеточное) строение. Дифференциальный диагноз проводят со светлоклеточной саркомой сухожильных влагалищ и апоневрозов, лейомиосаркомой и эпителиоидной ангиомиолипомой печени.

Приведено описание одного случая доброкачественной ПЭКомы внепеченочных желчных протоков [22].

Матка

Первое описание ПЭКомы матки сделано Реа в 1996 г. [21]. Результаты клинко-морфологического анализа ПЭКом матки представлены в работах R. Vang [27], E. Silva [23] и A. Folpe [10]. Больны женщины в возрасте от 19 до 75 лет (средний возраст 49 лет). У 15% больных с ПЭКомами матки обнаружен туберозный склероз. Локализация узла опухоли — миометрий тела матки; шейка матки поражена в 10% случаев. ПЭКома представлена узлом солидного строения, размерами от 1 до 30 см. Характер ограниченного инфильтративного роста ПЭКомы в миометрии напоминает высокодифференцированную эндометриальную стромальную саркому. Около 80% ПЭКом матки — доброкачественные опухоли. Для злокачественных ПЭКом матки типичны рецидивы в малом тазу и метастазы в легкие в сроке наблюдения от 3 мес до 5 лет [10]. Все ПЭКомы матки имели смешанное (эпителиоидное и веретенноклеточное) строение. Дифференциальный диагноз ПЭКомы матки проводят с эпителиоидной лейомиомой, эпителиоидной лейомиосаркомой и эндометриальной стромальной саркомой. Дифференциальный диагноз ПЭКомы и эпителиоидной лейомиосаркомы матки труден, в ряде случаев — невозможен [23]. Подобно ПЭКоме, эпителиоидная лейомиосаркома построена из клеток со светлой и эозинофильной цитоплазмой и круглыми ядрами с низкой митотической активностью. В части клеток эпителиоидной лейомиосаркомы возможна aberrantная экспрессия маркера меланоцитарной дифференцировки НМВ-45. Гистологическая взаимосвязь ПЭКом и эпителиоидных лейомиосарком матки не ясна. Некоторые исследователи считают, что это одна и та же опухоль — эпителиоидная лейомиосаркома [23].

К. Gyure приведено описание 2 случаев лимфангиолейомиоматоза матки [11]. Больные — женщины репродуктивного возраста с туберозным склерозом; помимо матки поражены легкие и лимфатические узлы малого таза.

Прочие ПЭКомы репродуктивных органов у женщин

Приведено описание случаев доброкачественных ПЭКом влагалища [10], вульвы [24] и яичника [1].

Поджелудочная железа

Приведено описание 2 доброкачественных эпителиоидных ПЭКом поджелудочной железы [28].

Мочевой пузырь и предстательная железа

Приведено описание 2 доброкачественных ПЭКом мочевого пузыря у мужчин [19] и одной злокачественной ПЭКом предстательной железы [20].

Мягкие ткани конечностей и кожа

В работе А. Folpe приведено описание 8 случаев доброкачественных ПЭКом мягких тканей конечностей и шеи и 7 случаев доброкачественных ПЭКом кожи [10]. Опухоли с одинаковой частотой встречались у мужчин и женщин в возрасте от 42 до 80 лет, среди которых не обнаружены больные туберозным склерозом. Опухоли представлены узлами солидного строения диаметром от 0,2 до 6 см. Все ПЭКомы мягких тканей и кожи имели смешанное (эпителиоидное и веретенноклеточное) строение. Дифференциальный диагноз проводили с меланомой кожи, светлоклеточной саркомой сухожильных влагалищ и апоневрозов, рабдоидной опухолью и лейомиосаркомой.

Брыжейка тонкой кишки, клетчатка большого сальника и малого таза (abdominopelvic sarcoma)

Приведено описание около 20 случаев ПЭКом в клетчатке большого сальника, малого таза и забрюшинного пространства [5]. Больны женщины в возрасте от 15 до 42 лет (средний возраст 32 года). Туберозный склероз обнаружен у 25% больных. Доброкачественные и злокачественные ПЭКомы этой локализации встречались с равной частотой. Все ПЭКомы имели смешанное (эпителиоидное и веретенноклеточное) строение. Дифференциальный диагноз проводили со стромальной (гастроинтестинальной опухолью), лейомиосаркомой и липосаркомой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson A.E., Yang X., Young R.H. Epithelioid angiomylipoma of the ovary. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2002, v. 21, p. 69-73.
2. Apitz K. Die Geschwulste und Gewebsmissbildungen der Nierenerinde. II Mitteilung. Die mesenchymalen Neubildungen. *Virchows Arch.* 1943, v. 311, p. 306-327.
3. Bonetti F., Pea M., Martingnoni G., Zamboni G. HTC and Sugar [Letter]. *Am. J. Surg. Pathol.* 1992, v. 16, p. 307-308.
4. Bonetti F., Pea M., Martingnoni G. et al. Clear cell («sugar») tumor of the lung is a lesion strictly related to angiomylipoma — the concept of a family of the lesions characterized by the presence of the perivascular epithelioid cells (PEC). *Pathology.* 1994, v. 26, p. 23-236.
5. Bonetti F., Martingnoni G., Colato C. Abdominopelvic sarcoma of epithelioid cells. *Mod. Pathol.* 2001, v. 14, p. 563-568.
6. Eble J.N., Amin M.B., Young R.H. Epithelioid angiomylipoma of the kidney. *Am. J. Surg. Pathol.* 1997, v. 21, p. 1123-1130.
7. Eble J.N. Angiomylipoma of kidney. *Semin. Diagn. Pathol.* 1998, v. 15, p. 21-40.
8. Folpe A.L., Goodman Z.D., Ishak K.G. et al. Clear cell myomelanocytic tumor of the falciiform ligament/ligament teres. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000, v. 24, p. 1239-1246.
9. Folpe A.L. Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComas). In: Fletcher C.D., Unni K.K., Mertens F., eds. *WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics. Tumours of Soft Tissue and Bone.* Lyon: IARC Press. 2002, p. 221-222.
10. Folpe A., Mentzel T., Lehr H.-A. et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005, v. 29, p. 1558-1575.
11. Gyere K.A., Hart W.R., Kennedy A.W. Lymphangiomyomatosis of the uterus associated with tuberous sclerosis and malignant neoplasia of the female genital tract: a report of two cases. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1995, v. 14, p. 344-351.
12. Henske E.P., Scheithauer B.W., Short M.P. Allelic loss is frequent in tuberous sclerosis kidney lesions but rare in brain lesions. *Am. J. Hum. Genet.* 1996, v. 59, p. 400-406.
13. Ishak K.G. Mesenchymal tumors of the liver. In: Okuda K., Peter R.L., eds. *Hepatocellular Carcinoma.* NY: John-Wiley. 1976, p. 268-275.
14. Jungbluth A.A., Iversen K., Coplan K. et al. Expression of melanocyte-associated markers gp100 and Melan-A/MART-1 in angiomylipomas. *Virchows Arch.* 1999, v. 434, p. 429-435.
15. Karbowniczek M., Yu J., Henske E.P. Renal angiomylipomas from patients with sporadic lymphangiomyomatosis contain both neoplastic and non-neoplastic vascular structures. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003, v. 162, p. 491-500.
16. Liebow A.A., Castelman B. Benign clear cell («sugar») tumors of the lung. *Am. J. Surg. Pathol.* 1963, v. 43, p. 13a-14a.
17. Martingnoni G., Amin M.B. Angiomylipoma. In: Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. eds. *WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics. Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs.* Lyon: IARC Press. 2004, p. 221-222.
18. Nicholson A.G. Clear cell tumor of the lung. In: Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermink H.K., Harris C. eds. *WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* Lyon: IARC Press. 2004, p. 118.
19. Pan C.C., Yu I.T., Yang A.Y. et al. Clear cell myomelanocytic tumor of the urinary bladder. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003, v. 27, p. 689-692.
20. Pan C.C., Yang A.H., Chiang H. Malignant perivascular epithelioid cell tumor involving the prostate. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003, v. 127, p. 96-98.
21. Pea M., Martingnoni G., Zamboni G., et al. Perivascular epithelioid cell [Letter]. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996, v. 20, p. 1149-1153.
22. Sadeghi S., Krigman H., Maluf H. et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the common bile duct. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004, v. 28, p. 1107-1110.
23. Silva E.G., Deavers M.T., Bodurka D.C. et al. Uterine epithelioid leiomyosarcomas with clear cells: reactivity with HMB-45 and concept of the PEComa. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004, v. 28, p. 244-249.

24. Tazelaar H.D., Batts K.P., Srigley J.R. Primary extrapulmonary sugar tumor (PEComa) of the vulva. *Mod. Pathol.* 2001, v. 14, p. 615-622.
25. Tazelaar H., Henske E.P., Manabe T., Travis W.D. Lymphangiomyomatosis. In: Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermlink H.K., Harris C. eds. *WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics. Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* Lyon: IARC Press. 2004, p. 107-108.
26. Tsui W.M., Colombari R., Portmann B.C. et al. Hepatic angiomyolipoma: a clinicopathologic study of 30 cases and delineation of unusual morphologic variants. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999, v. 23, p. 34-48.
27. Vang R., Kempson R.L. Perivascular epithelioid cell tumor («PEComa») of the uterus. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002, v. 26, p. 1-13.
28. Zamboni G., Pea M., Martignoni G. et al. Clear cell («sugar») tumor of the pancreas. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996, v. 16, p. 307-308.

Статья поступила 26.04.2010 г., принята к печати 15.06.2010 г.
Рекомендована к публикации Я.В. Вишневской

PECOMAS: NEOPLASMS WITH PERIVASCULAR EPITHELIOID CELL DIFFERENTIATION

Bliznyukov O.P.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Key words: PEComa, classification, histopathology, histogenesis, clinical features

PEComas, occasionally associated with tuberous sclerosis complex, are defined by the presence of perivascular epithelioid cells that coexpress muscle and melanocytic markers. The family of tumors includes angiomyolipoma, clear cell sugar tumor of the lung, lymphangiomyomatosis and very rare tumors in the other locations, which natural history and prognostic features undefined. The majority of PEComas are benign. Clear criteria for malignancy in PEComas have not be elaborated, owing to their rarity. Histogenesis of PEComas is unknown.