

УДК 616.018. 616-006.34

ПЕКОМЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

И.В. Нечушкина¹, А.И. Карселадзе²

¹ НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, г. Москва

² НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: пекомы, дети, взрослые, диагностика, лечение, прогноз

С 2002 г. в международной классификации опухолей мягких тканей и костей выделено семейство мезенхимальных опухолей, обозначенных общим термином «пекомы» (PEComas). Обзор литературных данных подтверждает трудности своевременной диагностики и отсутствие существенного прогресса в лечении больных. Несмотря на достижения в области изучения пеком, гистологическая природа этих неоплазий до сих пор остается неясной. Требуется дальнейшее изучение прогностических факторов для проведения адекватного лечения. Больные, получившие лечение по поводу пеком различных локализаций, требуют тщательного динамического наблюдения независимо от потенциала опухоли, так как возможно развитие поздних рецидивов и метастазов. В статье представлены данные о лечении девочки 11 лет с пекомой влагалища и последующем наблюдении в течение 10 лет без признаков прогрессирования заболевания.

Пекомы — опухоли мезенхимальной природы, состоящие из периваскулярных эпителиоидных клеток, которые экспрессируют как меланоцитарные (HMB-45, Melan-A, MiTF), так и мышечные маркеры (SMA, десмин, миозин), а также виметин, рецепторы к эстрогену и др. По уровню экспрессии маркеров пекомы отличаются друг от друга. Пекомы с преобладанием веретенообразных клеток показывают высокую экспрессию мышечных маркеров и ограниченную экспрессию меланоцитарных маркеров. В обычных эпителиоидных клетках экспрессия маркеров носит противоположный характер [1].

В течение 1991 г. в печати появилось несколько работ, описывающих клетки в опухолях легких, почек, печени со светлой эозинофильной цитоплазмой. При гетерогенности этих опухолей отмечалась общая закономерность — наличие в клетках опухоли меланоцитарных и мышечных маркеров [2–5]. В настоящее время описаны пекомы у детей без маркеров мышечной дифференцировки [6]. Впервые, по данным Martignoni и соавт., об особых светлоклеточных опухолевых клетках отмечено в работе Aritz в 1943 г. [7]. В работе Bonetti и соавт. была подчеркнута важная деталь — рост опухолевых клеток вокруг тонкостенных ветвящихся

сосудов [8]. Появился термин «периваскулярная эпителиоидная клетка» (perivascular epithelioid cell), в сокращенном виде PEC. Дальнейшие клинические исследования показали, что, кроме классической локализации, легкие, почки и печень, опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток могут быть в поджелудочной железе. Это позволило Zamboni и соавт. сформулировать положение о семействе мезенхимальных опухолей, состоящих из периваскулярных эпителиоидных клеток, и обозначить данную группу опухолей общим термином «пекомы» (PEComas) [9]. В 2002 г. данные опухоли включены в международную классификацию опухолей мягких тканей и костей [10].

В литературе при описании классических локализаций периваскулярных эпителиоидных опухолей чаще используют термины AML, LAM и светлоклеточная «сахарная» болезнь легкого CCST, так как они более широко известны клиницистам и патологоанатомам [7]. Термины PEComa или PEComa-NOS (not otherwise specified) часть исследователей использует только при описании опухолей, локализованных вне почки, легких, печени, так как эти опухоли имеют особенности: значительное преобладание пациентов женского пола и наличие эпителиоидных веретенообразных клеток [11]. В эту же группу входят и пекомы связочного аппарата ССММТ (светлоклеточные миомеланоцитарные опухоли серповидной связки / круглой связки). В настоящее время, по данным международной

Адрес для корреспонденции

Иннеса Викторовна Нечушкина
E-mail: ivnechushkina@mail.ru

классификации, эти опухоли образуют большое семейство образований мезенхимальной природы, состоящие из периваскулярных эпителиоидных клеток, которые экспрессируют как меланоцитарные, так и мышечные маркеры, под общим названием PEComas. Такой подход дает возможность изучения многочисленных случаев пеком различных локализаций и особенностей их клинического течения.

Ранние исследования показывали, что источником развития пеком могут быть стенки сосудов [8] или специфические мышечные клетки [12]. Современные достижения эмбриологии показали, что источником опухолевых клеток могут являться стволовые клетки нервного гребешка, способные дифференцироваться в процессе развития в мышечные и меланоцитарные клетки [14]. Исследования в этой области продолжаются.

PEComa-NOS обычно имеют неоднородную плотность, хорошо ограничены, но не имеют четко выраженной капсулы. На разрезе опухоли от светло-коричневого до серо-красного цвета с фокусами кровоизлияний и некроза [14]. Периваскулярное расположение опухоли, а также интимная связь со стенками сосудов помогают в диагностике заболевания. Thway и Fisher считают, что клетки пеком не только окружают сосуды, но и участвуют в формировании стенок сосудов, часто инфильтрируя мягкие мышцы мелких и средних сосудов [15]. При морфологическом исследовании возможно обнаружение опухолевых клеток вокруг мелких сосудов вдали от первичной опухоли, а также распространение опухолевых клеток на окружающие органы [16, 17].

У больных с ангиомиолипомами почек часто устанавливается диагноз туберозного склероза (TSC) — генетического заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванным мутациями генов *TSC1* и *TSC2*, локализованных на хромосомах 9q34 и 16p13. Гены *TSC1* и *TSC2* контролируют клеточный рост и пролиферацию через внутриклеточные сигнальные комплексы TORC1 и TORC2. TOR — мишень рапамицина (target of rapamycin). У млекопитающих данная мишень имеет обозначение mTORC1 и mTORC2. Иммунодепрессант рапамицин применялся у больных с туберозным склерозом после пересадки легких. В процессе его применения установлен факт уменьшения сопутствующих опухолевых образований у данной категории больных. Установлено, что истинной мишенью иммунодепрессанта рапамицина является комплекс mTORC1. Установлено, что повреждение генов *TSC1* и *TSC2* ведет к формированию опухолевых образований [18]. У больных с туберозным склерозом процент развития ангиомиолипом очень высокий (от 50 до 80%). При наличии злокачественных опухолей чаще выявляется мутация гена *TSC2*, а не гена *TSC1* [19].

Цитогенетические исследования опухолей у пациентов с пекомами различных локализаций

показали, что хромосомные нарушения отмечены во всех случаях, и они имеют множественный характер. Наиболее часто обнаруживаются потери на коротком плече 19-, 16-, 17-, 1-й хромосом, а также приобретения на X-хромосоме и длинных плечах 12-, 3-, 5-, 2-й хромосом. Частые потери на коротком плече 16-й хромосомы, где расположен ген *TSC2*, указывают на значение этого гена в развитии неоплазий даже при отсутствии у больных туберозного склероза [20, 21]. Предполагается наличие гена супрессора опухолевого роста на 19-й хромосоме, повреждение которого сопровождается развитием опухолей [22].

Исследования Argani с соавт. показали очень высокое число повреждений гена *TFE3* в клетках пеком [6]. Другие авторы также отмечают повреждение гена *TFE3*, расположенного на коротком плече X-хромосомы [23, 24]. Белок E3, регулируемый геном *TFE3* и обнаруженный в большинстве опухолевых клеток, является транскрипционным фактором, ответственным за перенос генетической информации внутри клетки. Повреждения гена *TFE3* установлены в клетках пеком и у детей [25]. Исследования показывают, что повреждение гена *TFE3* у больных с пекомами сопровождается клиническими особенностями: более молодой возраст, минимальный уровень мышечных маркеров [6]. Кроме того, установлено, что у этой группы больных таргетная терапия mTOR ингибиторами неэффективна [26, 27].

Таким образом, изучение данной группы больных показало влияние генетических нарушений на течение заболевания. Определение повреждения генов *TSC1*, *TSC2* и *TFE3* увеличивает возможности своевременной диагностики и прогноза лечения, а также указывает пути в разработке новых лечебных подходов у больных с пекомами.

Пекомы с клетками веретенообразной формы содержат рецепторы прогестерона, что наводит на мысль о возможной роли прогестерона в развитии данных опухолей [28, 29]. Другие исследователи указывают на значение повышения уровня эстрогенов и рекомендуют короткие курсы гормональных препаратов [30]. Клинические наблюдения показывают обострение заболевания в период беременности или назначения гормональных препаратов [31, 32]. В дифференциальной диагностике с другими опухолями матки Bosincu и соавт. предлагают определять рецепторы прогестерона и эстрогенов в клетках пекомы [33]. Рецепторы эстрогенов и прогестерона часто определяются в клетках ангиомиолипом почки [34]. Изменение уровня гормонов и возможность их патологической секреции клетками пекомы отмечена Korytnaya и соавт. [35]. У 47-летней женщины с аменореей и галактореей выявлены высокие цифры пролактина. Уровни гормона нормализовались после удаления пекомы больших размеров с

поражением дистального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ангиомиолипома (AML) — мезенхимальная опухоль, наиболее часто поражает почки, печень, редко другие анатомические зоны. Спорадические случаи AML почек встречаются у пациентов в 4–6-й декадах жизни, значительно преобладают женщины, как правило, односторонние, больших размеров. Ангиомиолипому почек диагностируют и в более молодом возрасте, в 3–4-й декадах жизни. В этом случае нет выраженного преобладания пациенток женского пола. Ангиомиолипому почек небольших размеров, двусторонние, могут иметь мультифокальный рост. Данное течение заболевания чаще обнаруживается у больных с туберозным склерозом. Кроме развития AML, у больных с туберозным склерозом развиваются симптомы поражения ЦНС (умственная отсталость, судороги), кожные проявления (ангиофиброма лица), рабдомиомы сердца, астроцитомы, гипотиреоз. Поражение печени диагностируется только у 5–10%, возможно обусловленное спорадическими случаями с потерей гетерозиготности 16p-хромосомы. У больных с туберозным склерозом чаще диагностируются доброкачественные поражения, однако возможно злокачественное течение процесса [11].

Лимфангиомиоматоз (LAM) — более редкое заболевание, диагностируемое у женщин пременопаузального возраста. Заболевание имеет спорадический характер, но может быть и у 30% пациенток с TSC [17]. Отмечается двустороннее интерстициальное поражение легких. Прогноз различный, однако в большинстве случаев заболевание медленно прогрессирует с развитием легочной недостаточности и необходимостью проведения трансплантации легкого как единственно возможного способа лечения. Средняя продолжительность жизни без трансплантации 8–10 лет. LAM может быть обнаружена в лимфатических узлах, средостении, малом тазу. В этих случаях образование имеет четкие хорошо ограниченные опухолевые массы и обозначается как лимфангиомиома [36].

Светлоклеточная «сахарная» опухоль легкого (CCST) — редкое заболевание, впервые описано Liebow и Castleman в 1963 г. [37, 38]. Дальнейшие исследования показали, что в клетках данного новообразования обнаружен маркер HMB-45 и что эти клетки имеют много общего с эпителиоидными клетками AML [2]. Изучение клеток опухоли позволило предположить, что AML и CCST являются клиническими проявлениями одного и того же поражения и CCST является моноклеточным вариантом AML [12]. Большинство этих опухолей являются доброкачественными [39]. Однако еще в 1988 г. описано появление метастазов в печени через 9 лет после удаления доброкачественной сахарной опухоли легкого [40]. После описания в 1996 г. Zamboni

и соавт. [9] светлоклеточной «сахарной» опухоли в поджелудочной железе появилось сообщение о поражении матки [41]. С того времени описано большое количество анатомических областей, где была обнаружена CCST. Последовало выделение данных поражений в отличие от классических термином «внелегочные» CCST или пекомы других локализаций. Все это в настоящее время объединено под термином **PEComa-NOS (not otherwise specified)** [14]. За последние годы появились публикации о поражении круглой связки печени, печени, прямой кишки, вульвы, влагалища, яичника, сердца, молочной железы, общего желчного протока, мочевого пузыря, простаты, уретры, основания черепа, орбиты, кожи, костей, мягких тканей бедра, передней брюшной стенки и т. д. [42–54]. Учитывая большое количество сообщений о различных локализациях процесса, пекому считают «вездесущей» опухолью.

Hornick и Fletcher проанализировали по данным литературы и своим наблюдениям наиболее частые локализации PEComa-NOS [11]. Установлено, что наиболее часто поражается забрюшинное пространство, органы брюшной полости и малого таза: 23% — желудочно-кишечный тракт и брыжейка, 19% — забрюшинное пространство, 9% — малый таз, 7% — матка, 33% — мягкие ткани. При поражении желудочно-кишечного тракта пекомы поражают толстую кишку (58,3%), прямую кишку (20,8%), тонкую кишку (8,3%), двенадцатиперстную кишку (8,3%), желудок (4,3%) [55]. В малом тазу пекомы могут быть на стенке таза или в дугласовом пространстве, нарушая функции окружающих органов [56–58]. Преобладают поражения у женщин, соотношение 6:1, независимо от локализации процесса. По данным Armah и Parwani, 38% всех PEComa-NOS составляют поражения матки, средний возраст пациенток 54 года [14]. При других локализациях PEComa-NOS также отмечено преобладание женщин. В эту же группу входят и больные со светлоклеточными миомеланоцитарными опухолями серповидной связки / круглой связки (CCMMT). Эти опухоли диагностируются в основном у девочек со средним возрастом 11 лет. Типичными жалобами являются наличие болезненного образования в животе [49, 59].

Множественные поражения PEComa-NOS чаще всего устанавливаются при поражении малого таза и половых органов у больных с TSC. Такое явление получило название **пекоматоз**. У одной пациентки с TSC и пекомой шейки матки установлено интраабдоминальное распространение процесса — пекоматоз с поражением тонкой кишки, ворот яичника. Данный случай был расценен как мультифокальный рост, наблюдаемый при поражении лимфоузлов ангиомиолипомой почки [60]. Пекоматоз диагностирован и у других больных с туберозным склерозом. В англоязычной литературе описаны 5 больных с

подобным течением заболевания. Отмечен случай пекоматоза и у больной без туберозного склероза [61, 62].

Первое сообщение о поражении матки сделано Реа и соавт. в 1996 г. [41]. К настоящему времени в англоязычной литературе описано 78 случаев пеком матки [1]. Опухоль чаще описывается в виде полиповидного новообразования эндометрия. Исследования Vang и Kempson [63] позволили выделить две группы пеком матки: группа А — клетки опухоли НМВ45-позитивны, группа В — фокусы НМВ45-позитивных клеток и выраженная реакция на актин и десмин. Пекомы матки обычно имеют доброкачественное течение заболевания, однако это не исключает выявление метастазов пекомы матки в момент первичного обращения [64, 65]. Очень мало сообщений о связи пеком матки с TSC. В случае сочетания пекомы матки с TSC отмечено агрессивное течение заболевания [33]. На пекоматоз как отдельный подтип течения пеком гинекологического тракта указывают Conlon и соавт. [1]. Кроме матки, которая поражается наиболее часто, в процесс могут быть вовлечены лимфатические узлы, широкая связка матки, большой сальник, брюшина и стенка кишки. Размеры опухолевых поражений колеблются от 0,8 до 6 см. Кроме того, у больных с пекомами гинекологического тракта диагностируются **склерозирующие пекомы**, прогноз заболевания которых изучается. Авторы указывают, что большинство пеком гинекологического тракта имеют спорадический характер и не связаны с туберозным склерозом.

Поражение яичников, вульвы, влагалища встречается значительно реже, чем поражения матки. Anderson и соавт. [66] впервые описали поражение яичника у больной 39 лет с туберозным склерозом, двусторонними ангиомиолипомами почек. В литературе описано 5 случаев пеком яичника. В 3 случаях, описанных в последние годы, отмечено повреждение гена *TFE3* [23, 24]. Поражение вульвы и влагалища впервые описано Tazelaar и соавт. [39] в 2001 г. у 20-летней пациентки. Гигантская злокачественная пекома шейки матки и влагалища описана также у пациентки 52 лет. Проведена предоперационная лучевая терапия без эффекта с последующей радикальной операцией в объеме удаления матки, влагалища, мочевого пузыря и резекции кишки [67]. Schoolmeester и соавт. [26] при изучении пеком гинекологического тракта у 16 больных установили, что только у 3 больных было поражение придатков и влагалища, основная масса опухолевых поражений была локализована в матке.

После описания в 2000 г. Folpe и соавт. пеком у детей и подростков от 3 лет до 21 года были установлены клинические и морфологические особенности пеком детского возраста [59]. Средний возраст детей с пекомами составляет 11 лет. В большинстве

случаев образования, локализованные в брюшной полости, являлись причиной болевого синдрома. Опухолевые клетки имели веретенообразную форму. Данная группа опухолей получила название «светлоклеточные миомеланоцитарные опухоли» или «веретенноклеточные пекомы». Данные опухоли возникали в основном в связках, поэтому в семействе пеком название этих опухолей уточнено как **светлоклеточные миомеланоцитарные опухоли серповидной связки / круглой связки (ССММТ)**. Описано поражение широкой связки матки у 12-летней девочки с рецидивом в малом тазу через 1 год [68]. Однако опухоли связок встречаются и у взрослых пациентов [69], в том числе с поражением круглой связки матки [70].

Проведен анализ по данным литературы по частоте пеком у детей [71]. Отмечено более 40 случаев пеком в детском возрасте. Как правило, пекомы диагностируются у детей старше 5 лет. В 9% случаев они диагностируются как вторые опухоли после лечения детей с нейробластомами или рабдомиосаркомами. В обзоре приводятся данные о 33 детях с пекомами различных локализаций. Поражение связок установлено у 30% детей, поражение кишечной трубки — 27%, поражение малого таза — 15%, влагалища и матки — 6%. Другие локализации (молочная железа, уретра, глаз) описываются в виде единичных случаев.

Описана пекома матки у девочки 9 лет, которая после операции получила 45 Гр на малый таз и химиотерапию препаратами винкристин, ифосфамид и доксорубин. Через 16 мес после окончания лечения у девочки установлен диагноз острого лимфобластного лейкоза, от которого больная умерла [72, 73].

Первый случай пекомы влагалища у 8-летней девочки описан в 2007 г. Девочка после биопсии опухоли и установленной рабдомиосаркомы влагалища получила 3 курса химиотерапии. На фоне лечения опухоль увеличилась в размерах. Произведена резекция влагалища вместе с опухолью, после которой установлен диагноз пекомы. Дальнейшего лечения девочка не получала [74]. Второе сообщение о пекоме влагалища у 6-летней девочки опубликовано в 2014 г. [75]. В обоих случаях после удаления опухоли дальнейшего лечения больные не получали. Однако имеется сообщение о рецидиве заболевания у 16-летней пациентки с пекомой влагалища после удаления опухоли и химиотерапии [76].

Злокачественное течение пеком кишки, матки, малого таза отмечено Bonetti и соавт. в 2001 г. на основании выявления метастазов в лимфоузлах и яичнике [77]. Наблюдение после операции показало дальнейшее развитие отдаленных метастазов в печени, легких, костях. Постепенно в литературе накапливалось количество публикаций о возможности злокачественного течения пеком как у жен-

щин, так и у мужчин, которое может возникнуть в отдаленные сроки после оперативного лечения [33, 78–81]. Martignoni и соавт., анализируя литературные данные, сообщают о 55 случаях злокачественного течения пеком, из них только у 14,5% больных нет признаков болезни после лечения [7]. Части пациентам проводилось повторное иссечение опухоли. От прогрессирования заболевания погибли 22 (40%) пациента. Наступление смерти отмечено в сроки от 3 мес до 5 лет с момента установления диагноза. Большинство пациентов погибали первые 1,5–2 года. Смерть наступала на фоне прогрессирования заболевания с поражением печени, легких, лимфатических узлов, появления рецидивов и т. д. Обращает на себя внимание факт, что с признаками болезни живут 24 (43,6%) пациента от 6 мес до 10–11 лет при наличии метастазов в легких, печени, лимфатических узлах. Метастазы появляются через многие годы после удаления первичной опухоли. Описано клиническое наблюдение, когда больной после удаления первичной опухоли забрюшинного пространства оперируется дважды: через 9 лет по поводу метастазов в печени и в тимусе и легких через 17 лет [82]. Описано клиническое наблюдение пациента, который жив в течение 4 лет после удаления забрюшинной пекомы при наличии метастазов в головной мозг и легкие [16].

Таким образом, злокачественные пекомы различных локализаций имеют особенности клинического течения заболевания. После удаления первичной опухоли трудно предсказать злокачественное течение процесса, а метастазы появляются через многие годы после удаления опухоли. Сложности первичной диагностики подтверждает наблюдение пациентки, оперированной по поводу гепатоцеллюлярного рака правой доли. Через 9 лет у пациентки выявлены множественные метастазы в легкие, поджелудочную железу, мочевой пузырь, мягкие ткани. Только после морфологического пересмотра удаленной опухоли печени установлено наличие пекомы печени [83]. В большинстве случаев у больных со злокачественными пекомами в первую очередь отмечается поражение лимфатических узлов [84]. Изучение частоты появления метастазов у больных с пекомами матки показало, что только у 6,8% случаев диагностируются метастатические поражения легких, костей, яичников, печени, надпочечников, париетальной и висцеральной брюшины [85]. По данным других авторов, локальные рецидивы диагностируются у 8,7%, а метастазы у 20,3% больных [64].

Учитывая такие клинические особенности течения пеком, возникла необходимость определения критериев злокачественности, которые позволили своевременно поставить правильный диагноз. Были разработаны критерии злокачественности на основании изучения опухолевых клеток у 26 больных пекомами различных локализаций [64]. По их данным,

риск рецидива или развития метастазов связан с размерами опухоли (более 8 см), наличием некрозов в опухоли, митотическим индексом $>1/50$ HPF (поле зрения на большом увеличении). Кроме того, имеют значение инфильтративный рост, клеточная атипия, инвазия сосудов и другие находки, которые могут свидетельствовать о возможности злокачественного роста. При рассмотрении критериев все опухоли были разделены на три группы: доброкачественные, опухоли с неясным потенциалом роста и злокачественные. Опухоли, не имеющие ни одного фактора риска, являются доброкачественными, опухоли, имеющие один из признаков, — опухоли неясного прогноза и опухоли, имеющие 2 и более факторов, являются злокачественными. Особенно подчеркивается значение размеров опухоли. Размеры опухоли более 8 см при отсутствии других факторов риска требуют отнести данную опухоль в группу опухолей неясного прогноза. Затем появились модификации в оценке критериев прогноза. Другие авторы считают критическим размером 5 см [85, 86]. При анализе 234 случаев PEComa-NOS, описанных в англоязычной литературе, только размеры опухоли свыше 5 см и высокая митотическая активность ($1/50$ HPF) являются достоверными факторами рецидивов после удаления опухоли. Опухоли, не имеющие ни одного из этих признаков, считаются доброкачественными, а опухоли, имеющие один из признаков, относятся к опухолям с неясным прогнозом [87]. Эти же авторы в другом сообщении указывают, что при наличии критериев злокачественности у 71% больных развиваются метастазы или рецидив [88]. Другие авторы указывают на значение 4 и более факторов для определения злокачественного поражения [26].

Хирургическое лечение остается основным методом лечения больных с пекомами различных локализаций. К сожалению, химиотерапия и лучевое лечение не показали каких-либо значительных результатов как у взрослых, так и у детей [89–92]. Хирургическое лечение остается основным методом и при лечении рецидивов или метастазов. Проведенный Musella и соавт. анализ литературных данных за последние семьдесят лет показывает, что хирургическое лечение больных с пекомами гинекологического тракта остается основным методом лечения, а проведение адъювантной терапии может быть рекомендовано больным с высоким риском прогрессирования заболевания в качестве попытки контроля течения опухолевого процесса [93].

Редкость данных опухолей затрудняет исследование по использованию новых препаратов и их режимов у больных пекомами различных локализаций. Bleeker и соавт. проанализировали лечение 234 пациентов, больных злокачественными пекомами, представленных в англоязычной литературе [87, 88]. Роль неоадъювантной терапии до сих пор остается

неясной из-за малого количества наблюдений. Эффект от лечения практически отсутствует или он минимальный. Изучаются вопросы применения **химиотерапии** у больных с плохим прогнозом после операции. Количество рецидивов в этой группе больных составляет 45%, а смертей от болезни — 15%. Авторы делают вывод, что химиотерапия, лучевая терапия неэффективны в данной группе больных, возможно, следует обратить внимание на применение таргетных препаратов.

Рапамицин (ингибитор m-TOR) был предложен как терапевтический агент при лечении ангиомиолипомы почек и лимфангиолейомиоматозиса. Исследования показали, что mTOR-ингибиторы нормализуют клеточную пролиферацию и ангиогенез и возможно попытаться применить данный препарат и его аналоги при лечении злокачественных пеком других локализаций [7, 34, 94, 95]. Ретроспективное исследование применения ингибиторов m-TOR (сиролимус, темсиролимус) показало очень короткий эффект лечения. У части больных отмечена только стабилизация или прогрессирование процесса [96]. Исследователи подчеркивают быстрое восстановление объема опухолевых масс после окончания приема сиरोлимуса [97]. Исследования Schoolmeester и соавт. показали, что транслокация гена *TFE3* может сопровождаться потерей эффективности лечения ингибиторами m-TOR [27]. Кроме того, необходимо помнить, что ингибиторы m-TOR (сиролимус, темсиролимус) эффективны при повреждении гена *TSC1*. При злокачественных формах чаще повреждается ген *TSC2*.

Кроме того, установлено, что лечение таргетными препаратами сопровождается большим количеством осложнений, большинство которых связано с генерализованной антипролиферативной активностью. Множественные язвы имеют дозозависимый эффект. При уменьшении дозы препарата количество язв сокращается. Отмечено появление значительных отеков нижних конечностей. Применение препаратов значительно ухудшает заживление послеоперационных ран, что следует учитывать при назначении препарата больным, которым планируется оперативное лечение. Нарушения жирового обмена (гиперхолестеринемия, гиперглицеринемия), острые интерстициальные пневмонии, протеинурия, склонность к развитию инфекций также отмечены у пациентов, получающих ингибиторы m-TOR. Отмечена гонадальная токсичность с уменьшением сперматогенеза у мужчин. У 52% женщин отмечено нарушение менструального цикла. Больные, получающие ингибиторы m-TOR, должны быть информированы об указанных осложнениях [95].

Предпринимались попытки применения ингибиторов m-TOR и у детей. Девочка 2 лет по поводу неоперабельной опухоли брюшной полости и малого таза получила 2 курса химиотерапии препара-

тами винкристина, дактиномицина, ифосфамида без эффекта. Была выполнена попытка хирургического лечения, после которого установлено, что опухоль исходит из пупочной связки. Было произведено удаление опухоли, резекция сальника и узлов на брюшине. Химиотерапия продолжена с добавлением в схему лечения адриамицина. Через 6 мес после лечения диагностирован рецидив в виде множественных узлов в брюшной полости и метастаз в печени. Проведение хирургического и лучевого лечения было признано невозможным. Была предпринята попытка лечения сиरोлимусом совместно с этопозидом. Получен частичный эффект только в отношении метастаза в печени. В течение 3 лет отмечался медленный рост образований. После появления жалоб на боли в животе и нарушения пассажа по кишке девочка оперирована повторно. Произведена резекция подвздошной кишки. На операции установлены множественные поражения брюшины, малого таза и кишечника. Спустя 6 лет после установления диагноза при наличии множественных поражений брюшной полости и метастазах в печени девочка жива [71].

Есть сообщения о попытках **гормонотерапии** с кратковременным и очень ограниченным ответом [57]. Учитывая наличие в опухоли рецепторов прогестерона и эстрогенов, предпринимаются попытки лечения ингибиторами ароматазы, снижающими уровни эстрогенов. В течение года больной с забрюшинной пекомой проводились попытка лучевой терапии, химиотерапии доксорубицином, лечение сиरोлимусом. Лечение эффекта не дало. Резко нарастала дыхательная недостаточность. Учитывая, что 90% опухолевых клеток содержали рецепторы эстрогенов и прогестерона, назначен летрозол — ингибитор ароматазы, аналог тамоксифена. Через 12 нед лечения получен выраженный клинический эффект, не требовалось проведения оксигенотерапии. Эффект наблюдался в течение 16 мес наблюдения [98].

Таким образом, радикальное хирургическое вмешательство остается основным методом лечения. **Адьювантное лечение (химиотерапия, лучевая терапия) рассматривается лишь у больных с локальными рецидивами или при наличии метастазов [72, 99].**

Остается очень высоким процент больных, живущих при наличии опухолевых поражений. Больные экстренно оперируются повторно при возникновении осложнений, только 43,75% больных живы без признаков болезни. Средний срок наблюдения 26 мес [26].

Мы приводим клиническое наблюдение пекомы влагалища у девочки 11 лет.

Из анамнеза известно, что в 11 лет у девочки появились кровянистые выделения из влагалища, которые были расценены как *menses*. Выделения резко усилились после падения. Девочка экстренно

госпитализирована в больницу по месту жительства. При обследовании установлена опухоль влагалища, размерами 2×3 см. Биопсия образования сопровождалась обильным диффузным кровотечением. С диагнозом «невус влагалища» больная направлена на консультацию в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

По данным ультразвукового исследования, в проекции правой стенки влагалища и малой половой губы объемное образование неправильной формы, размерами 2×3 см. Образование с множественными сосудами, диаметром 0,1–0,15 см, с коллатеральным спектром кровотока.

28.09.2006 г. опухоль влагалища удалена. Отмечалась выраженная кровоточивость. Девочка получила только хирургическое лечение.

Макроскопическое описание удаленной опухоли

Фрагмент стенки влагалища размером 3,5×2,5×2,5 см со слизистой оболочкой. В толще стенки на расстоянии 0,1–0,2 см от ближайших краев резекции определяется опухолевый узел с четкими границами 2,2 см в диаметре. Узел имеет мягко-эластическую консистенцию и пеструю, серовато-коричневую поверхность разреза.

Для проведения исследований материал фиксировался в нейтральном формалине, проводился по общепринятой методике, заливался в парафин, резались срезы толщиной 5 микрон. Для уточнения гистогенеза опухоли, кроме традиционных окрасок гематоксилином и эозином, пикрофуксином, PAS реакции, окраска на железо, были поставлены иммуногистохимические реакции:

Виментин, клон Bi(V9), BioGenex, разведение 1:1400; Цитокератин 7, клон (OV-TL12/30), Cell Marque, разведение 1:140; Цитокератин 18, клон (DC10), DBS разведение 1:700; Цитокератин 19 (клон RCK108, DAKO разведение 1:700); Кальпонин (клон CALP BioCare, разведение 1:700); HMB45 (CellMarque, разведение 1:140); Melan A (клон A103, разведение BioGenex, 1:700); MITF (клон C5/05, CellMarque, разведение 1:140); AE1/AE3 (DBS, разведение 1:350); c-kit (клон YR145, CellMarque, разведение 1:140); S-100 (клон Rb, DAKO, разведение 1:500); P53 (клон DO-7, BioGenex, разведение 1:1400); CD99 (клон 12E7, DAKO, разведение 1:700); NSE (клон MRQ-55, CellMarque, разведение 1:140); TEF3 (клон MRQ37, CellMarque, разведение 1:140); CD10, (клон 56C6, CellMarque, разведение 1:140); Cdx2 (клон EPR2764Y, CellMarque, разведение 1:70); Ki-67 (клон SP6, CellMarque, разведение 1:210); Тирозиназа (клон T311, DBS разведение 1:210); ЭМА (клон E29, DBS, разведение 1:1400); Гладкомышечный актин (клон 1A4, BioGenex, разведение 1:3500); Кальдесмон (клон h-CD, BioGenex, разведение 1:350).

Микроскопическое описание

На малом увеличении видны четкие границы опухолевого узла с псевдокапсулой и альвеолярный характер ее структуры. Тонкие сосудисто-фиброзные прослойки делят опухолевую ткань на дольки разного размера. Часть долек почти полностью заполнена опухолевыми клетками, часть же выстлана одним слоем клеток, оставляя пустыми центральные их отделы (рис. 1).

Общее впечатление опухоли в целом некоторой «гипернефроидности». Сходство со светлоклеточным раком, в том числе раком почки, чрезвычайно высоко (рис. 2).

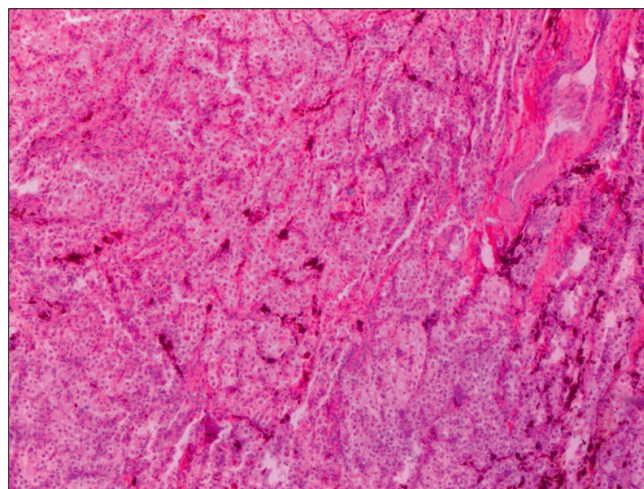


Рис. 1. Общий вид опухоли, окраска гематоксилином и эозином, ув. ×4

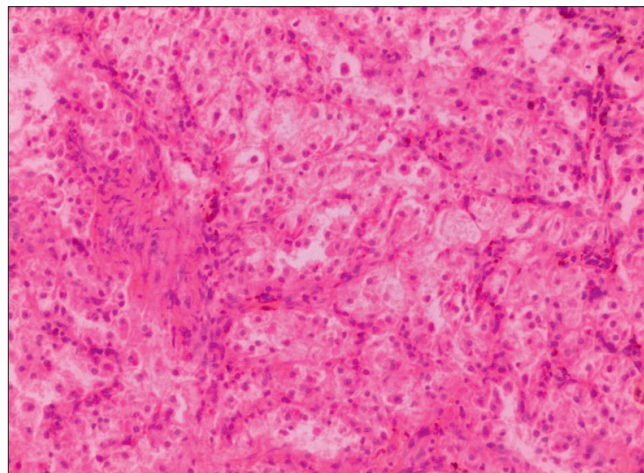


Рис. 2. То же самое, на большом увеличении, окраска гематоксилином и эозином, ув. ×10

По всей толще опухоли разбросаны в виде гнезд разного размера макрофаги со скоплением бурого пигмента в цитоплазме. Встречаются скопления лимфоидной ткани без формирования фолликулов с примесью большого числа гистиоцитов, в том числе многоядерных. Опухолевые клетки в преобладающем большинстве имеют «эпителиальный» вид.

Форма их полигональная с хорошо очерченной клеточной границей. Цитоплазма в перинуклеарной области эозинофильная с постепенным просветлением к периферическим отделам цитоплазмы, в других клетках целиком оптически пустая. Ядра округлые, хроматин тонкодисперсный и содержит несколько мелких ядрышек, среди которых одно ядрышко значительно крупнее, амфотильное. Небольшая клеточная популяция имеет веретенноклеточный вид с эозинофильной цитоплазмой и обнаруживается чаще вблизи кровеносных сосудов. Встречаются переходы между обоими типами клеточных элементов. Признаки митотической активности не выражены. В опухолевой ткани много капилляров самой разнообразной формы и калибра. При окраске на железо часть пигментных макрофагов дает положительную реакцию. PAS-реакция отрицательная.

Проведенные с целью уточнения гистогенеза новообразования иммуногистохимические реакции дали следующие результаты: в отдельных клетках TFE3 (рис. 3); положительными оказались реакции к HMB45 — интенсивная, распространенная (рис. 4); тирозиназа (рис. 5); индекс метки Ki-67

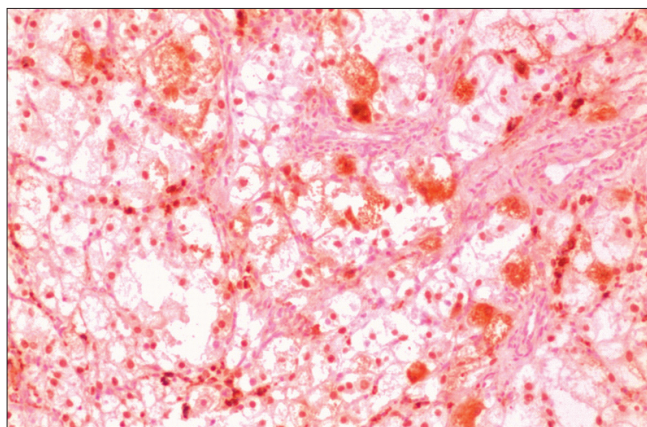


Рис. 3. Положительная реакция на TFE3. Иммуногистохимическая окраска, ув. $\times 10$

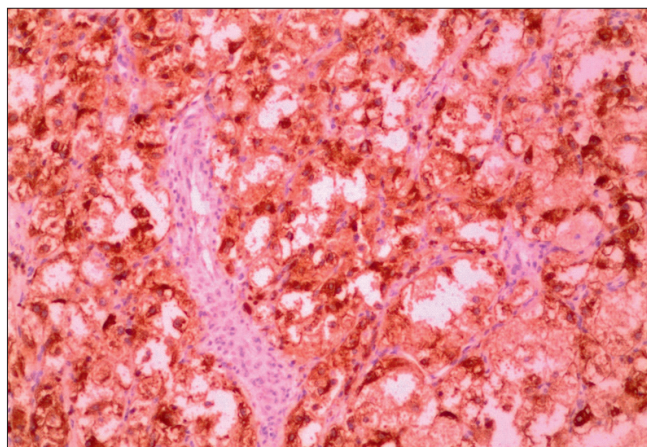


Рис. 4. Положительная реакция на HMB45. Иммуногистохимическая окраска, ув. $\times 10$

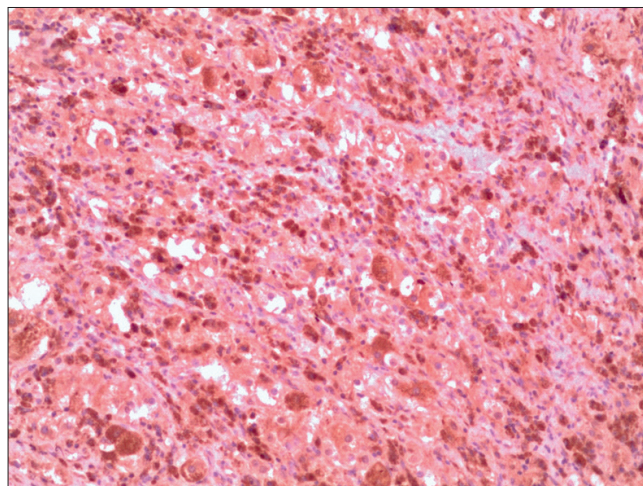


Рис. 5. Положительная реакция на тирозиназу. Иммуногистохимическая окраска, ув. $\times 10$

низкий и не превышает 5% (рис. 6, 7); C-kit окрашивается очагово (рис. 8); Melan A; примерно в 10% опухолевых клеток реакция AE1/AE3 слабоочаговая

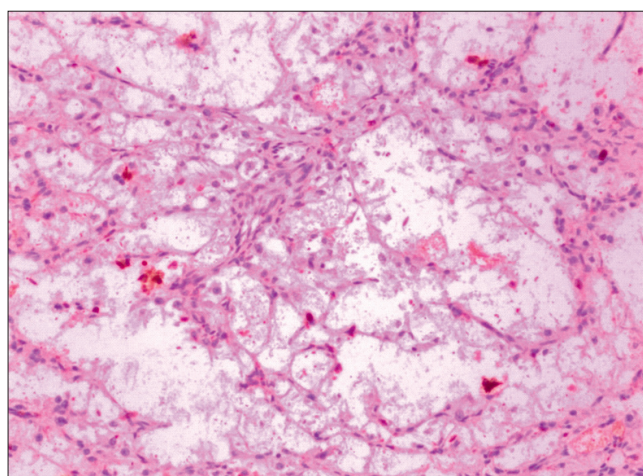


Рис. 6. Реакция на Ki-67 в очагах с низкой пролиферативной активностью. Иммуногистохимическая окраска, ув. $\times 10$

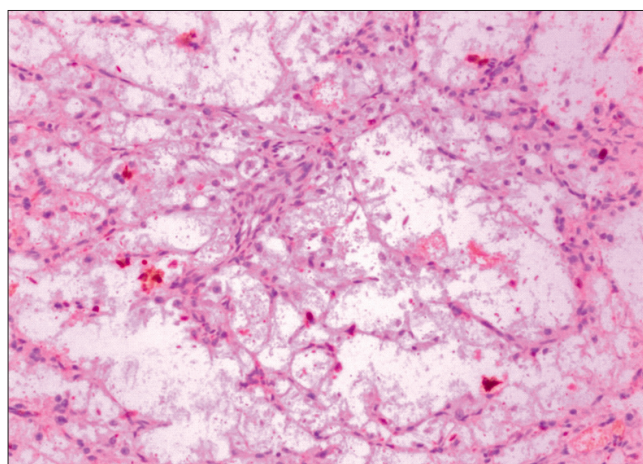


Рис. 7. Реакция на Ki-67 в очагах более выраженной пролиферации. Иммуногистохимическая окраска, ув. $\times 10$

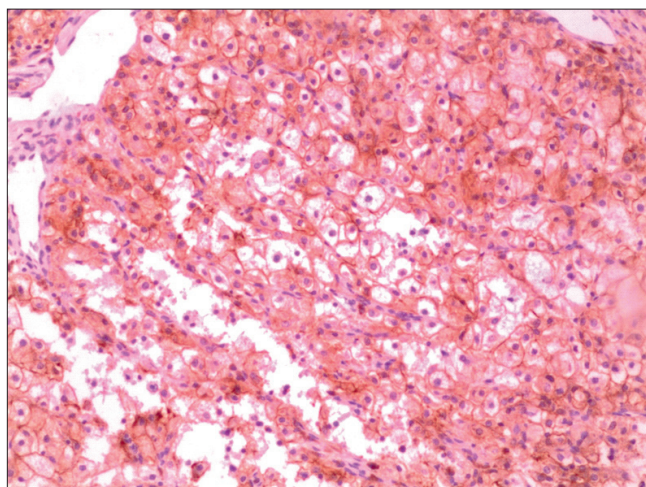


Рис. 8. Реакция на c-kit. Иммуногистохимическая окраска, ув. $\times 10$

(рис. 10); реакция ЭМА слабоочаговая, CD 99 распространное слабое мембранное окрашивание.

Остальные иммуногистохимические реакции на кальпонин, ЦК7, ЦК 18, ЦК 19, S-100, p53, виментин (рис. 9), NSE, гладкомышечный актин, кальдесмон, Cdx2, CD10 отрицательны. MITF красится только в макрофагах.

Таким образом, описанное наблюдение представляет собой большой интерес с точки зрения гистологической верификации диагноза. По изначальной концепции пекома — это опухоль, клетки которой демонстрируют одновременное наличие маркеров меланоцитарной и гладкомышечной дифференцировки. В нашем наблюдении меланоцитарная направленность дифференцировки убедительно доказана, однако гладкомышечные маркеры в опухолевых клетках не определяются. По литературным данным, подобная неполнота фенотипа характерна для опухолей детского возраста. У детей пекомы часто не экспрессируют гладкомышечные маркеры.

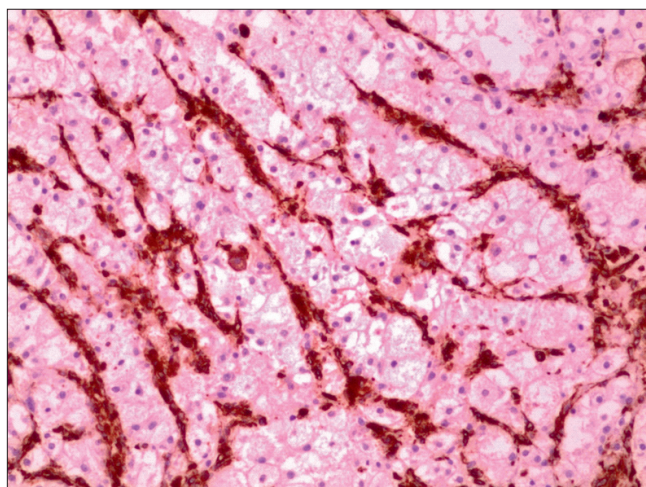


Рис. 9. Положительная реакция на виментин в клетках стромы. Иммуногистохимическая окраска, ув. $\times 10$

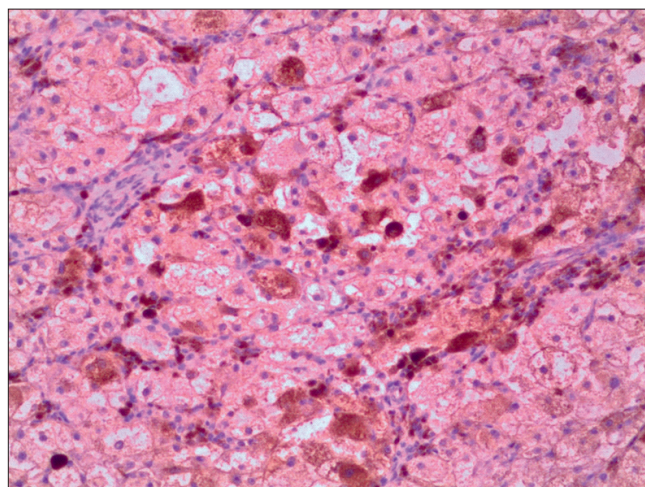


Рис. 10. Очаговая реакция на AE1/AE3. Иммуногистохимическая окраска, ув. $\times 10$

Возникает вопрос, как в подобных случаях исключить опухоли чисто меланоцитарной природы — меланомы, невусы? В нашем наблюдении меланому можно исключить на основании микроскопической картины новообразования, обнаружения маркеров, не характерных для меланомы (например, TFE3), отсутствие S-100 и клинического течения процесса. Девочка наблюдается в течение 10 лет, данные о наличии опухолевых образований при регулярных обследованиях не получены.

Однако, несмотря на достижения в области изучения пеком, гистологическая природа этих неоплазий до сих пор остается неясной [8, 34]. Требуется дальнейшее изучение прогностических факторов для проведения адекватного лечения [92]. Больные, получившие лечение по поводу пеком различных локализаций, требуют тщательного динамического наблюдения независимо от потенциала опухоли, так как возможно развитие поздних рецидивов и метастазов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Conlon N., Soslow R.A., Murali R. Perivascular epithelioid tumors (PEComas) of the gynaecologicalgynecological tract. *J. Clin. Pathol.* 2015, v. 68, p. 418-426
2. Pea M., Bonetti F., Zamboni G. et al. Clear cell tumors and angiomyolipoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991, v. 15, p. 199-202.
3. Pea M., Bonetti F., Zamboni G. et al. Melanocyte-marker HMB-45 is regularly expressed in angiomyolipoma of kidney. *Pathology.* 1991, v. 23, p. 185-188.
4. Bonetti F., Pea M., Martignoni G. et al. Cellular heterogeneity in lymphangiomyomatosis of the lung. *Hum. Pathol.* 1991, v. 22, p. 727-728.
5. Chan J.K., Tsang W.Y., Pau M.Y. et al. Lymphangiomyomatosis and angiomyolipoma: closely related entities characterized by hamartomatous proliferation of HMB-45-positive smooth muscle. *Histopathology.* 1993, v. 23, p. 445-455.
6. Argani P., Aulmann S., Illei P.B. et al. A distinctive subset of PEComas harbors TFE3 gene fusions. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010, v. 34, No. 10, p. 1395-1406.
7. Martignoni G., Pea M., Reghellin D. et al. PEComas: the past, the present and the future. *Virchows Arch.* 2008, v. 452, p. 119-132.

8. Bonetti F., Pea M., Martignoni G. et al. PEC and sugar. *Am. J. Surg. Pathol.* 1992, v. 16, p. 307-308.
9. Zamboni G., Pea M., Martignoni G. et al. Clear cell 'sugar' tumor of pancreas. A novel member of the family of lesions characterized by the presence of perivascular epithelioid cells. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996, v. 20, p. 722-730.
10. Fletcher C.D., Unni K.K., Mertens F. World health organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press, 2002.
11. Hornick J.L., Fletcher C.D. PEComa: what do we know so far? *Histopathology.* 2006, v. 48, No. 1, p. 75-82.
12. Bonetti F., Pea M., Martignoni G. et al. Clear cell ('sugar') tumor of the lung is a lesion strictly related to angiomyolipoma – the concept of a family of lesions characterized by the presence of the perivascular epithelioid cells (PEC). *Pathology.* 1994, v. 26, p. 230-236.
13. Fernandez-Flores A. Evidence on the neural crest origin of PEComas. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2011, v. 52, p. 7-13.
14. Armah H.B., Parwani A.V. Perivascular epithelioid cell tumor. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009, v. 133, No. 4, p. 648-654.
15. Thway K., Fisher C. PEComa: morphology and genetics of a complex tumor family. *Ann. Diagn. Pathol.* 2015. pii: S1092-9134(15)00090-8. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2015.06.003.
16. Weinreb I., Howard D., Latta E. et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas): four malignant cases expanding the histopathological spectrum and a description of a unique finding. *Virchows Arch.* 2007, v. 450, p. 463-470.
17. Han J.M., Lee K.H., Kim S.J. et al. A case of lymphangioleiomyomatosis originated in the pelvic cavity. *J. Gynecol. Oncol.* 2008, v. 19, No. 3, p. 195-198.
18. Crino P.B., Nathanson K.L., Henske E.P. The tuberous sclerosis complex. *N. Engl. J. Med.* 2006, v. 355, p. 1345-1356.
19. Al-Saleem T., Wessner L.L., Scheithauer B.W. et al. Malignant tumors of kidney, brain and soft tissues in children and young adults with the tuberous sclerosis complex. *Cancer.* 1998, v. 83, p. 2208-2216.
20. Pan C.C., Jong Y.J., Chai C.Y. 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, v. 37, No. 5, p. 606-612.
21. Pan C.C., Chung M.Y. et al. Constant allelic alteration on chromosome 16p (TSC2 gene) in perivascular epithelioid tumor (PEComa): genetic evidence for the relationship of PEComa with angiomyolipoma. *J. Pathol.* 2008, v. 214, p. 387-393.
22. Knuutila S., Aalto Y., Autio K. et al. DNK copy number losses in human neoplasms. *Am. J. Pathol.* 1999, v. 155, p. 683-694.
23. Lee S.E., Choi Y.L., Cho J. et al. Ovarian perivascular epithelioid cell tumor not otherwise specified with transcription factor E3 gene rearrangement: a case report and review of the literature. *Hum. Pathol.* 2012, v. 43, No. 7, p. 1126-1130.
24. LeGallo R.D., Stelow E.B., Sukov W.R. et al. Melanotic Xp11.2 neoplasm of the ovary: report of a unique case. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012, v. 36, No. 9, p. 1410-1414.
25. Cho H.Y., Chung D.H., Khurana H. et al. The role of TFE3 in REComa. *Histopathology.* 2008, v. 53, No. 2, p. 236-249.
26. Schoolmeester J.K., Howitt B.E., Hirsch M.S. et al. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: clinicopathologic and immunohistochemical characterization of 16 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2014, v. 32, No. 2, p. 176-188.
27. Schoolmeester J.K., Dao L.N., Sukov W.R. et al. TFE3 translocation-associated perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: morphology, immunophenotype, differential diagnosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2015, v. 39, No. 3, p. 394-404.
28. Bonetti F., Pea M., Martignoni G. et al. The perivascular epithelioid cell and related lesions. *Adv. Anat. Pathol.* 1997, v. 4, p. 343-358.
29. Stone C.H., Lee M.W., Amin M.B. et al. Renal angiomyolipoma: further immunophenotypic characterization of an expanding morphologic spectrum. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2001, v. 125, p. 751-758.
30. Whale C.I., Johnson S.R., Phillips K.G. et al. Lymphangioleiomyomatosis: a case-control study of perinatal and early life events. *Thorax.* 2003, v. 58, p. 979-982.
31. Matsui K., Takeda K., Yu Z.H., Valencia J. et al. Downregulation of estrogen and progesterone receptors in abnormal smooth muscle cells in pulmonary lymphangioleiomyomatosis following therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, v. 161, p. 1002-1009.
32. Logginiidou H., Ao H., Russo I., Henske E.P. Frequent estrogen and progesterone receptor immunoreactivity in renal angiomyolipomas from women with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2000, v. 117, p. 25-30.
33. Bosincu L., Rocca P.C., Martignoni G. et al. Perivascular epithelioid cell (PEC) tumors of the uterus: clinicopathologic study of two cases with aggressive features. *Mod. Pathol.* 2005, v. 18, p. 1336-1342.
34. Folpe A.L., Kwiatkowski D.J. Perivascular epithelioid cell neoplasms: pathology and pathogenesis. *Hum. Pathol.* 2010, v. 41, p. 1-15.
35. Korytnaya E., Liu J., Camelo-Piragua S. et al. Ectopic prolactin secretion from a perivascular epithelioid cell tumor (PEComa). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014, v. 99, No. 11, p. 3960-3964.
36. Matsui K., Tatsuguchi A., Valencia J. et al. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases. *Hum. Pathol.* 2000, v. 31, p. 1242-1248.
37. Liebow A.A., Castlemay B. Benign «clear cell tumors» of the lung [abstract]. *Am. J. Pathol.* 1963, v. 43, p. 13-14.
38. Liebow A.A., Castlemay B. Benign clear ('sugar') tumors of the lung. *Yale J. Biol. Med.* 1971, v. 43, p. 213-222.
39. Tazelaar H.D., Batts K.P., Srigley J.R. Primary extrapulmonary sugar tumors (REST): a report of four cases. *Mod. Pathol.* 2001, v. 14, No. 6, p. 615-622.
40. Sale G.E., Kulander B.G. 'Bening' clear-cell tumor (sugar tumor) of a lung with hepatic metastases ten years after resection of pulmonary primary tumor [letter]. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1988, v. 112, p. 1177-1178.
41. Pea M., Martignoni G., Zamboni G. et al. Perivascular epithelioid cell. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996, v. 20, p. 1149-1153.
42. Давыденко П.И., Кармазановский Г.Г., Широков В.С. и др. Опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток: проблемы диагностики. *Хирургия.* 2013, № 7, с. 4-12.
43. Mentzel T., Reissauer S., Rutten A. et al. Cutaneous clear cell myomelanocytic tumour: a new member of the growing family of perivascular epithelioid cell tumors (PEComas). Clinicopathological and immunohistochemical analysis of seven cases. *Histopathology.* 2005, v. 46, p. 498-504.
44. Fukunaga M. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of soft tissue: case report with ultrastructural study. *ARMIS.* 2004, v. 112, p. 98-104.
45. Govender D., Sabaratnam R.M., Essa A.S. Clear cell 'sugar' tumor of the breast: another extrapulmonary site and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002, v. 26, p. 670-675.
46. Lehman N.L. Malignant PEComa of the skull base. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004, v. 28, p. 1230-1232.
47. Pan C.C., Yang A.H., Chiang H. et al. Malignant perivascular epithelioid cell tumor involving prostate. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003, v. 127, p. 96-98.
48. Sadeghi S., Krigman H., Maluf H. Perivascular epithelioid clear cell tumor of the common bile duct. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004, v. 28, p. 1107-1110.

49. Tanaka Y., Ijiri R., Kato K. et al. HMB-45/melan-A and smooth muscle actin-positive clear-cell epithelioid tumor arising in the ligamentum teres hepatis: additional example of clear cell 'sugar' tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000, v. 24, p. 1295-1299.
50. Insabato L., De Rosa G., Terracciano L.M. et al. Primary monotypic epithelioid angiomyolipoma of bone. *Histopathology.* 2002, v. 40, p. 286-290.
51. Iyengar P., Deangelis D.D., Greenberg M. et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the orbit: a case report and review of the literature. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2005, v. 8, p. 98-104.
52. Koutlas I.G., Pambuccian S.T., Jessurum J. et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the oral mucosa. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005, v. 129, p. 690-693.
53. Yanai H., Matsuura H., Sonobe H. et al. Perivascular epithelioid clear cell tumor of the jejunum. *Pathol. Res. Pract.* 2003, v. 199, p. 47-50.
54. De Dominicis G., Boscaino A., Marsilia G.M. et al. Clear cell "sugar" tumors of urethra: a previously undescribed occurrence and review of published data. *Urology.* 2009, v. 74, p. 542-543.
55. Kanazawa A., Fujii S., Godai T. et al. Perivascular epithelioid cell tumors of the rectum: report of a case and review of the literature. *World J. Surg. Oncol.* 2014, v. 12, p. 12-18.
56. Sun F., Chen C.L., Chen R.J., Ding L. et al. Perivascular epithelioid cell tumor of male pelvic cavity: a case report and literature review. *Chin. J. Cancer Res.* 2012, v. 24, No. 4, p. 399-402.
57. Kim H.S., Park M.I., Suh K.S. Lymphangiomyomatosis arising in pelvic cavity: a case report. *J. Korean Med. Sci.* 2005, v. 20, p. 904-907.
58. Gronchi A., Diment J., Colecchia M. et al. Atypical pleomorphic epithelioid angiomyolipoma localized to the pelvis: a case report and review of the literature. *Histopathol.* 2004, v. 44, No. 3, p. 292-295.
59. Folpe A.L., Goodman Z.D., Ishak K.G. et al. Clear cell myomelanocytic tumor of the falciform ligament/ligament teres: a novel member of the perivascular epithelioid clear cell family of tumors with a predilection for children and young adults. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000, v. 24, p. 1239-1246.
60. Fadare O., Parkash V., Yilmaz Y. et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterine cervix associated with intra-abdominal 'PEComatosis': a clinicopathological study with comparative genomic hybridization analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2004, v. 2, p. 35.
61. Yang W., Li G., Wei-qiang Z. Multifocal PEComa (PEComatosis) of the female genital tract and pelvis: a case report and review of the literature. *Diagn. Pathol.* 2012, v. 7, p. 23-28.
62. Fang C.L., Lin Y.H., Chen W.Y. Microscopic endometrial perivascular epithelioid cell nodules: a case report with the earliest presentation of a uterine perivascular epithelioid cell tumor. *Diagnostic Pathology.* 2012, v. 7, p. 117-124.
63. Vang R., Kempson R.L. Perivascular epithelioid cell tumor ('PEComa') of the uterus: a subset of HMB-45-positive epithelioid mesenchymal neoplasms with an uncertain relationship to pure smooth muscle tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002, v. 26, No. 1, p. 1-13.
64. Folpe A.L., Mentzel T., Lehr H.A. et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas) of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005, v. 29, p. 1558-1575.
65. Cossu A., Paliogiannis P., Tanda F. et al. Uterine perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas): report of two cases and literature review. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2014, v. 35, No. 3, p. 309-312.
66. Anderson A.E., Yang X., Young R.H. Epithelioid angiomyolipoma of the ovary: a case report and literature review. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2002, v. 21, No. 1, p. 69-73.
67. Natella V., Merolla F., Giampaolino P. et al. A huge malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterine cervix and vagina. *Pathology – Research and Practice.* 2014, v. 210, p. 186-188.
68. Kim H.S., Lim S.J., Choi H., Park K. et al. Malignant clear-cell myomelanocytic tumor of broad ligament – a case report. *Virchows Arch.* 2006, v. 448, p. 867-870.
69. Tan Y., Zhang H., Wang X.C. Clear myomelanocytic tumor of falciform ligament/ligament teres. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2014, v. 57, No. 3, p. 453-455.
70. Pattamapaspong N., Khunamornpong S., Phongnarisorn C., Pojchamarnwiputh S. et al. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the round ligament mimics leiomyoma on computed tomography. *Singapore Med. J.* 2009, v. 50, No. 7, p. 239-242.
71. Allaggio R., Cecchetto G., Martignoni G. et al. Malignant perivascular epithelioid cell tumor in children: description of case and review of the literature. *J. Ped. Surg.* 2012, v. 47, p. 31-40.
72. Jeon I.S., Lee S.M. Multimodal treatment using surgery, radiotherapy and chemotherapy in a patient with a perivascular epithelioid cell tumor of the uterus. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005, v. 27, No. 12, p. 681-684.
73. Jeon I.S., Yi D.Y. Acute lymphoblastic leukemia secondary to chemoradiotherapy for perivascular epithelioid cell tumor of uterus. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009, v. 26, No. 2, p. 85-88.
74. Ong L.Y., Hwang W.S., Wong A. et al. Perivascular epithelioid cell tumour of the vagina in an 8 year old girl. *J. Pediatr. Surg.* 2007, v. 42, p. 564-566.
75. Cho H.J., Lee M.K., Kang B.M. et al. A 6-year-old girl with vaginal spotting who was diagnosed with perivascular epithelioid cell neoplasm after vaginoscopic resection. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2014, v. 57, No. 5, p. 409-411.
76. Kalyanasundaram K., Parameswaran A., Mani R. Perivascular epithelioid cell tumor of urinary bladder and vagina. *Ann. Diagn. Pathol.* 2005, v. 9, No. 5, p. 275-278.
77. Bonetti F., Martignoni G., Colato C. et al. Abdominopelvic sarcoma of perivascular epithelioid cells. Report of four cases in young women, one with tuberous sclerosis. *Mod. Pathol.* 2001, v. 14, p. 563-568.
78. Martignoni G., Pea M., Regaud G. et al. Renal angiomyolipoma with epithelioid sarcomatous transformation and metastases: demonstration of the same genetic defects in the primary and metastatic lesions. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000, v. 24, p. 889-894.
79. Dimmler A., Seitz G., Hohenberger W. et al. Late pulmonary metastasis in uterine PEComa. *J. Clin. Pathol.* 2003, v. 56, p. 627-628.
80. Greene L.A., Mount S.L., Schned A.R. et al. Recurrent perivascular epithelioid cell tumor of the uterus (PEComa): an immunohistochemical study and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2003, v. 90, p. 677-681.
81. Pan C.C., Yu I.T., Yang A.H. et al. Clear cell myomelanocytic tumor of the urinary bladder. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003, v. 27, p. 689-692.
82. Lau S.K., Marchevsky A.M., McKenna R.J. et al. Malignant monotypic epithelioid angiomyolipoma of the retroperitoneum. *Int. J. Surg. Pathol.* 2003, v. 11, p. 223-228.
83. Parfitt J.R., Bella A.J., Izawa J.I. et al. Malignant neoplasm of perivascular epithelioid cells of the liver. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006, v. 130, p. 1219-1222.
84. Darai E., Bazot M., Barranger E. et al. Epithelioid angiomyolipoma of the uterus: a case report. *J. Reprod. Med.* 2004, v. 49, No. 7, p. 578-581.
85. Kang J.B., Seo J.W., Park Y., Jang P.R. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the uterus with lung metastasis. *Korean J. Pathol.* 2014, v. 48, p. 454-457.

86. Fadare O. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus: an outcome-based clinicopathologic analysis of 41 reported cases. *Adv. Anat. Pathol.* 2008, v. 15, No. 2, p. 63-75.
87. Bleeker J.S., Quevedo J.F., Folpe A.L. «Malignant» perivascular epithelioid cell neoplasm: risk stratification and treatment strategies. *Sarcoma.* 2012, v. 2012, Article ID 541626, 12 pages, doi: 10.1155/2012/541626.
88. Bleeker J.S., Quevedo J.F., Folpe A.L. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the uterus. *Rare Tumors.* 2012, v. 4, p. 14.
89. De Leon D.C., Perez-Montiel D., Bandera A. et al. Perivascular epithelioid cell tumor of abdominal origin. *Ann. Diagn. Pathol.* 2010, v. 14, p. 173-177.
90. Wu J.H., Zhou J.L., Cui Y. et al. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the retroperitoneum. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013, v. 6, No. 10, p. 2251-2256.
91. Peng J., Yu B., Wang J. et al. An unresectable malignant perivascular epithelioid cell tumor resistant to multiple combined chemotherapies: a unique case report. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2010, v. 32, No. 4, p. 136-138.
92. Zekry N., Rettenmaier M.A., Abaid L.N. et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms: a systemic review of prognostic factors. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2009, v. 6, No. 5, p. 527-532.
93. Musella A., De Felice F., Kyriacou A.K. et al. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the uterus: a systematic review. *Int. J. Surg.* 2015, v. 19, p. 1-5.
94. Wagner A.J., Malinowska-Kolodziej I., Morgan J.A. 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, v. 28, No. 5, p. 835-840.
95. Pirson Y. Tuberous sclerosis complex — associated kidney angiomyolipoma: from contemplation to action. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013, v. 28, p. 1680-1685.
96. Benson C., Vitfell-Rasmussen J., Maruzzo M., Fisher C. et al. A retrospective study of patients with malignant PEComa receiving treatment with sirolimus or temsirolimus: the Royal Marsden Hospital experience. *Anticancer Res.* 2014, v. 34, No. 7, p. 3663-3668.
97. Bissler J.J., McCormack F.X., Young L.R. et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymph-angioleiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2008, v. 358, No. 2, p. 140-151.
98. Le P., Garg A., Brandao G. et al. Hormonal manipulation with letrozole in treatment of metastatic malignant pecoma. *Curr. Oncol.* 2014, v. 21, No. 3, p. 518-520.
99. Armah H.B., Parwani A.V. Malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus with late renal and pulmonary metastases: a case report with review of the literature. *Diagnostic Pathology.* 2007, v. 2, p. 45, doi: 10.1186/1746-1596-2-45.

Статья поступила 19.08.2016 г., принята к печати 25.08.2016 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

PECOMA. LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

Nechushkina I.V.¹, Karseladze A.I.²

¹ Pediatric Oncology & Hematology Research Institute, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

² Clinical Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

Key words: PEComa, pediatric patients, adult patients, diagnosis, treatment, prognosis

The family of mesenchymal tumors called PEComas (Perivascular Epithelioid Cell Tumors) has been included in the International Classification of Soft Tissue and Bone Tumors since 2002. Literature review confirms difficulties of timely diagnosis and absence of progress in the treatment results. In spite of advances in research of PEComas histological nature of these tumors is still unclear. Further research of prognostic factors is needed to give proper treatment. Patients with PEComas of different primary sites require close follow-up after the treatment irrespective of malignant potential of tumors, as late recurrence and metastases are possible. This paper presents a case report of 11-year-old girl with vaginal PEComa, who is disease-free 10 years after the treatment.