

20. Koike, M., Shibata, M., Waguri, S., Yoshimura, K., Tanida, I., Kominami, E. et al.: Participation of autophagy in storage of lysosomes in neurons from mouse models of neuronal ceroid-lipofuscinoses (Batten disease). *Am J Pathol*, 167, 2005, s. 1713-1728.
21. Komatsu, M., Waguri, S., Ueno, T., Iwata, J., Murata, S., Tanida, I. et al.: Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice. *J Cell Biol*, 169, 2005, s. 425-434.
22. Kominami, E., Ezaki, J., Munro, D., Ishido, K., Ueno, T., Wolfe, L.S.: Specific storage of subunit c of mitochondrial ATP synthase in lysosomes of neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten's disease). *J Biochem (Tokyo)*, 111, 1992, s. 278-282.
23. Manders, E.M.M., Verbeek, F.J., Aten, J.A.: Measurement of Colocalization of Objects in Dual-Color Confocal Images. *Journal of Microscopy-Oxford*, 169, 1993, s. 375-382.
24. Migheli, A., Attanasio, A., Pezzulo, T., Gullotta, F., Giordana, M.T., Schiffer, D.: Age-related ubiquitin deposits in dystrophic neurites: an immunoelectron microscopic study. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 18, 1992, s. 3-11.
25. Mizushima, N.: Methods for monitoring autophagy. *Int J Biochem Cell Biol*, 36, 2004, s. 2491-2502.
26. Nishino, I.: Autophagic vacuolar myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 3, 2003, s. 64-69.
27. Nonaka, I., Noguchi, S., Nishino, I.: Distal myopathy with rimmed vacuoles and hereditary inclusion body myopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 5, 2005, s. 61-65.
28. Ogier-Denis, E., Codogno, P.: Autophagy: a barrier or an adaptive response to cancer. *Biochim Biophys Acta*, 1603, 2003, s. 113-128.
29. Palmer, D.N., Fearnley, I.M., Walker, J.E., Hall, N.A., Lake, B.D., Wolfe, L.S. et al.: Mitochondrial ATP synthase subunit c storage in the ceroid-lipofuscinoses (Batten disease). *Am J Med Genet*, 42, 1992, s. 561-567.
30. Rosenson, R.S.: Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med*, 116, 2004, s. 408-416.
31. Saijo, M., Takemura, G., Koda, M., Okada, H., Miyata, S., Ohno, Y. et al.: Cardiomyopathy with prominent autophagic degeneration, accompanied by an elevated plasma brain natriuretic peptide level despite the lack of overt heart failure. *Intern Med*, 43, 2004, s. 700-703.
32. Sugie, K., Yamamoto, A., Murayama, K., Oh, S.J., Takahashi, M., Mora, M. et al.: Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology*, 58, 2002, s. 1773-1778.
33. Yamamoto, A., Morisawa, Y., Verloes, A., Murakami, N., Hirano, M., Nonaka, I. et al.: Infantile autophagic vacuolar myopathy is distinct from Danon disease. *Neurology*, 57, 2001, s. 903-905.

Address for correspondence:

Prof. M. Elleder MD, PhD

Institute of Inherited Metabolic Disorders, 1st Medical Faculty, Charles University and General Teaching Hospital, Ke Karlovu 2, Prague 2, 128 08, Czech Republic, phone: +420-2-24918283, fax: +420-2-249167119 e-mail: melleder@beba.cesnet.cz

Pleomorfní epiteloidní a světlobuněčný maligní tumor dělohy s myoidní a melanocytární diferenciací - leiomyosarkom nebo PECom? Kazuistika a přehled literatury

Kinkor Z.¹, Hes O.²

¹Bioptická laboratoř, s.r.o., Plzeň

²Šiklův ústav patologie, LF UK, Plzeň

Souhrn

Popisován je případ třicetileté ženy operované pro náhlu příhodu břišní s obrazem krvácení do malé pánve. Nalezen byl solitární, 3 cm veliký, rozpadající se, prokrváčený tumor v děložním rohu infiltrující myometriem a nesouvisející s endometriem. Histologicky se jednalo o solidně uspořádaný nádor tvořený velkými epiteloidními elementy s hojnou oxyfilní, jemně zrnitou cytoplazmou s ložiskovou výraznou světlobuněčnou přeměnou. Nádorové buňky se vyznačovaly zjevnými jadernými nepravidelnostmi, bohatou atypickou mitotickou aktivitou a disperzně byly rozptýleny obrovské pleomorfní elementy s hyperchromními, monstrózními jádry. Komplexní imunohistochemický profil zahrnoval difúzní a homogenní expresi vimentinu, hladkosvalového aktinu, desminu, HMB45, Melan A, CD10 a EMA. U nemocné nebyla zjištěna stigmata tuberózní sklerózy a po prodělané chemoterapii je 5 měsíců bez známek progresu onemocnění. Léze byla s neurčitostí interpretována jako pleomorfní leiomyosarkom dělohy s alternativním pojmenováním maligní PECom. Vyždřeny jsou rozpaky nad označením tumorů se smíšeným myoidním a melanocytárním fenotypem umístěných v děloze. Předkládán je přehled literatury a diskutována diferenciální diagnostika.

Klíčová slova: děloha - melanocytární diferenciacie - epiteloidní/pleomorfní leiomyosarkom - angiomyolipom - PECom

Summary

Pleomorphic Epithelioid/Clear Cell Malignant Tumor of the Uterus Exhibiting both Myoid and Melanocytic Differentiation – Leiomyosarcoma or PEComa? A Case Report and a Review of the Literature

30-year-old woman admitted for acute abdominal pain with peritoneal signs was immediately operated with findings of hemorrhage in small pelvis. Laparotomy revealed hemorrhagic, friable mass 3 cm in maximum diameter arising from the uterine horn. The neoplasm broadly invaded myometrium with no evidence of endometrial cavity involvement. Microscopically, the tumor displayed solid mosaic pattern and consisted of large epithelioid cells with ample eosinophilic, finely granular cytoplasm ongoing apparent clear cell change elsewhere. There was marked nuclear irregularity with numerous atypical mitotic figures and multiple bizarre giant elements dispersed throughout the lesion. Unusual complex phenotype included co-expression of vimentin, smooth muscle actin, desmin, HMB45, Melan A, CD10 and EMA. No obvious stigmata of tuberos sclerosus were found and a five months follow-up after chemotherapy indicated no progression of disease. With some uncertainty the tumor was finally rendered as pleomorphic leiomyosarcoma with peculiar melanocytic differentiation. PEComa as an alternative term was coined. Expressed are both difficulty in explaining the histogenesis and ambiguity of the existing terminology of the uterine tumors with mixed myoid and melanocytic phenotype. Reviewed is the literature and discussed is the differential diagnosis.

Key words: uterus – angiomyolipoma – epithelioid/pleomorphic leiomyosarcoma – melanocytic differentiation – PEComa

Čes.-slov. Patol., 43, 2007, No. 3, p. 103–108

Existence extrarenálních nádorů s myomelanocytárním fenotypem – tzv. perivaskulárních epithelioidních tumorů (PEComů) je již z písemnictví dostatečně známa, přesto jejich histogeneze zůstává zatím nevyřešena (4, 11, 12, 18, 20, 33, 35). Původní buňka s kombinací hladkosvalové a melanocytární diferenciace se totiž v normálních tkáňích patrně nevyskytuje. Zřejmě největší rozpaky ohledně geneze PEComů vznikají při nálezů těchto neoplázií v děloze, kde pak diferenciální diagnostika vůči nejčastější skupině nádorů v této lokalizaci (leiomyom/leiomyosarkom) působí obtíže (4, 5, 8–13, 15, 16, 19, 21, 22, 25, 27, 29–31, 34, 36). Literatura uvádí více než třicet těchto lézí v děloze a dokumentuje rozporné názory na jejich původ; někteří autoři soudí, že se zde jedná pouze o nezvyklý fenotypický rys běžných tumorů vycházejících z hladké svaloviny, jiní obhajují existenci děložního PEComu jako samostatné jednotky (4, 5, 8–13, 15, 16, 19, 21, 22, 25, 27, 29–31, 34, 36). Realnost PEComu v děloze pak ovšem doprovází možnost spojitost s tuberozní sklerózou (TS) a fenomén multifokality (4, 9, 16, 34). Z čistě histologického hlediska není bez zajímavosti ani další diferenciální diagnostika, např. extraintestinálního gastrointestinálního tumoru (EGIST) či placentárního trofoblastického tumoru (PSTT), které mají zásadní biologické a terapeutické odlišnosti. Předkládáme vlastní pozorování pleomorfního epithelioidního maligního tumoru (sarkomu) dělohy s rozsáhlým myoidním a melanocytárním fenotypem.

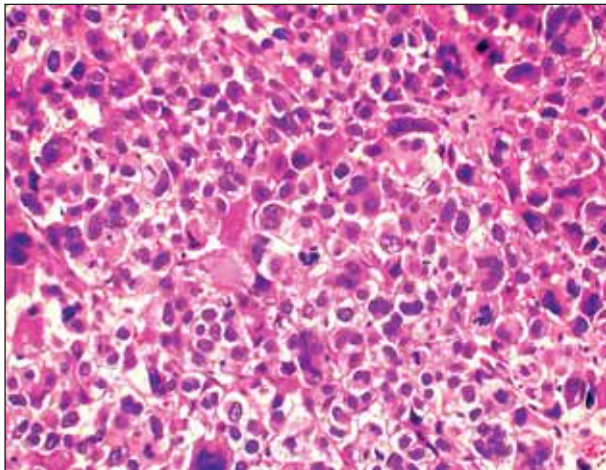
Vlastní pozorování

Třicetiletá žena, sledovaná dva roky pro údajný subserózní myom děložního rohu, byla akutně operovaná pro náhlou příhodu břišní s nálezem krvácení do malé pánve. V pravém děložním rohu

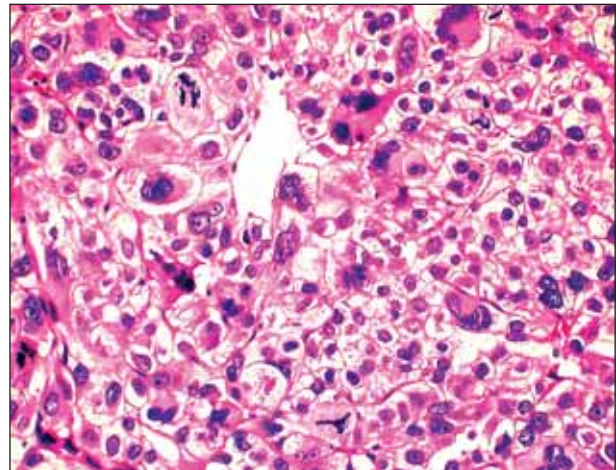
byl nalezen intramurální, částečně subserózně uložený, prokrvácený a rozpadající se tumor velikosti 3 cm. Byla provedena resekce nádoru hluboce do nepostížené děložní svaloviny a nebyla zjištěna souvislost s dutinou děložní. Revize malé pánve, peritoneální dutiny a nitrobřišních orgánů neprokázala další nádorová ložiska. Pacientka nebyla v současné době ani v nedávné minulosti gravidní a neměla žádné projevy svědčící pro TS.

K histologickému vyšetření byly zaslány nepřehledné, prokrvácené a nekrotické fragmenty tkáně o celkovém objemu přibližně 5 cm³. Mikroskopický obraz tvořila solidní ložiska pokročile regresivně změněného, vysoce maligního, epithelioidního tumoru s objemnou eozinofilní, jemně granulovanou cytoplazmou, vykazující místní zřejmou světlobuněčnou přeměnu (obr. 1, 2). Nádor postrádal známky organoidního uspořádání, disperzně se nacházely výrazně pleomorfní bizarní elementy se značnými jadernými nepravidelnostmi (obr. 3). Epithelioidní buňky s výraznými jádřky vykazovaly bohatou mitotickou aktivitu s četnými atypickými mitózami. Jen ojediněle se nacházely nepatrné zhmožděné ostrůvky původní děložní svaloviny. Nádor byl jen minimálně vaskularizován; ani při úplném zpracování dodaného materiálu nebyly zjištěny vřetenobuněčná složka, tuková tkáň, event. další diagnostické struktury.

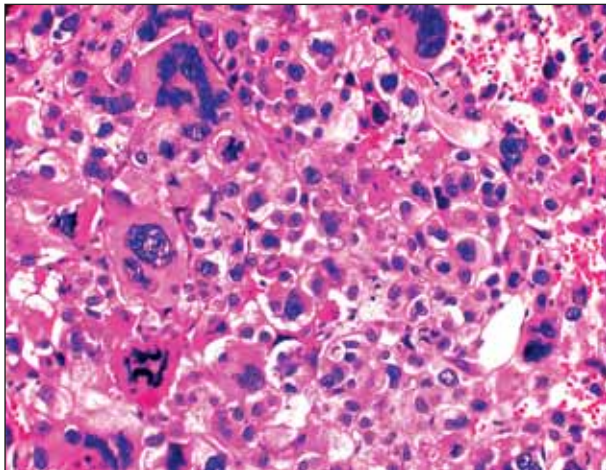
Imunohistochemicky jsme potvrdili prakticky difúzní expresi hladkosvalového aktinu, desminu, h-caldesmonu, CD10 a epithelioidního membránového antigenu, společně s melanocytárními markery HMB45 a Melan A (obr. 4, 5). Pozitivita těchto protilátek byla homogenní, neomezovala se pouze na světlobuněčné partie nádoru a byla zjevně ve stejných buňkách. Reakce s MyoD1 byla sice difúzní, ale plazmatická (nespecifická); patognomonická jaderná exprese nebyla prokázána. Proliferační aktivita hodnocená antigenem MIB1 dosahovala přibližně 70 %.



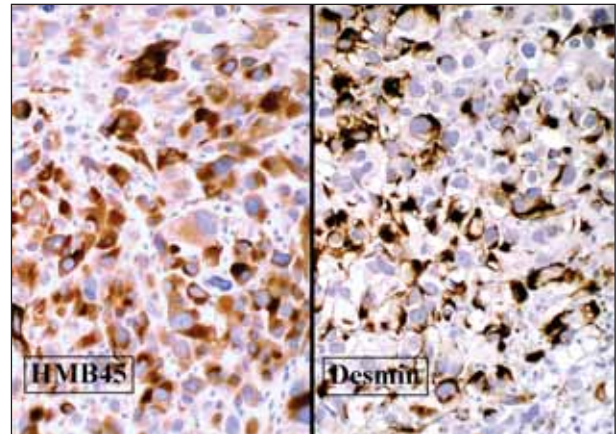
Obr. 1. Mozaikovitá struktura solidně uspořádaného tumoru tvořeného epitelioidními buňkami s objemnou eozinofilní, jemně granulovanou, ostře konturovanou cytoplazmou (HE, 100krát)



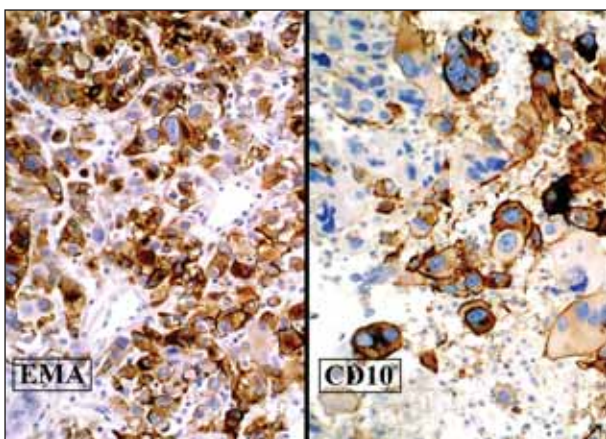
Obr. 2. Rozsáhlé partie nádoru se zřetelnou světlobuněčnou přeměnou nádorových buněk a atypickou mitotickou aktivitou (HE, 200krát)



Obr. 3. Monstrózní pleomorfní nádorové elementy s atypickými, hyperchromními jádry (HE, 200krát)



Obr. 4. Homogenní exprese HMB45 (vlevo) a desminu v nádorových buňkách (DAB, 100krát)



Obr. 5. Difúzní pozitivita epitelového membránového antigenu (vlevo) a CD10 v nádorových buňkách (DAB, 100krát)

Široký panel dalších použitých protilátek (myoglobin, myogenin, hormonální receptory, S100 protein, CD34, CD117, tyrozináza, micro-

phtalmia transcription factor, cytokeratiny 7, 14, K903 a AE1/3, HCG, HPL, placentární alkalická fosfatáza, TFE3) byl kompletně negativní.

Elektronmikroskopické vyšetření bylo vzhledem ke značnému poškození tkáně formolovou fixací bohužel nepřínosné.

Nález byl definitivně uzavírán, především s ohledem na následnou terapii, jako pleomorfní, epitelioidní, zčásti světlobuněčný leiomyosarkom dělohy s tím, že sporadický maligní PECom je další možné označení zohledňující bizarní fenotyp pozorované léze.

Pacientka absolvovala tři cykly chemoterapie a pět měsíců po extirpaci nádoru je bez známek progresu onemocnění.

Metodika

Imunohistochemie byla prováděna na deparafinovaných řezech s demaskováním antigenního epitopu v mikrovlnné troubě (0, 1N citrát sodný, 2x5 min. při 600 W). Inkubace primární protilát-

ky probíhala přes noc při 4° C. Jako detekční systém byl použit kit LSAB+ firmy Dako s inkubací 60 min. při pokojové teplotě (20° C). K vizualizaci pozitivní reakce posloužil diaminobenzidyl tetrahydrochlorid (DAB).

Použity byly tyto primární protilátky: CD10 (NovoCastra, clone 56C6, 1:100), CD34 (NeoMarkers, clone QBEnd/10, 1:800), CD117 (Dako, clone 104D2, 1:100), cytokeratin AE1/3 (NeoMarkers, clone AE1-3, 1:1000), CK7 (Dako, clone OV-TL12/30, 1:200), CK14 (NeoMarkers, clone LL.002, 1:1000), CK K903 (Dako, clone 34betaE12, 1:400), desmin (Dako, clone D33, 1:3000), epitelový membránový antigen (DAKO, clone E29, 1:1000), estrogenový receptor (Immunotech, clone ER1D5, 1:1000), progesteronový receptor (Immunotech, clone 1A6, 1:50), HMB45 (Dako, clone HMB45, 1:300), hladkosvalový aktin S (Dako, clone 1A4, 1:1000), h-caldesmon (Dako, clone h-CD, 1:50), HCG (Dako, polyklonální, 1:1000), HPL (Dako, polyklonální, 1:500), Melan A (Dako, clone A103, 1:100), Ki67 (Dako, clone MIB1, 1:1000), microphthalmia transcription factor (NeoMarkers, clone 8G7G1/3, 1:25), MyoD1 (Dako, clone 5.8A, 1:50), myoglobin (Dako, polyklonální, 1:1000), myogenin (Santa Cruz, polyklonální, 1:100), placentární alkalická fosfatáza (Dako, polyklonální, 1:1000), S100 protein (Novocastra, polyklonální, 1:50), TFE3 (Santa Cruz, polyklonální, 1:500), tyrozináza (NeoMarkers, clone T311, 1:100).

Formolový materiál pro elektronmikroskopické vyšetření byl dofixován tetraoxidem olova a zalit do Eponu. Ultratenké řezy byly barveny octanem uraničitým a citrátem olovnatým a prohlíženy elektronovým mikroskopem EM 208 S, Philips.

Diskuse

Výskyt lézí podobných angiomyolipomu (AML) ledviny či jater nebo „sugar“ tumoru plic v méně obvyklých lokalizacích jako např. pankreas, střevo, děloha, žlučník, močový měchýř, měkké tkáně, ligamentum teres hepatis, kůže atd. vedl ke vzniku originální koncepce tzv. perivaskulárních epiteloidních tumorů – PEComů (3, 35). Na rozdíl od klasického AML tyto nádory prakticky postrádají příznačnou lipomatózní a cévní složku, vyznačují se solidním uspořádáním objemných eozinofilních či výrazně světlých elementů s běžnou jadernou pleomorfií, častou přítomností bizarních vícejaderných buněk, což mnohdy působí značné diagnostické nesnáze. Přestože histogeneze těchto zvláštních tumorů zůstává nevyjasněnou, autoři soudí, že se v principu jedná o modifikovanou neoplastickou svalovou buňku vykazující známky různě rozvinuté melanocytární diferenciaci (3, 4, 11, 12, 18, 35). Ta se projevuje nejčastěji expresí různých melanocytárních markerů (HMB45, Mel A, tyrozináza, microphthalmia transcribing factor – MiTF), velmi vzácně pak tvorbou melaninového pigmentu či přítomností premelanozomů. Klinik-

ky závažná spojitost typicky multifokálního AML ledviny s TS je zřejmá a nachází se až u 80 % postižených (18). V této souvislosti se nejčastější a nejnámější archetyp PEComu chová naprosto benigně. I přes jisté zkušenosti s variabilitou morfologického spektra, rozdílností biologického chování a vznikem těchto nádorů v nejrůznějších extrarenálních lokalizacích, zůstává stále nezodpovězena řada otázek jako např. – Jsou PEComy v rámci TS totožné se sporadickými? – Jsou extrarenální PEComy pouhou analogií AML ledviny? – Lze objektivně a spolehlivě definovat histologická kritéria malignity konkrétní léze? – Jaké je genetické pozadí PEComů a existuje event. patogenetická příbuznost s dalšími (nemelanomovými) tumory s melanocytární diferenciací, např. translokačním karcinomem ledviny? – Jsou veškeré tumory s myomelanocytární diferenciací v děloze opravdu PEComy nebo nezvykle diferencované leiomyomy/leiomyosarkomy? A tak dále. V neposlední řadě pak nález PEComu v jakékoliv lokalizaci přináší pestrou diferenciatní diagnostiku a související biologické a klinické implikace.

Vzájemný vztah mezi AML v rámci TS a sporadickým AML není jasný, avšak ojedinělé studie zjistily i u sporadických AML častou obdobnou ztrátu heterozygotity v 16p (umístění vrozené mutace genu TSC2) (6, 17). Podobně není z hlediska patogenese vyjasněn vztah extrarenálních PEComů a AML ledviny a dosud nebyla zjištěna konkrétní patogenetická genetická alterace prvně jmenovaných. Na rozdíl od AML v souvislosti s TS se extrarenální PEComy nacházejí převážně u žen a spojitost s TS je u nich výjimečná. Uveřejněna byla dosud jediná práce, kde výsledky srovnávací genomové analýzy u devíti PEComů v různých extrarenálních lokalizacích (včetně jednoho v děloze) ukazují na dosti blízké mnohočetné strukturální chromozomální aberace, které by mohly sloužit jako výklad jejich společné onkogeneze (23).

Histologická kritéria malignity PEComů nejsou dosud přesně definována. Drtivá většina klasického AML ledviny má benigní průběh a event. satelitní ložiska v regionálních lymfatických uzlinách nebo v játrech jsou považována za projev multifokality neovlivňující indolentní chování (3, 4, 18, 33, 35). Epiteloidní varianta AML a extrarenální PEComy obecně však mohou vykazovat některé atypické morfologické rysy; jsou pokládány za potenciálně maligní a přibližně u jedné třetiny z nich je dokumentován jasně maligní průběh (18). V ledvině byly zaznamenány i případy epiteloidně/vřetenobuněčné transformace původního benigního AML, které skončily fatálně (7, 10). Uvádí se, že léze větší než 5 cm se zřetelnými jadernými atypii, mitotickou aktivitou přesahující 1 mitózu na 50 HPF (high power field), nekrózou a infiltrativním růstem jsou značně rizikové (12, 18). Pouhá přítomnost vícejaderných pleomorfních elementů není ale u PEComů vzácná a nutně neznamená špatnou prognózu. Oproti konvenčnímu renálnímu AML jsou recidivy u extrarenálních PEComů časté (18).

Důvod resp. určující genetické pozadí neobvyklého fenotypu PEComů není znám. Expresse melanocytárních markerů a nálezy primitivních melanozomů nemají žádný vztah k melanomu, který ale v extrarenální lokalizaci PEComu jistě přichází diferenciatně diagnosticky v úvahu. Jsou známy alespoň dva další nádory s jasně definovaným genetickým profilem, které se rovněž vyznačují stálou melanocytární diferenciací – světlobuněčný sarkom šlach/aponeuróz a nově popsána skupina tzv. translokačních karcinomů ledviny, zejména pak typ t(6;11) (1, 26). U posledně jmenovaného se ve vzniklém fúzním genu uplatňuje TFEB gen, který je součástí skupiny tzv. transkripčních faktorů (TF), kam dále patří MiTF, TFA3 a TFEC. Jedná se o různě dislokované, vysoce homologní geny, jimiž kódované proteiny (TF) se vzájemně kombinují a spoluovlivňují transkripci stejné skupiny cílových genů (1). Je možné, že porucha vzájemné interakce TF aktivujících společné signální kaskády může za jistých okolností a příslušné buněčné dispozice vést ke vzniku morfologicky podobných tumorů s odlišným molekulárně biologickým substrátem. Expresse TFE3 u pěti případech extrarenálního PEComu (všechny byly MiTF negativní) vede některé autory ke spekulacím o případné roli tohoto TF ve vzniku melanocytárního fenotypu i v této skupině neoplázií (12). Podobnost některých partií dosud popsaných translokačních karcinomů a epiteloidních AML ledviny je skutečně velmi překvapující. Vzorem této teorie může být např. existence c-kit negativních gastrointestinálních stromálních tumorů s mutací homologního genu PDGFR α .

Výklad histogeneze tumorů s myomelanocytárním fenotypem v děloze a malé pánvi, běžných lokalizací hladkosvalových nádorů, není snadnější. Nádory identické s PEComy byly v těchto lokalizacích popsány též jako světlobuněčný myomelanocytární tumor ligamentum teres hepatis či abdominopelvicový sarkom z perivaskulárních epiteloidních buněk (4, 11). Přibližně třetina nádorů označených jako PEComy dělohy se chovala agresivně a ve čtyřech případech byly zjištěny metastázy do plic; celkem u pěti nemocných došlo k úmrtí v souvislosti s tumorem (4, 5, 8, 11, 13, 15, 19, 27, 29–31, 34). Ve třech případech byla nalezena souvislost s TS a u dvou žen nález v pánevních lymfatických uzlinách pak odpovídal lymfangioliomyomatóze (4, 9, 16, 34).

Není stále jasné, zda PEComy v děloze jsou svébytné jednotky nebo jen modifikované běžné hladkosvalové neoplázie s bizarním fenotypem. Že se jedná pouze o aberantní expresi některých melanocytárních markerů u běžných tumorů vycházejících z hladké svaloviny obhajují někteří tím, že pozitivita HMB45 byla sporadicky pozorována u obvyklých leiomyomů, stromálních tumorů nebo dokonce v myometriu (2, 21, 22, 32, 34, 35). Publikovány byly dále případy jasně maligních epiteloidně světlobuněčných tumorů dělohy, kde koexpresse aktinu, desminu a HMB45 byla

vnímána jen jako variabilita fenotypu tradičního leiomyosarkomu (19, 29–31). U jedné ženy se pozitivita HMB45 dokonce prokázala teprve až v jaterní metastáze děložního leiomyosarkomu (29). Autoři vyvozují, že většina popsaných PEComů dělohy budou nejspíše tradiční hladkosvalové léze s obdobnou biologií, ale dodávají, že při nálezů takto aberantního fenotypu je namíste vyloučit event. spojitost s TS. V písemnictví existuje jediný případ „bona fide“ PEComu dělohy, kde byla ultrastrukturálně údajně potvrzena přítomnost premelanosomů (25).

Námi vyšetřovaný nádor vedle masivní difúzní reakce s HMB45 a Mel A překvapivě rovněž vykazoval homogenní pozitivitu protilátek CD10 a EMA, které u PEComů nebyly nikdy zjištěny. Tuto abnormální konfiguraci fenotypu je možné vysvětlit i tím, že došlo k vícesměrné diferenciaci primitivní mezenchymální buňky či transdiferenciaci původní hladkosvalové buňky. Reálnost koncepce „pravého“ PEComu dělohy však i nadále zůstává nevyjasněná. Tumor jsme nakonec s rozpaky uzavírali jako vysoce maligní sarkom a z ryze praktických důvodů následného terapeutického přístupu s označením pleomorfní leiomyosarkom. Diagnózu sporadického maligního PEComu jsme použili jako možné alternativní pojmenování.

Diferenciální diagnostika světlobuněčného epiteloidního tumoru dělohy zahrnuje vedle již zmíněného melanomu, leiomyosarkomu a event. světlobuněčného sarkomu měkkých tkání i např. světlobuněčný karcinom endometria, PSTT a v subserózní či pelvicke lokalizaci také EGIST.

Diagnózu světlobuněčného karcinomu prakticky vylučovala subserózní lokalizace nádoru bez prokázané souvislosti s endometriem, značná buněčná pleomorfie a nepřítomnost epitelového fenotypu. Solidní uspořádání eozinofilních a světlobuněčných epiteloidních nádorových buněk připouštělo též možnost PSTT, ale imunohistochemický profil, nezvětšená děloha, nepostižené endometrium ani laboratorní vyšetření nesvědčily pro histogenetickou souvislost tumoru s aktuální či proběhlou gestací. Konečně morfologie a topografie vyšetřovaného nádoru vedly k úvaze i o možnosti EGIST, jehož výskyt v malé pánvi a oblastech ženského genitálu není neznámý a je potenciálně efektivně léčitelný. Kombinace přítomných nádorových antigenů tuto eventualitu vyvrátila.

Na závěr lze uvést, že i v námi vyšetřovaném případě sdílíme podobné diagnostické rozpaky, které literatura popisuje. Přestože se z mikroskopického obrazu a konfigurace imunohistochemie zdá být označení maligní PECom dělohy přiléhavé, nedovedeme beze zbytku vyloučit možnost existence nezvykle diferencovaného běžnějšího hladkosvalového nádoru, resp. sarkomu dělohy vycházejícího z pluripotentní buňky a vykazujícího vícesměrnou orientaci s komplexním fenotypem. Čistě praktické důvody komunikační srozumitelnosti a zaměření onkologické léčby nás

vedly k rozpačitému pojmenování pleomorfní leiomyosarkom. Oprávněnost existence PEComu v děloze vyžaduje širší zkušenost a další zkoumání tohoto výjimečného tumoru s nejasnou histogenezí.

Literatura

1. **Argani, P., Ladanyi, M.:** The evolving story of renal translocation carcinomas. *Am. J. Clin. Pathol.*, 126, 2006, s. 332–334.
2. **Barcus, M.E., Williams, R.I., Gainey, T.W., et al.:** HMB-45 immunoreactivity in uterine mesenchymal tumors. *Mod. Pathol.*, 13, 2000, s. 120A.
3. **Bonetti, F., Pea, M., Martignoni, G.:** PEC and sugar. *Am. J. Surg. Pathol.*, 16, 1992, s. 307–308.
4. **Bonneti, R., 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.*, 14, 2001, s. 563–568.
5. **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.*, 18, 2005, s. 1336–1342.
6. **Carbonara, C., Longa, L., Grosso, E., et al.:** Apparent preferential loss of heterozygosity at TSC2 over TSC1 chromosomal region in tuberous sclerosis hamartomas. *Gen. Chromosom. Canc.*, 15, 1996, s. 18–25.
7. **Cibas, E.S., Goss, G.A., Kulke, M.H., et al.:** Malignant epithelioid angiomyolipoma (“sarcoma ex angiomyolipoma”) of the kidney: a case report and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.*, 25, 2001, s. 121–126.
8. **Dimmler, A., Seitz, G., Hohenberger, W., et al.:** Late pulmonary metastasis in uterine PEComa. *J. Clin. Pathol.*, 56, 2003, s. 627–628.
9. **Fadare, O., Parkash, V., Yilmaz Y., et al.:** Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterine cervix associated with intraabdominal “PEComatosis”: a clinicopathological study with comparative genomic hybridization analysis. *World J. Surg., Oncol.*, 2, 2004, s. 35.
10. **Ferry, J.A., Malt, R.A., Young, R.H.:** Renal angiomyolipoma with sarcomatous transformation and pulmonary metastases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 15, 1991, s. 1083–1088.
11. **Folpe, A.L., Goodman, Z.D., Ishak, K.G., et al.:** Clear cell myomelanocytic tumor of the falciiform ligamentum/ligamentum teres: a novel member of the perivascular epithelioid clear cell family of tumors with the predilection for children and young adults. *Am. J. Surg. Pathol.*, 24, 2000, s. 1239–1246.
12. **Folpe, A.L., Mentzel, T., Lehr, H.A.:** Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin. A clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.*, 29, 2005, s. 1558–1575.
13. **Fukunaga, M.:** Perivascular epithelioid cell tumor of the uterus: report of four cases. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 24, 2005, s. 341–346.
14. **Genevay, M., McKee, T., Zimmer, G., et al.:** Digestive PEComas: a solution when the diagnosis fails to „fit“. *Ann. Diagn. Pathol.*, 8, 2004, s. 367–372.
15. **Greene, L., Mount, S., Schned, A., et al.:** Recurrent perivascular epithelioid clear cell tumor of the uterus (PEComa): an immunohistochemical study and review of the literature. *Gynecol., Oncol.*, 90, 2003, s. 677–681.
16. **Guyre, K.A., Hart, W.R., Kennedy, A.W.:** Lymphangiomyomatosis of the uterus associated with tuberous sclerosis and malignant neoplasia of the female genital tract. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 14, 1995, s. 344–351.
17. **Henske, E.P., Neumann, H.P., Sheitauer, B.W., et al.:** Loss of heterozygosity in the tuberous sclerosis (TSC2) region of chromosome band 16p13 occurs in sporadic as well as TSC-associated renal angiomyolipomas. *Gen. Chromosom. Canc.*, 15, 1995, s. 295–298.
18. **Hornick, J.I., Fletcher, C.D.M.:** PEComa: what do we know so far? *Histopathol.*, 48, 2006, s. 75–82.
19. **Hurrell, D.P., McCluggage, W.G.:** Uterine leiomyosarcoma with HMB45+ clear cell areas: report of two cases. *Histopathol.*, 47, 2005, s. 534–542.
20. **Michal, M., Zámečník, M.:** Hyalinized uterine mesenchymal neoplasm with HMB45 positive epithelioid cells: epithelioid leiomyomas or angiomyolipomas? Report of four cases. *Int. J. Surg. Pathol.*, 8, 2000, s. 323–328.
21. **Oliva, E., Wang, W.L., Branton, P.:** Expression of melanocytic (“PEComa”) markers in smooth muscle tumors of the uterus: an immunohistochemical analysis of 86 cases. *Mod. Pathol.*, 86, 2006, s. 191A.
22. **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 distinct neoplasm. *Hum. Pathol.*, 37, 2006, s. 606–612.
23. **Pan, C.C., Yu, I.T., Yang, A.H., et al.:** Clear cell myomelanocytic tumor of the urinary bladder. *Am. J. Surg. Pathol.*, 27, 2003, s. 689–692.
24. **Park, S.H., Ro, J.Y., Kim, H.S. et al.:** Perivascular epithelioid cell tumor of the uterus: immunohistochemical, ultrastructural and molecular study. *Pathol. Int.*, 53, 2003, s. 800–805.
25. **Reeves, B.R., Fletcher, C.D.M., Gusterson, B.A.:** Translocation t (12; 22)(q13; q13) is a nonrandom rearrangement in clear cell sarcoma. *Canc. Genet. Cytogenet.*, 64, 1992, s. 101–103.
26. **Rucco, L.P., Pillozzi, E., Wedard, B.M., et al.:** Epithelioid lymphangiomyomatosis-like tumor of the uterus in a patient without tuberous sclerosis: a lesion mimicking epithelioid leiomyosarcoma. *Histopathology*, 33, 1988, s. 91–93.
27. **Sadeghi, S., Krigman, H., Maluf, H.:** Perivascular epithelioid clear cell tumor of the common bile duct. *Am. J. Surg. Pathol.*, 28, 2004, s. 1107–1110.
28. **Silva, E.G., Bodurka, D.C., Scouros, M.A.:** A uterine leiomyosarcoma that became positive for HMB45 in the metastasis. *Ann. Diagn. Pathol.*, 9, 2005, s. 43–45.
29. **Silva, E.G., Deavers, M.T., Bodurka, D.C.:** Uterine epithelioid leiomyosarcomas with clear cells. Reactivity with HMB45 and the concept of PEComa. *Am. J. Surg. Pathol.*, 28, 2004, s. 244–249.
30. **Simpson, K. W., Albores-Saavedra, J.:** HMB-45 reactivity in conventional uterine leiomyosarcomas. *Am. J. Surg. Pathol.*, 31, 2007, s. 95–98.
31. **Smolarek, T.A., Bejarano, P.A., Heffelfinger, S.:** HMB-45 immunoreactivity is present in both uterine leiomyosarcomas and normal myometrium. *Mod. Pathol.*, 12 1999, s. 125A.
32. **Tazelaar, H.D., Batts, K.P., Srimley, J.R.:** Primary extrapulmonary sugar tumor (PEST): a report of four cases. *Mod. Pathol.*, 14, 2001, s. 615–622.
33. **Vang, R., Kempson, R.L.:** Perivascular epithelioid cell tumor (“PEComa”) of the uterus. A subset of HMB45 epithelioid mesenchymal neoplasms with an uncertain relationship to pure smooth muscle tumors. *Am. J. Surg. Pathol.*, 26, 2002, s. 1–13.
34. **Zamboni, G., Pea, M., Martignoni, G., et al.:** Clear cell “sugar” tumor of the pancreas. A novel member of the family of lesions characterized by the presence of perivascular epithelioid cells. *Am. J. Surg. Pathol.*, 20, 1996, s. 722–730.
35. **Zámečník, M., Michal, M.:** HMB45+ hyalinized epithelioid tumor of the uterus is linked to epithelioid leiomyoma rather than to PEC-omas. *Int. J. Surg. Pathol.*, 9, 2001, s. 341–343.

MUDr. Zdeněk Kinkor, Ph.D.
 Biopická laboratoř s.r.o.
 Mikulášské náměstí 4
 326 00 PLZEŇ
 tel. : 737 220 449
 E-mail: kinkor@medima.cz