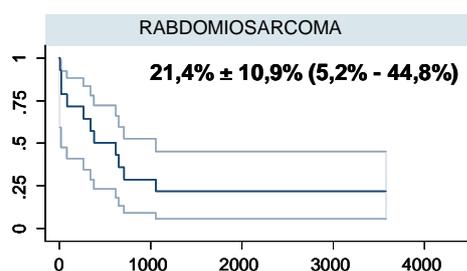
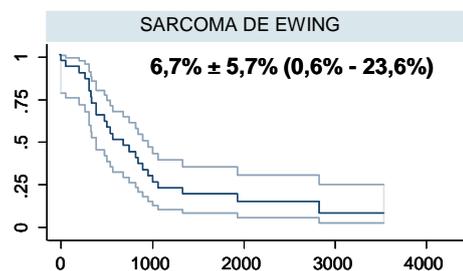
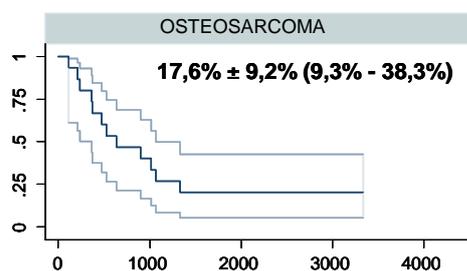


## Ensayo para estudiar la viabilidad de combinar viroterapia oncolítica y quimioterapia sistémica en niños y adolescentes con sarcomas de alto riesgo, refractarios o en recaída.

### Antecedentes

El osteosarcoma (OS), el sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo (SE/PNET), y el rhabdomyosarcoma (RMS) son los tumores musculoesqueléticos más frecuentes de la infancia y la adolescencia<sup>1</sup>. La mayoría de los pacientes con enfermedad no metastásica presentan buenas tasas de supervivencia con la multiterapia, incluyendo quimioterapia y/o cirugía y radioterapia. Los pacientes con enfermedad metastásica tienen un pronóstico mucho peor. En SE metastásicos, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) se mantiene en el rango de 20-30%, y no ha habido mejora significativa en décadas<sup>1,2</sup>. Los pacientes con enfermedad recurrente tienen una SLE de menos de 10% a los 3 años. En OS, la supervivencia global a diez años es del 25%, y en general la supervivencia después de la recidiva es menos de 20%. Los resultados no han cambiado durante las últimas 2 décadas, lo que refleja el hecho de que la terapia ha permanecido esencialmente sin cambios durante este período<sup>1,2</sup>. Igualmente, los pacientes con RMS metastásico tienen tasas de supervivencia a largo plazo de <30%<sup>1,3,4</sup>.

El Hospital Niño Jesús se puede considerar un centro de primer nivel en el tratamiento de estos tumores. Acabamos de revisar los datos de supervivencia de los pacientes diagnosticados de OS, SE y RMS metastásicos y tratados en este hospital entre los años 1995 y 2010. Los siguientes gráficos muestran el resultado de supervivencia total:



Estos resultados son similares a los publicados por otros grupos<sup>1-4</sup> y demuestran que la estrategia terapéutica para estos tumores necesita ser mejorada puesto que el pronóstico es muy pobre. Los protocolos de tratamiento de estos pacientes contemplan la combinación de quimioterapia, cirugía y radioterapia, de manera secuencial, para el tratamiento del tumor primario y también de las

metástasis. Para el SE se realiza también un autotrasplante de progenitores hematopoyéticos como terapia de consolidación para la enfermedad micrometastásica.

### Viroterapia oncolítica en tumores sólidos como estrategia de inmunoterapia del cáncer

El uso de virus oncolíticos es una opción terapéutica que se está investigando para tumores humanos. Nuestro grupo ha sido pionero en realizar un ensayo "first-in-children" en niños con neuroblastoma (NB) refractario con un adenovirus oncolítico dirigido a cualquier alteración genética de la vía de Retinoblastoma, situación

prácticamente universal en los tumores humanos avanzados. Nuestra estrategia es la administración intravenosa de células mesenquimales (MSCs) que portan en su interior un adenovirus oncolítico, en un nuevo medicamento de terapia avanzada denominado CELYVIR<sup>5,6</sup>. El resumen de toda la actividad de nuestro grupo ofrece las siguientes conclusiones:

- Celyvir es una terapia factible de implementar en niños con tumor sólido refractario.
- El tratamiento con dosis múltiples de Celyvir es seguro y no asocia toxicidades graves. La tolerancia ha sido excelente, con toxicidades relacionadas con las infusiones virales muy leves y autolimitadas, ninguno de los niños tratados presentaron toxicidades grados 3-4.
- A pesar de tratarse de un grupo de niños con enfermedad muy avanzada, Celyvir como única terapia obtuvo un 29% de respuestas positivas (estabilización, remisión parcial o remisión completa).
- Los niños que tuvieron respuestas clínicas presentaban unas cifras de linfocitos T circulantes preCelyvir significativamente más elevadas que los niños que no tuvieron respuesta. Esto sugiere que pacientes linfopénicos no se beneficiarían de esta terapia.
- Los linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) se activaron tras la administración de Celyvir, asociado a una respuesta clínica antitumoral. Junto con el punto anterior, este hecho subraya la importancia de la respuesta inmune en el beneficio clínico de Celyvir y abre vías para mejorar / consolidar el potencial de nuestra estrategia.
- Las MSCs de los niños que tuvieron respuestas clínicas expresaban niveles más altos de algunas moléculas relacionadas con migración celular, lo que sugiere que puede existir un fenotipo de MSC más favorable para que el tratamiento sea eficaz. Además, nuestros resultados apuntan a que las células mesenquimales pueden ayudar a esconder al virus oncolítico del reconocimiento y destrucción por parte del sistema inmune, incrementando su vida media y su función oncolítica.

La posibilidad de que la viroterapia oncolítica estimule una respuesta inmune antitumoral abre nuevas posibilidades en el campo de la inmunoterapia, sobre todo en tumores considerados como poco inmunogénicos. La infiltración linfocítica preexistente en tumores se asocia con mejor pronóstico en una variedad de cánceres<sup>7</sup>. Estudios recientes también sugieren que las respuestas linfocitarias pueden identificar a los pacientes más susceptibles de beneficiarse de terapias inmunes dirigidas, lo que abre la posibilidad de que la eficacia de inmunoterapias se pueda mejorar a través de estrategias que inducen la inflamación del tumor. Un estudio reciente ha buscado conseguir este efecto usando el virus oncolítico de la enfermedad de Newcastle (NDV)<sup>8</sup>. En un modelo animal, los autores encontraron que la terapia localizada intratumoral (melanoma B16) con NDV indujo respuestas inflamatorias, lo que acarrió infiltración linfocitaria y efecto antitumoral sin diseminación del virus, en tumores distantes (no inyectados con el virus). El efecto inflamatorio coincidió con infiltración tumoral distante con células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> específicas de tumor. La terapia de combinación, NDV localizado más inmunoterapia sistémica (bloqueo CTLA-4), produjo rechazo de tumores distantes preestablecidos y la protección de la reexposición del tumor en modelos de tumores poco inmunogénicos, independientemente de la sensibilidad a la lisis mediada por el virus oncolítico. De hecho, la capacidad lítica del NDV es muy baja, por lo que este punto sugiere que no son necesarios niveles de replicación viral muy elevados. El efecto terapéutico se asoció con infiltración marcada de nódulos tumorales distantes con CD8<sup>+</sup>

y CD4<sup>+</sup> activados con fenotipo efector, pero no de células T reguladoras, y fue dependiente de células CD8<sup>+</sup>, células NK, e interferón gamma (IFN $\gamma$ ). Estos resultados demuestran que la terapia con virus oncolítico induce la infiltración inflamatoria inmune en tumores distantes, haciéndolos susceptibles a inmunoterapia sistémica.

### **Bibliografía**

1.- Arndt CA, Rose PS, Folpe AL, Laack NN. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:475-87.

2.- Gorlick R, Janeway K, Lessnick S, Randall RL, Marina N; COG Bone Tumor Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: bone tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:1009-15.

3.- Malempati S, Hawkins DS. Rhabdomyosarcoma: review of the Children's Oncology Group (COG) Soft-Tissue Sarcoma Committee experience and rationale for current COG studies. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59:5-10.

4.- Hawkins DS, Gupta AA, Rudzinski ER. What is new in the biology and treatment of pediatric rhabdomyosarcoma? *Curr Opin Pediatr.* 2014;26:50-6.

5.- García-Castro J, Alemany R, Cascalló M, et al. Treatment of metastatic neuroblastoma with systemic oncolytic virotherapy delivered by autologous mesenchymal stem cells: an exploratory study. *Cancer Gene Ther.* 2010;17:476-83.

6.- 35. Melen GJ, et al. Influence of carrier cells on the clinical outcome of children with neuroblastoma treated with high dose of oncolytic adenovirus delivered in mesenchymal stem cells. *Cancer Lett.* 2015 Dec 3. pii: S0304-3835(15)00726-0. doi: 10.1016/j.canlet.2015.11.036. [Epub ahead of print].

7.- Maccarty WC. Longevity in cancer: a study of 293 cases. *Ann Surg.* 1922;76:9-12.

8.- Zamarin D, Holmgaard RB, Subudhi SK, et al. Localized oncolytic virotherapy overcomes systemic tumor resistance to immune checkpoint blockade immunotherapy. *Sci Transl Med.* 2014;6:226ra32.

## **Justificación**

El pronóstico de los niños diagnosticados de sarcomas de alto riesgo, refractarios o en recaída es muy pobre y no ha mejorado significativamente en las últimas 2 décadas. La terapia multimodal (quimioterapia a altas dosis, cirugía y radioterapia) no ha conseguido aportar grandes beneficios y acarrea toxicidades importantes. Se necesitan nuevos enfoques terapéuticos, con mecanismos de muerte tumoral distintos (y a ser posible complementarios) y sin sumar toxicidades inasumibles.

A la luz de nuestra experiencia con Celyvir proponemos evaluar modificaciones a la terapia actual en un nuevo ensayo clínico:

1. Para intentar aumentar la tasa de respuestas queremos combinar Celyvir con quimioterapia que haya demostrado algún efecto sobre sarcomas.
2. Para intentar explotar al máximo la respuesta inmune antitumoral queremos administrar Celyvir a niños que no presenten linfopenia T, definida como menos de 500 linfocitos T por microlitro. Además, Celyvir siempre se administrará cuando el paciente se haya recuperado de la linfopenia ocasionada por la quimioterapia previa.
3. Para intentar minimizar la variabilidad en las MSCs queremos usar MSCs de donantes, que estén preparadas de antemano, y que presenten un perfil de expresión de moléculas de adhesión / migración similar al de los niños que han obtenido respuesta clínica tras Celyvir.
4. Para intentar consolidar la respuesta mediada por los TILs queremos estudiar si es posible recuperar y expandir dichas células tras el tratamiento con Celyvir. El uso de estas células como terapia celular antitumoral se ha desarrollado durante las últimas décadas, liderado por el grupo del Dr. Steve Rosenberg en pacientes con melanoma maligno, un tumor incurable. Se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos en los que se han explorado las mejores condiciones para conseguir el máximo efecto de esta terapia celular adoptiva. El tratamiento de melanomas exclusivamente con TILs ha conseguido un índice de respuesta del 50%, con unas tasas de curación completa a más de 5 años del 20%, en una enfermedad mortal con cualquier otro tratamiento.

Todas estas modificaciones han sido ya comentadas con la Agencia Española de Medicamentos, que las ha acogido con interés al tratarse de medidas encaminadas a continuar optimizando la estrategia que venimos desarrollando desde hace años.

## **Hipótesis**

La combinación de Celyvir con quimioterapia puede incrementar los efectos antitumorales de ambas estrategias en niños con sarcomas de alto riesgo, refractarios o en recaída. Los TILs pueden incrementar su actividad antisarcoma con la combinación Celyvir y quimioterapia.

## **Objetivos**

### ***Primario***

- Determinar si es factible la adición de viroterapia oncolítica sistémica en el marco del tratamiento multimodal de niños con sarcomas de alto riesgo, refractarios o en recaída.

### ***Secundario***

- Determinar la toxicidad del procedimiento.

- Determinar el tiempo hasta la recaída o la progresión en los pacientes que reciben este protocolo.
- Determinar la tasa de respuestas por imagen.
- Determinar si es posible la expansión de TILs tras el tratamiento combinado Celyvir más quimioterapia en caso de lesiones accesibles a la cirugía.

#### ***Terciario***

- Estudiar si el tratamiento con Celyvir resulta en replicación viral en los pacientes.
- Estudiar la respuesta inmune antiadenoviral de los pacientes que reciben Celyvir.
- Determinar la presencia de adenovirus oncolítico en las muestras quirúrgicas.
- Caracterizar cuantitativa y cualitativamente los cambios en el ambiente inmune intratumoral asociados con la administración de viroterapia.

## Metodología

### *Diseño*

Se trata de un ensayo abierto, no aleatorizado ni randomizado, para estudiar la viabilidad de combinar viroterapia oncolítica con el tratamiento estándar en niños con sarcomas de alto riesgo, refractarios o en recaída. Los pacientes serán reclutados en el momento del diagnóstico o cuando suceda la primera recaída/ progresión.

### *Criterios de inclusión*

- Niños de entre 6 meses y 18 años de vida, diagnosticados de sarcomas de alto riesgo, refractarios o en recaída después del estudio histológico y de extensión.
- La enfermedad se encuentra en el momento del diagnóstico o en la primera recaída/ progresión.
- Obtener el consentimiento informado.
- Lansky  $\geq 50\%$ , Karnofsky  $\geq 50\%$  o ECOG  $\leq 3$ .
- Esperanza de vida de  $\geq 12$  semanas.
- Los adolescentes con capacidad de reproducción se deben comprometer a utilizar un método anticonceptivo eficaz, para la duración del tratamiento de estudio y hasta 6 meses después de la última dosis de los fármacos del ensayo. Se debe obtener una prueba de embarazo en orina negativa dentro de 72 horas en mujeres después de la menarquía.

### *Criterios de exclusión*

- El paciente se encuentra en la segunda o posteriores recaídas/progresiones.
- Eventos tromboembólicos arteriales severos anteriores (por ejemplo, isquemia cardíaca, accidente vascular cerebral, trombosis arterial periférica) o en curso.
- Paciente que en el momento de la evaluación para elegibilidad estén dentro de:
  - Ocho semanas de tratamiento mieloablativo previo con rescate de células madre hematopoyéticas (trasplante autólogo de células madre).
  - Tres meses desde el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.
  - Dos semanas a partir de la última administración de un producto en investigación (PEI) en un ensayo clínico.
- Paciente embarazada o en período de lactancia.
- Cualquier condición médica no controlada que supone un riesgo adicional para el paciente.
- Baja probabilidad de cumplimiento del tratamiento.

### *Tratamientos*

#### **A) TRATAMIENTO ACTUAL DE SARCOMAS METASTASICOS**

En el Anexo se detalla el tratamiento actual de estos tumores. Este tratamiento será administrado a los pacientes de este ensayo.

#### **B) VIROTERAPIA ONCOLÍTICA.**

Se administrará de manera sistémica con Celyvir. La preparación de Celyvir se realizará siguiendo la Norma de Correcta Fabricación (NCF) de Medicamentos y en las instalaciones de la Unidad de Terapia Celular y Terapia Génica del Hospital Niño Jesús, según un protocolo ya validado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos

Sanitarios (AEMPS). En cada ocasión, el paciente recibirá una dosis de entre  $10^6$  y  $2 \times 10^6$  células /Kg.

#### ***Esquema del tratamiento***

Se mantendrá el esquema clásico de tratamiento (descrito en el Anexo), y se sumarán a él la viroterapia oncolítica. Se contemplan los siguientes pasos generales:

- 1.- Se realiza el diagnóstico, recaída y/o refractariedad, y estudio de extensión.
- 2.- Comienza con los ciclos de quimioterapia.

3.- Se administran dosis de Celyvir intravenoso en el momento de recuperación postquimioterapia, para que haya unas cifras mínimas de linfocitos T circulantes (más de 500 linfocitos T por microlitro en sangre periférica). Esta pauta se mantendrá durante 3 meses, o hasta que se objetive progresión de la enfermedad.

#### ***Evaluación de la factibilidad del ensayo***

El ensayo tiene como objetivo estudiar si es factible combinar Celyvir con quimioterapia en niños con sarcomas de alto riesgo, refractarios o en recaída. Para ello se calculará el porcentaje de casos reclutados que completan el tratamiento durante 3 meses o hasta que se objetive progresión de la enfermedad.

#### ***Evaluación de la toxicidad del procedimiento***

Se evaluarán las toxicidades asociadas tanto a la viroterapia como a la quimioterapia. Todos los pacientes del estudio serán considerados evaluables para toxicidad. Los criterios de valoración de seguridad incluyen los eventos adversos, el examen clínico y pruebas de laboratorio, que incluirán hemograma completo y diferenciado, bioquímica y coagulación. Además se hará una tira reactiva de orina para la detección de proteinuria. Se anotarán la aparición y gravedad de efectos secundarios asociados a cada infusión de Celyvir y de quimioterapia, tanto inmediatos como tardíos. Se calcularán los porcentajes de casos con toxicidad (y gravedad de la misma) respecto al total de niños reclutados y de niños que completan el tratamiento.

#### ***Evaluación de la respuesta***

Se evaluarán las respuestas clínicas utilizando criterios clásicos (RECIST 1.1) y criterios desarrollados para evaluar la actividad de respuestas inmunes en tumores sólidos. Para ello se realizarán pruebas de imagen (TAC, RNM, gammagrafía). Se anotará el tiempo desde el día del diagnóstico hasta la recaída o la progresión en los pacientes que reciben este protocolo. Se calcularán los porcentajes de respuesta clínica (y tipo: completa, parcial, estable, no respuesta) respecto al total de niños reclutados y de niños que completan el tratamiento.

#### ***Evaluación de los TILs***

Siempre que sea posible por la existencia de lesiones tumorales accesibles por cirugía, se propondrá la posibilidad de obtener una muestra tumoral viable, bien del tumor primario o bien de alguna metástasis. La toma de la muestra se realizará en quirófano o mediante radiología intervencionista. Se recogerán en medio de transporte ya preparado y se enviarán a la Unidad de Terapias Avanzadas del Hospital Niño Jesús. El cultivo y la expansión de TILs en condiciones NCF para uso en humanos se realizarán según el protocolo validado por la AEMPS. En caso de que se consiga la expansión de los TILs, se utilizarán tras la quimioterapia siempre que la condición clínica del paciente lo permita y sea recomendable a falta de otras opciones terapéuticas.

Se calcularán los porcentajes de casos en los que se consigan expandir TILs respecto al total de niños reclutados, de niños que completan el tratamiento, y de niños en los que se inicia el cultivo de TILs.

***Evaluación de los aspectos biológicos (objetivo terciario)***

*Detectar replicación viral en los pacientes.* Para ello se estudiará la presencia de genoma de adenovirus oncolítico en la sangre de los pacientes durante el tratamiento. Inmediatamente antes de la infusión de cada dosis de Celyvir se obtendrá muestra de sangre para cuantificar la presencia de adenovirus oncolítico circulante. Se realizará una técnica de PCR desarrollada en el laboratorio para este fin. Se calcularán los porcentajes de casos con PCR positiva respecto al total de niños reclutados y de niños que completan el tratamiento, y para cada niño se calculará el porcentaje de análisis positivos respecto al número total de análisis realizados.

*Estudiar la respuesta inmune antiadenoviral.* Antes de la primera dosis de Celyvir y tras finalizar el último tratamiento, se estudiará el título de anticuerpos antiadenovirus en una muestra de suero. Se calcularán los porcentajes de casos en los que se produce una conversión serológica respecto al total de niños reclutados y de niños que completan el tratamiento,

*Determinar la presencia de adenovirus oncolítico en las muestras quirúrgicas.* Este estudio sólo se realizará si se consiguen muestras tumorales primarias, tanto antes como después del tratamiento. Se realizará mediante inmunohistoquímica con un anticuerpo antiadenovirus sobre muestra quirúrgica, o mediante PCR específica. Se calcularán los porcentajes de casos en los que se detecte adenovirus en muestra tumoral respecto al total de niños en los que se puede estudiar muestra tumoral.

*Caracterizar cuantitativa y cualitativamente los cambios en el contexto inmune intratumoral asociados con la administración de viroterapia.* Este estudio sólo se realizará si se consiguen muestras tumorales primarias, tanto antes como después del tratamiento. La muestra inicial que se obtiene en el momento de la muestra diagnóstica y la muestra que se obtiene en el momento de la cirugía, se procesarán para:

- Citometría de flujo: Se estudiará la presencia y frecuencia de poblaciones de células inmunes: linfocitos T (y subpoblaciones), B, NK, NKT, células mieloides supresoras y células dendríticas.
- Clonalidad del TCR $\beta$ : Se estudiará la diversidad clonal de los TILs mediante técnica de ultrasecuenciación de los posibles reordenamientos del gen TCR-beta.
- Producción de Interferón- $\gamma$ : Los TILs (células efectoras) se estimularán con CD3 + CD28 y se cuantificará la producción de IFN $\gamma$  mediante citometría de flujo (marcaje intracitoplasmático) o mediante cuantificación en el sobrenadante de los cultivos (ELISA). Se hará un análisis estadístico para averiguar si la producción de IFN $\gamma$  cambia significativamente tras la combinación de quimioterapia y viroterapia (comparación de medias).
- Expresión génica: Para obtener una información sobre el ambiente inmune intratumoral, y el posible efecto que sobre el mismo pueda tener el tratamiento, se cuantificarán los niveles de expresión de diversos genes asociados a la inmunidad tumoral, tanto con los TILs efectoras (CD8, granzima, IFN $\gamma$ ) como con los TILs reguladores (Foxp3), como con moléculas relacionados con tolerancia inmune: IL10, IDO, TGF- $\beta$ , IL-6, Arginase 1, iNOS. Se hará un análisis estadístico para averiguar si los niveles de expresión de estos genes cambian significativamente tras la combinación de quimioterapia y viroterapia (comparación de medias).

## ANEXO

### A) *TRATAMIENTO ACTUAL DE SARCOMAS METASTASICOS*

#### 1. Osteosarcoma

El esquema terapéutico del osteosarcoma metastático es el propuesto por la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Su filosofía es la clásica, con una primera fase de quimioterapia neoadyuvante de 10 semanas de duración con los objetivos de:

- a. Disminuir al máximo la masa tumoral del primario para hacerlo más susceptible a la cirugía (que será conservadora como primera intención).
- b. Disminuir o hacer desaparecer el mayor número de metástasis presentes al diagnóstico para que su cirugía sea más factible.

Para ello se utilizan las drogas con efecto ya conocido en el osteosarcoma: **Metotrexato, Cisplatino + Adriamicina e Ifosfamida.**

Una vez realizada la cirugía del primario y las metástasis pulmonares (idealmente en un solo acto quirúrgico en la semana 12 del protocolo), se pasa a la segunda fase de quimioterapia adyuvante con los objetivos de:

- a. Tratar la enfermedad micrometastásica si se han resecado el primario y todas las metástasis.
- b. Hacer desaparecer o disminuir las metástasis que no hubieran podido ser resecaadas de cara a una eventual 2ª cirugía tras completar el tratamiento quimioterápico. Esta segunda fase dura desde la teórica semana 14 (es decir, 2 semanas tras la cirugía) hasta la semana 38, con las mismas drogas.

#### 2. Sarcoma de Ewing

El tratamiento de esta enfermedad es más complejo que en el caso del osteosarcoma. Su forma de presentación clínica y, por lo tanto su terapia, varía considerablemente dependiendo de los grupos definidos en el protocolo nacional EWING 2001 de la SEHOP. Los pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico se encuadran en tres categorías:

- a. Pacientes con tumor primario localizado, **no** axial y con metástasis pulmonares/pleurales (Grupo 3 del protocolo).
- b. Pacientes con tumor primario localizado, axial y con metástasis pulmonares/pleurales (Grupo 4 del protocolo).
- c. Pacientes con tumor multicéntrico o cualquier tumor con metástasis de la médula ósea con o sin metástasis pulmonares (Grupo 5 del protocolo).

Para sistematizar, se puede decir que el tratamiento de Inducción de los tres grupos es **igual** y consiste en la administración de 6 bloques cada 3 semanas conocido por VIDE con las siguientes drogas: **Vincristina, Ifosfamida, Doxorubicina y Etopósido.**

En los grupos 3 y 4, una vez finalizada la fase de Inducción hay dos parámetros críticos. El primero es la evaluación de las metástasis pulmonares. En el caso de **sí** tener metástasis visibles, la 2ª fase del protocolo, que es la Consolidación, consistirá en la administración de 8 bloques VAC (**Vincristina, Actinomicina D y Ciclofosfamida**) en las semanas 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41 y 44.

El segundo parámetro hace referencia al tratamiento local del tumor primario. Las dos opciones son la cirugía y la radioterapia. La cirugía busca el control local con una resección amplia donde se evaluará la respuesta a la quimioterapia comprobando el % de necrosis tumoral. La radioterapia del tumor

primario se administrará **siempre** y durante los 4 primeros ciclos en el caso de tumores no axiales **salvo cirugía amplia y buena respuesta histológica**. En el caso de tumores axiales, la radioterapia del primario se administrará con el mismo cronograma a los pacientes que no hayan sido subsidiarios de cirugía (la absoluta mayoría). La radioterapia pulmonar será administrada al finalizar los 8 bloques+ VAC.

En el caso de que **no** existan metástasis pulmonares visibles tras la Inducción, la fase de Consolidación varía sensiblemente y consiste en la administración de un solo bloque VAC, seguido de un trasplante autólogo y de la radioterapia.

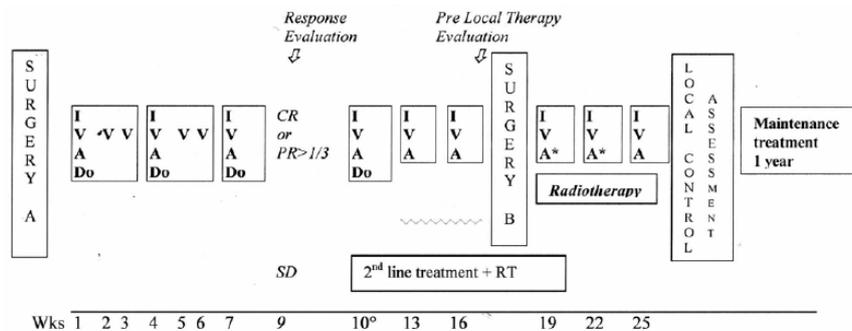
**En el grupo 5**, una vez finalizada la fase de Inducción hay un parámetro crítico: la evaluación de las metástasis óseas. En el caso de que las metástasis óseas se hayan reducido < 50% y la médula ósea continúe infiltrada, el paciente se considerará refractario y saldrá del protocolo. Sin embargo, si la respuesta es > 50% en las metástasis óseas, el paciente recibirá una fase de Consolidación con la administración de un sólo bloque VAC, seguido de un trasplante autólogo y de la radioterapia.

### 3. Sarcomas de partes blandas

El protocolo de tratamiento actual de los sarcomas de partes blandas metastásicos (RMS y no-RMS) en nuestro país se basa en el EPSSG-RMS-MET 2008 (ver pag 181 y posteriores del protocolo RMS 2005 v1.3 mayo 2012). En la siguiente figura se recoge el esquema de dicho tratamiento:

Protocol EpSSG RMS2005

#### Metastatic patients: Intensive Treatment



- I Ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> is given as a 3 hour intravenous infusion daily, with Mesna (3 g/m<sup>2</sup>) and hydration, on days 1 & 2 for each course of treatment. (Total IFO dose/course = 6 g/m<sup>2</sup>).
- V Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> (maximum single dose 2 mg) is given as a single intravenous injection on day 1 of each course and weekly, for a total of seven consecutive doses, from week 1 to 7.
- A Actinomycin D 1.5 mg/m<sup>2</sup> (maximum single dose 2 mg) as a single intravenous injection on day 1 of each course of treatment.
- Do Doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> given as a 4-hour intravenous infusion daily on days 1 & 2 for courses 1-4 of treatment (total dose per course = 60 mg/m<sup>2</sup>).

\* Actinomycin should be given at the very beginning of RT (week 19) but may be omitted during RT (week 22). Caution is needed in the administration of week 25 ACT-D.  
For more details see chapter 23.11)

### ***B) TRATAMIENTO ACTUAL DE SARCOMAS EN RECAIDA***

A fecha de hoy no existe ningún protocolo que trate a este tipo de pacientes. Por ello, nuestro enfoque consistirá en cirugía y/o radioterapia (si es factible) y la administración de fármacos reconocidos de 2ª línea, como las combinaciones de Irinotecan-Temozolamida, Gemcitabina-Docetaxel o Vincristina + Irinotecan ± Temozolamida. La combinación de Irinotecán-Temozolamida es un régimen que se asocia con linfopenia, que es un efecto buscado antes de la administración de los TILs.

El comité EpSSG tiene sus Recomendaciones de quimioterapia para RMS en recaída. El actual protocolo EpSSG RMS 2005 incluye recomendaciones para la segunda línea de quimioterapia para RMS que es estable o presenta enfermedad progresiva después de la terapia de primera línea con IVA o IVADo pero no incluye recomendaciones para el entorno de la recaída. No hay recomendaciones europeas actuales para el tratamiento estándar en RMS recaída. Un ensayo aleatorizado de fase II abierto (EpSSG + ITCC) está examinando actualmente las tasas de respuesta a la vincristina, irinotecán y temozolomida (VIT) con el brazo de tratamiento estándar es vincristina e irinotecán. El irinotecán no se utiliza actualmente en primera línea o la terapia de segunda línea estándar en Europa.