

*Dr. M<sup>a</sup> Angeles Vaz Salgado*  
*Universidad Europea de Madrid*  
*(UEM)*

Madrid 19 Mayo 2022

# **SARCOMAS LOCALMENTE AGRESIVOS Y PEComa**

***Tumor tenosinovial***  
***Tumor desmoide***



**Universidad  
Europea MADRID**



*Máster en Tumores Musculoesqueléticos*

# Tumor tenosinovial de células gigantes / Sinovitis villonodular pigmentada

**Es una enfermedad proliferativa que puede afectar al sinovio de las articulaciones, bursa sinovial y a la vaina tendinosa**

Estos tumores se dividen:

- en función de su localización:
  - intra o extraarticular.
- patrón de crecimiento:
  - localizado o difuso.

# Tumor tenosinovial de células gigantes / Sinovitis villonodular pigmentada

**Es una enfermedad proliferativa que puede afectar al sinovio de las articulaciones, bursa sinovial y a la vaina tendinosa**



## La forma localizada:

Localización predominante en manos.

Personas entre 30-50 años.

Clínica: se manifiesta como bulto no doloroso.

# Tumor tenosinovial de células gigantes / Sinovitis villonodular pigmentada

**Es una enfermedad proliferativa que puede afectar al sinovio de las articulaciones, bursa sinovial y a la vaina tendinosa**



## La forma localizada:

Localización predominante en manos.  
Personas entre 30-50 años.  
Clínica: se manifiesta como bulto no doloroso.

## La forma difusa:

Localización predominante rodillas (75%)  
Se da en <40 años, mujeres.  
Clínica: tumefacción, dolor y movilidad limitada.

# Tumor tenosinovial de células gigantes / Sinovitis villonodular pigmentada

**Es una enfermedad proliferativa que puede afectar al sinovio de las articulaciones, bursa sinovial y a la vaina tendinosa**



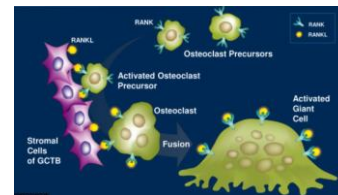
## La forma localizada:

Localización predominante en manos.  
Personas entre 30-50 años.  
Clínica: se manifiesta como bulto no doloroso.

## La forma difusa:

Localización predominante rodillas (75%)  
Se da en <40 años, mujeres.  
Clínica: tumefacción, dolor y movilidad limitada.

**No confundir con:**  
**Tumor de células gigantes de hueso,**  
con células estromales produciendo RANKL y activando los osteoclastos



El diagnóstico por imagen:

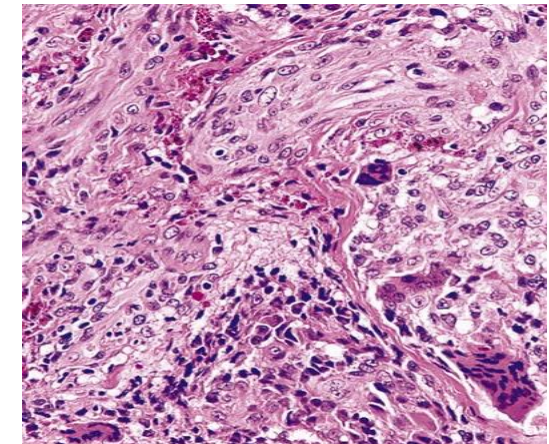
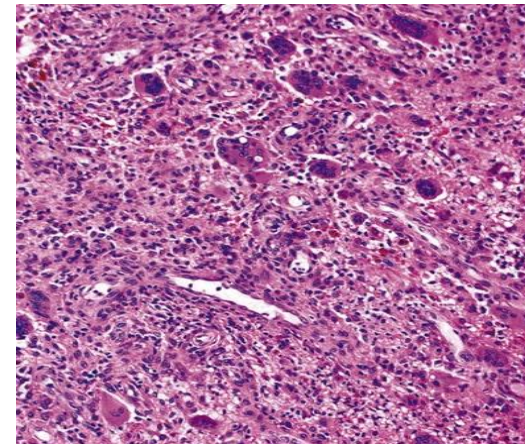
La RM es el estudio con mayor sensibilidad y es prácticamente patognomónico:

Se caracteriza por una falta de señal en T1 y T2 que se ha atribuido al acúmulo de hemosiderina. Pérdida de señal en las secuencias eco de gradiente.



**Se caracteriza por ser un tumor compuesto por una proliferación sinovial hipervascolar.**

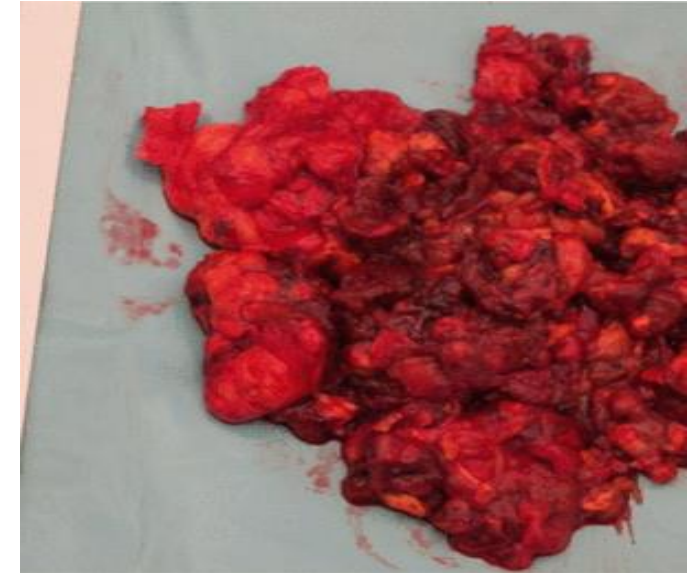
Compuesta por células mononucleares sinovial-like acompañado por células multinucleadas osteoclasto-like, células inflamatorias (macrófagos, histiocitos) y siderófagos.



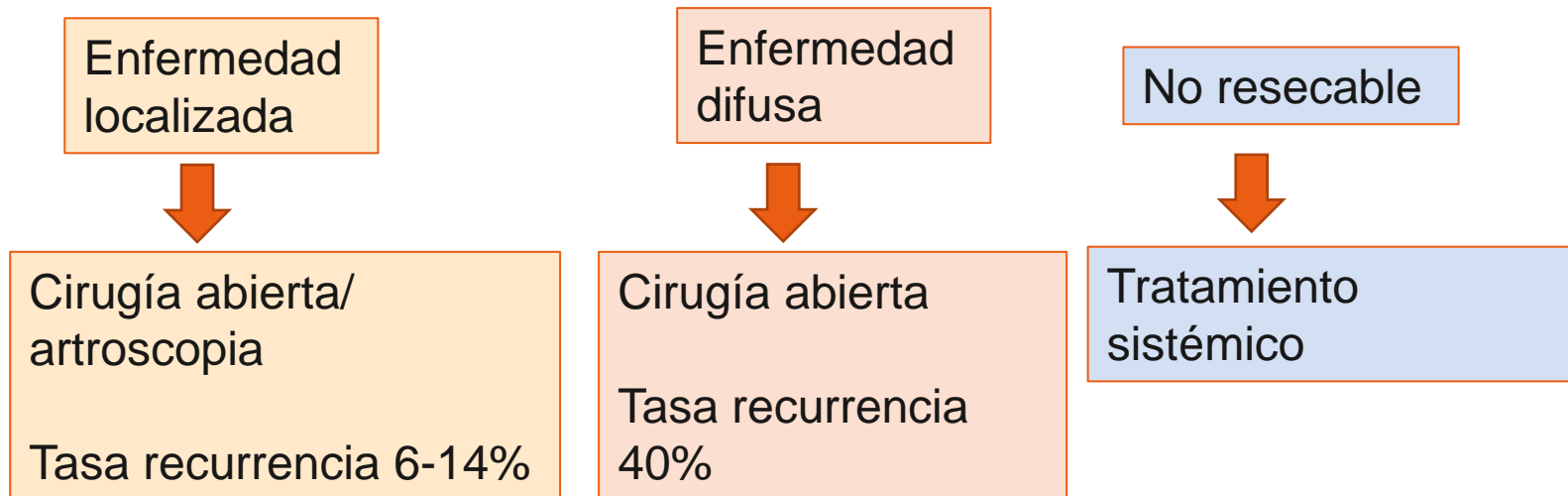
En la forma difusa se puede apreciar un patrón infiltrativo, a diferencia de la forma localizada

# Sinovitis villonodular pigmentada

- El tratamiento debe ir encaminado a resección del tumor lo más ampliamente posible .
- Problemas:
  - Puede conllevar bastante morbilidad sobre todo si está en articulaciones importantes
  - Recurrencia



Tumor tenosinovial de células gigantes/ Sinovitis villonodular pigmentada



**La cirugía no es posible en todos los casos**

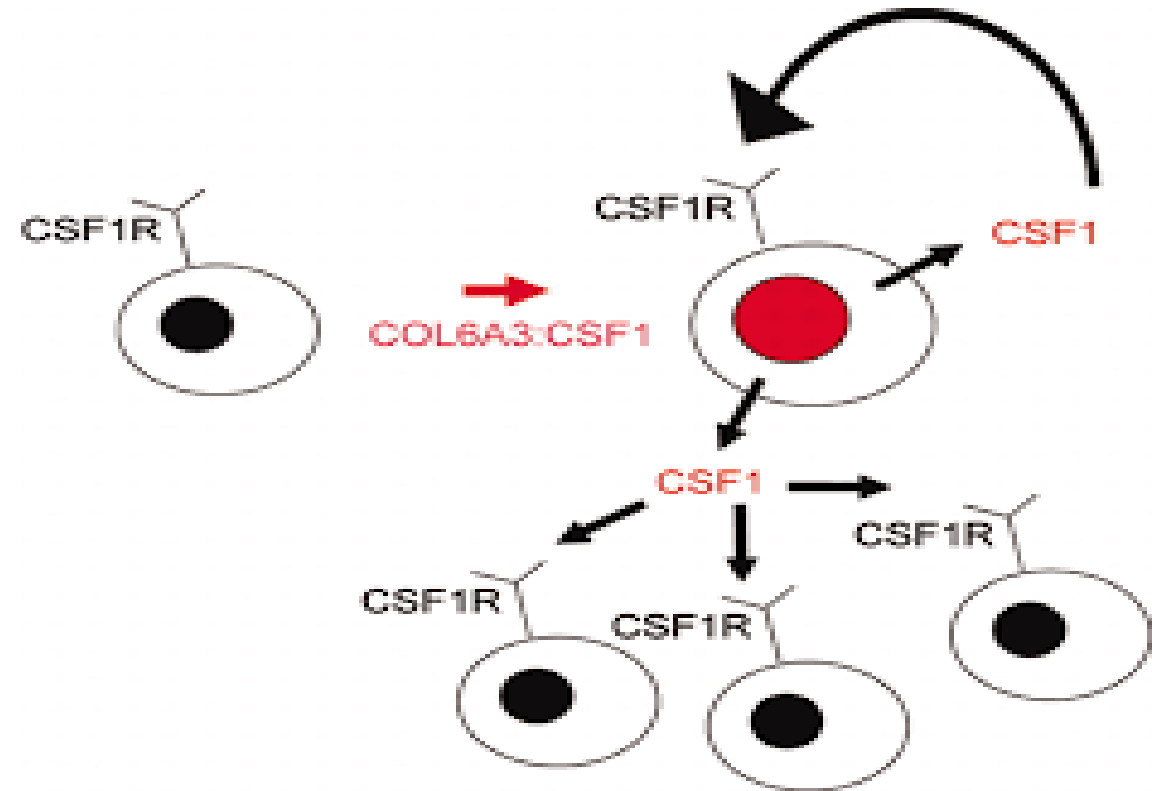
## Sobreexpresión de CSF1 en el sinovio

Se ha identificado una translocación , CSF1-COL6A3, t(1;2)(p13;q35)

produce sobreexpresión de CSF1 (factor estimulante de colonias 1),

activa la expresión del receptor de CSF1 (CSF1R):

- que lleva a una proliferación clonal
- y a reclutar más células que tengan la expresión de CSF1R de la línea celular mononuclear fagocito.



¿Por qué es esto importante?

Con esta base se han testado fármacos inhibidores de CSF1



# Tratamiento

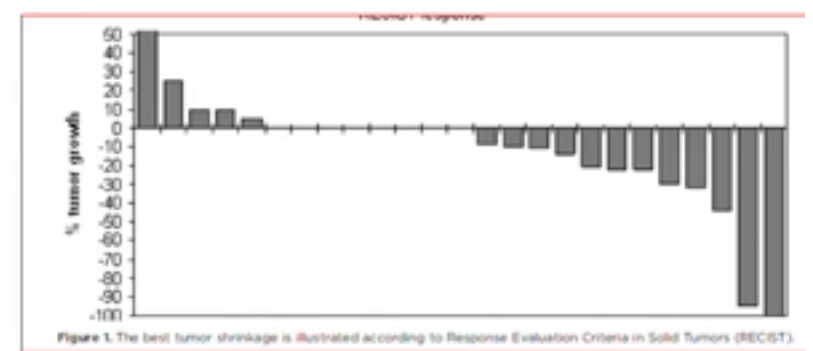
## Imatinib. Nilotinib

### Imatinib

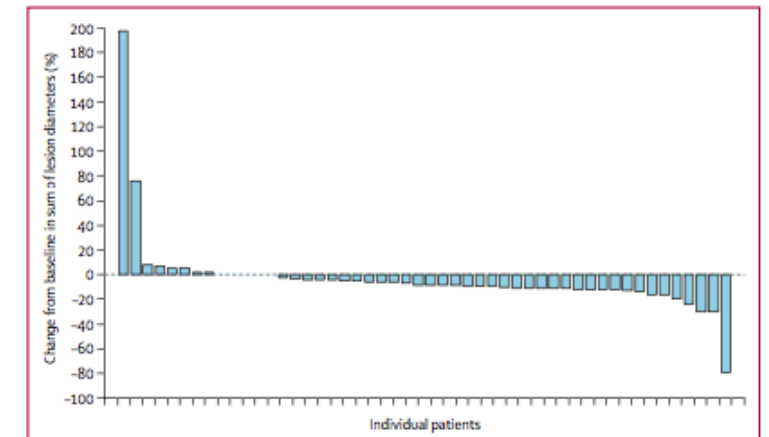
- Estudio retrospectivo.
- Presenta un porcentaje importante de enfermedad estable.
  - Respuesta 19%
  - Estabilidad 74%

### Nilotinib

- Estudio prospectivo. 56 pacientes
- Tasa de control de la enfermedad 90% de los pacientes a las 12 semanas.

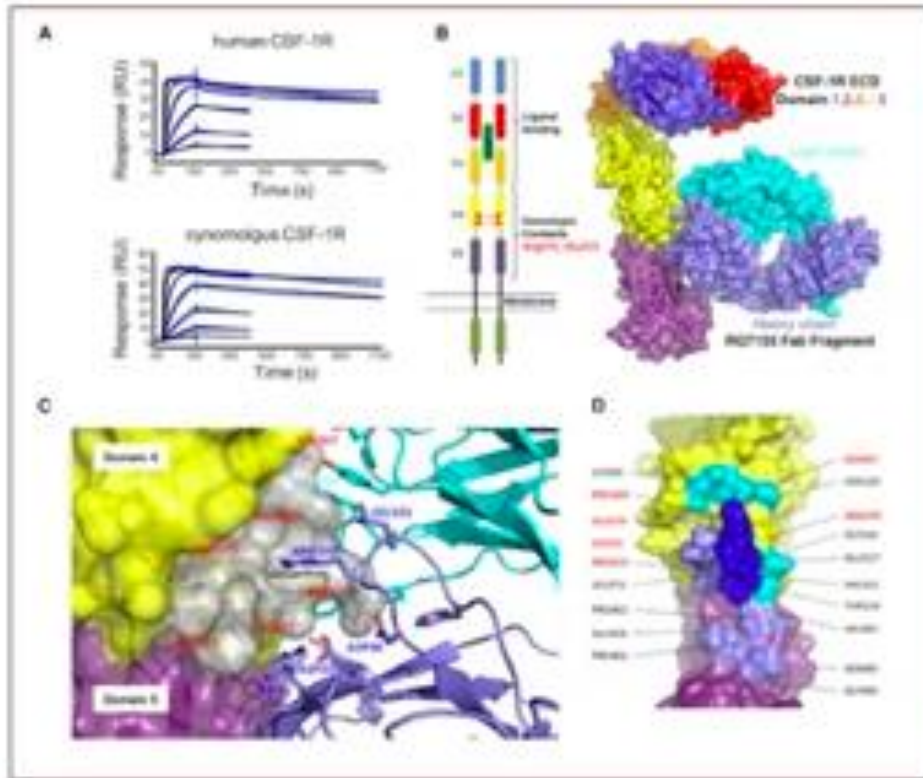


Parameter	No. of Patients (%)
<b>RECIST best response</b>	
CR	1 (3.7)
PR	4 (14.8)
SD	20 (74.1)
PD	2 (7.4)
NE	2 (-)
<b>Symptomatic response</b>	
Assessable	22
Response	16 (72.7)
Median IM treatment duration [95% CI], mo	8 [4-12]
Median PFS, mo	20.9



# Inhibidores de CSF1 más selectivos y potentes

## emactuzumab (RG7155)

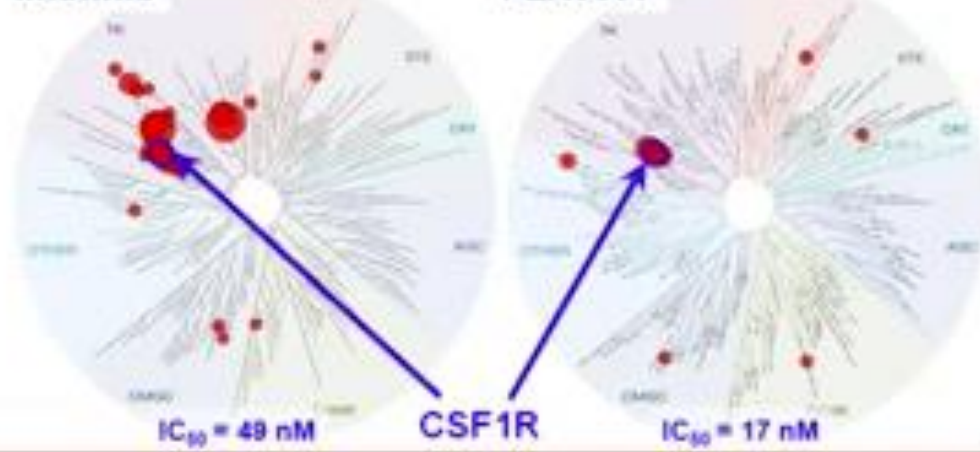


## pexidartinib (PLX3397)

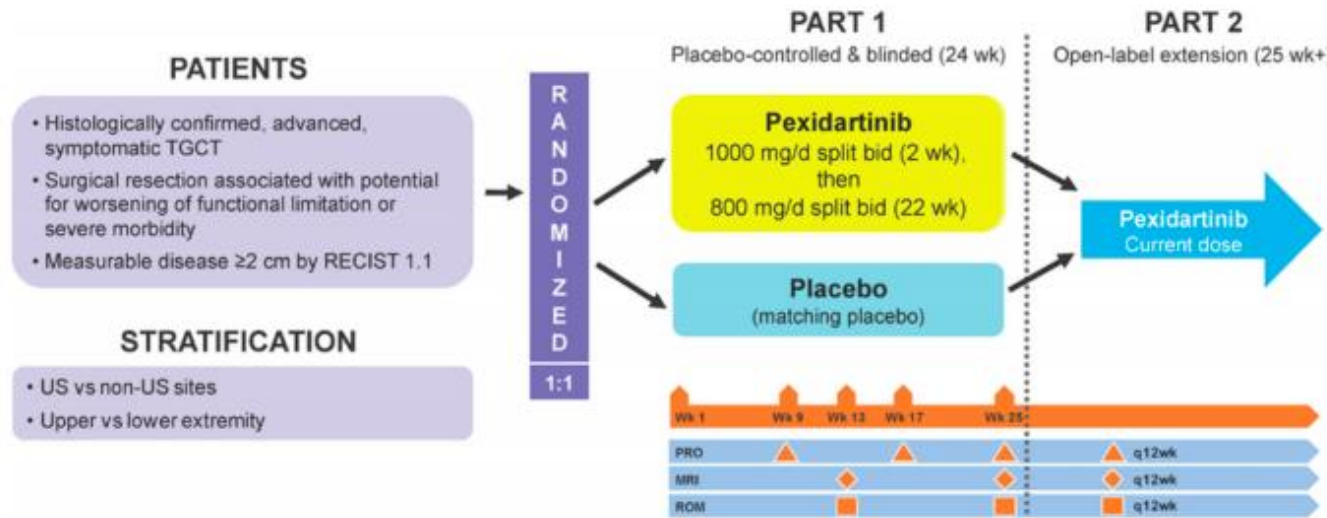
PLX3397 is a potent and specific inhibitor of Colony-Stimulating Factor 1 Receptor (CSF1R) kinase activity

Imatinib

PLX3397

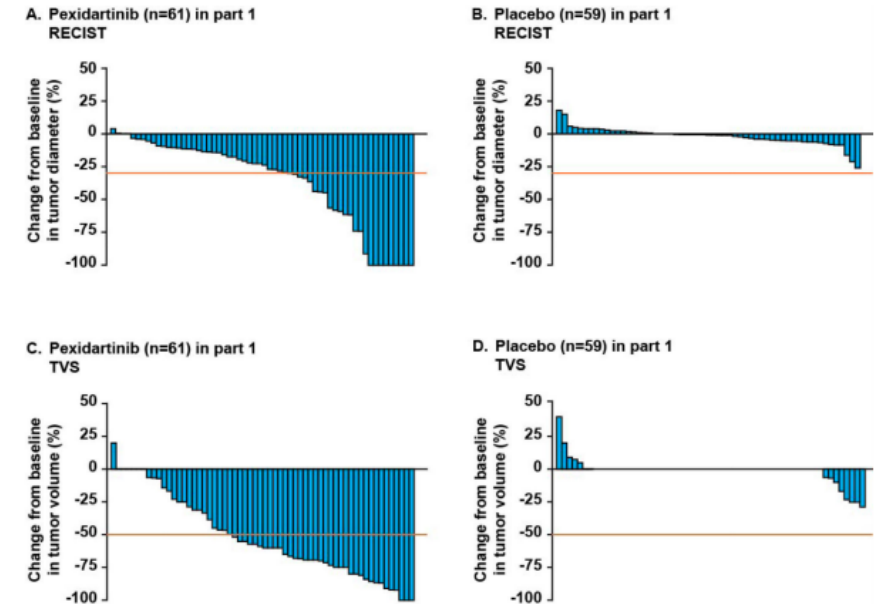


120 pacientes



**Figure 1: ENLIVEN study design.**  
bid=twice daily. RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.  
TGCT=tenosynovial giant cell tumor.

Objetivo primario tasa de respuesta global (25 semanas):  
Otros: volumen, duración de respuesta, grado de movilidad



APROBACION POR LA FDA 2019  
TGCT associated with severe morbidity or functional limitations that were not amenable to improvement with surgery

Tasa de respuesta a las 25 semanas 39 vs 0%  
Respuesta observada entre 2 y 4 meses  
Efectos secundarios: elevación de enzimas hepáticas, Disgesia, cambios en la coloración del pelo.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- History
- Symptoms
- Surgery
- Severe
- Measures

26 de junio de 2020  
EMA/336104/2020  
EMA/H/C/004832

- US v
- Upper

semanas):  
de movilidad



## Denegación de la autorización de comercialización de Turalio (pexidartinib)



A  
TGC I associated with severe morbidity or functional limitations that were not amenable to improvement with surgery

tasa de respuesta a las 20 semanas 59 vs 0%  
Respuesta observada entre 2 y 4 meses  
Efectos secundarios: elevación de enzimas hepáticas,  
Disgesia, cambios en la coloración del pelo.

*Lancet*. 2019 August 10; 394(10197): 478–487.

**Máster en Tumores Musculoesqueléticos**



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Hist
- sym
- Surg
- for v
- seve
- Mea

26 de junio de 2020  
EMA/336104/2020  
EMEA/H/C/004832

- US v
- Upp

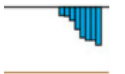
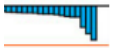
## ¿Cuáles fueron los motivos principales para denegar la autorización de comercialización?

A la Agencia le preocupaba que, aunque el estudio principal concluyó que los tumores se habían reducido en los pacientes tratados con Turalio, estos solo mostraron una ligera mejora de los síntomas como el dolor o la funcionalidad de la articulación. No quedaba claro cuánto duraban estos efectos. También existía una gran preocupación con respecto a los efectos impredecibles y potencialmente mortales de Turalio en el hígado.

A  
Tu  
limit  
surc

Por consiguiente, la Agencia consideró que los beneficios de Turalio no eran mayores que sus riesgos y recomendó denegar la autorización de comercialización.

semanas):  
de movilidad



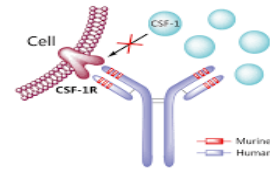
5 0%

is hepáticas,  
o.

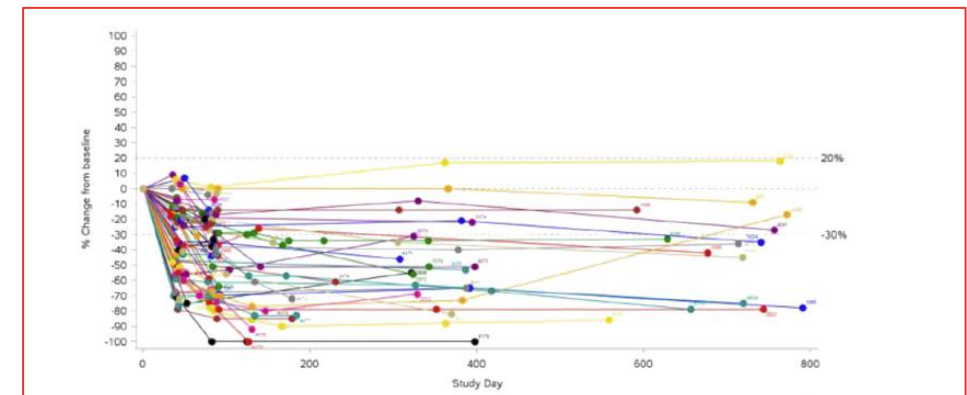
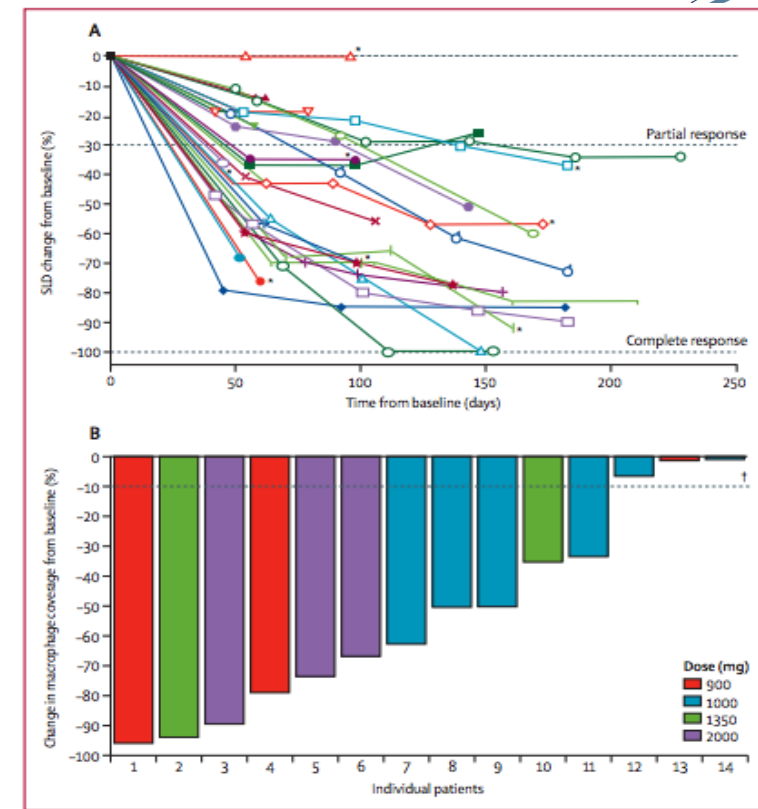
*Lancet*. 2019 August 10; 394(10197): 478–487.

**Máster en Tumores Musculoesqueléticos**

# Emactuzumab



- Estudio de Fase 1. Publicado en 2015
- Objetivo de seguridad y tolerabilidad
- Edema facial, astenia y prurito.
  - Grado 3: edema periorbitario, lupus eritematoso, dermatohipodermatitis y mucositis.
- En 2020 se publicó un seguimiento a más largo plazo, se analizaron un total de 63 pacientes.
  - 71% pacientes tuvieron respuesta objetiva, y mejoría en los test de calidad de vida. Respuestas duraderas.



Casier PA et al. Lancet Oncol 2015

Casier et al. Europ J Cancer 2020 **Máster en Tumores Musculoesqueléticos**

- Son tumores raros que suelen afectar a una articulación.
- Translocación característica: CSF1:COL6A3 en el clon neoplásico.
- La cirugía es el pilar del tratamiento.
- Fármacos prometedores anti diana.

# Tumor desmoide

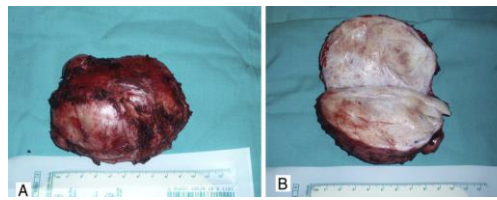
Maria Angeles Vaz Salgado  
Hospital Universitario Ramon y Cajal



**Universidad  
Europea** MADRID







- **Definición:**

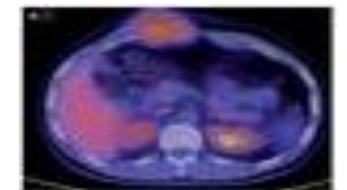
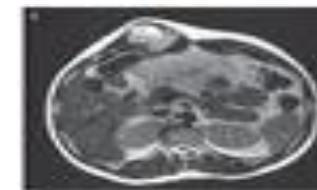
- Tumor que crece de las fascias o estructuras aponeuróticas profundas y tejido conectivo del músculo
- Es un tumor localmente agresivo, que se caracteriza por un crecimiento infiltrativo y una tendencia a recurrencia local, pero carece de potencial metastásico.

- **Clínica:**

- Suelen aparecer como una masa de localización profunda, firme, pobremente circunscrita, que crece de manera lenta y no causa dolor.

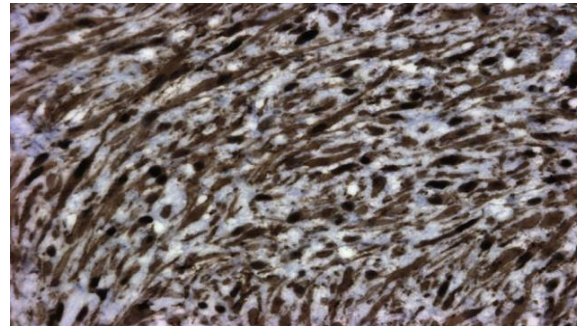
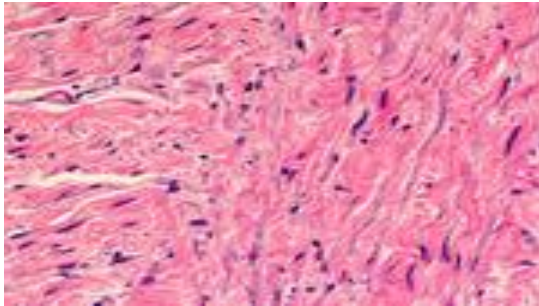
- **Epidemiología:**

- Incidencia de 2-4 casos por millón de habitantes al año.
- Afecta a individuos entre 15 y 60 años.
- Hasta un 10% aparecen en el contexto de poliposis adenomatosa familiar, que aumenta >800 veces el riesgo de tumor desmoide.
- Otros factores de riesgo: embarazo, traumatismos.



Las células fusiformes tiñen para vimentina y actina de músculo liso y beta-catenina nuclear, pero normalmente negativa para desmina, caldesmon y S100.

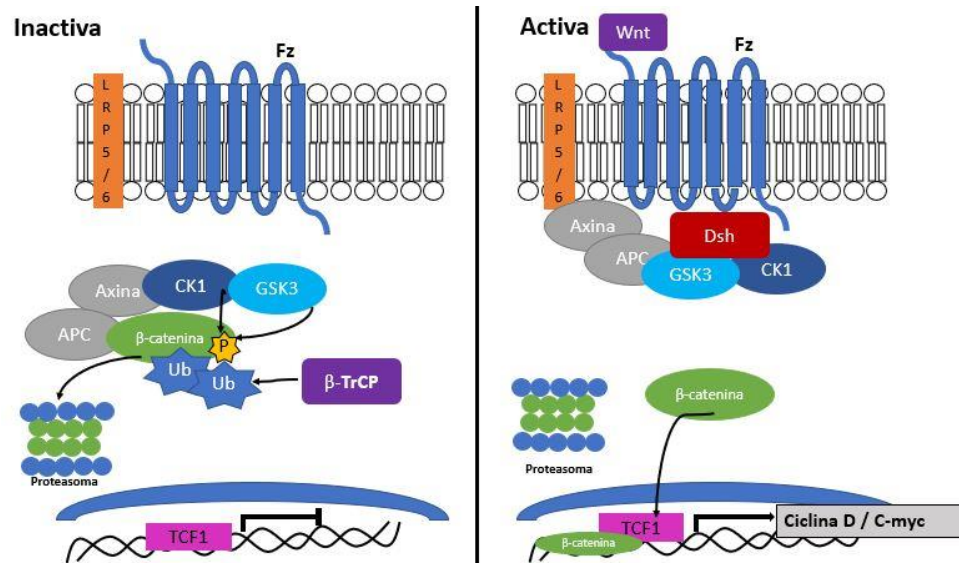
La inmunoreactividad para beta-catenina nuclear apoya el diagnóstico de tumor desmoide.



- **Macroscópicamente, su apariencia es típicamente nodular**, con extensiones espiculadas como tentáculos, **con crecimiento infiltrativo.**
- **Por ello, los márgenes de resección deben cuidadosamente evaluados**
- **Según la OMS:**
- Los criterios histológicos son de un tumor caracterizado por:
  - una proliferación fibroblástica con apariencia de manojos de células fusocelulares
  - en un estroma fibroso abundante.
  - **La celularidad es baja.**
  - **Hay pocas figuras mitóticas y no hay necrosis.**
  - Los fibroblastos tienen propensión a concentrarse en la periferia de la lesión,

# Tumor desmoide. Patogénesis

Son tumores que pueden aparecer de forma esporádica o en el contexto de Síndrome de Gardner (Poliposis Adenomatosa Familiar)



Li C et al. Am J Pathol  
Barker N et al. Methods Mol Biol  
Tepjar et al. Oncogene 1999

- Los eventos moleculares no se conocen de forma completa.
- Hay cada vez más evidencia de la implicación de genes de APC y beta-catenina (ambos forman parte de la vía de Wnt)
- En pacientes con FAP se relacionan con la inactivación de APC y la acumulación de B-catenina.
- En desmoides esporádicos, mutaciones en APC infrecuentes, pero sí en genes de beta-catenina: CTNNB1. También hay una acumulación de B-catenina.
- Son mutuamente excluyentes (valorar síndromes)

- La historia natural es variable.
- Las series indican casos crecimientos lentos o incluso regresiones espontaneas

## Tratamiento. Cirugía

- 2010 → Cirugía siempre que sea posible
- 2020 → la cirugía ya no es el estándar de tratamiento en primera línea.

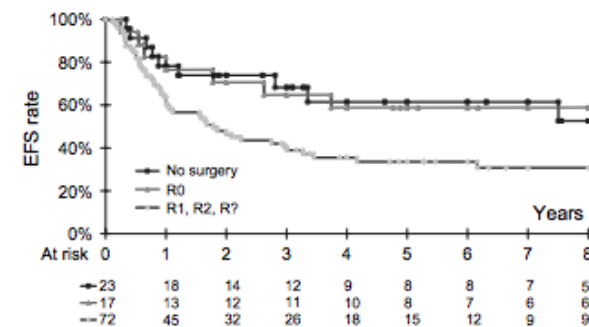
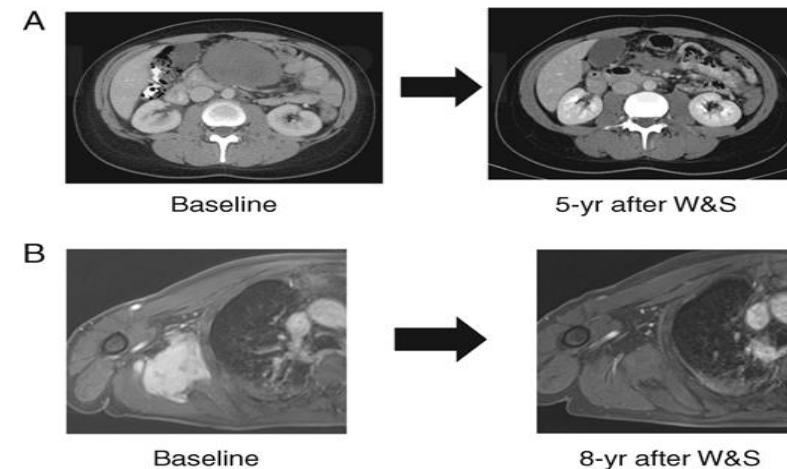


Figure 2. Event-free survival according to the quality of surgery (R0 versus no-surgery versus R1, R2, R not evaluated) (R? = R not evaluated).

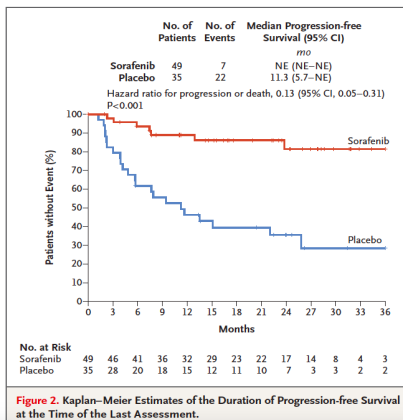
Salas et al. J Clin Oncol 2011  
Crago AM et al. Ann surg 2013

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors

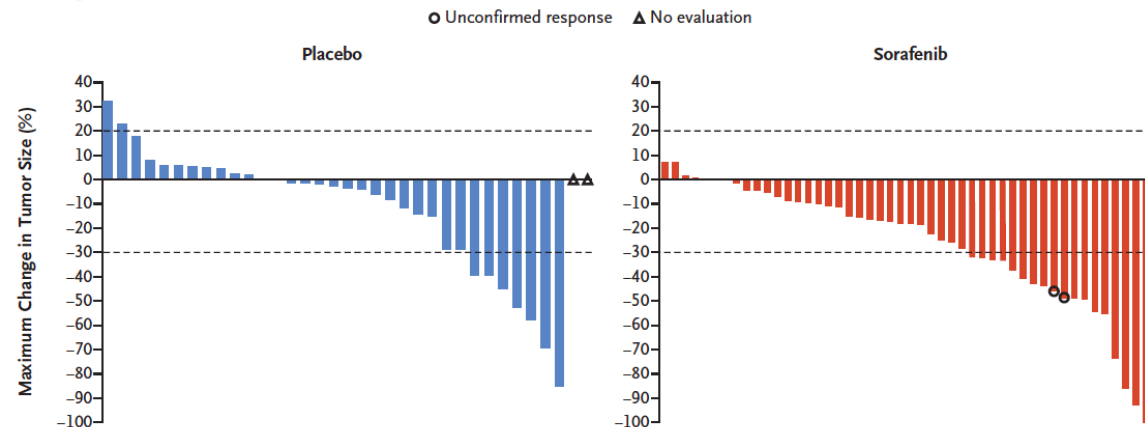
Mrinal M. Gounder, M.D., Michelle R. Mahoney, M.S.,



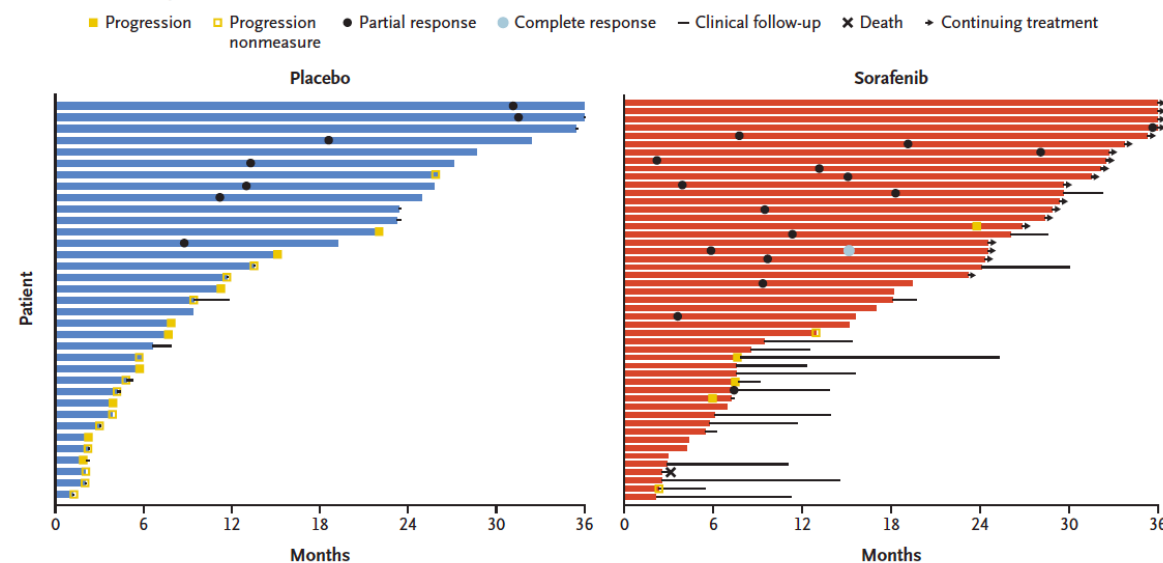
20% de respuestas en el grupo control  
2/3 de pacientes EE o respuesta

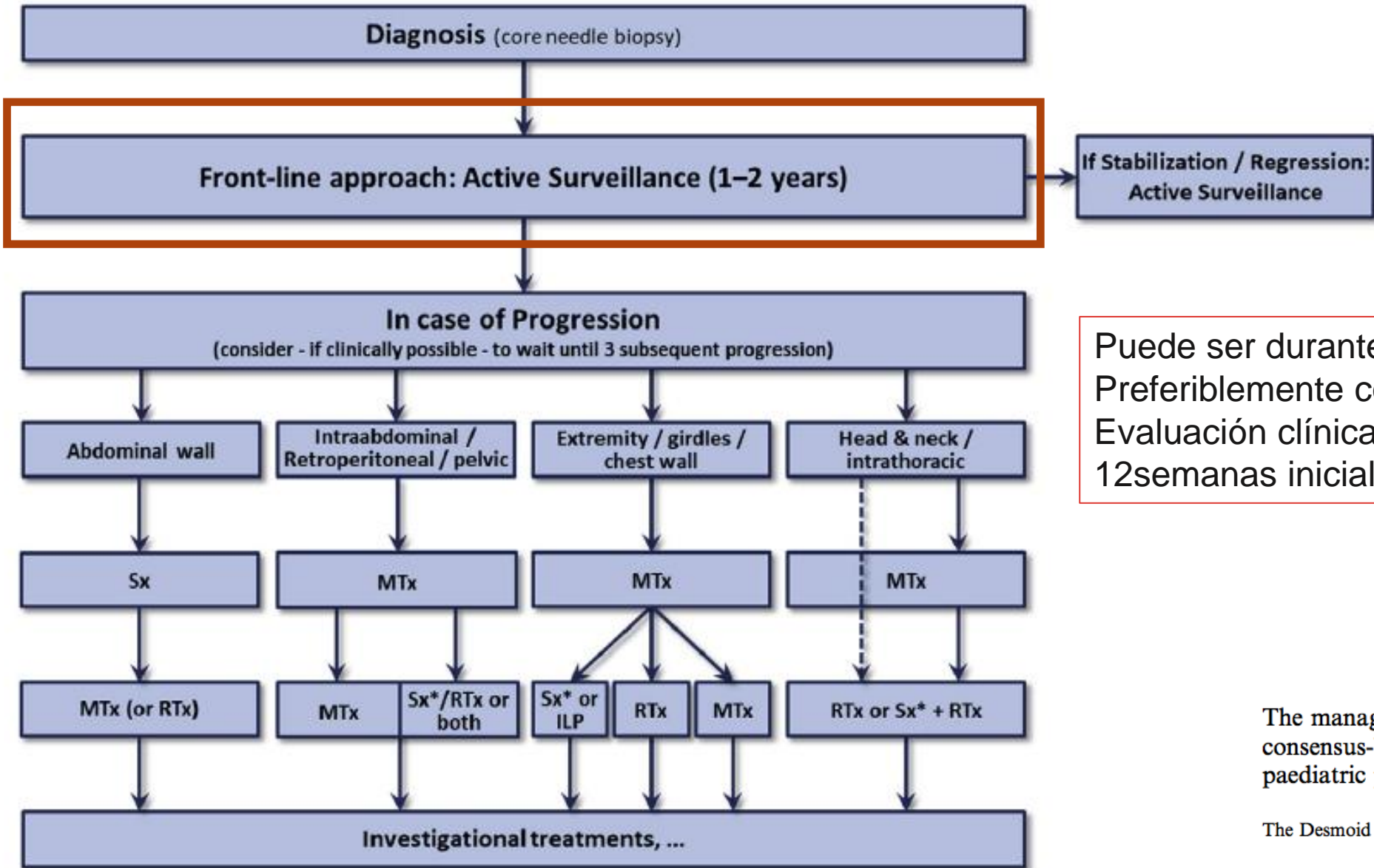
Confirma Esperar y ver

### A Changes from Baseline in Tumor Size



### B Durations of Response





Puede ser durante 1-2 años  
Preferiblemente con RM  
Evaluación clínica/radiológica cada 8-12semanas inicialmente

The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients

The Desmoid Tumor Working Group<sup>1</sup>

Abbreviations: Sx: Surgery; Sx\*: Surgery is an option if morbidity is limited; MTx: Medical treatment; RTx: Radiotherapy; ILP: Isolated limb perfusion.

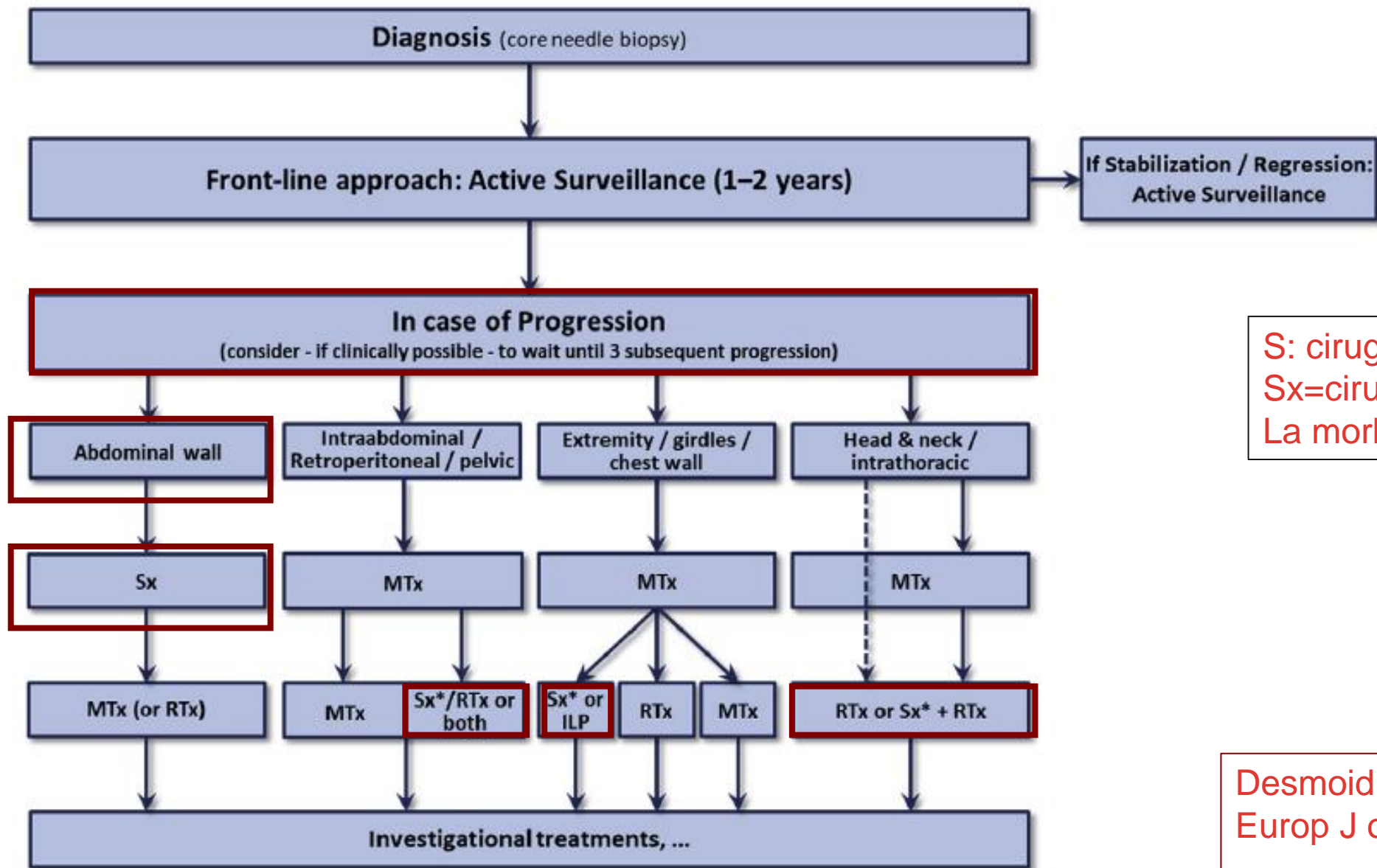
¿Qué opciones de tratamiento debemos considerar?

# ¿Cuales se considerarían los criterios para una cirugía de inicio?

- Casos de indicación más clara:
  - Resolver la complicación
  - Estética

- No indicación de cirugía:
  - Resección tras cirugía R1
  - Recurrencia (misma situación que el primario)
  - Embarazo (PGR y despues regresión) Postparto
  - PAF (independiente de la localización).





S: cirugía  
 Sx=cirugía es una opción si  
 La morbilidad es limitada

Desmoid tumor-Working Group  
 Europ J of Cancer 2020

Abbreviations: Sx: Surgery; Sx\*: Surgery is an option if morbidity is limited; MTx: Medical treatment; RTx: Radiotherapy; ILP: Isolated limb perfusion.

## Estrategias de tratamiento

### 1. Tratamiento antihormonal

1. Series pequeñas
2. No hay un rational claro. Uso dados los escasos efectos secundarios y bajo coste
3. Indicación: **PGR y con escasos síntomas**

### 2. Quimioterapia

### 3. Tratamiento dirigido

### 4. Inhibidores de ganma-secretasa.

- Estrategias de tratamiento

1. Tratamiento antihormonal

2. **Quimioterapia**

1. MTX/vinblastina

2. MTX/Vinorelbina o vinorelbina sola

3. Esquemas con antraciclinas

4. Doxorrubicina liposomal

5. **Indicado en casos de PGR rápida, sintomático o amenazante para la vida**

6. Estudio prospectivo (N=28) Mtx 30 mg/m<sup>2</sup>/sem+ vinb 5 mg/m<sup>2</sup> sem **Tasa resp 19%. A 43 meses, 8 pacientes libres de PGR.** (Skapek SX et al. J Clin Oncol 2007).

7. Los esquemas con antraciclinas tienen mayor tasa de respuesta (Garbay D et al, Ann Oncol 2012)

3. Tratamiento dirigido

4. Inhibidores de ganma-secretasa.

- Estrategias de tratamiento

1. Tratamiento antihormonal

2. Quimioterapia

- 3. Tratamiento dirigido**

1. Imatinib. ORR 16 y 11%. PFS a 2 años 55%. Estudios de fase II. (Penel N et al. Ann Oncol 2011)

2. Estudios randomizados: Sorafenib. Pazopanib

4. Inhibidores de ganma-secretasa.

- Sorafenib

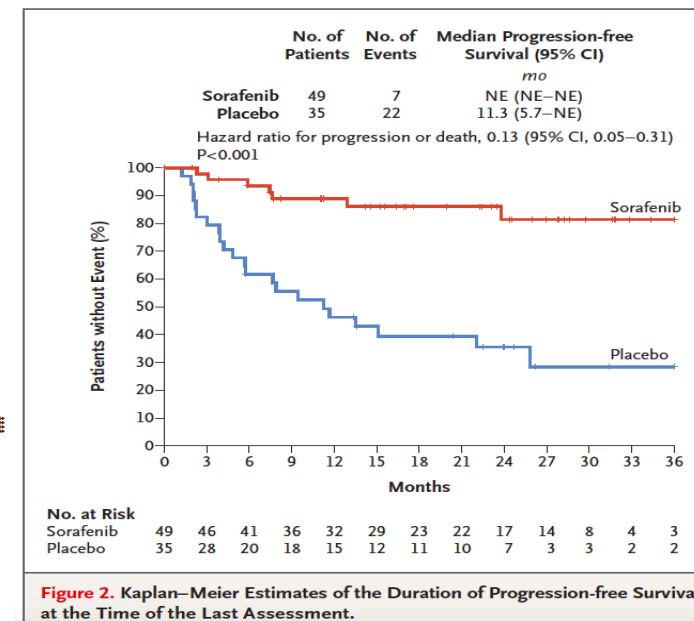
- Primer estudio randomizado
- Publicado en NEJM 2018
- ORR: Sorafenib 33% vs placebo 20%
- PFS a 2 años: Sorafenib 81% vs placebo 36%

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

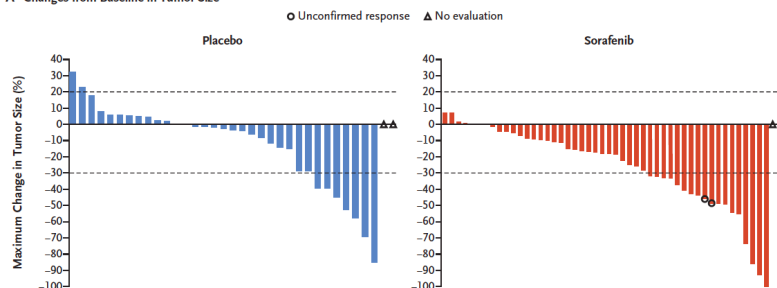
ORIGINAL ARTICLE

## Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors

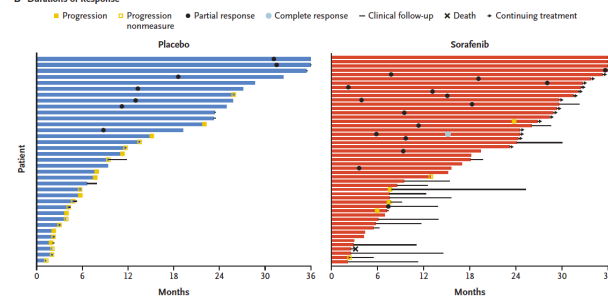
Mrinal M. Gounder, M.D., Michelle R. Mahoney, M.S.,



A Changes from Baseline in Tumor Size



B Durations of Response





- Pazopanib

- Estudio DESMOPAZ
- Fase II no comparativo, randomizado de pazopanib o Mtx-Vinblastina
- PFS a 6 meses fue de 87.3% para pazopanib vs 45% para Mtx-V

## Pazopanib or methotrexate–vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study

Maud Toulmonde, Marina Pulido, Isabelle Ray-Coquard, Thierry André, Nicolas Isambert, Christine Chevreau, Nicolas Penel, Emmanuelle Bompas, Esma Saada, François Bertucci, Celeste Lebbe, Axel Le Cesne, Patrick Soulie, Sophie Piperno-Neumann, Stephen Sweet, Fabiola Cecchi, Todd Hembrough, Carine Bellera, Michèle Kind, Amandine Crombe, Carlo Lucchesi, François Le Loarer, Jean-Yves Bloy, Antoine Italiano

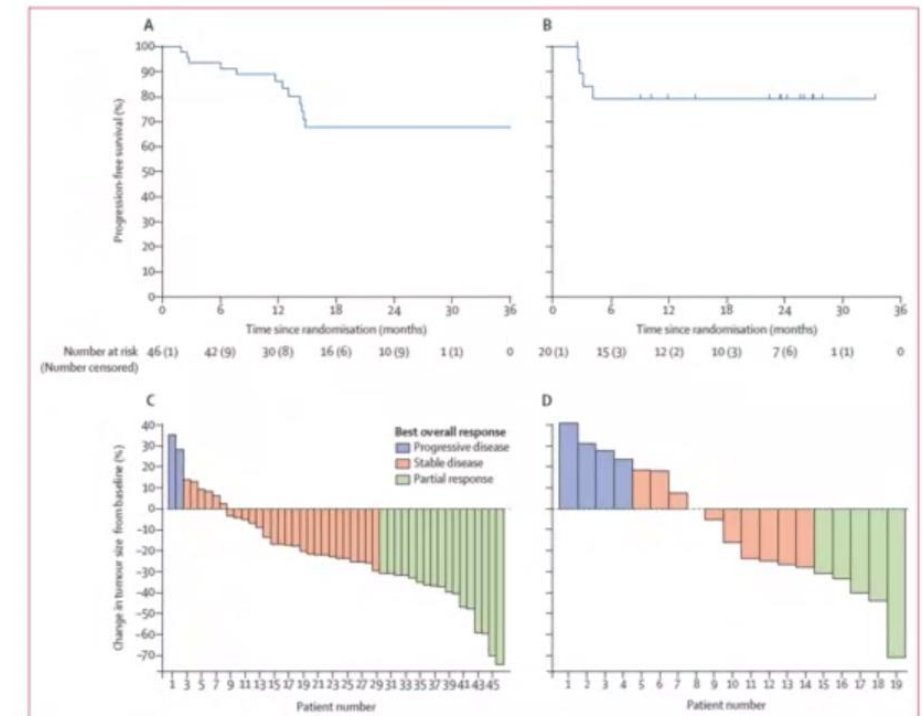


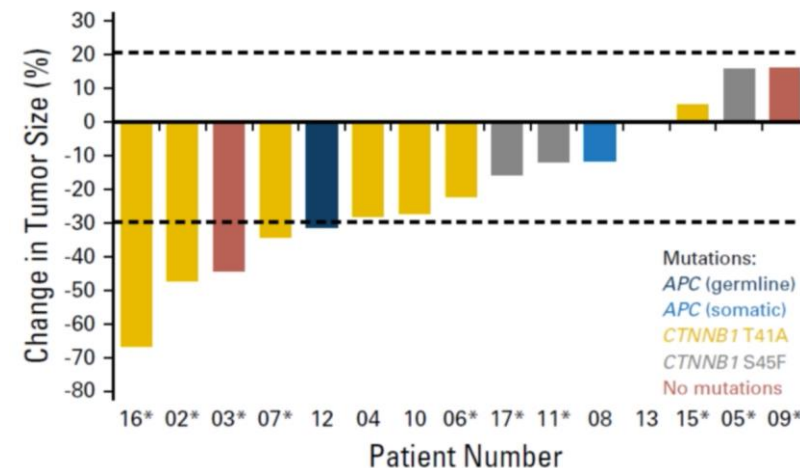
Figure 2: Overall response and progression-free survival (A) Progression-free survival in the pazopanib group (n=46). (B) Progression-free survival in the methotrexate–vinblastine group (n=20). (C) Best overall response of 46 patients included in the pazopanib group. (D) Best overall response of 19 patients included in the methotrexate–vinblastine group (one patient had no radiological assessment available).

## Estrategias de tratamiento

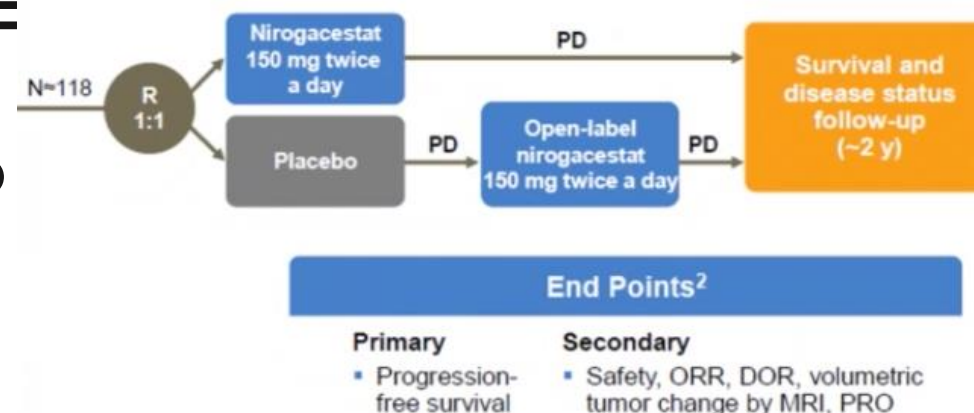
1. Tratamiento antihormonal
2. Quimioterapia
3. Tratamiento dirigido
4. Inhibidores de ganma-secretasa.

### 1. Fase II. Nirogacestat

2. ORR: 29% pacientes RP y 65% EE
3. Tratamiento bien tolerado
4. Se inició el estudio DeFI- Estudio de fase III



Kummar S et al. J Clin Oncol 2017; 35: 1561-1569



# Nirogacestat

- Es un fármaco oral inhibidor de gammasecretasa
- Se considera que existe una interrelación entre la vía de WNT y la vía de NOTCH
- Por lo tanto, la inhibición de NOTCH puede revertir la activación de B-catenina

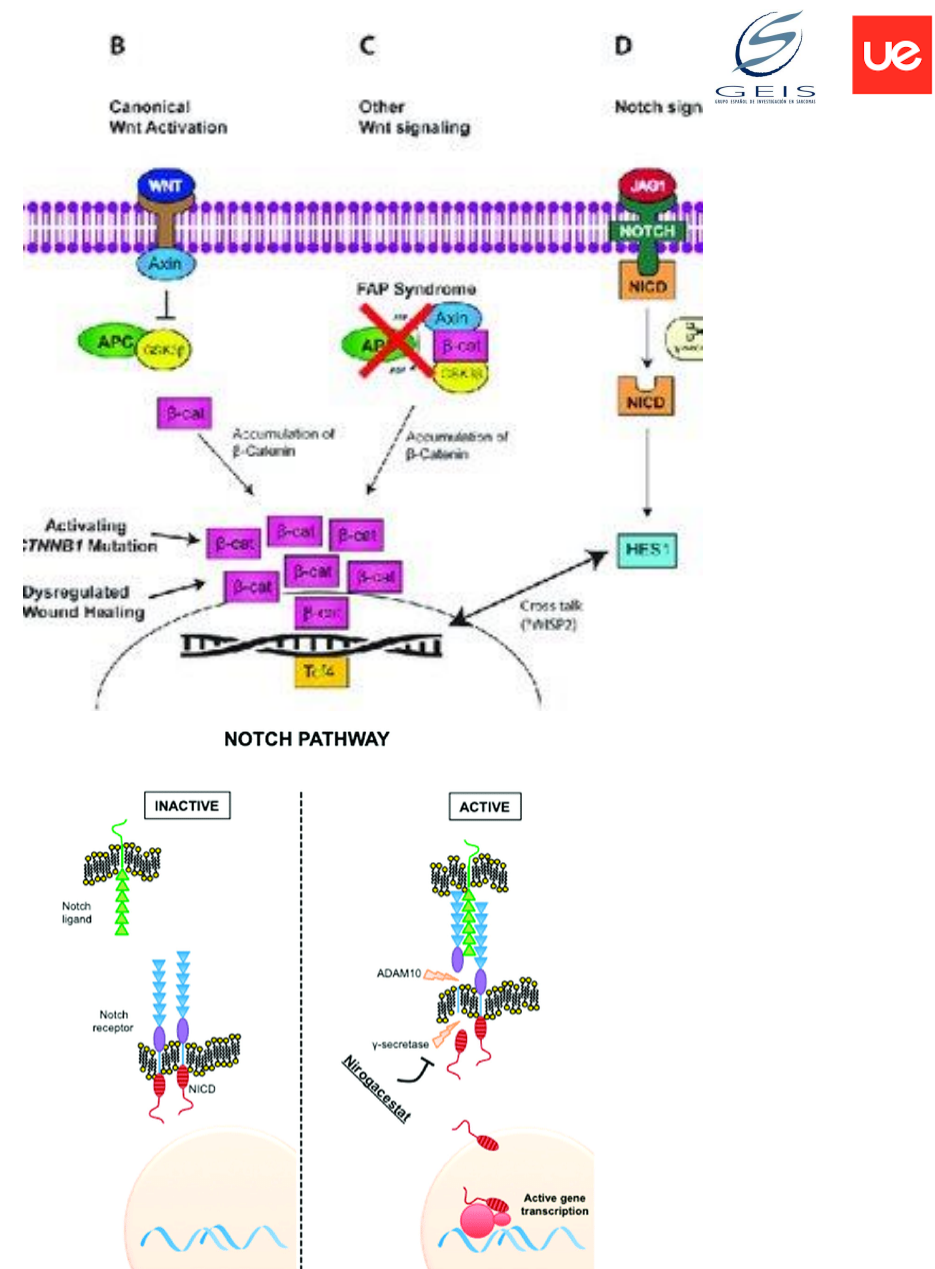


Figure 2. Notch pathway in its inactive and active states. Mechanism of action of nirogacestat is shown.



## ORIGINAL ARTICLE

## Nirogacestat, a $\gamma$ -Secretase Inhibitor for Desmoid Tumors

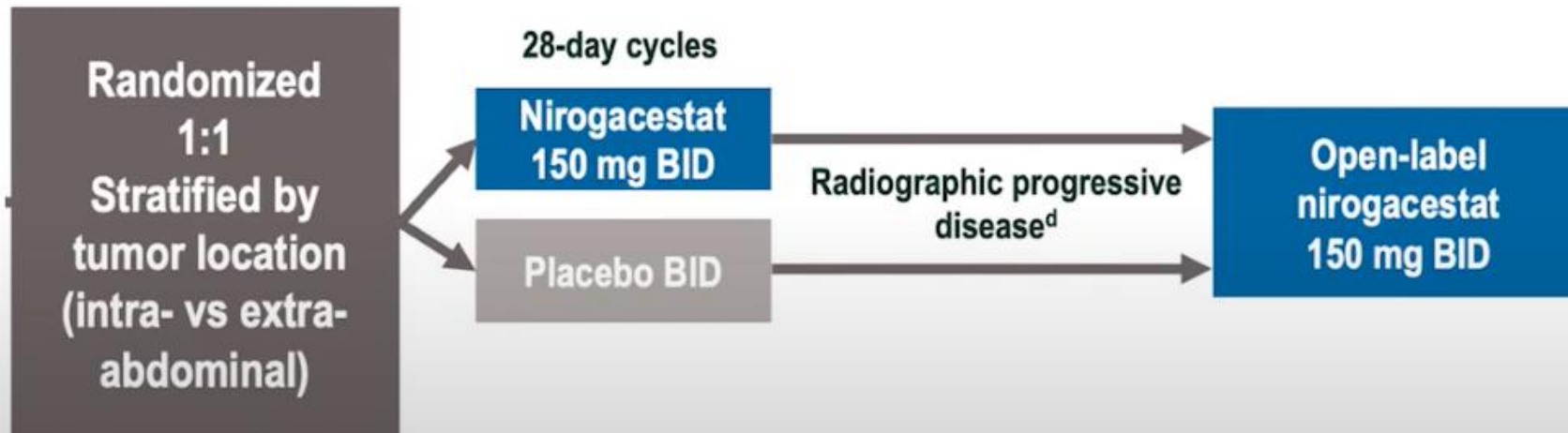
M. Gounder, R. Ratan, T. Alcindor, P. Schöffski, W.T. van der Graaf, B.A. Wilky,

### Study design

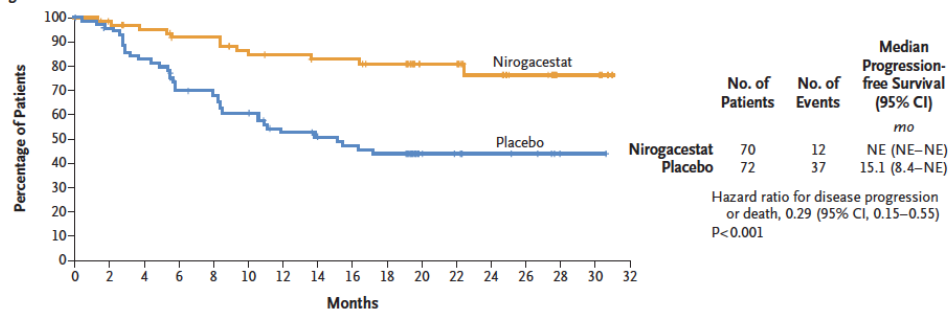
- Global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 trial comparing the efficacy, safety, and tolerability of nirogacestat vs placebo in adult patients with progressing DT
- 142 patients randomized across 37 sites in North America and Europe

### Adult Eligible Patients

- Histologically confirmed DT with progressive disease per RECIST v1.1<sup>a</sup>
  - Treatment-naïve with DT not amenable to surgery, or
  - Refractory or recurrent disease (after  $\geq 1$  line of therapy)



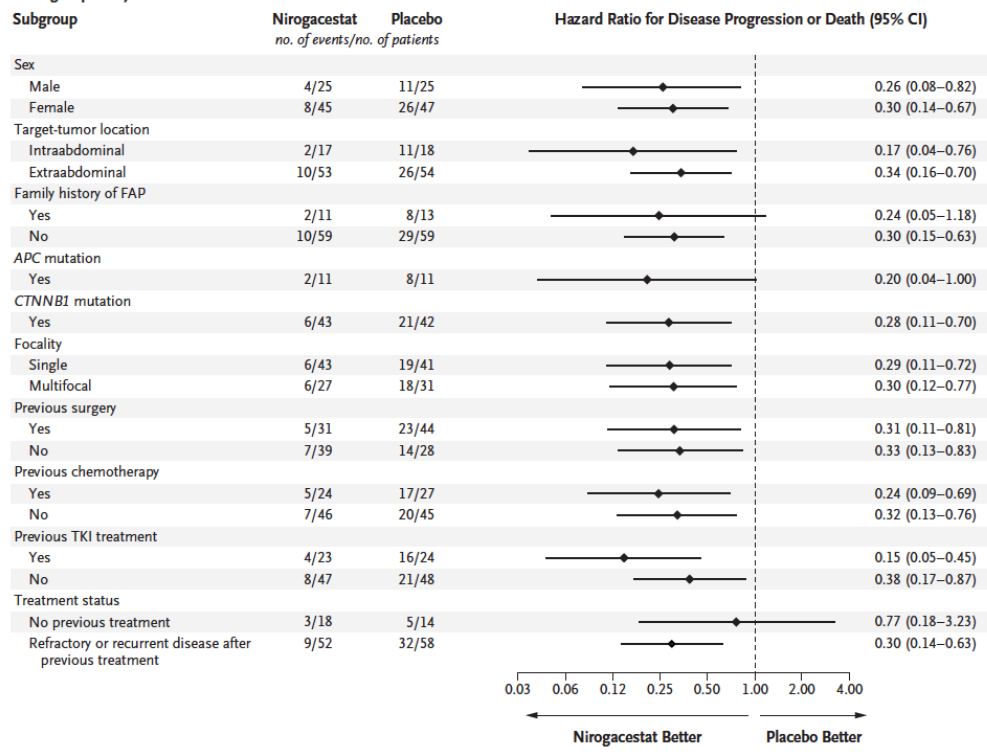
**A Progression-free Survival**



**No. at Risk**

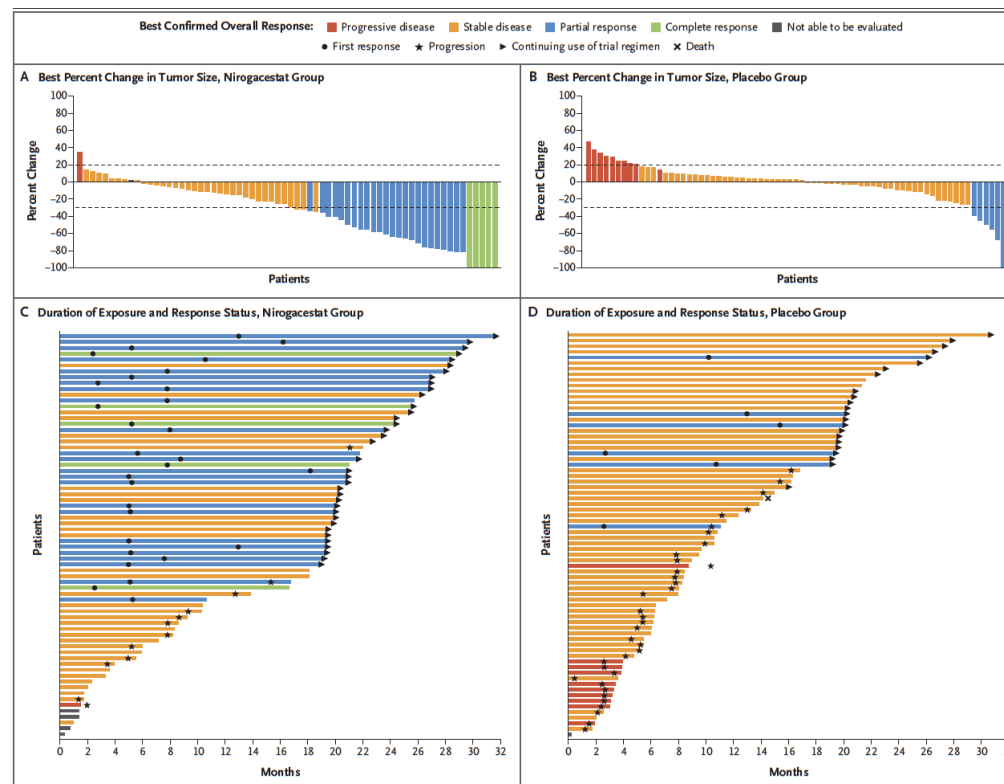
Months	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Nirogacestat	70	63	56	52	52	47	46	44	44	41	26	26	17	12	4	4	0
Placebo	72	67	58	47	45	40	32	29	27	25	10	8	6	5	1	1	0

**B Subgroup Analysis**



**Objective response rate by blinded independent central review**

	Nirogacestat (n=70)	Placebo (n=72)
Objective response rate (CR+PR), n (%)	<b>29 (41)</b>	6 (8)
95% CI	(30.2, 54.5)	(3.1, 17.3)
Two-sided P value	<0.001	
<b>Best overall response, n (%)</b>		
Complete response	5 (7)	0
Partial response	24 (34)	6 (8)
Stable disease	35 (50)	55 (76)
Progressive disease	1 (1)	10 (14)
Not evaluable	4 (6)	1 (1)
Time to objective response, median (range), mo	5.6 (2.6, 19.4)	11.1 (2.8, 16.4)
Kaplan-Meier estimate of duration of objective response, median (95% CI), mo <sup>a</sup>	NE (NE, NE)	NE (8.3, NE)



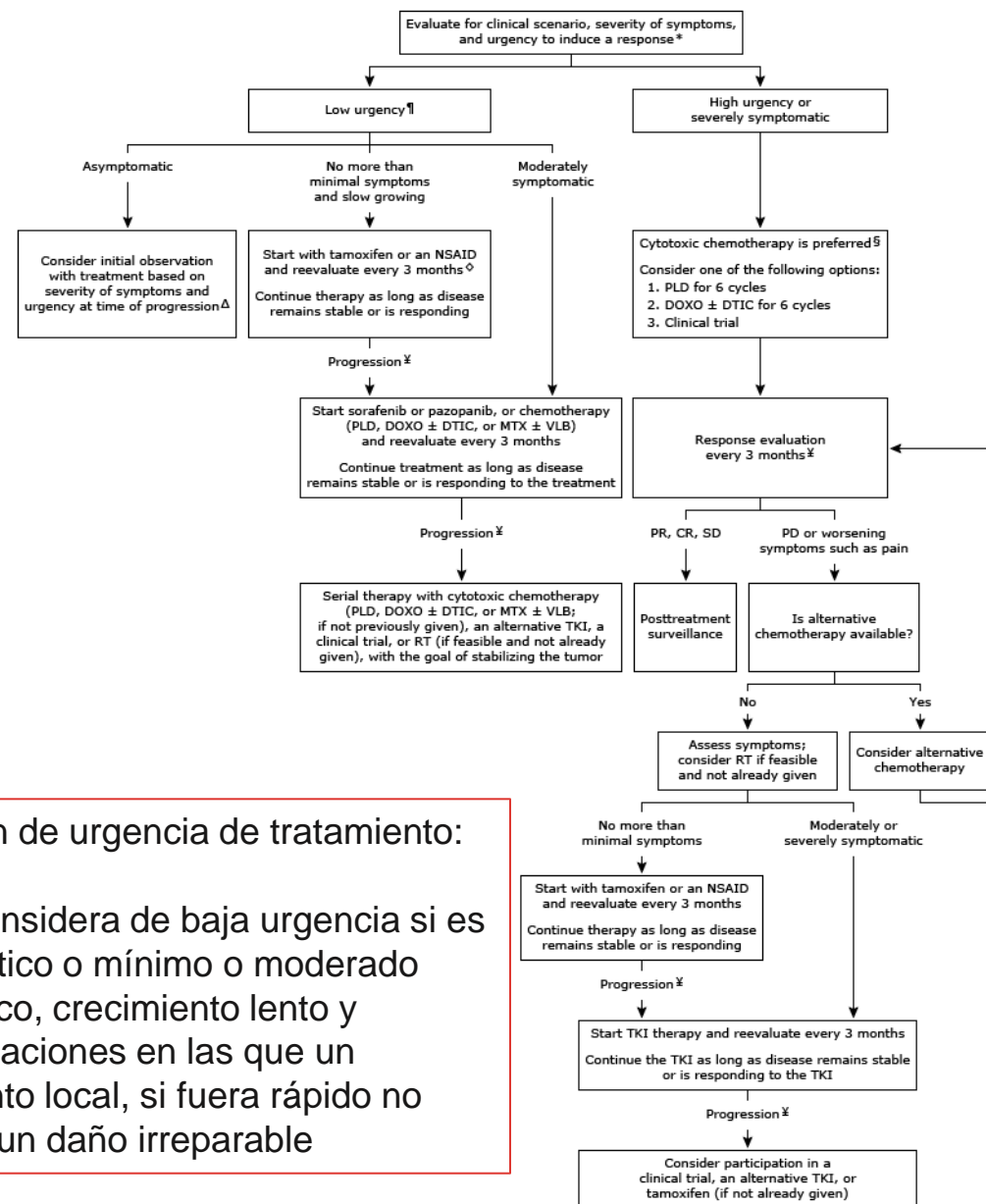
### Nirogacestat safety profile

Safety population, n (%)	Nirogacestat (n=69)		Placebo (n=72)	
Duration of study drug exposure, median (range), mo	20.6 (0.3, 33.6)		11.4 (0.2, 32.5)	
Dose intensity, median (range), mg/d	288.3 (169, 300)		300.0 (239, 300)	
	Any Grade	Grade $\geq 3$	Any Grade	Grade $\geq 3$
Any TEAE	69 (100)	39 (57)	69 (96)	12 (17)
TEAEs of any grade reported in $\geq 25\%$ of patients in either arm				
Diarrhea	58 (84)	11 (16)	25 (35)	1 (1)
Nausea	37 (54)	1 (1)	28 (39)	0
Fatigue	35 (51)	2 (3)	26 (36)	0
Hypophosphatemia	29 (42)	2 (3)	5 (7)	0
Rash, maculopapular	22 (32)	4 (6)	4 (6)	0
Headache	20 (29)	0	11 (15)	0
Stomatitis	20 (29)	3 (4)	3 (4)	0
TEAEs leading to death	0		1 (1) <sup>a</sup>	
Dose reductions due to TEAEs	29 (42)		0	
Discontinuations due to TEAEs	14 (20) <sup>b</sup>		1 (1) <sup>b</sup>	

- 95% of TEAEs were Grade 1 or 2; the first onset of TEAEs in most patients occurred during Cycle 1

## Conclusiones

- Evidencia escasa para tratamiento antihormonal (+NSAIDs)
- Quimioterapia en pacientes con síntomas importantes o crecimiento rápido
  - En adultos, más eficacia con doxorrubicina liposomal.
- Tratamientos dirigidos: sorafenib y pazopanib han demostrado actividad clínica en estudios randomizados.
- Inh de ganma secretasa, resultados de estudio de fase III.



**Definición de urgencia de tratamiento:**

- Se considera de baja urgencia si es asintomático o mínimo o moderado sintomático, crecimiento lento y en localizaciones en las que un crecimiento local, si fuera rápido no causaría un daño irreparable

# PEComa

Maria Angeles Vaz Salgado  
Hospital Universitario Ramon y Cajal

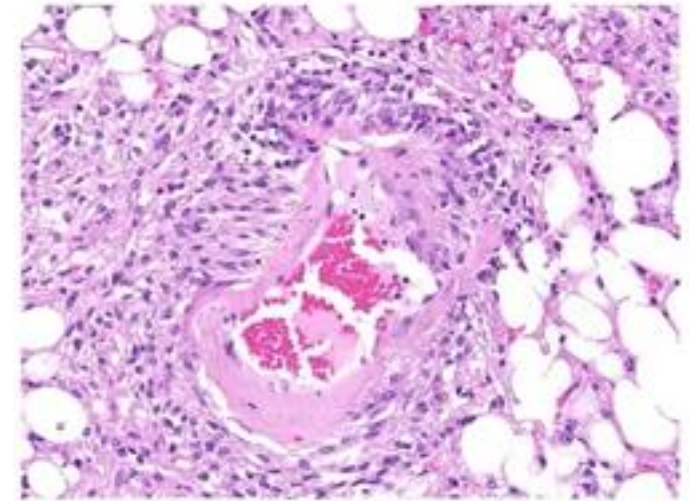


**Universidad  
Europea** MADRID



## Definición

- **Es un tumor mesenquimal compuesto por células con expresión de marcadores melanocíticos ( HMB45) y músculo liso (caldesmón o actina) y con asociación focal con paredes de vasos sanguíneos.**
- **PEComa=perivascular epitelioid cell** . Se caracteriza por ser un tipo inusual de célula con expresar marcadores melanocíticos, una apariencia epitelioides y una distribución perivascular.
- **Se baraja como precursores los pericitos o un origen mioblástico**



HMB45  
Caldesmon

# PEComa y linfangioleiomiomatosis

- **La familia de PEComa incluye:**

- ✓ Angiomiolipoma (AML)
- ✓ Tumor de células claras “sugar” del pulmón
- ✓ Linfangioleiomiomatosis (LAM)
- ✓ Grupo de tumores con características histológicas e IHQ similares localizados en diversos tejidos de partes blandas y viscerales: PEComa



## EPIDEMIOLOGIA:

Explotando AML y LAM son muy poco frecuentes.

Son más frecuentes en mujeres que en hombres (6:1),

Amplio rango de edad pero con pico de incidencia en adultos de mediana edad (media 45 años).

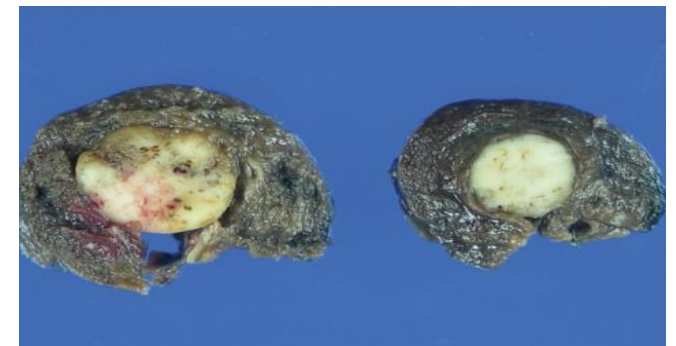
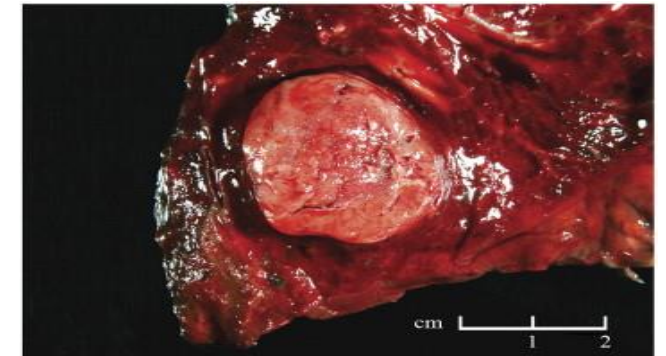
## ETIOLOGIA:

La mayoría son esporádicos.

Un pequeño subgrupo puede estar asociado al complejo de esclerosis tuberosa (TSC).

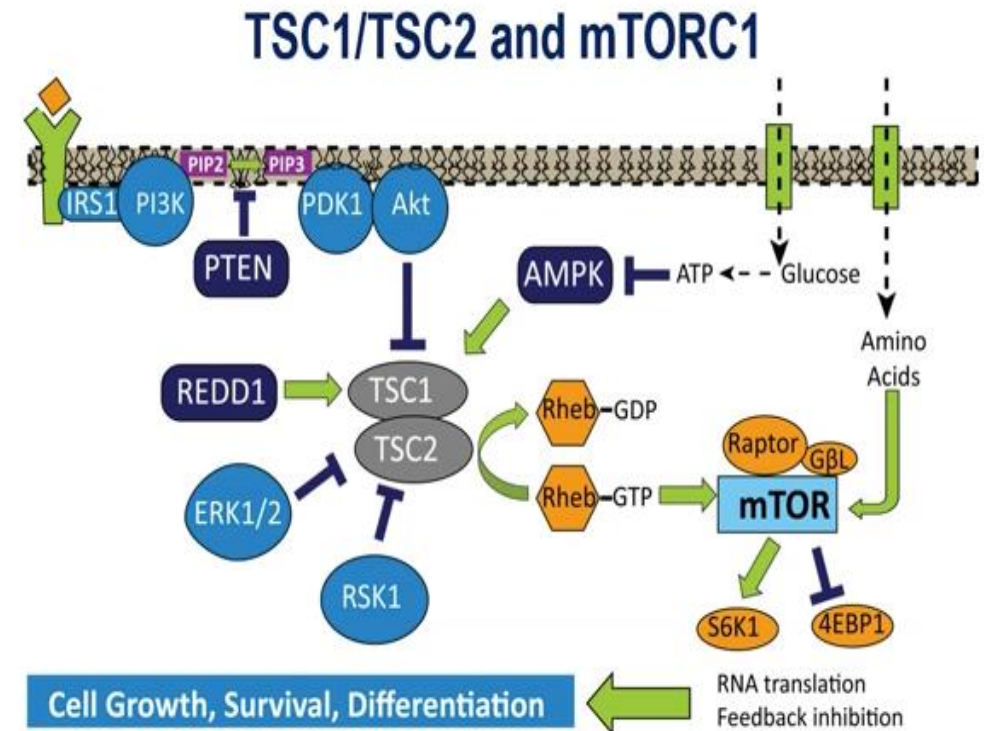
**CLÍNICA:** normalmente son masas indoloras.

Los PEComas uterinos pueden dar sangrado vaginal. Y los intestinales pueden dar hematoquecia y dolor.




- TSC1 forma un complejo con TSC2, conocido como complejo TSC. Este complejo regula de forma negativa mTOR. El complejo TSC actúa como supresor de tumores.
- La pérdida o inactivación de cualquiera de estos dos genes da lugar a una activación de mTORC1.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Genes	TSC1/2	TFE3	RAD51B
Tipo de alteración	Delección somática; mutaciones inactivantes	Fusion	Fusion
Porcentaje	75-80%	20-25%	5-10%

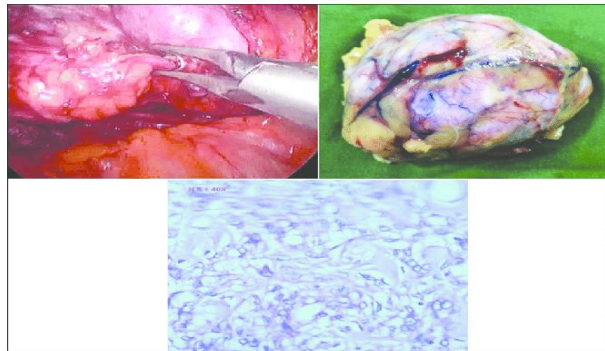




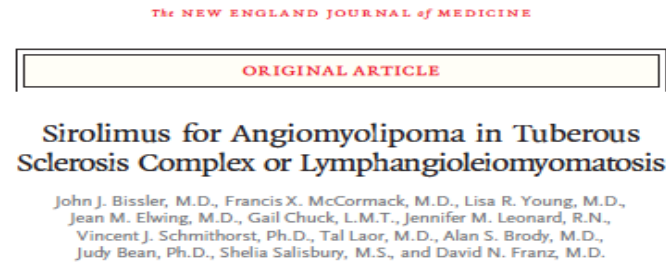
	Genética	Edad	Genero	Síntomas	Pronóstico
Angiomiolipoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esporadico 80%</li> <li>• Esclerosis tuberosa</li> </ul>	45-55 años 25-35 años	80% mujeres	Asintomaticos 	Benigno (T>4 cm: riesgo de hemorragia)
Linfangioleomiomatosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esporadico</li> <li>• TSC en 30-40%</li> </ul>	30-40 años	>95% en mujeres	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disnea, tos</li> <li>• Neumotórax.</li> <li>• Se caracteriza por una destrucción progresiva del pulmón debido a la proliferación de células en torno a los linfáticos bronquiales, con formaciones quísticas y destrucción del parénquima bronquial.</li> </ul>	SG: 30-71%
Tumor de células claras "sugar"	Esporádico	50-60 años	60% en mujeres	Asintomáticos Lesión periférica a nivel pulmonar	Benigno. Raros mts
Viscera, tejidos blandos, hueso	Esporádico 90%	30-40 años	Mujer/hombre 7/1	Una localización habitual es el útero: Metrorragia, dolor	Potencial maligno (mts 20-25%)

# PEComa y linfangioleiomiomatosis.

## Tratamiento Quirúrgico

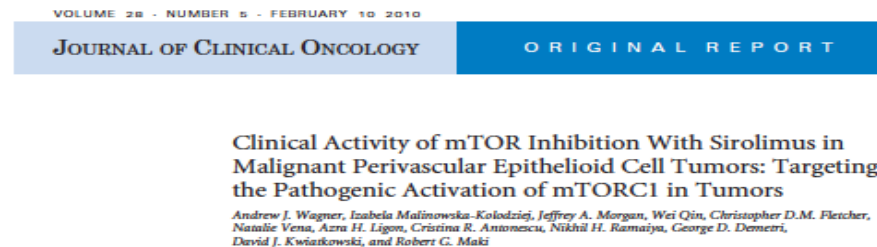
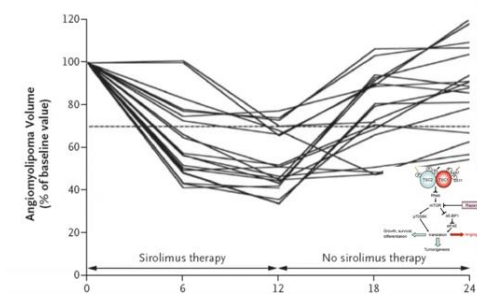


## Tratamiento sistémico. Inhibidores de mTOR. Sirolimus



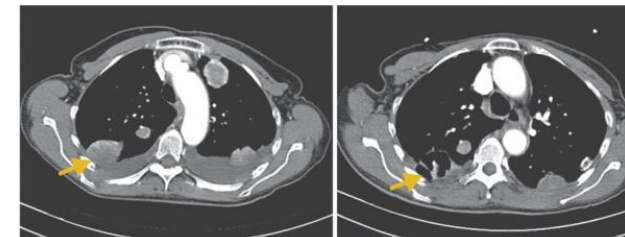
### NEJM Bissler et al 2008

25 pacientes con AML o LAM no resecable que reciben sirolimus (12 meses), con disminución del volumen y mejoría de medidas espirométricas en LAM



### Wagner et al JCO 2010

Reducción de tamaño y mejoría clínica con sirolimus

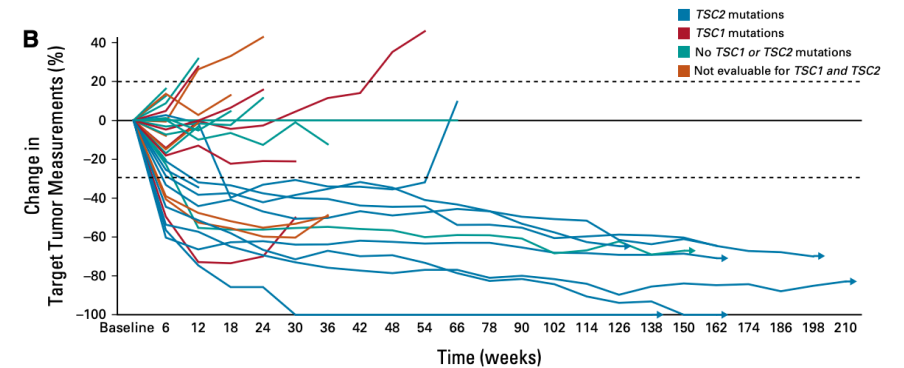
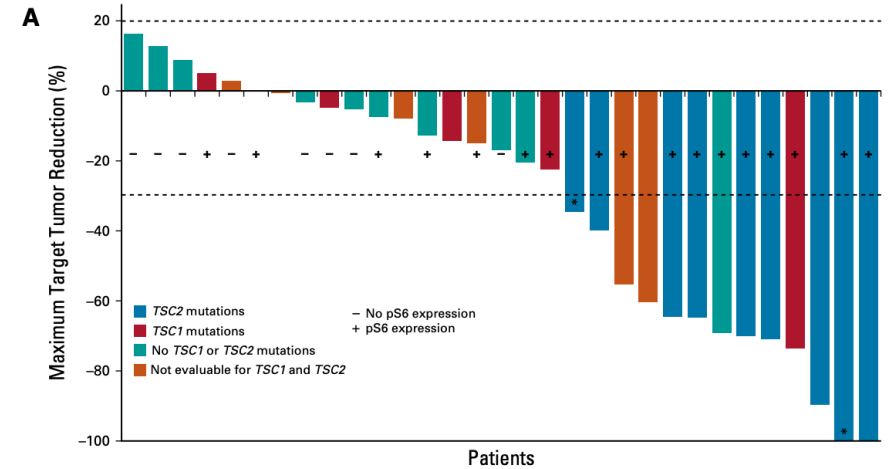
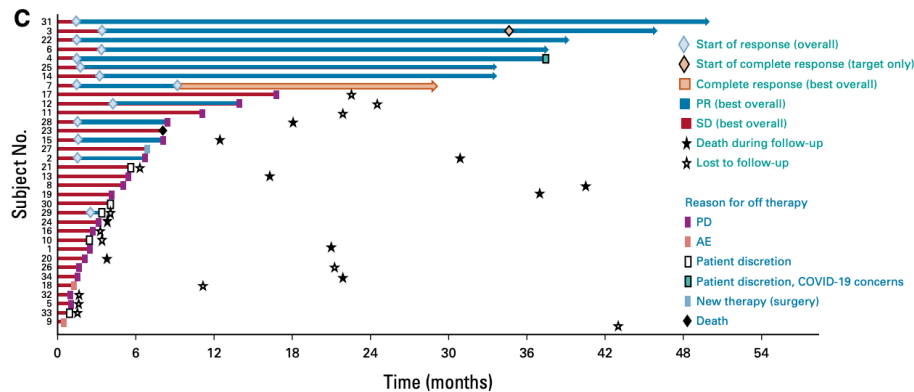


## nab-Sirolimus for Patients With Malignant Perivascular Epithelioid Cell Tumors

Andrew J. Wagner, MD, PhD<sup>1</sup>; Vinod Ravi, MD<sup>2</sup>; Richard F. Riedel, MD<sup>3</sup>; Kristen Ganjoo, MD<sup>4</sup>; Brian A. Van Tine, MD, PhD<sup>5</sup>; Rashmi Chugh, MD<sup>6</sup>; Lee Cranmer, MD, PhD<sup>7</sup>; Erlinda M. Gordon, MD<sup>8</sup>; Jason L. Hornick, MD, PhD<sup>9</sup>; Heng Du, MD<sup>9</sup>; Berta Grigorian, BS<sup>10</sup>; Anita N. Schmid, PhD<sup>10</sup>; Shihe Hou, PhD<sup>10</sup>; Katherine Harris, DrPH<sup>10</sup>; David J. Kwiatkowski, MD, PhD<sup>9</sup>; Neil P. Desai, PhD<sup>10</sup>; and Mark A. Dickson, MD<sup>11</sup>

**TABLE 2.** Overall Response and DOR at a 1.5-Year Follow-Up After the Primary Analysis

Variable	Independent Review	Investigator Review
Best response	N = 31	N = 31
Confirmed response rate (CR + PR)	39% (12/31; 95% CI, 21.8 to 57.8)	42% (13/31, 95% CI, 24.5 to 60.9)
CR	3% (1/31, 95% CI, 0.1 to 16.7)	0
PR	36% (11/31, 95% CI, 19.2 to 54.6)	42% (13/31, 95% CI, 24.5 to 60.9)
SD	52% (16/31, 95% CI, 33.1 to 69.8)	48% (15/31, 95% CI, 30.2 to 66.9)
PD	10% (3/31, 95% CI, 2.0 to 25.8)	10% (3/31, 95% CI, 2.0 to 25.8)
DCR <sup>a</sup>	71% (22/31, 95% CI, 52.0 to 85.8)	74% (23/31, 95% CI, 55.5 to 88.1)



## PEComa. Conclusiones

- Es un tumor mesenquimal compuesto por varios tipos de células con asociación focal con paredes de vasos sanguíneos y habitualmente con expresión de marcadores melanocíticos y de músculo liso.
- Es una familia de tumores
  - Angiomiolipoma
  - Tumor de células claras “sugar” de pulmón.
  - Linfangioliomatomatosis
  - Localizados en partes blandas y viscerales: PEComa
- Asociación con Esclerosis Tuberosa
- Espectro desde benignidad a malignidad
- Potencial efecto de los inhibidores de mTOR

**Muchas gracias por vuestra atención**