

NUEVAS DIANAS MOLECULARES Y TRATAMIENTOS EN SARCOMAS PEDIÁTRICOS

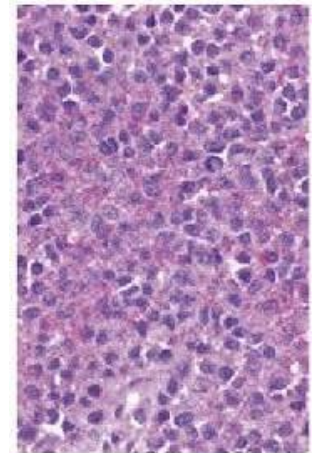


J. Ignacio Gutiérrez Carrasco



UNIDAD DE ONCOLOGIA
PEDIATRICA

HOSPITALES UNIVERSITARIOS "VIRGEN DEL ROCÍO"
SEVILLA



NECESIDAD DE NUEVOS TRATAMIENTOS

- Enfermedades raras – Escasa prevalencia
- Pobre supervivencia
- Efectos adversos y secuelas
- Población pediátrica
- Heterogeneidad



TIPOS DE SARCOMAS

WHO classification of soft tissue tumours

ADIPOCYTIC TUMOURS

Benign	
Lipoma	8850/0*
Lipomatosis	8850/0
Lipomatosis of nerve	8850/0
Lipoblastoma / Lipoblastomatosis	8881/0
Angiolipoma	8861/0
Myolipoma	8890/0
Chondroid lipoma	8862/0
Extrarenal angiomyolipoma	8860/0
Extra-adrenal myelolipoma	8870/0
Spindle cell/ Pleomorphic lipoma	8857/0 8854/0
Hibernoma	8880/0
Intermediate (locally aggressive)	
Atypical lipomatous tumour/ Well differentiated liposarcoma	8851/3
Malignant	
Dedifferentiated liposarcoma	8858/3
Myxoid liposarcoma	8852/3
Round cell liposarcoma	8853/3
Pleomorphic liposarcoma	8854/3
Mixed-type liposarcoma	8855/3
Liposarcoma, not otherwise specified	8850/3

FIBROBLASTIC / MYOFIBROBLASTIC TUMOURS

Benign	
Nodular fasciitis	
Proliferative fasciitis	
Proliferative myositis	
Myositis ossificans	
fibro-osseous pseudotumour of digits	
Ischaemic fasciitis	
Elastofibroma	8820/0
Fibrous hamartoma of infancy	
Myofibroma / Myofibromatosis	8824/0
Fibromatosis colli	
Juvenile hyaline fibromatosis	
Inclusion body fibromatosis	
Fibroma of tendon sheath	8810/0
Desmoplastic fibroblastoma	8810/0
Mammary-type myofibroblastoma	8825/0

Calcifying aponeurotic fibroma	8810/0
Angiomyofibroblastoma	8826/0
Cellular angiofibroma	9160/0
Nuchal-type fibroma	8810/0
Gardner fibroma	8810/0
Calcifying fibrous tumour	
Giant cell angiofibroma	9160/0

Intermediate (locally aggressive)	
Superficial fibromatoses (palmar / plantar)	
Desmoid-type fibromatoses	8821/1
Lipofibromatosis	

Intermediate (rarely metastasizing)	
Solitary fibrous tumour and haemangiopericytoma (incl. lipomatous haemangiopericytoma)	8815/1 9150/1
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Low grade myofibroblastic sarcoma	8825/3
Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma	8811/3
Infantile fibrosarcoma	8814/3

Malignant	
Adult fibrosarcoma	8810/3
Myxofibrosarcoma	8811/3
Low grade fibromyxoid sarcoma hyalinizing spindle cell tumour	8811/3
Sclerosing epithelioid fibrosarcoma	8810/3

SO-CALLED FIBROHISTIOCYTIC TUMOURS

Benign	
Giant cell tumour of tendon sheath	9252/0
Diffuse-type giant cell tumour	9251/0
Deep benign fibrous histiocytoma	8830/0

Intermediate (rarely metastasizing)	
Plexiform fibrohistiocytic tumour	8835/1
Giant cell tumour of soft tissues	9251/1

Malignant	
Pleomorphic 'MFH' / Undifferentiated pleomorphic sarcoma	8830/3
Giant cell 'MFH' / Undifferentiated pleomorphic sarcoma with giant cells	8830/3
Inflammatory 'MFH' / Undifferentiated pleomorphic sarcoma with prominent inflammation	8830/3

SMOOTH MUSCLE TUMOURS

Angioleiomyoma	8894/0
Deep leiomyoma	8890/0
Genital leiomyoma	8890/0
Leiomyosarcoma (excluding skin)	8890/3

PERICYTIC (PERIVASCULAR) TUMOURS

Glomus tumour (and variants)	8111/0
malignant glomus tumour	8711/3
Myopericytoma	8713/1

SKELETAL MUSCLE TUMOURS

Benign	
Rhabdomyoma	8900/0
adult type	8904/0
fetal type	8903/0
genital type	8905/0

Malignant	
Embryonal rhabdomyosarcoma	8910/3
(incl. spindle cell, botryoid, anaplastic)	8912/3 8910/3
Alveolar rhabdomyosarcoma (incl. solid, anaplastic)	8920/3
Pleomorphic rhabdomyosarcoma	8901/3

VASCULAR TUMOURS

Benign	
Haemangiomas of	
subcut/deep soft tissue:	9120/0
capillary	9131/0
cavernous	9121/0
arteriovenous	9123/0
venous	9122/0
intramuscular	9132/0
synovial	9120/0
Epithelioid haemangioma	9125/0
Angiomatosis	
Lymphangioma	9170/0

Intermediate (locally aggressive)	
Kaposiform haemangi endothelioma	9130/1

Intermediate (rarely metastasizing)	
Retiform haemangi endothelioma	9135/1
Papillary intralymphatic angio endothelioma	9135/1

Composite haemangi endothelioma	9130/1
Kaposi sarcoma	9140/3

Malignant	
Epithelioid haemangi endothelioma	9133/3
Angiosarcoma of soft tissue	9120/3

CHONDR-OSSSEOUS TUMOURS

Chondroblastoma	9220/0
Mesenchymal chondrosarcoma	9240/3
Extraskeletal osteosarcoma	9180/3

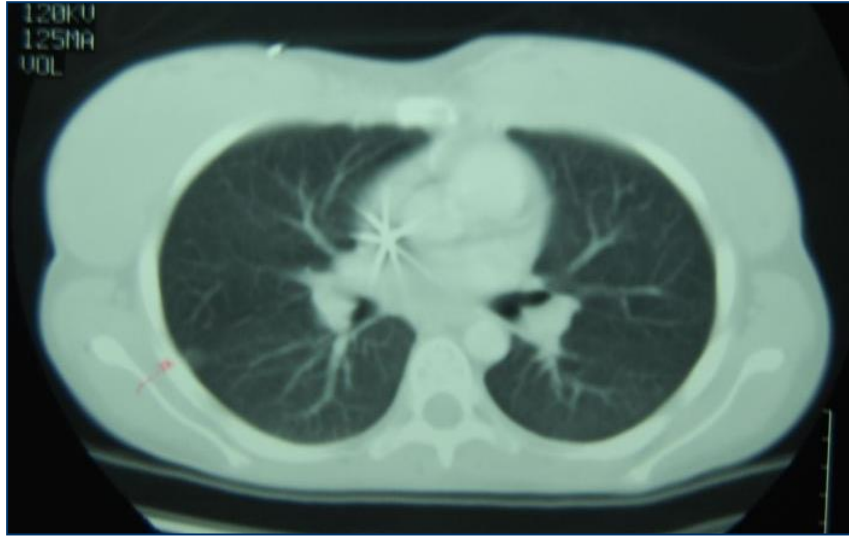
TUMOURS OF UNCERTAIN DIFFERENTIATION

Benign	
Intramuscular myxoma (incl. cellular variant)	8840/0
Juxta-articular myxoma	8840/0
Deep ('aggressive') angiomyxoma	8841/0
Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumour	
Ectopic hamartomatous thymoma	8587/0

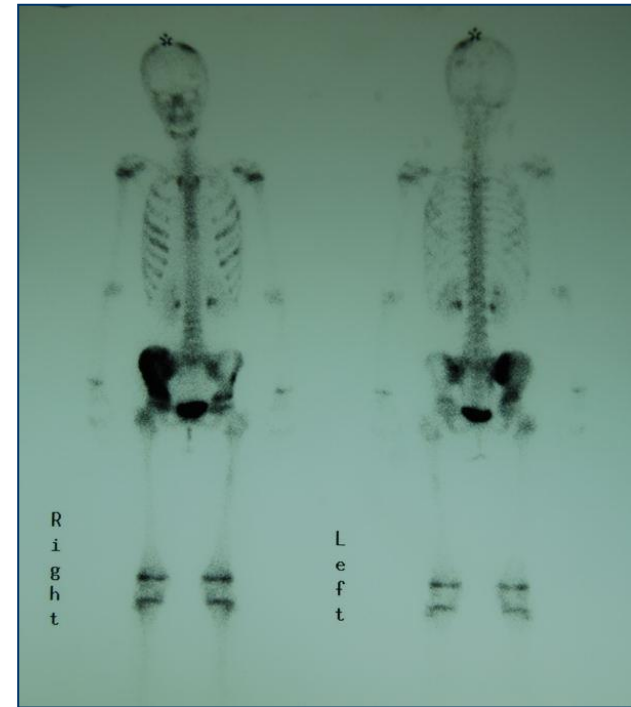
Intermediate (rarely metastasizing)	
Angiomatoid fibrous histiocytoma	8836/1
Ossifying fibromyxoid tumour (incl. atypical / malignant)	8842/0
Mixed tumour/ Myoepithelioma/ Parachordoma	8940/1 8982/1 9373/1

Malignant	
Synovial sarcoma	9040/3
Epithelioid sarcoma	8804/3
Alveolar soft part sarcoma	9581/3
Clear cell sarcoma of soft tissue	9044/3
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma ("chordoid" type)	9231/3
PNET / Extraskeletal Ewing tumour pNET	9364/3
extraskeletal Ewing tumour	9260/3
Desmoplastic small round cell tumour	8806/3
Extra-renal rhabdoid tumour	8963/3
Malignant mesenchymoma	8990/3
Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComa) clear cell myxoid melanocytic tumour	
Intimal sarcoma	8800/3

* Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [726] and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>).

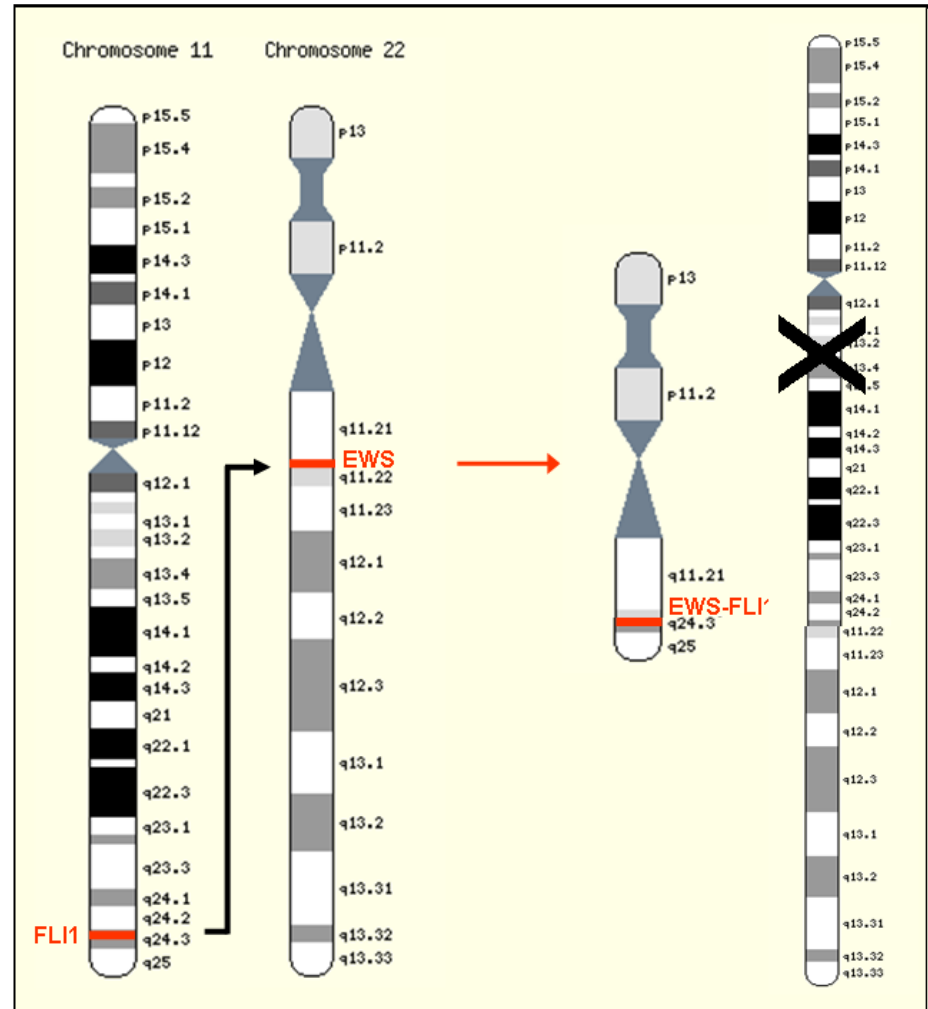


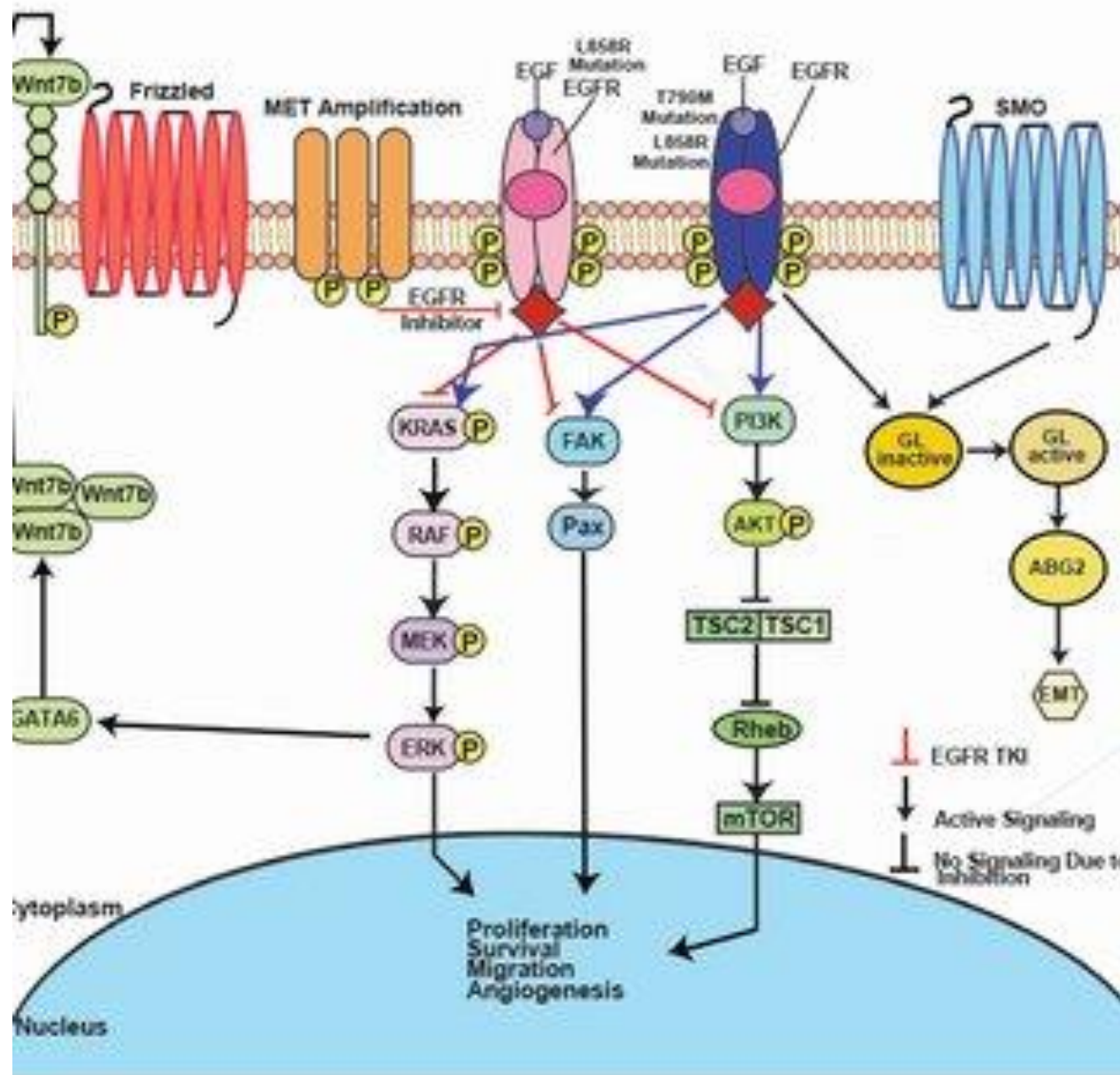
- Decisiones...
- Opciones?



CÉLULA TUMORAL

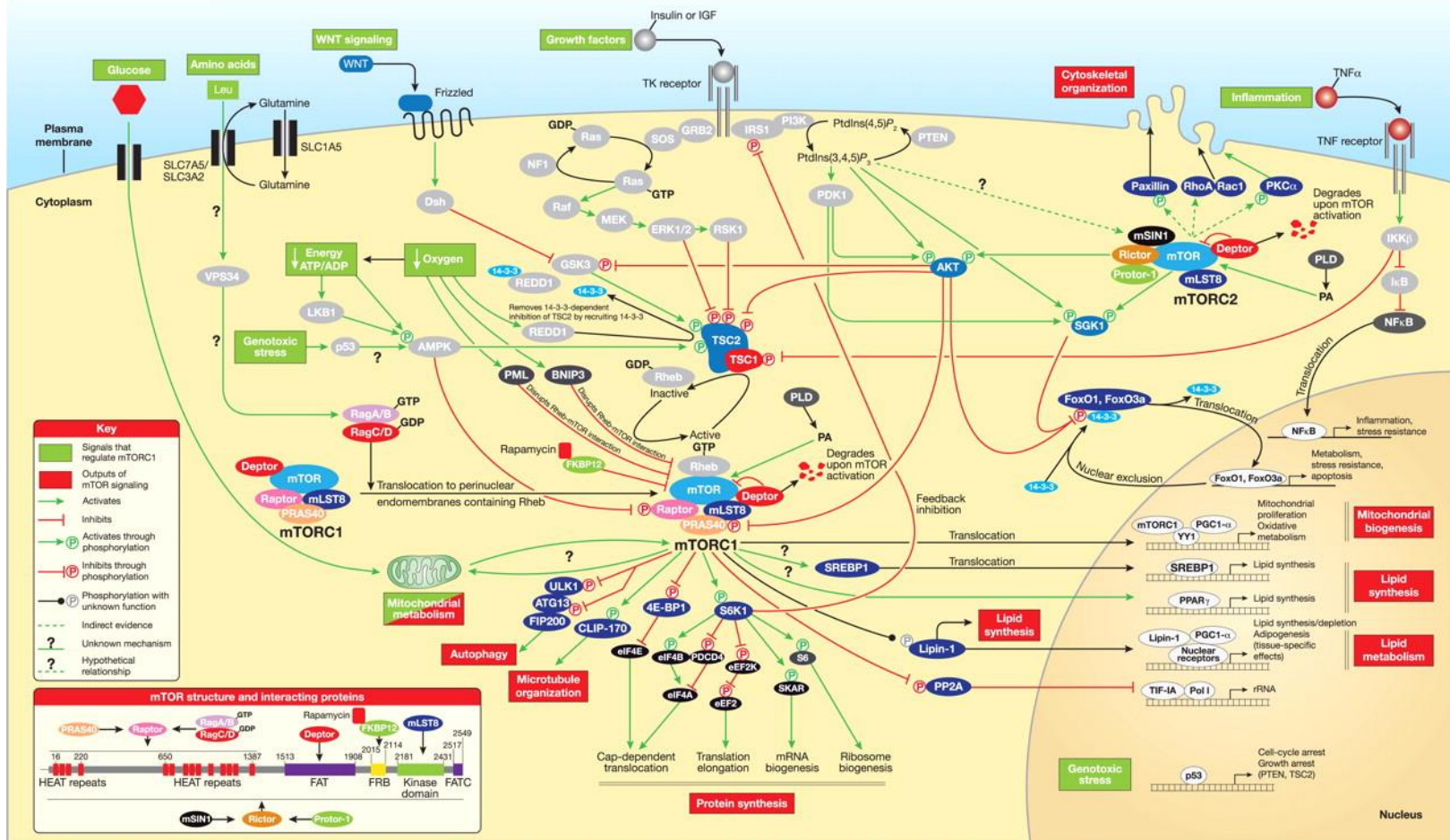
- Reordenaciones genómicas
- Translocaciones cromosómicas
- Amplificaciones genómicas
- Delecciones
- Mutaciones del ADN





mTOR Signaling at a Glance

Mathieu Laplante and David M. Sabatini



Abbreviations: 4E-BP1, eukaryotic initiation factor 4E-binding protein 1; AKT, protein kinase B; AMPK, AMP-activated protein kinase; ATG13, autophagy-related protein 13; BNIP3, BCL2-related protein 3; CLRN170, CAP-GLY domain containing linker protein 1; Deaptor, DEP domain-containing mTOR-interacting protein; Dah, Dehalveated; eEF2, eukaryotic translation elongation factor 2; eEF2K, eEF2 kinase; eIF, eukaryotic translation initiation factor; ERK1/2, extracellular-signal-regulated kinase 1/2; FAT, FRAP-ATM-TTRAP; FAT2, FAT-carboxy terminal; FIP200, focal adhesion kinase family-interacting protein of 200 kDa; FKBP12, FK506-binding protein of 12 kDa; FoxO1/3a, forkhead box O1/3a; FRB, FKBP12-rapamycin binding domain; GRB2, growth factor receptor-bound protein 2; GSK3, glycogen synthase kinase 3; HEAT, heptad repeat; Hsp90, heat shock protein 90; IGF, insulin-like growth factor; IKK, I κ B kinase; I κ B, inhibitor of NF κ B; LKB1, serine-threonine kinase 1; MEK, mitogen-activated protein kinase kinase; mLST8, mammalian lethal with Sec13 protein 8; mSIN1, mammalian stress-activated protein kinase interacting protein; mTORC, mammalian target of rapamycin complex; NF1, neurofibromin type 1; NF κ B, nuclear factor κ B; PA,

phosphatidic acid; PDCD4, programmed cell death 4; PKK1, phosphoinositide-dependent kinase 1; PGC1- α , PPAR γ coactivator 1- α ; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; PKC α , protein kinase C; PLD, phospholipase D; PML, promyelocytic leukemia; Pml 1; RNA polymerase I; PPAR2, protein phosphatase 2A; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; PRAS40, proline-rich AKT substrate 40 kDa; Protor-1, protein observed with Rictor-1; PtdIns(3,4,5)P $_2$, phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate; PtdIns(4,5)P $_2$, phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate; PTEN, phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10; Rag, Ras-related GTP binding protein; Raptor, regulatory-associated protein of mTOR; REDD1, transcriptional regulator of DNA damage response 1; Rheb, Ras homolog enriched in brain; Rictor, rapamycin-insensitive component of mTOR; RSK1, ribosomal S6 kinase; S6, ribosomal protein S6; S6K1, p70 ribosomal S6 kinase 1; S6K1, serum- and glucocorticoid-induced protein kinase 1; SKAR, S6K1 aty/REF-like target; SLC, solute carrier; SOS, son of sevenless; SREBP1, sterol regulatory element binding protein 1; TIF-IA, tripartite motif-containing protein 24; TNF α , tumor necrosis factor- α ; TSC, tuberous sclerosis complex; ULK1, unc-51-like kinase 1; VPS34, vacuolar protein-sorting-associated protein 34; YY1, yin-yang 1.

MEDICINA PERSONALIZADA

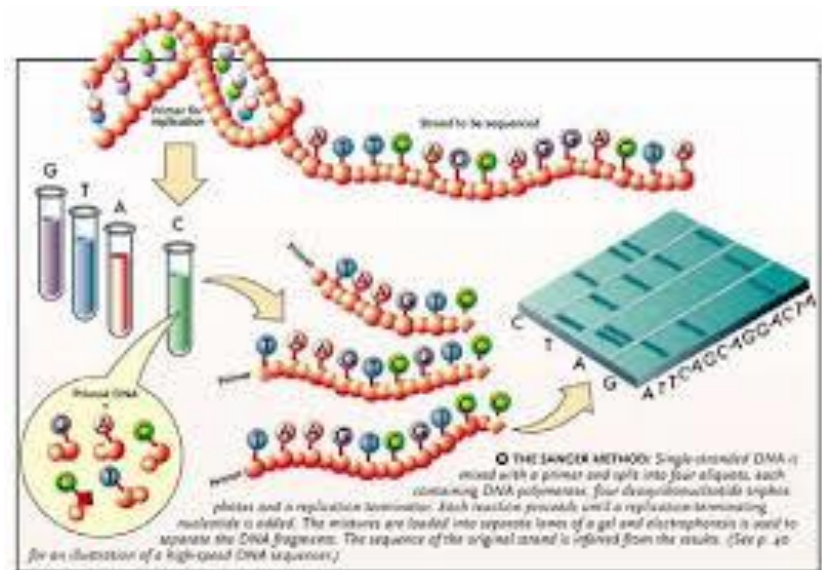
- Anticuerpos monoclonales
- Fármacos de moléculas pequeñas



PANELES DE SECUENCIACIÓN MASIVA DE ADN



- TERAPIAS DIRIGIDAS
- INFORMACIÓN PRONÓSTICA



ESTUDIO	GEN	TIEMPO ESTIMADO DETERMINACIÓN (días naturales)
Oncomine™ Solid Tumour DNA Kit*	AKT1, ALK, BRAF, CTNNB1, DDR2, EGFR, ERBB2, ERBB4, FBXW7, FGFR1, FGFR2, FGFR3, KRAS, MAP2K1, MET, NOTCH1, NRAS, PIK3CA, PTEN, SMAD4, STK11, TP53	14 a 28 días
Oncomine™ Solid Tumour Fusion Transcript Kit	ALK, RET, ROS1, NTRK1	14 a 28 días
Oncomine™ Focus Assay	<p><i>Mutaciones puntuales</i> AKT1, ALK, AR, BRAF, CDK4, CTNNB1, DDR2, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ESR1, FGFR2, FGFR3, GNA11, GNAQ, HRAS, IDH1, IDH2, JAK1, JAK2, JAK3, KIT, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, MET, MTOR, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, RAF1, RET, ROS1, SMO</p> <p><i>CNV</i> ALK, AR, BRAF, CCND1, CDK4, CDK6, EGFR, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, KIT, KRAS, MET, MYC, MYCN, PDGFRA, PIK3CA</p> <p><i>Fusiones</i> ABL1, AKT3, ALK, AXL, BRAF, EGFR, ERBB2, ERG, ETV1, ETV4, ETV5, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PDGFRA, PPARG, RAF1, RET, ROS1</p>	14 a 21 días

OSTEOSARCOMA



Clasificación de los osteosarcomas

Intramedulares de alto grado

- Osteoblástico
- Condroblástico
- Fibroblástico
- Mixto
- Telangiectásico
- De célula pequeña

Yuxtacorticales

- Paraostal
- Periostal
- De alto grado

Secundarios

- Asociado a enfermedad de Paget
- Postradiación
- Secundario a lesiones óseas benignas

Multifocales



OSTEOSARCOMA

GENÉTICA SOMÁTICA

Aneuploidia cromosómica

TP53, RB1, BRCA

Cromotripsis o destrucción cromosómica

Heterogeneidad intratumoral

Variación estructural

VÍAS BIOLÓGICAS

Notch

RUX2

Osterix

Señalización Wnt

Ezrin

PI3K-mTOR (fosfoinositol 3 kinasa)

Fas-FasL

Receptor tirosina quinasa

GENÉTICA DE LÍNEA GERMINAL

Síndromes raros

Variantes raras

Variantes comunes

CRECIMIENTO

Peso al nacimiento

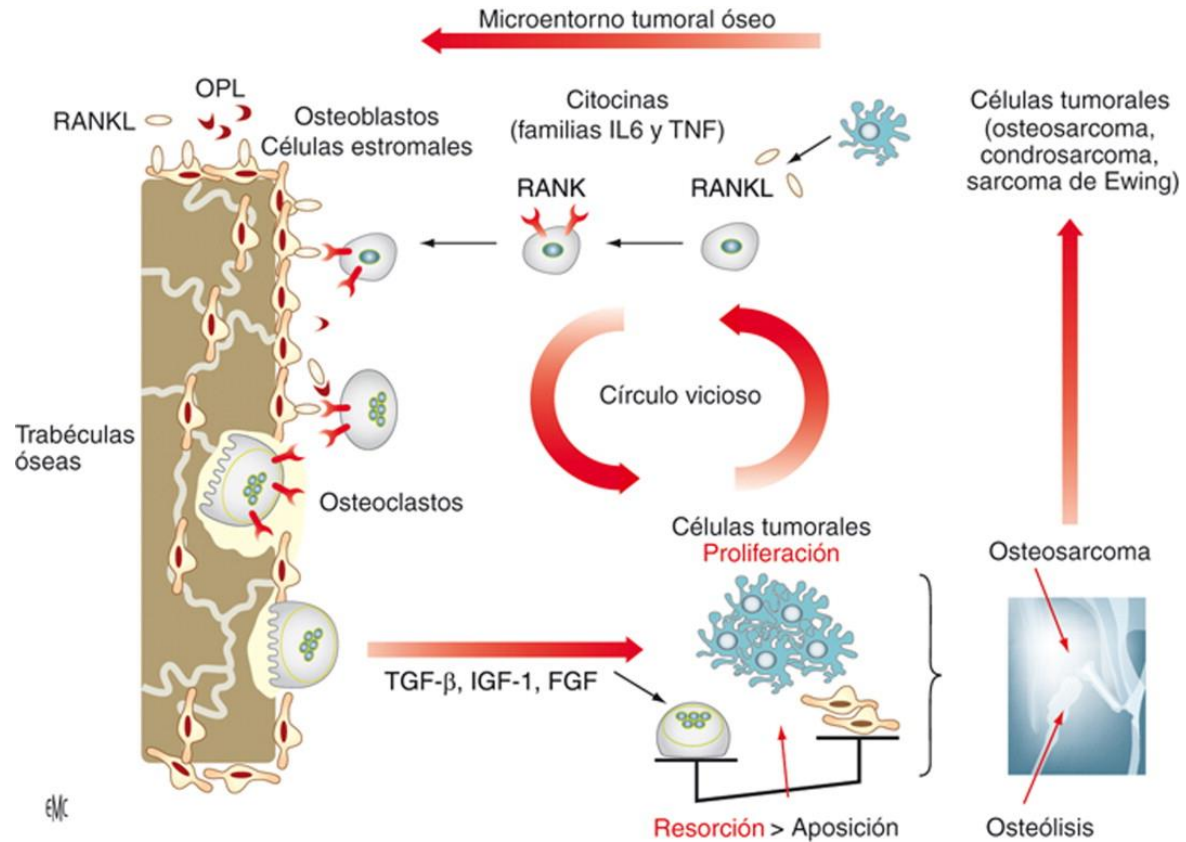
Altura

Hormonas puberales

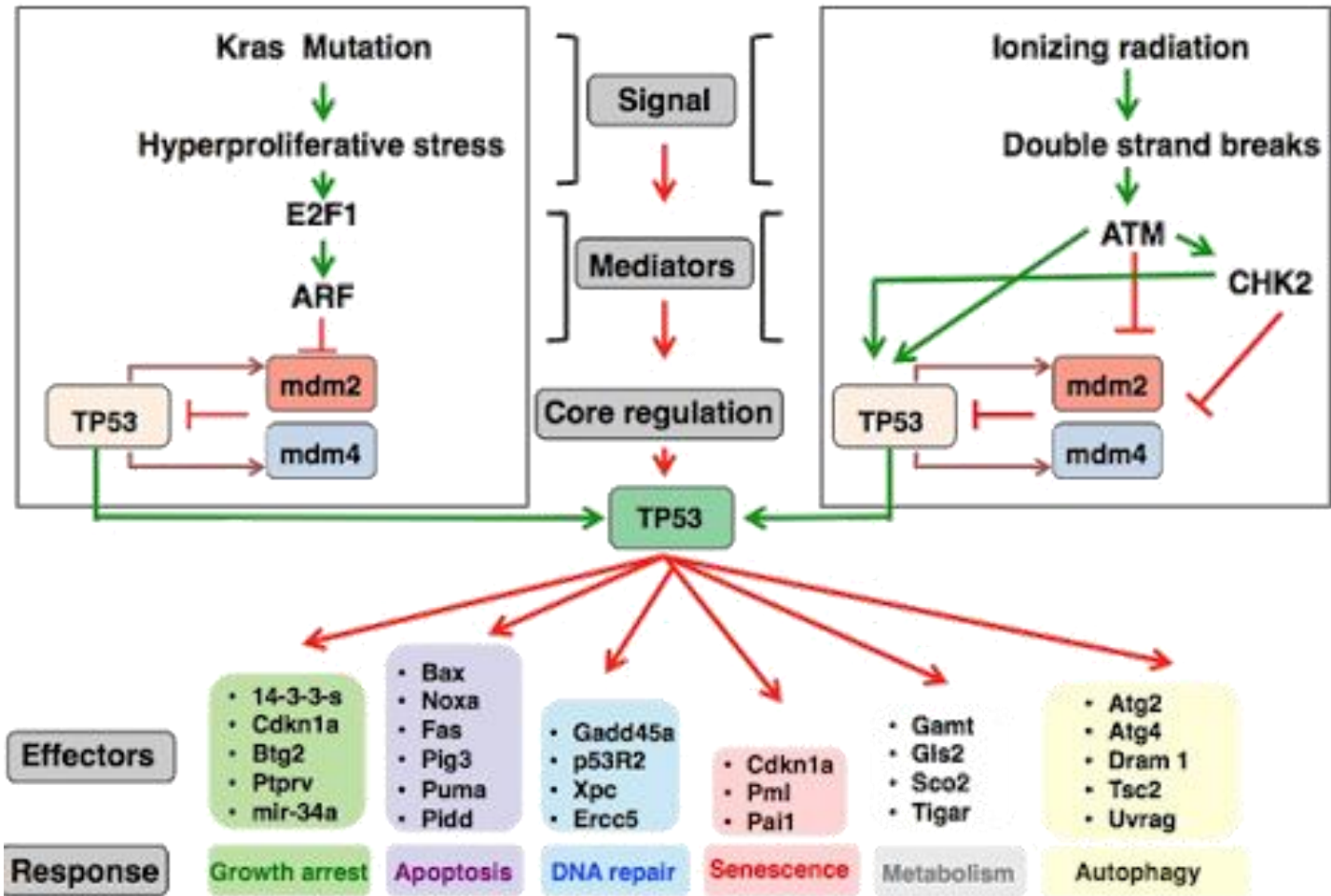
OSTEOSARCOMA

- Microentorno tumoral – Células madres mesenquimales – Vesículas extracelulares –

IL6 y TFG beta



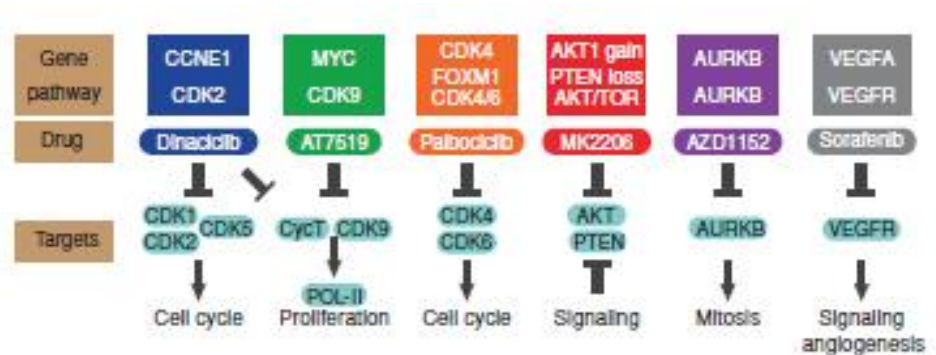
OSTEOSARCOMA



OSTEOSARCOMA

TERAPIAS POTENCIALES

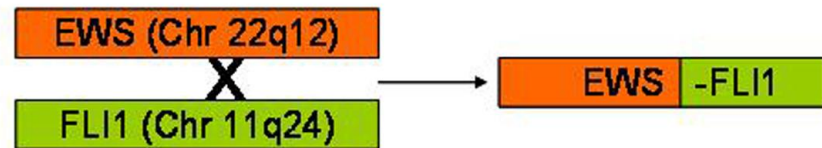
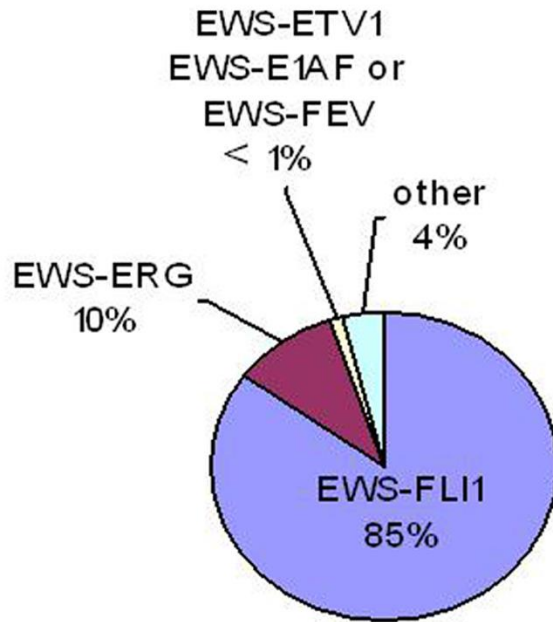
- Drivers oncogénicos: PARPi (poli ADP-ribosa polimerasa)
- Inhibición de la señalización
- Antiangiogénesis
- Inhibición de checkpoints inmunes
- RANK/RANKL: denosumab
- AntiGD2
- Mifamurtide
- Interferon



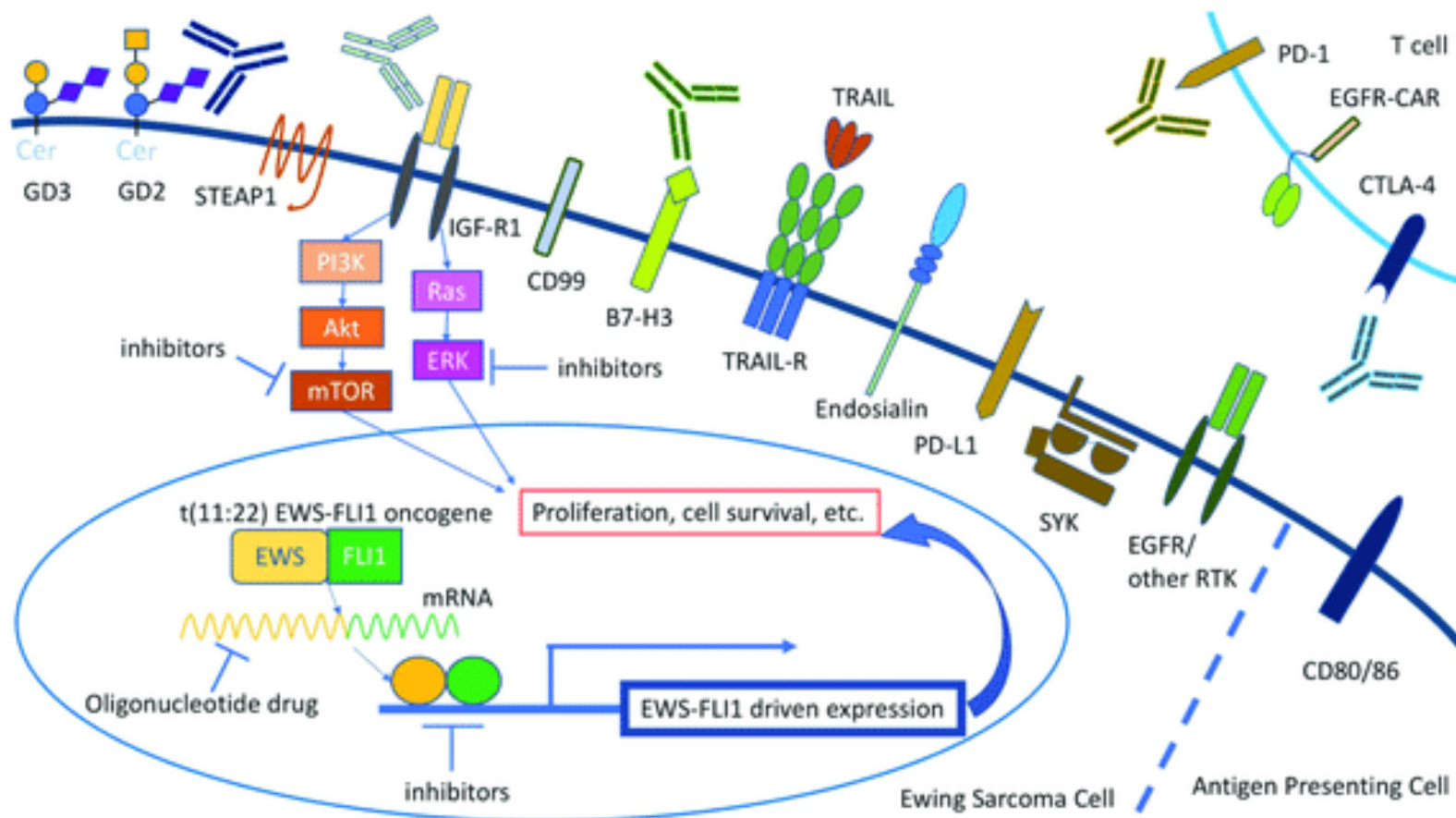
OSTEOSARCOMA

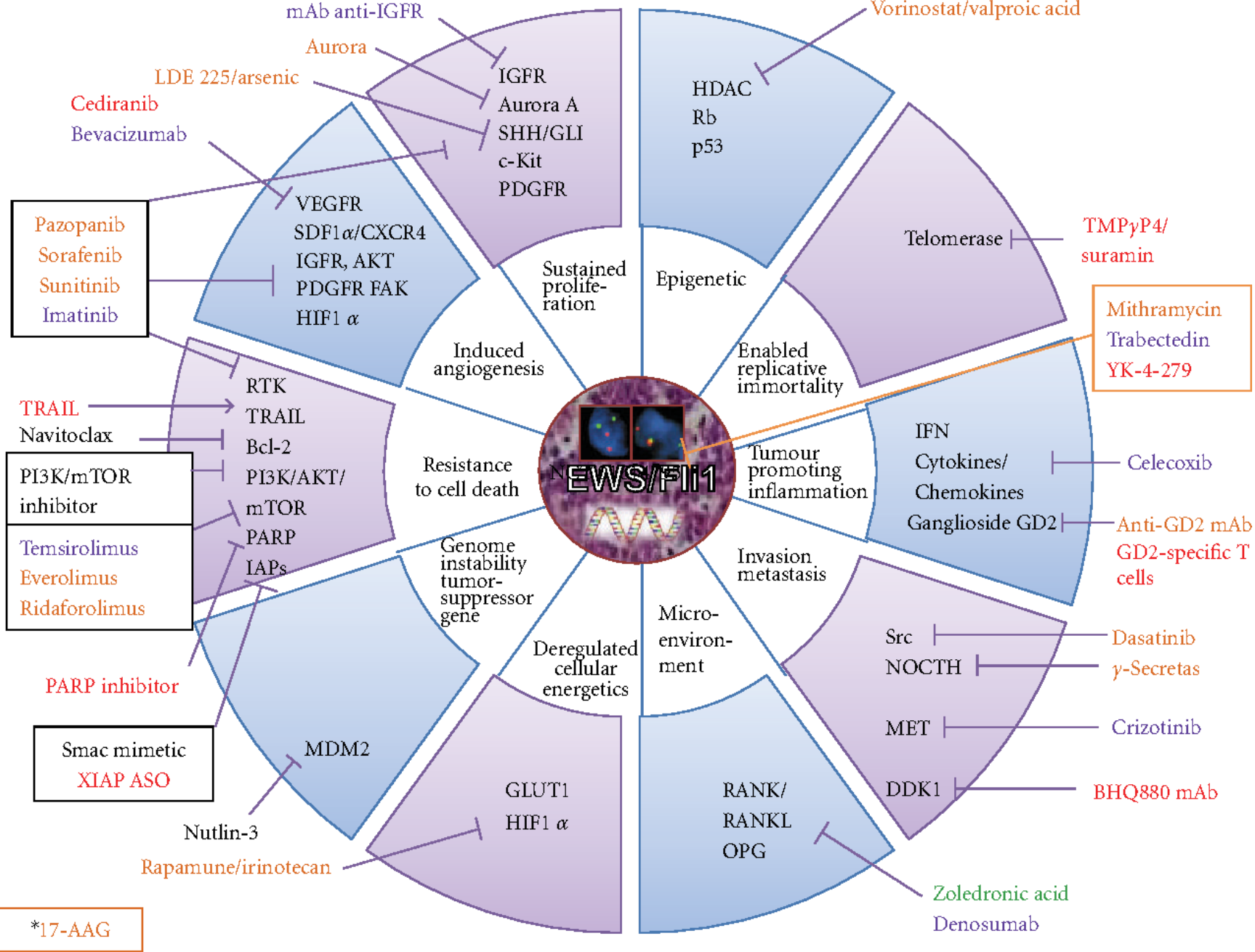
- REGORAFENIB (inhibidores de las tirosina quinasas)
- SORAFENIB + EVEROLIMUS
- PALBOCICLIB (necesario CDK4/RB)
- GEMCITABINA + SIROLIMUS
- DENOSUMAB
- COPANLISIB
- DINUTIXIMAB (Ac monoclonal antiGD2) + SARGRAMOSTIM (GM-CSF)
- ERIBULINA

SARCOMA DE EWING



SARCOMA DE EWING



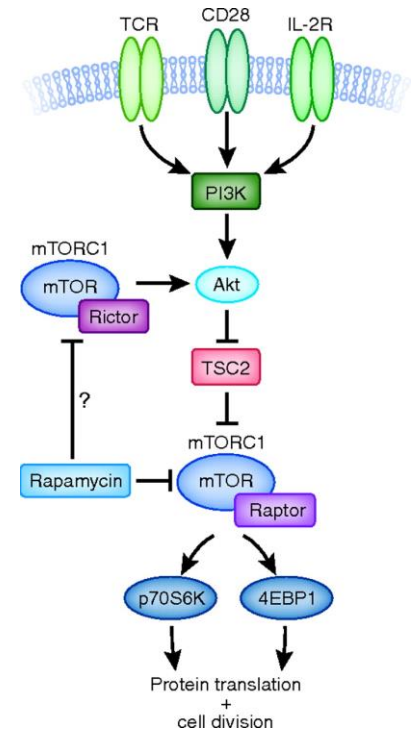
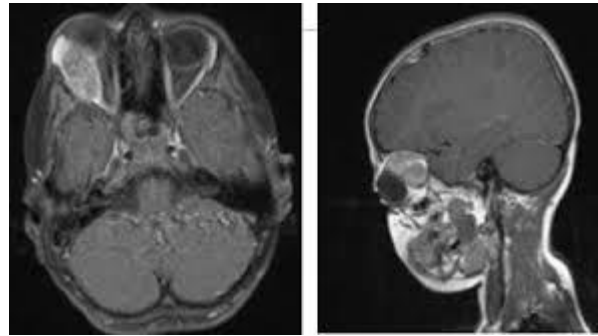
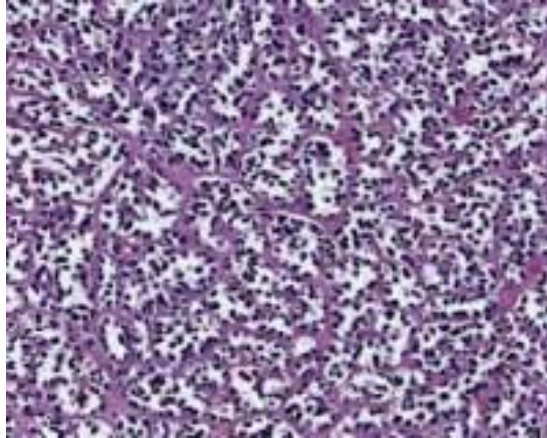


Drug/Target Class	Example drugs
EWSR1-FLI1 Target agents:	TK-216
Splicing inhibitors	
Minor groove-binding agents	Mithramycin, Trabectedin and Lurbinectidin
Epigenetic therapies	Lysine-specific demethylase 1A (LSD1) inhibitors (seclidemstat and IMG-7289) Histone deacetylase inhibitors (vorinostat, entinostat, and panobinostat) Bromodomain inhibitors
CD99 targeting agents	Clofarabine/Cladribine and CD99 antibody
Novel cytotoxic agents	Eribulin , doxorubicin and palifosfamide
Multi-targeted tyrosine Kinase Inhibitors	Pazopanib , regorafenib and cabozantinib
Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors	Nab-Rapamycin , temsirolimus
DNA damage/Repair	Poly-ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors (niraparib , olaparib , talazoparib) Wee1 inhibitors (AZD1775) CHK1 inhibitors (prexasertib)
Cell cycle cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors	CDK4/6 Inhibitors (palbociclib , ribociclib , abemaciclib)
Transcriptional CDK Inhibitors	CDK7 inhibitor (SY-1365) CDK12 inhibitor
MDM2 Inhibitor	AMG-232, DS-3032b, ALRN-6924 and idasanutlin
Insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) inhibitors	Ganitumab
Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) antibodies	Olaratumab
Other monoclonal antibodies	MORab-004
Metabolic modulators	Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) inhibitors and Metformin
Immunotherapy	GD2 antibody (dinutuximab) VIGIL/FANG Chimeric antigen receptor (CAR) T cells

SARCOMA DE EWING

- Estudio VIT: vincristina + irinotecan + Temozolamida + **Bevacizumab**
- PAZIT: **pazopanib** (inhibidor de tirosin quinasas, actividad antiVEGF) + Irinotecán + Temozolamida. Multiagent.
- **Palbociclib** + Irinotecán + Temozolamida. Diana terapéutica CDK4/6 (quinasas dependientes de las ciclinas).
- Inhibidores **PARP** (poli ADP-ribosa polimerasa) que interviene en la reparación del ADN. Ensayos en Fase I:
 - **Talazoparib** + Temozolamida. Multiagent.
 - **Niraparib** + Temozolamida +/- Irinotecán. Multiagent.
 - **Olaparib** + Temozolamida +/- Irinotecán. Multiagent.
- **Eribulina**: inhibidor de los microtúbulos en combinación con Irinotecán en tumores sólidos refractarios o recurrentes.

RABDOMIOSARCOMA



PAX/FOXO1 Fusion: ARMS

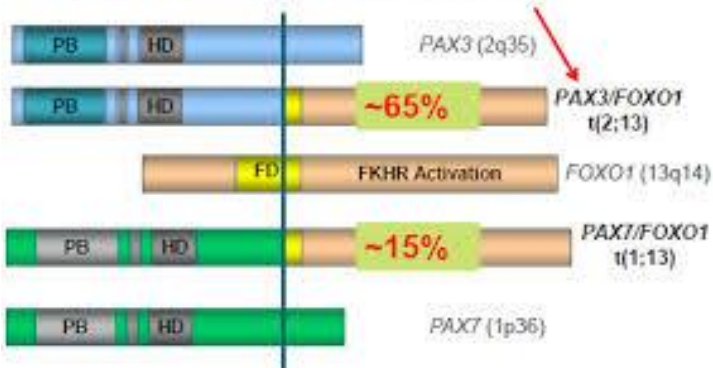


Table IV. Potential molecular targets present in RMS

TARGET	THERAPEUTIC FACTORS
EGFR – epidermal growth factor receptor	Erlotinib
	Gefitinib
RAS – small GTP-ases family	Afatinib
	Cetuximab
	Panitumumab
	Sorafenib
ALK – anaplastic lymphoma kinase	Crizotinib
BCR/ABL – fusion protein with tyrosin kinase activity (break point cluster region/Abelson murine leukaemia viral oncogene homologue)	Imatinib
	Dasatinib
MEK – mitogen-activated protein kinase	Sorafenib
	Selumetinib
IGF1R – insulin-like growth factor 1 receptor	Cixutumumab
PDGFR – platelet-derived growth factor receptor	Olaratumab
	Dasatinib
	Pazopanib
	Sorafenib
mTOR – mammalian target of rapamycin kinase	Sirolimus
	Everolimus
PI3KCA – gene encoding the catalytic subunit of PI3K kinase (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit α)	Temsirolimus
	Ridaforolimus
RAF – Raf serine-threonine kinases	Sorafenib
VEGFR – vascular endothelial growth factor receptor	Sunitinib
	Apatinib
AKT – serine-threonine protein kinase B	Bevacizumab
	Pazopanib
EZH2 – polycomb-group protein (PCG)	Tazemetostat
BRAF – proto-oncogenic kinase (BRAF-v-raf murine sarcoma viral oncogene homologue B1)	Vemurafenib
PD-1 – programmed cell death-1 receptor	Pembrolizumab

ENSAYOS CLÍNICOS

Fase III: VDC alternado con Irinotecan/vinorelbina + vincristina +/- **Temsirolimus** en RMS de riesgo intermedio

Fase II: **pazopanib** en sarcomas de partes blandas metastásicos

Fase II: **nivolumab** + **ipilimumab** en tumores raros (> 18 años)

Fase II: **paclitaxel** o **cabozantinib** +/- **nivolumab** en sarcomas de partes blandas (> 18 años)

Fase II: **entrectinib** en alteraciones de NTKR1/2/3, ROS1 o ALK en tumores sólidos refractarios (> 18 años)

Fase II: **azacitidina** +/- **nivolumab** en osteosarcomas recurrentes resecables

Fase II: **selitrectinib** en alteración gen NTRK 1/2/3 en tumores sólidos

Fase II: **nab-paclitaxel** + gemcitabina en sarcomas refractarios (12 a 30 años)

Fase II: **talimogene laherparepvec** + radioterapia en sarcomas de partes blandas resecables (> 18 años)

Fase II: **eribulina mesilato** en RMS, no-RMs o Ewing refractarios (12 a 18 años)

Fase II: **pembrolizumab** + radioterapia coadyuvante + cirugía en sarcomas de alto riesgo de extremidades (> 12 años)

ENSAYOS CLÍNICOS

Fase II: **trastuzumab deruxtecan** en osteosarcomas HER2 positivos (12 a 39 años)

Fase II: **sorafenib/sunitinib/pazopanib** en sarcomas de partes blandas/osteosarcomas/Ewing (> 5 años)

Fase II: **pembrolizumab** + infusión local de melfalan y actinomicina en sarcomas de extremidades (> 18 años)

Fase II: Irinotecan + temozolamida combinado con QT (VDC, IE) en Ewing (1 a 40 años)

Fase II: Doxorubicina +/- **L19TNF** en sarcomas de partes blandas metastáticos o irresacables (> 16 años)

Fase II: **pegargiminase** + gemcitabina + docetaxel en sarcomas irresecables o metastáticos (> 10 años)

Fase II: vinorelbina/vincristina/actinomicina/ciclofosfamida en RMS

Fase II: **abemaciclib** en alteraciones de vía CDK en sarcomas (> 18 años)

Fase II: **larotrectinib** en fusiones positivas del gen NTRK 1/2/3 en tumores sólidos (> 12 años)

ENSAYOS CLÍNICOS

Fase II: **avapritinib** en mutaciones de CKIT o PDGFRA en tumores sólidos avanzados o metastáticos (> 18 años)

Fase II: **cabozantinib** + **nivolumab** + **ipilimumab** en sarcomas de partes blandas metastáticos, irresecables o refractarios (> 18 años)

Fase II: **cabozantinib** + temozolamida en sarcomas de partes blandas irresecables o metastáticos (> 18 años)

Fase II: **trabectidina** + **olaparib** en sarcomas avanzados irresacables o mestatásicos (> 16 años)

Fase II: **aldesleukin NKTR214** + nivolumab en sarcomas avanzados o metastáticos (> 12 años)

Fase II: **talimogene laherparepvec** + **pembrolizumab** en sarcomas avanzados o metastáticos (> 18 años)

Fase II: **Sitravatinib** en sarcomas de partes blandas avanzados irresecables o metastáticos (> 18 años)

Fase II: **oleclumab** + **durvalumab** en sarcomas refractario o mestatásicos (> 12 años)

Fase II: **palbociclib** + **ganitumab** en Ewing refractario (12 a 50 años)

ENSAYOS CLÍNICOS

Pediatric MATCH trial Studies

Fase II (pediatric MATCH trial Studies): **tipifarnib** en alteración de gen HRAS en tumores sólidos refractarios (12 a 21 años)

Fase II (pediatric MATCH trial Studies): **ivosidenib** en mutaciones en vía IDH1 en tumores sólidos refractarios (12 a 21 años)

Fase II (pediatric MATCH trial Studies): **selpercatinib** en alteraciones de la vía de señalización RET en tumores sólidos refractarios (12 a 21 años)

Fase II (pediatric MATCH trial Studies): **palbociclib** en tumores sólidos Rb positivos (12 a 21 años)

Fase II (pediatric MATCH trial Studies): **erdafitinib** en FGFR mutaciones en tumores sólidos refractarios (12 a 21 años)

ENSAYOS CLÍNICOS

Fase II (pediatric MATCH trial Studies): **ulixertinib** en alteraciones de la vía de señalización MAPK en tumores sólidos refractarios (12 a 21 años)

Fase II (pediatric MATCH trial Studies): **larotrectinib** en fusiones NTRK en tumores sólidos refractarios (12 a 21 años)

Fase II (pediatric MATCH trial Studies): **vemurafenib** en mutaciones del BRAF V600 en tumores sólidos refractarios (12 a 21 años)

Fase II (pediatric MATCH trial Studies): **olaparib** en defectos de genes reparadores de daño del ADN, en tumores sólidos refractarios (12 a 21 años)

Fase II (pediatric MATCH trial Studies): **ensartinib** en alteraciones genómicas ALK o ROS1, en tumores sólidos refractarios (12 a 21 años)

ENSAYOS CLÍNICOS

GRUPO GEIS (grupo español de investigación en sarcomas)

GEIS 51 (fase II): Ensayo fase II multicéntrico de **palbociclib** en segunda línea de sarcomas avanzados con sobreexpresión CDK4

GEIS 67 (fase II): Ensayo clínico fase I/II randomizado de **selinexor** más gemcitabina en sarcoma avanzado seleccionado de partes blandas y osteosarcoma.

GEIS 39 (fase II): Ensayo clínico fase II de **nab-paclitaxel** para el tratamiento para tumores desmoides, tumores de células pequeñas y redondas desmoplásicos refractarios y sarcoma de Ewing.

GEIS 58 (fase I): Ensayo Fase I de **Olaratumab** más **Trabectedina** en pacientes con sarcoma de avanzado de partes blandas

ENSAYOS CLÍNICOS



NECESIDAD DE NUEVOS TRATAMIENTOS

- Tiempo de duración
- Junto a primera línea?
- Combinaciones? Toxicidades?
- Retratamiento?
- Valoración de respuesta – Tiempo hasta progresión
- Colaboración internacional y multidisciplinar



BIBLIOGRAFÍA

- Calabria I, Pedrola L, Berlanga P. “El nuevo reto en oncología: la secuenciación NGS y su aplicación a la medicina de precisión”. *An Pediatr (Barc)*. 2016;85(5):273.
- Dai X, Ma W, He X. “Review of therapeutic strategies for osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing’s sarcoma”. *Med Sci Monit*, 2011; 17(8): RA177-190
- Bailey K, Cost C, Davis I. “Emerging novel agents for patients with advanced Ewing sarcoma: a report from the Children’s Oncology Group (COG) New Agents for Ewing Sarcoma Task Force”. *F1000Research* 2019, 8
- Sayles L, Breese MR, Koehne A. “Genome-Informed Targeted Therapy for Osteosarcoma”. *Cancer Discovery*, 2019
- Amaya JV, Angulo M, Baixauli F. “Estado actual de los tumores óseos”. *Revista española de cirugía osteoarticular* 2015; 261 (50): 11
- Mirabello L, Yeager M, Mai PLK. “Germiline TP53 variants and susceptibility to osteosarcoma”. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2015) 107 (7)
- Pishas KI, Drenberg CD, Taslim C. “Therapeutic targeting of KDM1A/LSD1 in Ewing sarcoma with SP-2509 engages the endoplasmic reticulum stress response”. *Mol Cancer Ther*, 2018; 17 (9): 1902-1916.
- Grohar PJ, Janeway KA, Mase LD. “Advances in the treatment of pediatric bone sarcomas”. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37:725-735.
- Heske CM, Mascarenhas L. “Relapsed rhabdomyosarcomas”. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 804.
- Van Mater D, Wagner L. “Management of recurrent Ewing sarcoma: Challenger and approaches”. *Onco Targets and therapy* 2019;12 2279-2288



nachogutierrezcarrasco@gmail.com

GRACIAS