

Uterine PEComa: a rare entity

PEComa uterino: uma entidade rara

Joana Lima Rego*, Maria João Andrade**, Isabel Botto***, Fátima Peralta***
 Maternidade Bissaya-Barreto, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Abstract

Recently, the World Health Organization recognized a collection of tumors composed of histologically and immunohistochemically distinctive Perivascular Epithelioid Cells (PEComa) with melanocytic and smooth muscle markers. They can exist in multiple locations, including the female genital tract. Due to its rarity, the natural history and prognostic factors are unpredictable and should be considered tumors with uncertain malignant potential until further long-term data that add information regarding their histogenesis and biological behavior are available. The spectrum of presentation varies from benignity to recurrent metastatic lesions. There are several treatment options that are constantly updated making it impossible to define guidelines for the treatment of these tumors. We aim to describe the clinical, histological and immunohistochemical features of a rare case of uterine PEComa, proceeding to the respective literature review.

Keywords: Células Epitelióides Perivasculares; PEComa; Útero; Histologia; Imunohistoquímica.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconheceu recentemente um grupo de tumores mesenquimatosos raros designados por PEComas, que apresentam diferenciação e comportamento biológico incertos.

Características Histológicas e Imunohistoquímicas: São constituídos a nível morfológico e imunohistoquímico, pelo menos em parte, por células epitelióides perivasculares (PEComa, acrónimo de *perivascular epithelioid cells*) que exibem imunorreatividade quer para marcadores melanocíticos (HMB-45 e/ou mel-A), quer para marcadores do músculo liso (actina e/ou desmina)^{1,2}. O conceito de «PEC» foi descrito pela primeira vez em 1992 por *Bonetti et al.* para identificar um novo tipo de células que exibiam aparência epitelióide, citoplasma eosinofílico claro e distribuição perivascular, presentes nos angiomiolipomas renais (AML), tumor de células claras do pulmão (TCCP) e linfangioleiomiomatose (LAM)^{3,4}. As características histológicas de todos os PEComas revelam grande so-

breposição, apoiando a ideia de que representam variantes morfológicas de uma única entidade patológica.

Dados Epidemiológicos: Os AML correspondem aos PEComas mais comuns, apresentam uma prevalência de 0,13% e surgem com maior frequência nas mulheres⁵. A prevalência da LAM é incerta, estimando-se que surja em 1 a 2 pessoas por milhão de habitantes⁶. A relação entre sexo feminino e masculino é extrema, com mais de 1400 casos diagnosticados em mulheres e apenas 4 casos publicados nos homens^{7,8}. Os TCCP são extremamente raros, estando descritos cerca de 40 casos, com ligeiro predomínio feminino e média de idades de 57 anos⁹⁻¹¹. Os PEComas de origem ginecológica, visceral, cutânea, óssea e dos tecidos moles foram diagnosticados dos 3 aos 97 anos, sendo a idade média diagnóstica aos 38 anos. Surgem maioritariamente no sexo feminino, numa relação de 7:1 quando comparados com o sexo masculino¹².

Etiopatogenia: Pensa-se que a origem dos PEComas esteja relacionada com a parede dos vasos sanguíneos visto que as células epitelióides perivasculares, como o próprio nome indica, estão intimamente associadas a essas estruturas³. No entanto, a verdadeira origem histológica permanece incerta^{13,14} e pouco se sabe em relação a possíveis fatores de risco. Têm sido relatados PEComas em múltiplas localizações anatómicas, sendo

*Interna do Internato Complementar de Obstetrícia e Ginecologia

**Assistente Graduada de Anatomia Patológica

***Assistente Graduada de Ginecologia

o útero e o espaço retroperitoneal as localizações preferenciais da sua origem¹⁵. As publicações mais recentes relatam cerca de 100 casos de PEComas descritos na literatura, sendo que aproximadamente 1/3 apresentam localização uterina¹⁶. Os estudos demonstram uma evolução muito variável, desde lesões benignas a lesões muito agressivas, com metastização à distância.

Genética: Estudos recentes relacionam os genes TSC1 e TSC2, que causam Esclerose Tuberosa (ET), à patogênese de alguns PEComas. A ET é uma doença autossômica dominante, caracterizada por alterações neurológicas como atraso mental, convulsões e presença de tumores em múltiplos órgãos¹⁷⁻¹⁹. Enquanto que os AML e a LAM são bastante comuns nessa doença, os PEComas existentes noutras localizações, nomeadamente os ginecológicos, são extremamente raros, apesar da sua incidência ser superior à da população em geral^{20,21}. Existem raros casos de origem esporádica, ainda que a maioria esteja associada a alterações genéticas que correspondem à perda dos genes TSC1 (9q34) ou TSC2 (16p13.3)^{14,22}.

Apresentação Clínica: Embora pouco se saiba em relação à história natural dos PEComas, a maioria dos doentes refere sintomatologia inespecífica como náuseas, anorexia e queixas álgicas. Alguns pacientes não apresentam qualquer sintoma²³. Existem casos de origem ginecológica que cursam com aumento do volume abdominal e hemorragia uterina anormal²⁴.

Exames Auxiliares de Diagnóstico: Não existe evidência que relacione qualquer marcador tumoral ou alteração analítica laboratorial ao diagnóstico de PEComa^{25,26}. Existe, também, escassa informação relacionada com a imagiologia dos PEComas, especialmente os malignos, seja através de ecografia, Tomografia Axial Computorizada (TAC) ou Ressonância Magnética Nuclear (RMN). As características imagiológicas benignas e malignas destes tumores são muito variáveis e têm sido relatadas em conjunto, através de casos clínicos e revisões^{27,28}. A nível radiológico, também não existem características definidas que permitam o diagnóstico e a distinção entre benignidade e malignidade²⁷⁻³².

Diagnósticos Diferenciais: De acordo com a morfologia e o órgão de origem, os PEComas podem ser confundidos com diferentes tipos de tumores¹². Até há pouco tempo eram diagnosticados como diferentes formas de sarcoma (leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, tumor do estroma gastrointestinal). Devido à expressão de marcadores melanocíticos, deve ser feito o diagnóstico diferencial com melanoma ou sarcoma

de células claras¹⁴. Os PEComas uterinos podem mimetizar pólipos, leiomiomas, leiomiossarcomas ou outros tipos de carcinoma. Aquando da presença de volumosa massa renal, deve haver distinção com linfoma ou carcinoma de células de transição. Formações retroperitoneais malignas podem ser confundidas com leiomiossarcomas ou lipossarcomas³³. Com a crescente informação acerca deste tipo de tumor e com o auxílio da imunohistoquímica, os PEComas têm sido diagnosticados com maior frequência²⁷.

Terapêutica: A resseção cirúrgica com margens livres de lesão permanece o tratamento de eleição sendo, na maioria dos casos, o procedimento suficiente. Diversos estudos mostram que a resposta clínica e patológica à terapêutica neoadjuvante com diferentes fármacos é pouco eficaz³⁴⁻⁴⁰. Do mesmo modo, a terapêutica adjuvante com quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia ou imunoterapia revela um benefício reduzido^{13,14,34-35}. Devido à raridade destas lesões existe dificuldade em estabelecer consensos terapêuticos.

Prognóstico: Embora a maioria seja benigna, foram descritos casos de comportamento agressivo e com metastização à distância. Existem algumas publicações que relatam metástases até 15 anos após exérese cirúrgica completa do tumor inicial⁴¹⁻⁴⁷. Os locais mais frequentes de metastização dos PEComas malignos são os pulmões, fígado, ossos e peritoneu^{12,17,33}. Pelos motivos descritos, é razoável proceder a uma vigilância clínica seriada e prolongada em todos os pacientes. Em 2005, *Folpe et al*¹² estabeleceram critérios para determinar o potencial maligno dos PEComas (Quadro I). Apesar desses critérios terem sido aplicados em múltiplos estudos subsequentes, permanece incerta a sua contribuição na vigilância, orientação e eventual recidiva destes tumores.

CASO CLÍNICO

Mulher, 44 anos, caucasiana, com oligofrenia e epilepsia, nulípara, história genésica sem alterações, contraceção atual com preservativo. Sem antecedentes familiares de relevo.

Referenciada por deteção, em citologia cervical, de lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL). Não referia queixas ginecológicas. Na consulta observámos vulva e vagina sem alterações. Após colocação do espéculo vaginal detetámos a presença de formação polipóide de consistência dura, bosselada, com cerca de 15 mm de maior diâmetro, a exteriorizar-se pelo orifício externo

QUADRO I. PROPOSTA DE CLASSIFICAÇÃO DOS PECOMAS (ADAPTADO DE FOLPE ET AL.)

Características de alto risco

- a) Tamanho > 5 cm
- b) Padrão de crescimento infiltrativo
- c) Grau nuclear e celularidade elevadas
- d) Índice Mitótico (>1/50)
- e) Necrose
- f) Invasão vascular

Categoria de Risco

- 1) Benigna: < 2 características de alto risco e tamanho < 5 cm
- 2) Potencial maligno incerto: tamanho > 5 cm sem outra característica de alto risco OU pleomorfismo nuclear/células gigantes multinucleadas apenas
- 3) Maligna: ≥ 2 características de alto risco

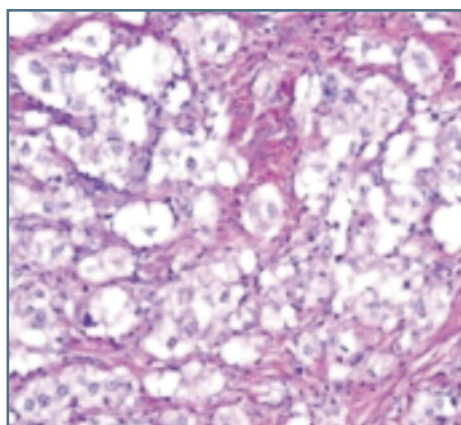


FIGURA 1. Microscopia - células epitelióides vasculares com citoplasma eosinofílico claro, núcleos redondos com cromatina vesiculosa e pequenos nucléolos

do colo. Efetuámos polipectomia por tração e torção, colposcopia e biópsias do colo. A colposcopia foi adequada, com zona de transformação tipo I devido à completa visualização da união escamocolunar. Observámos alterações colposcópicas de grau 1 que consistiam na presença de uma lesão pouco extensa com epitélio acetobranco delgado, de superfície lisa, ponteados finos e bordos irregulares, localizada na periferia do quadrante posterior do colo.

O exame histológico da formação polipóide revelou, à microscopia, uma neoplasia endometrial constituída por células cubóides, de aspecto epitelióide, com citoplasma abundante e eosinofílico, núcleos redondos com cromatina vesiculosa e pequeno nucléolo eosinofílico, com atipia ligeira a moderada, 1 mitose/50

CGA, rede vascular proeminente, e hialinização frequente (Figura 1). A lesão apresentava, superficialmente, endométrio extensamente ulcerado e ausência de necrose tumoral. A imunohistoquímica revelou presença de anticorpos anti-Desmina, Actina do músculo liso, HMB45, melan-A, Ck AE1/AE3, Ck CAM5.2, CD68, Inibina, calretinina e CD10. Nas células descritas, observámos reatividade universal e intensa com a Desmina, reatividade de menor intensidade com a Actina do músculo liso e reatividade focal de intensidade variável com HMB45 (Figura 2).

O valor sérico do marcador tumoral Ca 125 encontrava-se dentro dos limites da normalidade. A ecografia detetou a presença de um útero aumentado de volume, com vários nódulos fibromiomatosos, o maior com 39 mm, intramural, localizado na parede posterior. O ovário direito apresentava dois folículos de 19 e 18 mm. As biópsias do colo revelaram lesão de cervicite crónica e confirmaram a presença de LSIL (con-

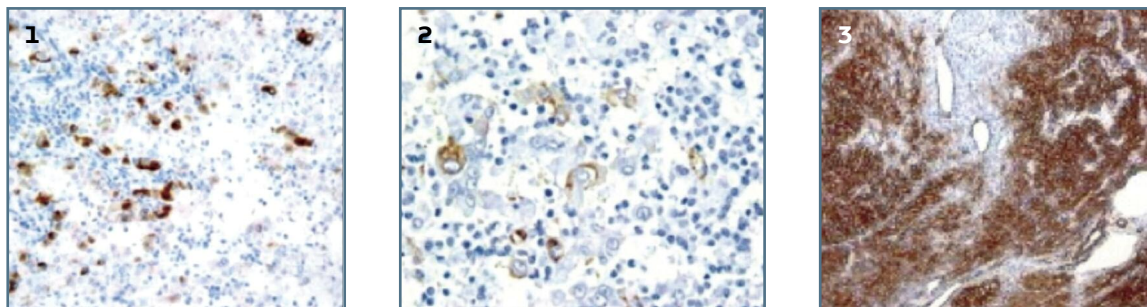


FIGURA 2. Imunohistoquímica - melan-A (1), actina do músculo liso (1 e 2) e positividade focal para HMB-45 (3)

diloma plano sem displasia).

Foi decidida realização de histerectomia total com anexectomia bilateral. A cirurgia decorreu sem intercorrências e o resultado da anatomia patológica confirmou a existência de patologia benigna uterina e anexial, não revelando presença de células epitelióides vasculares na peça operatória.

A doente encontra-se em consultas de controlo, sem evidência de recidiva tumoral ou metastática, após quinze meses de vigilância clínica.

DISCUSSÃO

Os PEComas uterinos correspondem a entidades raras que apresentam características histológicas e imunohistoquímicas distintas. A positividade do exame imunohistoquímico para os marcadores melanocíticos é fundamental para o diagnóstico de PEComa. Neste caso, verificámos imunopositividade para os marcadores Actina do músculo liso, anticorpos anti-Desmina, HMB45, melan-A, Ck AE1/AE3, Ck CAM5.2, CD68, Inibina, calretinina e CD10. O HMB45 é encontrado em praticamente todos os casos de PEComa, tendo os outros marcadores graus variados de positividade de acordo com a situação. São as diferentes combinações e graus de positividade que fazem, normalmente, o diagnóstico diferencial entre os vários tipos de PEComa. Neste caso, é importante o diagnóstico diferencial com carcinoma de células claras e leiomioma epitelióide do útero. Não existe evidência clara que permita associar qualquer exame complementar aos PEComas, o que tem contribuído para a dificuldade diagnóstica, reforçando a importância dos achados histológicos.

Com o intuito de tentar definir fatores prognósticos e determinar a história natural dos PEComas, diversos autores propuseram critérios de estratificação de risco baseados em achados patológicos, clínicos e terapêuticos^{12,15,48}. No caso descrito, o tamanho da lesão, o índice mitótico e a ausência de necrose favorecem o prognóstico da doença.

Os PEComas devem ser considerados tumores com potencial maligno incerto até que existam mais casos e dados a longo prazo que acrescentem informações relativas à sua histogénese e comportamento biológico. Estão descritos casos de PEComas que recidivam após vários anos e com comportamento maligno agressivo, com metastização hepática, pulmonar, linfática, intestinal e óssea^{40,49,50}. O tratamento consiste na

resseção cirúrgica ampla da lesão, sendo possível enucleação de metástases desde que se alcancem margens livres. O maior problema do tratamento não cirúrgico consiste no facto de muitos casos não serem diagnosticados como PEComas até à sua excisão, o que limita a abordagem ulterior e enfatiza a importância do estudo anatomopatológico, mesmo nos casos aparentemente «inofensivos». Tal facto é fundamentado pelo caso descrito e válido para a prática clínica visto que, se o pólipio não tivesse sido enviado para estudo histológico, o diagnóstico não teria sido realizado. Se existisse doença residual na peça de histerectomia, seria necessária uma abordagem multidisciplinar para decidir a conduta mais adequada ao respetivo caso. O tratamento adjuvante permanece incerto tendo a radioterapia, imunoterapia e quimioterapia sido testadas para doença avançada e metastática³⁵. A Tomografia por Emissão de Positrões (PET) associada à TAC poderá ser útil na vigilância desses casos⁵¹.

Estudos recentes salientam a importância do inibidor mTOR na patogénese destes tumores, nomeadamente na regulação da proliferação celular, revelando a sua utilidade terapêutica na doença recorrente ou metastática^{13,45,52}.

A escassez de informação na literatura associada à raridade dos PEComas não permite, até ao momento, definir consensos relativos ao tratamento deste tipo de patologia. São necessários mais dados moleculares e citogenéticos, assim como o seguimento e vigilância destas doentes, para que se possam reunir dados suficientes para a realização de recomendações com níveis de evidência fidedignos. Atualmente, a cirurgia constitui o tratamento de eleição. Pelo conhecimento limitado desta entidade, está recomendada vigilância clínica seriada e prolongada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Folpe AL. Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComas) In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. World Health Organization classification of tumours. pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002. pp. 221–222.
2. Vang R, Kempson RL. 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 Jan; 26(1):1–13.
3. Bonetti F, Pea M, Martignoni G, Zamboni G. PEC and sugar. *Am J Surg Pathol.* 1992;16:307–308.
4. 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 com-

parative genomic hybridization analysis. *World J Surg Oncol*. 2004;2:35–35.

5. Eble JN. Angiomyolipoma of kidney. *Semin Diagn Pathol* 1998;15: 21–40.

6. Urban T, Lazor R, Lacronique J, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies «Orphelines» Pulmonaires (GERM«O»P)*. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:321–337.

7. Aubry MC, Myers JL, Ryu JH, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a man. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 749–752.

8. Schiavina M, Di Scioscio V, Contini P, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a karyotypically normal man without tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176: 96–98.

9. Gaffey MJ, Mills SE, Zarbo RJ, et al. Clear cell tumor of the lung. Immunohistochemical and ultrastructural evidence of melanogenesis. *Am J Surg Pathol* 1991;15:644–653.

10. Gaffey MJ, Mills SE, Askin FB, et al. Clear cell tumor of the lung. A clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1990;14:248–259.

11. 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;26:230–236.

12. Folpe AL, Mentzel T, Lehr H-A, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:1558–1575.

13. Martignoni G, Pea M, Reghellin D, et al. PEComas: the past, the present and the future. *Virchows Arch* 2008;452:119–32.

14. Folpe AL, Kwiatkowski DJ. Perivascular epithelioid cell neoplasm: pathology and pathogenesis. *Hum Pathol* 2010;41:1–15.

15. Fadare O. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus: an outcome-based clinicopathologic analysis of 41 reported cases. *Adv Anat Pathol*. 2008;15:63–75.

16. Sikora-Szcześniak DL. Pecoma of the uterus – a case report. *Ginekol Pol*. 2013 Mar;84(3):234–236.

17. 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;14:563–568.

18. Fink D, Marsden DE, Edwards L, et al. Malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) arising in the broad ligament. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:1036–1039.

19. Greene LA, Mount SL, Schned AR, et al. Recurrent perivascular epithelioid cell tumor of the uterus (PEComa): an immunohistochemical study and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2003;90:677–681.

20. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355:1345–1356.

21. Gomez MR, Sampson JR, Whittemore VH. Tuberous sclerosis complex. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1999.

22. The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993;75:1305–1315.

23. Chang ZG, Zhang JM, Ying JQ, et al. Characteristics and

treatment strategy of hepatic angiomyolipoma: a series of 94 patients collected from four institutions. *J Gastrointest Liver Dis* 2011;20:65e9.

24. Schoolmeester JK1, Howitt BE, Hirsch MS, Dal Cin P, Quade BJ, Nucci MR. Perivascular Epithelioid Cell Neoplasm (PEComa) of the Gynecologic Tract: Clinicopathologic and Immunohistochemical Characterization of 16 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2014 Feb;38(2):176–188.

25. Strzelczyk JM, Durczynski A, Szymanski D, et al. Primary perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the liver: report of a case. *Surg Today* 2009;39:916e21.

26. Cai JN, Shi M, Wang J. Perivascular epithelioid cell tumor, not otherwise specified: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 31 cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2011;40:240e5.

27. Prasad SR, Sahani DV, Mino-Kenudson M, et al. Neoplasms of the perivascular epithelioid cell involving the abdomen and the pelvis: cross-sectional imaging findings. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31:688–696

28. Tan Y1, Zhang H, Xiao EH. Perivascular epithelioid cell tumour: dynamic CT, MRI and clinicopathological characteristics – analysis of 32 cases and review of the literature. *Clin Radiol*. 2013 Jun;68(6):555–561.

29. Ciarallo A, Makis W, Hickeson M, Derbekyan V. Malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus: serial imaging with F-18 FDG PET/CT for surveillance of recurrence and evaluation of response to therapy. *Clin Nucl Med* 2011; 36:e16–e19

30. Manganaro L, Ballesio L, Angeli ML, Bertini L, Di Seri M. US CT and MR findings in PEComa metastases: a case report. *Radiol Med* 2002; 103:433–436.

31. Zemet R, Mazeh H, Neuman T, Freund HR, Eid A. Asymptomatic pancreatic perivascular epithelial cell tumor (PEComa) in a male patient: report and literature review. *JOP* 2011; 12:55–58.

32. Baez JC, Landry JM, Saltzman JR, Qian X, Zinner MJ, Mortel KJ. Pancreatic PEComa (sugar tumor): MDCT and EUS features. *JOP* 2009; 10:679–682.

33. Tirumani SH1, Shinagare AB, Hargreaves J, Jagannathan JP, Hornick JL, Wagner AJ, Ramaiya NH. Imaging features of primary and metastatic malignant perivascular epithelioid cell tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Feb;202(2):252–258.

34. Bleeker JS, Quevedo JF, Folpe AL. "Malignant" perivascular epithelioid cell neoplasm: risk stratification and treatment strategies. *Sarcoma*. 2012;2012:541626.

35. Jeon IS, Lee SM. Multimodal treatment using surgery, radiotherapy, and chemotherapy in a patient with a perivascular epithelioid cell tumor of the uterus. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:681–684.

36. Jeon IS, Yi DY. Acute lymphoblastic leukemia secondary to chemoradiotherapy for perivascular epithelioid cell tumor of uterus. *Pediatric hematology and oncology*. 2009;26(2):85–88.

37. Ong LY, Hwang WS, Wong A, Chan MY, Chui CH. Perivascular epithelioid cell tumour of the vagina in an 8 year old girl. *Journal of Pediatric Surgery*. 2007;42(3):564–566.

38. Osei DA, Alvandi F, Brooks JS, Ogilvie CM. PEComa of the upper extremity: a unique case and description of an initial response to neoadjuvant chemotherapy. *Sarcoma*. 2007;2007 Article

ID 53056.

39. Weinreb I, Howarth D, Latta E, Ghazarian D, Chetty R. Perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas): four malignant cases expanding the histopathological spectrum and a description of a unique finding. *Virchows Archiv*. 2007;450(4):463–470.

40. Yamashita K, Fletcher CDM. PEComa presenting in bone: clinicopathologic analysis of 6 cases and literature review. *American Journal of Surgical Pathology*. 2010;34(11):1622–1629.

41. Dalle, Sciot, De Vos, et al. Malignant angiomyolipoma of the liver: a hitherto unreported variant. *Histopathology* 2000;36: 443e50.

42. Parfitt JR, Bella AJ, Izawa JI, et al. Malignant neoplasm of perivascular epithelioid cells of the liver. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1219e22.

43. Dimmler A, Seitz G, Hohenberger W, et al. Late pulmonary metastasis in uterine PEComa. *J Clin Pathol* 2003;56:627e8.

44. Federico S, Domenico R, Roberta C, et al. Malignant PEComa: a case report with emphasis on clinical and morphological criteria. *BMC Surg* 2011;11:3.

45. Italiano A, Delcambre C, Hostein I, et al. Treatment with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with malignant PEComa. *Annals of Oncology*. 2010;21(5):1135–1137.

46. Armah HB, Parwani AV. Malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus with late renal and pulmonary metastases: a case report with review of the literature. *Diagnostic Pathology*. 2007;2(1):p. 45.

47. Lau SK, Marchevsky AM, McKenna RJ, Luthringer DJ. Malignant monotypic epithelioid angiomyolipoma of the retroperitoneum. *International Journal of Surgical Pathology*. 2003;11(3): 223–228.

48. Zekry N, Rettenmaier MA, Abaid LN, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms: a systematic review of prognostic factors. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16:527–532.

49. de León DC1, Pérez-Montiel D, Bandera A, Villegas C, Gonzalez-Conde E, Vilchis JC. Perivascular epithelioid cell tumor of abdominal origin. *Ann Diagn Pathol*. 2010 Jun;14(3):173–177.

50. 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;32:e136–138.

51. Navarro-Pelayo Lainez MM, Ramos-Font C, Rebollo Aguirre AC, et al. Perivascular epithelioid tumors: utility of the positron emission tomography with 18F-fluorodesoxyglucose (PET-TAC FDG) in their staging and follow-up. *Rev Esp Med Nucl* 2010;29:258e62.

52. Bleeker J, Quevedo J, and Folpe AL. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the uterus. *Rare Tumors*. 2012 January 2; 4(1): e14.