

AVANCES EN RADIOTERAPIA PARA SARCOMA DE EWING: ACTUALIZACIÓN Y RETOS EN EL TRATAMIENTO

Marta Montero Feijoo
Oncología Radioterápica
Centro de Protonterapia Quironsalud /
H. U. Fundación Jiménez Díaz
26 de Septiembre del 2024

XXII Congreso Nacional
SEOR
2024

Hacia un horizonte **+IN** tegrador
teractivo
teligente

25 - 27 SEPTIEMBRE | OVIEDO
PALACIO DE EXPOSICIONES
Y CONGRESOS

ORGANIZA:

SEOR
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

Descarga la APP CONGRESO SEOR en



#CONGRESOSEOR24



INTRODUCCIÓN

ESPAÑA

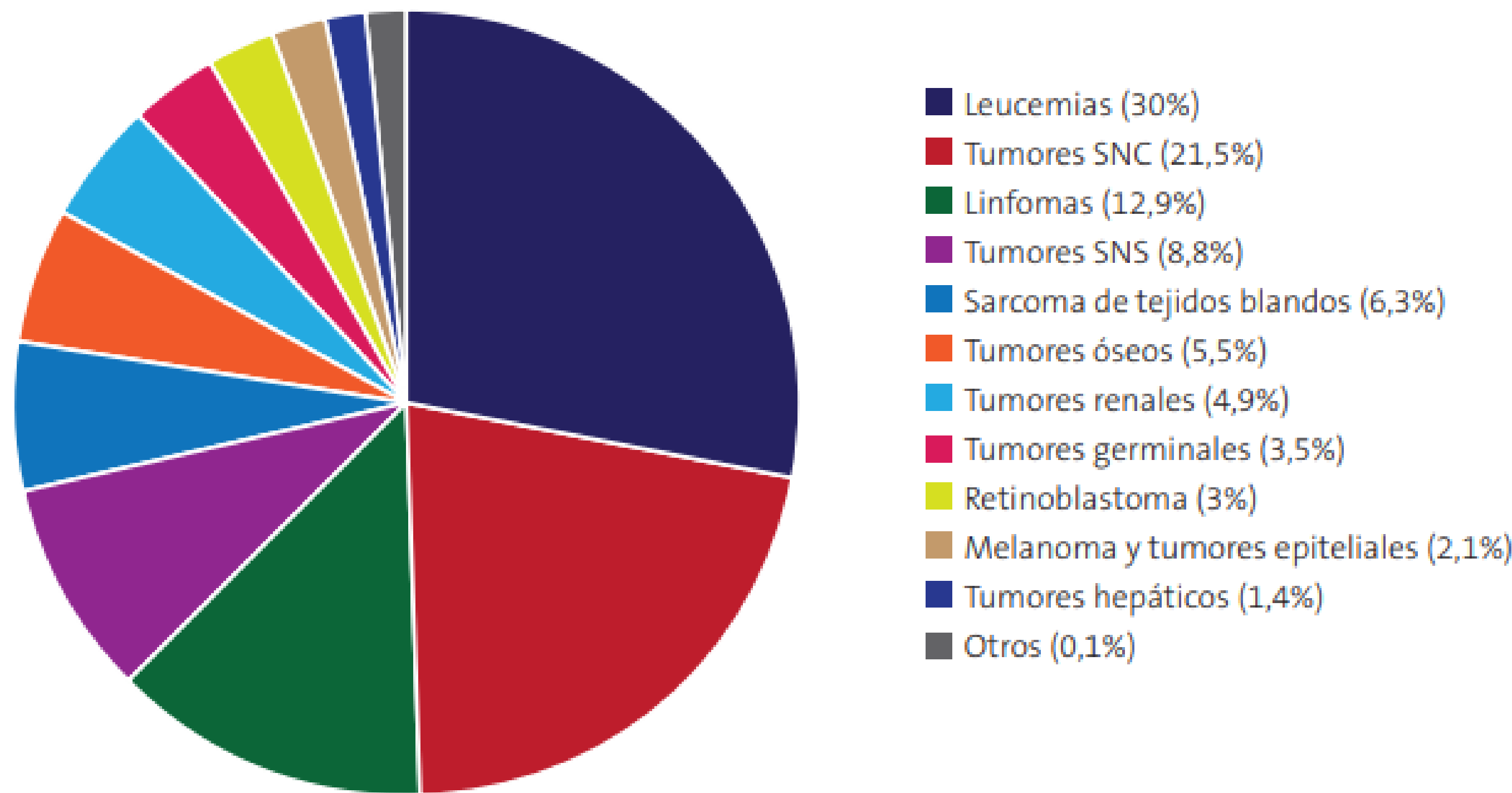
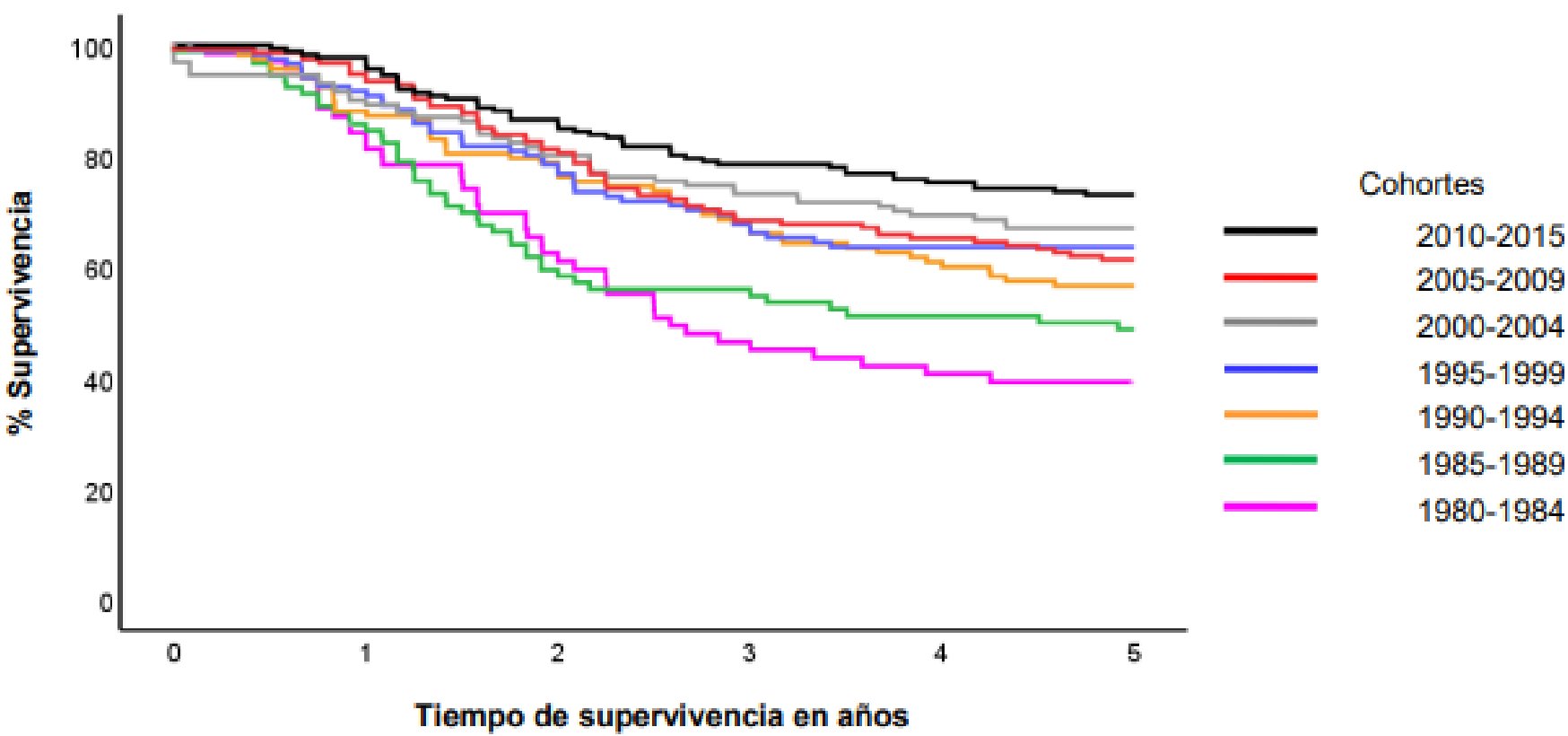


Tabla 32.- RETI-SEHOP. VIIIc: Tumor de Ewing y otros sarcomas óseos relacionados. Seguimiento y supervivencia a 3 y 5 años del diagnóstico, por cohortes de año de incidencia. 0-14 años, 1980-2017.

| Cohortes de incidencia | n | % seguimiento | | % supervivencia | |
|------------------------|-----|---------------|----------|-----------------|-----------|
| | | >=3 años | >=5 años | 3 años | 5 años |
| 1980-1984 | 72 | 95,8 | 95,8 | 47(35-58) | 39(28-51) |
| 1985-1989 | 98 | 87,8 | 86,7 | 56(46-66) | 49(38-59) |
| 1990-1994 | 121 | 96,7 | 96,7 | 68(59-76) | 57(48-66) |
| 1995-1999 | 121 | 100,0 | 100,0 | 67(58-75) | 64(55-72) |
| 2000-2004 | 133 | 97,7 | 97,0 | 73(66-81) | 67(59-75) |
| 2005-2009 | 161 | 96,3 | 96,3 | 68(61-76) | 61(54-69) |
| 2010-2015 | 187 | 99,5 | 97,9 | 79(73-84) | 73(67-80) |
| 2016-2017 | 65 | 100,0 | | 74(63-85) | |
| Total 1980-2015 | 893 | | | | |
| TOTAL 1980-2017 | 958 | | | | |

Ver Notas en pág-18

Figura 32a.- RETI-SEHOP. VIIIc: Tumor de Ewing y otros sarcomas óseos relacionados. Supervivencia a 5 años del diagnóstico por cohortes de año de incidencia. 0-14 años, 1980-2015. N casos = 893

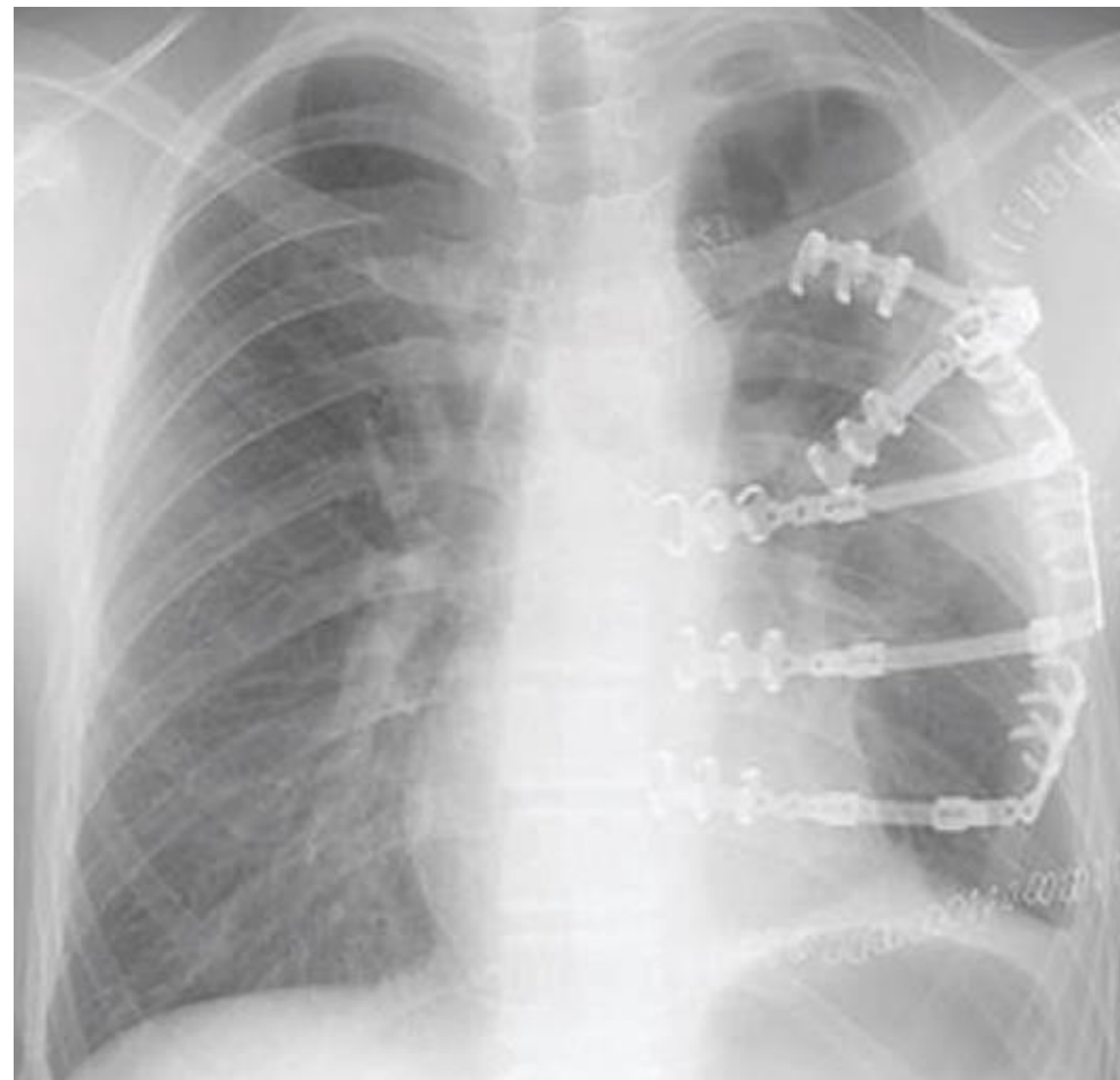
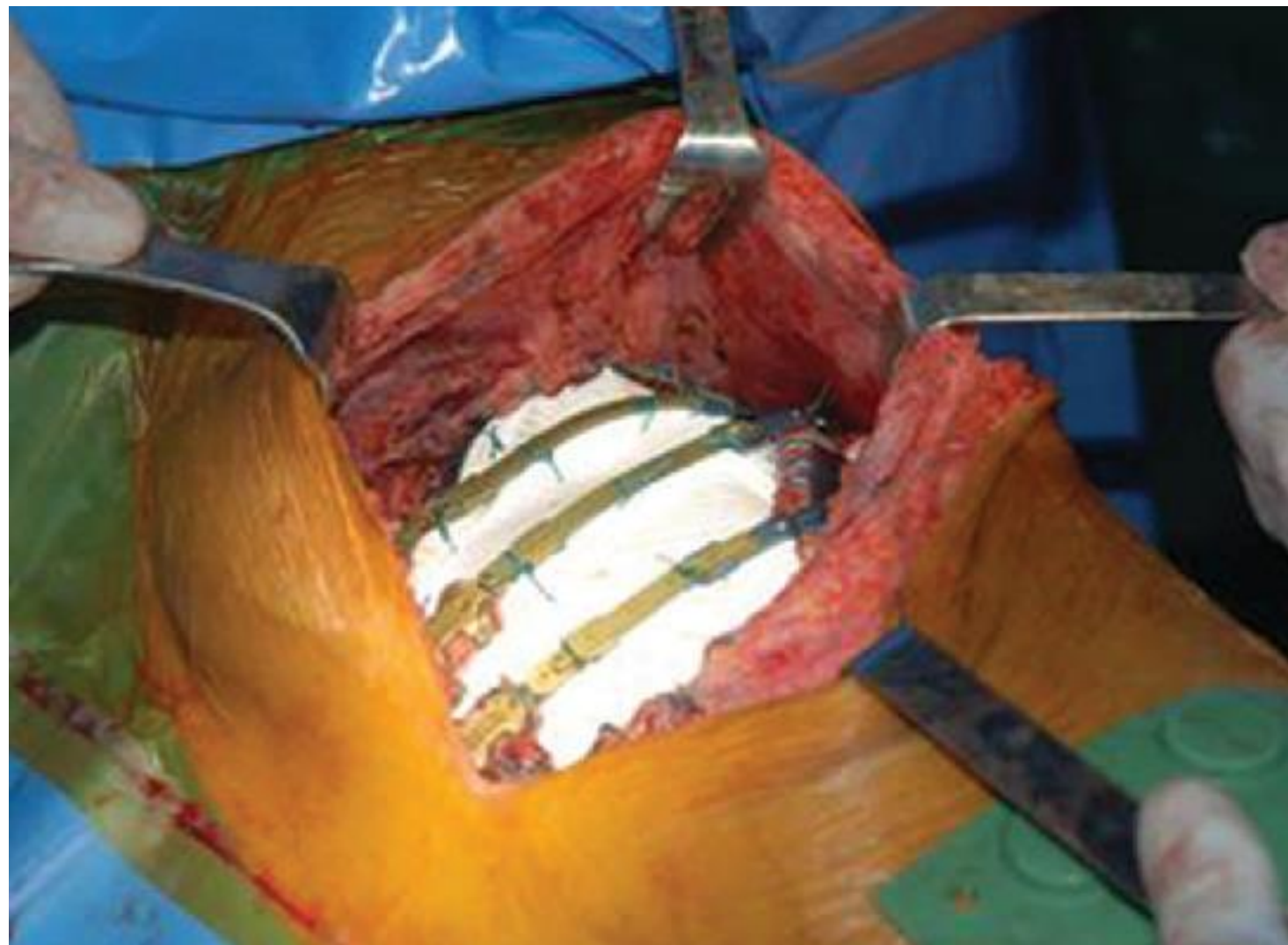


TRATAMIENTO DE ELECCIÓN: SISTÉMICO

| Target/agent | Trial number | Title | Ref |
|-------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| EWS:: ETS | | | |
| Fusion oncoprotein | NCT04067115 | SARC037: A Phase I/II Study to Evaluate the Safety of Trabectedin in Combination With Irinotecan in Ewing Sarcoma Patients | [27] |
| CDK 9-mediated transcriptional inhibition | NCT03604783 | First-in-Human Study of Oral TP-1287 in Patients with Advanced Solid Tumors including Ewing sarcoma | [30] |
| Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) | | | |
| Lenvatinib | ISRCTN36453794 | rEECur – International Randomised Controlled Trial of Chemotherapy for the Treatment of Recurrent and Primary Refractory Ewing Sarcoma | [10••] |
| Regorafenib | NCT05830084 | Phase Ib Regorafenib With Conventional Chemotherapy/Newly Diagnosed Patients/Multimetastatic Ewing Sarcoma | [20••] |
| Regorafenib | NCT04698785 | Efficacy of Regorafenib Combined With Best Supportive Care as Maintenance Treatment in High Grade Bone Sarcomas Patients | [17•] |
| Regorafenib | NCT04055220 | Efficacy and Safety of Regorafenib as Maintenance Therapy After First-line Treatment in Patients With Bone Sarcomas. | [18•] |
| Cabozantinib | NCT05182164 | Combination of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Advanced Sarcomas (PEMBROCABOSARC) | [16] |
| Cabozantinib | NCT06156410 | Cabozantinib With Ifosfamide in Ewing's Sarcoma and Osteosarcoma | [19] |
| DNA damage, cell cycle and apoptosis | | | |
| PARP +ATR inhibitor | NCT02813135 | European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors (ESMART): Arm N: Olaparib and Ceralasertib | [41•] |
| CDK4/6 | NCT03709680 | Study of Palbociclib Combined With Chemotherapy in Pediatric Patients With Recurrent/Refractory Solid Tumors | [45] |
| CDK4/6 | NCT05440786 | CAMPFIRE: A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Ewing's Sarcoma | [44] |
| DR5 agonist | NCT03715933 | The Tetravalent Death Receptor 5 Agonist Inhibrox-109 combined with chemotherapy in Ewing sarcoma | [47••] |
| CAR T-cell therapy trials | | | |
| GD2 CART | NCT03635632 | C7R-GD2.CART Cells for Patients With Relapsed or Refractory neuroblastoma and Other GD2 Positive Cancers (GAIL-N) | [51•] |
| EGFR CAR T | NCT03618381 | EGFR806 CAR T Cell Immunotherapy for Recurrent/Refractory Solid Tumors in Children and Young Adults | [52•] |
| GD2 CAR T | NCT03373097 | Anti-GD2 CAR T Cells in Pediatric Patients Affected by High Risk and/or Relapsed/Refractory Neuroblastoma or Other GD2-positive Solid Tumors | [53•] |

TRATAMIENTO DE ELECCIÓN: LOCAL

- **Cirugía: Tumores pequeños y resecables en extremidades donde la resección completa y en bloque es factible con baja morbilidad**



TRATAMIENTO DE ELECCIÓN: LOCAL

- Radioterapia: Tumores más grandes / Localizaciones desfavorables (cirugía no viable)

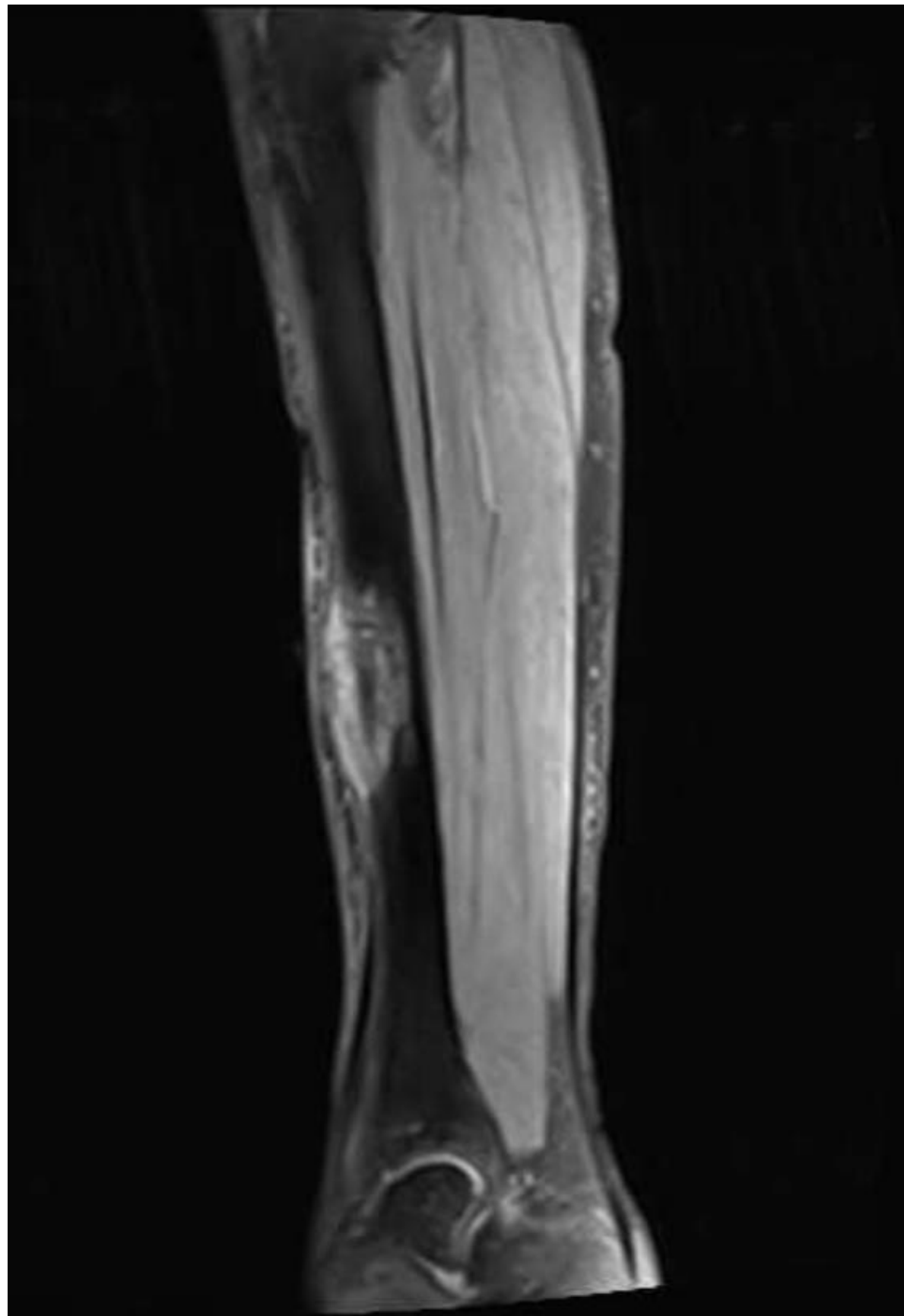
☐ Preoperatoria

☐ Radical

☐ Postoperatoria

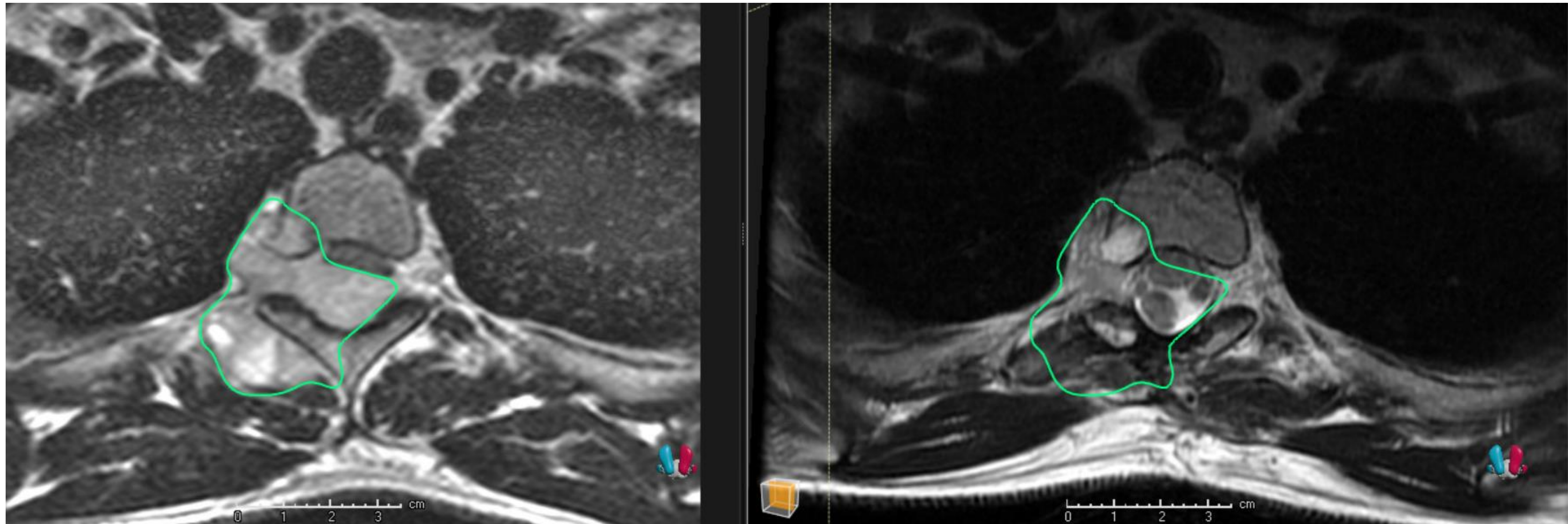
TRATAMIENTO DE ELECCIÓN: LOCAL

□ Preoperatoria: Esperable resección marginal



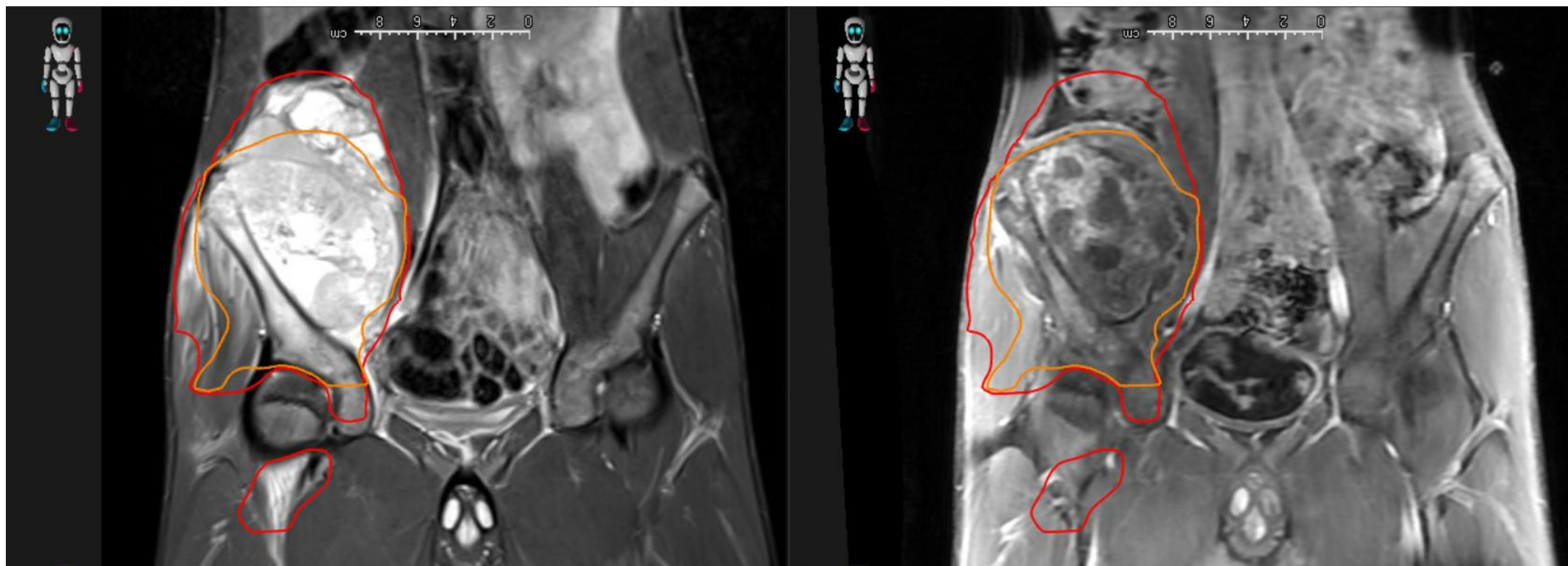
TRATAMIENTO DE ELECCIÓN: LOCAL

□ Postoperatoria:



TRATAMIENTO DE ELECCIÓN: LOCAL

❑ Radical: Irresecables, morbilidad inaceptable o alto riesgo de complicaciones
Esto se debe a la efectividad de la radioterapia en el control tumoral y la preservación de tejidos circundantes.



TRATAMIENTO DE ELECCIÓN: LOCAL

Aunque tradicionalmente se considera que la cirugía es la mejor opción...

Sesgo de selección?

Pacientes tratados con radioterapia suelen tener tumores grandes en localizaciones críticas debido al estrecho contacto con estructuras adyacentes.

AVANCES EN RADIOTERAPIA

- **Garantizar buena cobertura y minimizar los efectos adversos en tejidos sanos circundantes en tumores de cabeza y cuello, pelvis y paravertebrales.**
- ✓ **Resultados prometedores – Incrementos en la posibilidad de curación.**
- ✓ **Disminución de la morbilidad – Aumento de Supervivencia**

PROTONTERAPIA

- **Potencial escalada de dosis** en tumores paravertebrales, tradicionalmente catalogados como de peor pronóstico, tratados hasta ahora hasta 50,4 Gy debido a la proximidad de la médula espinal, optimizando la cobertura al objetivo sin exceder los límites de dosis en la médula espinal lo que podría aumentar el control local sin incrementar la toxicidad
- **Evitar la irradiación de articulaciones y placas epifisarias** en pacientes pediátricos en crecimiento.

CLINICAL INVESTIGATION

Radiation Therapy Dose Escalation in Unresectable Ewing Sarcoma: Final Results of a Phase 3 Randomized Controlled Trial



Siddhartha Laskar, MD,* Shwetabh Sinha, MD,* Abhishek Chatterjee, MD,* Nehal Khanna, MD,* Jifmi Jose Manjali, MD,* Ajay Puri, MS,[†] Ashish Gulia, MCh,[†] Prakash Nayak, MS,[†] Tushar Vora, MD,[‡] Girish Chinnaswamy, MD,[‡] Maya Prasad, MD,[‡] Jyoti Bajpai, DM,[§] Shashikant Juvekar, MD,^{||} Subhash Desai, MD,^{||} Amit Janu, DNB,^{||} Venkatesh Rangarajan, MD,[¶] Nilendu Purandare, MD,[¶] Sneha Shah, MD,[¶] Bharat Rekhi, MD,[#] Nirmala Jambhekar, MD,[#] Mary Ann Muckaden, MD,* and Purna Kurkure, MD[‡]

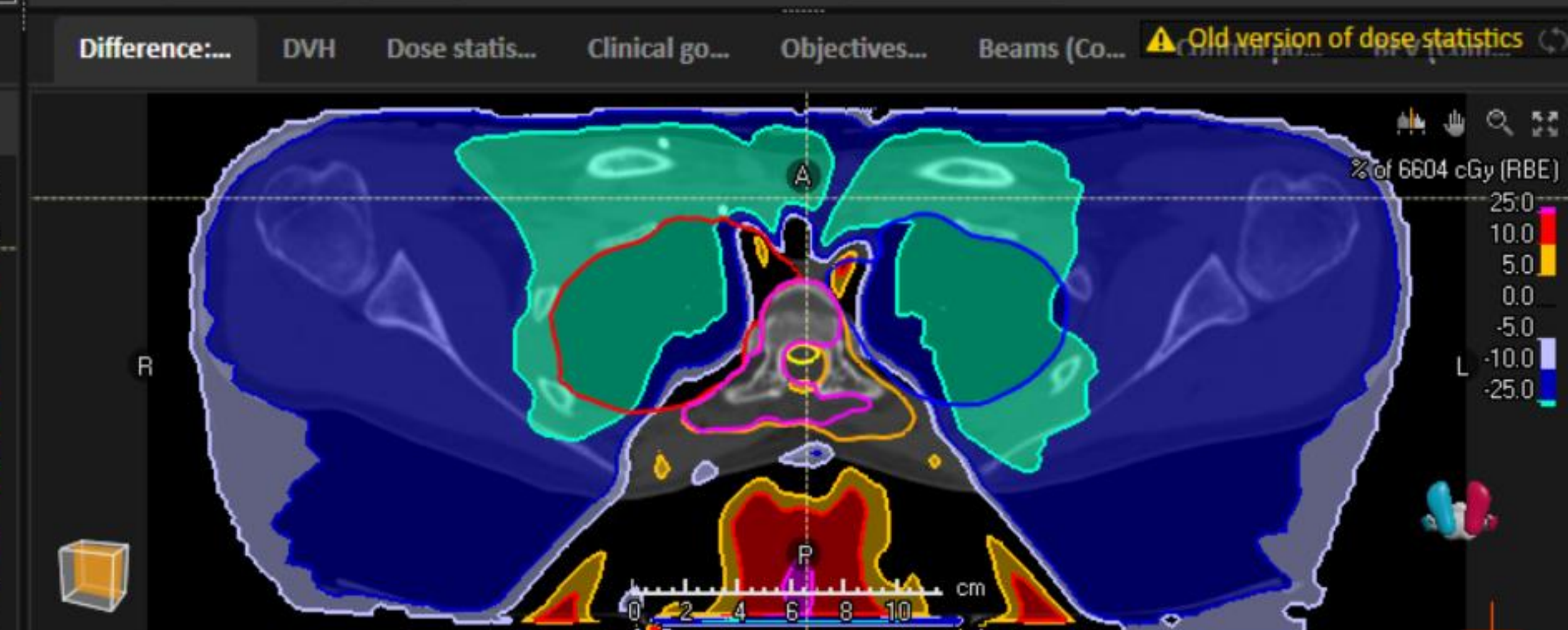
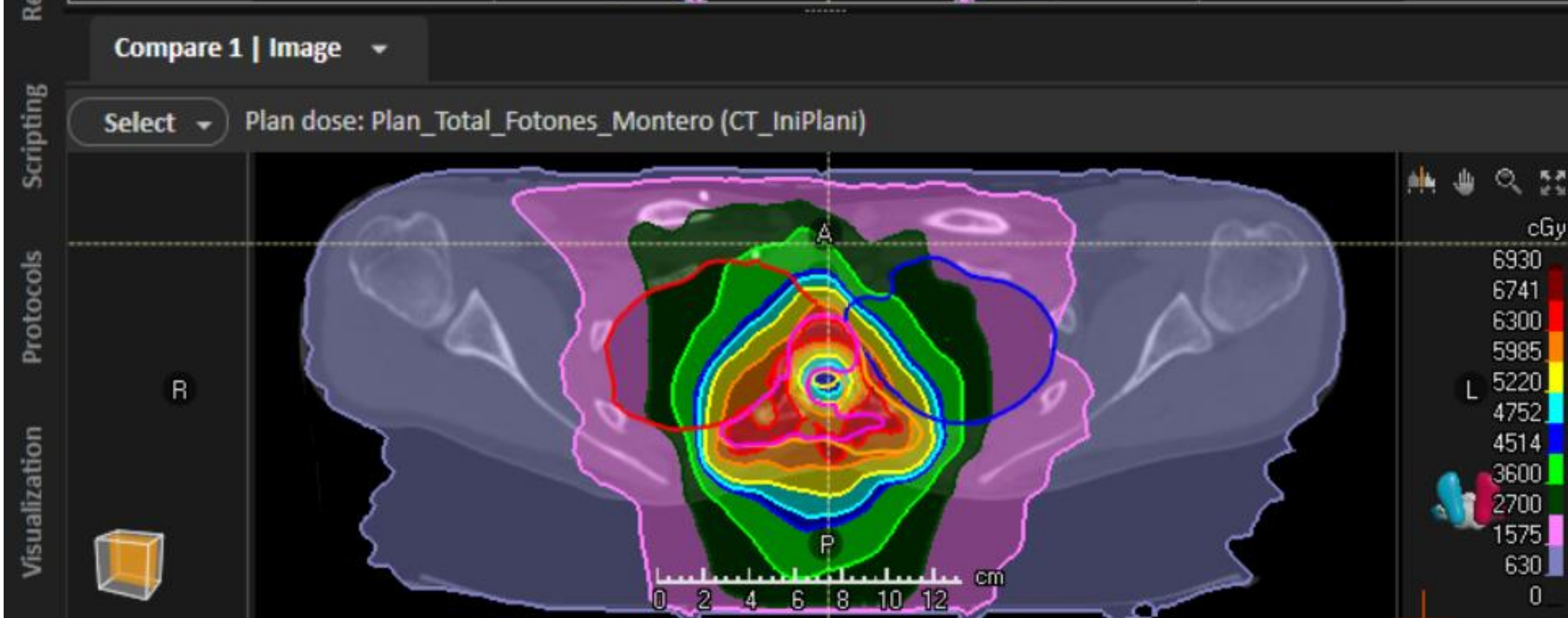
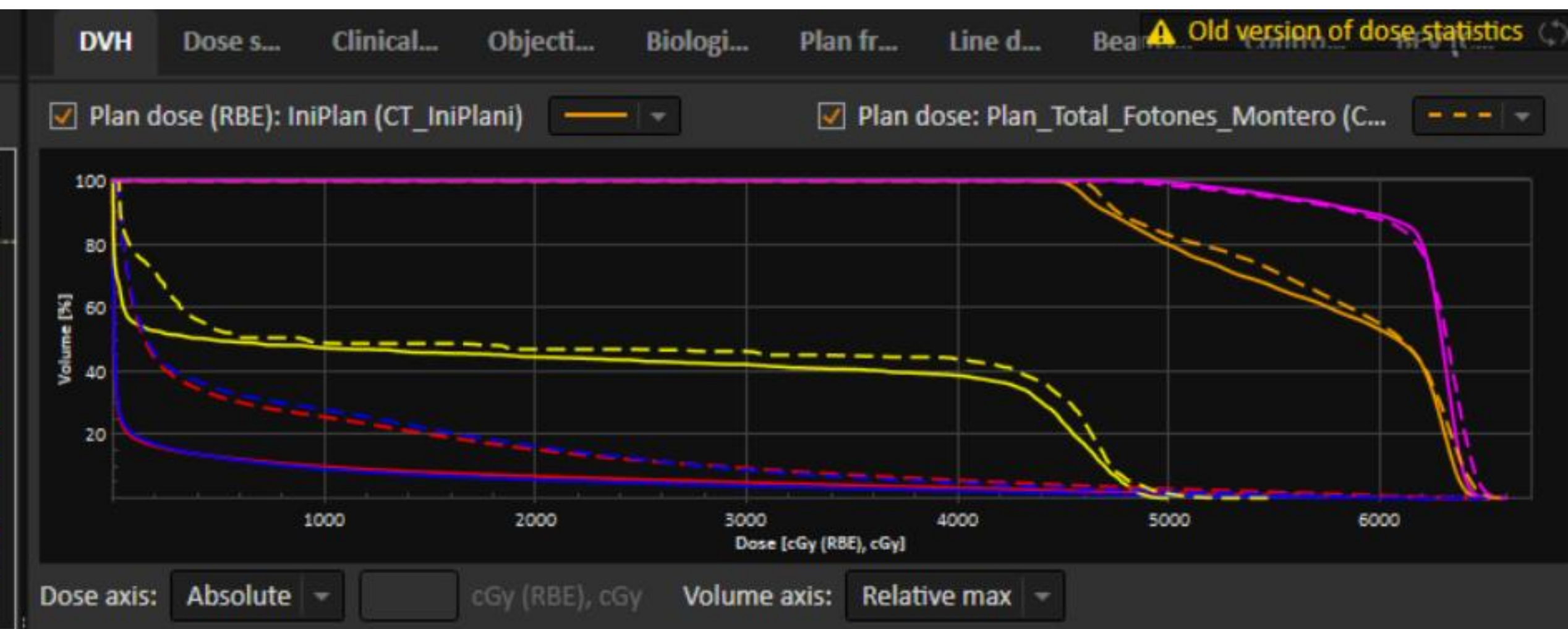
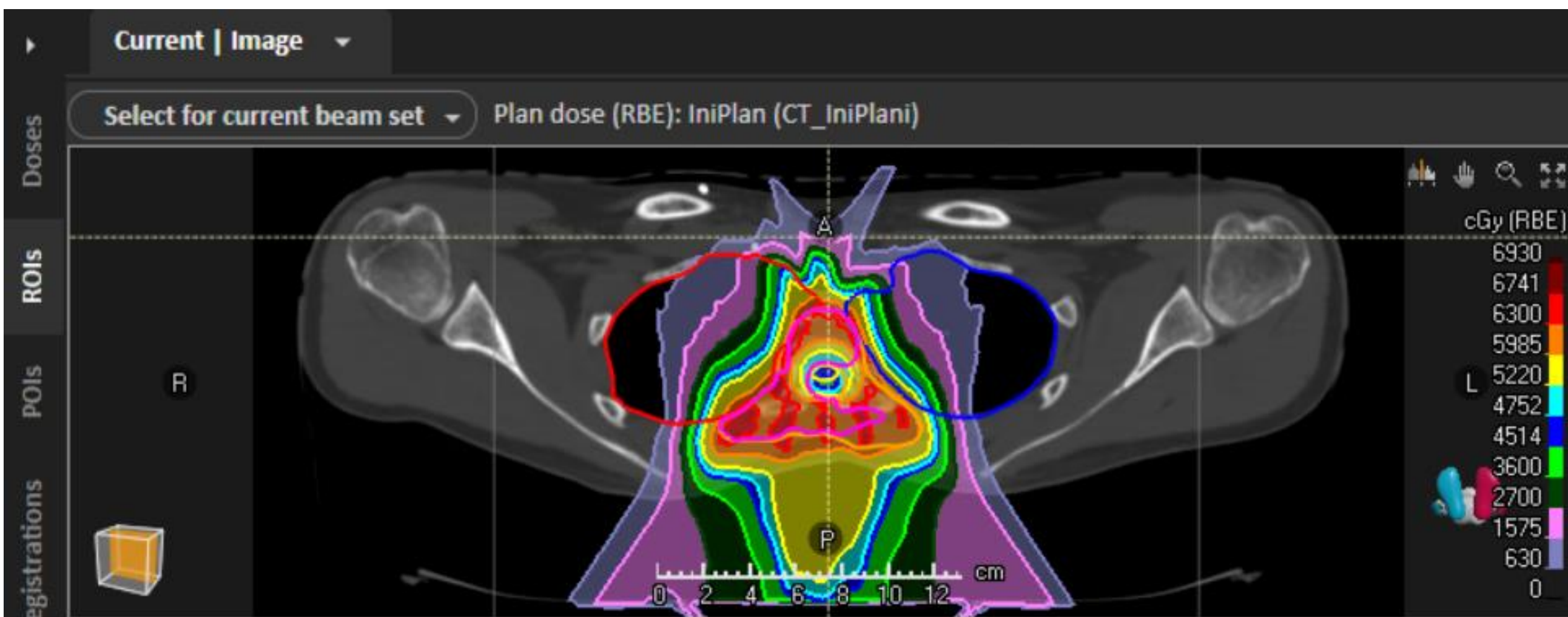
*Department of Radiation Oncology, Tata Memorial Centre, Homi Bhabha National Institute, Mumbai, India; [†]Department of Orthopedic Oncology, Tata Memorial Centre, Homi Bhabha National Institute, Mumbai, India; [‡]Department of Pediatric Oncology, Tata Memorial Centre, Homi Bhabha National Institute, Mumbai, India; [§]Department of Medical Oncology, Tata Memorial Centre, Homi Bhabha National Institute, Mumbai, India; ^{||}Department of Radiodiagnosis, Tata Memorial Centre, Homi Bhabha National Institute, Mumbai, India; [¶]Department of Nuclear Medicine & Molecular Imaging, Tata Memorial Centre, Homi Bhabha National Institute, Mumbai, India; and [#]Department of Pathology, Tata Memorial Centre, Homi Bhabha National Institute, Mumbai, India

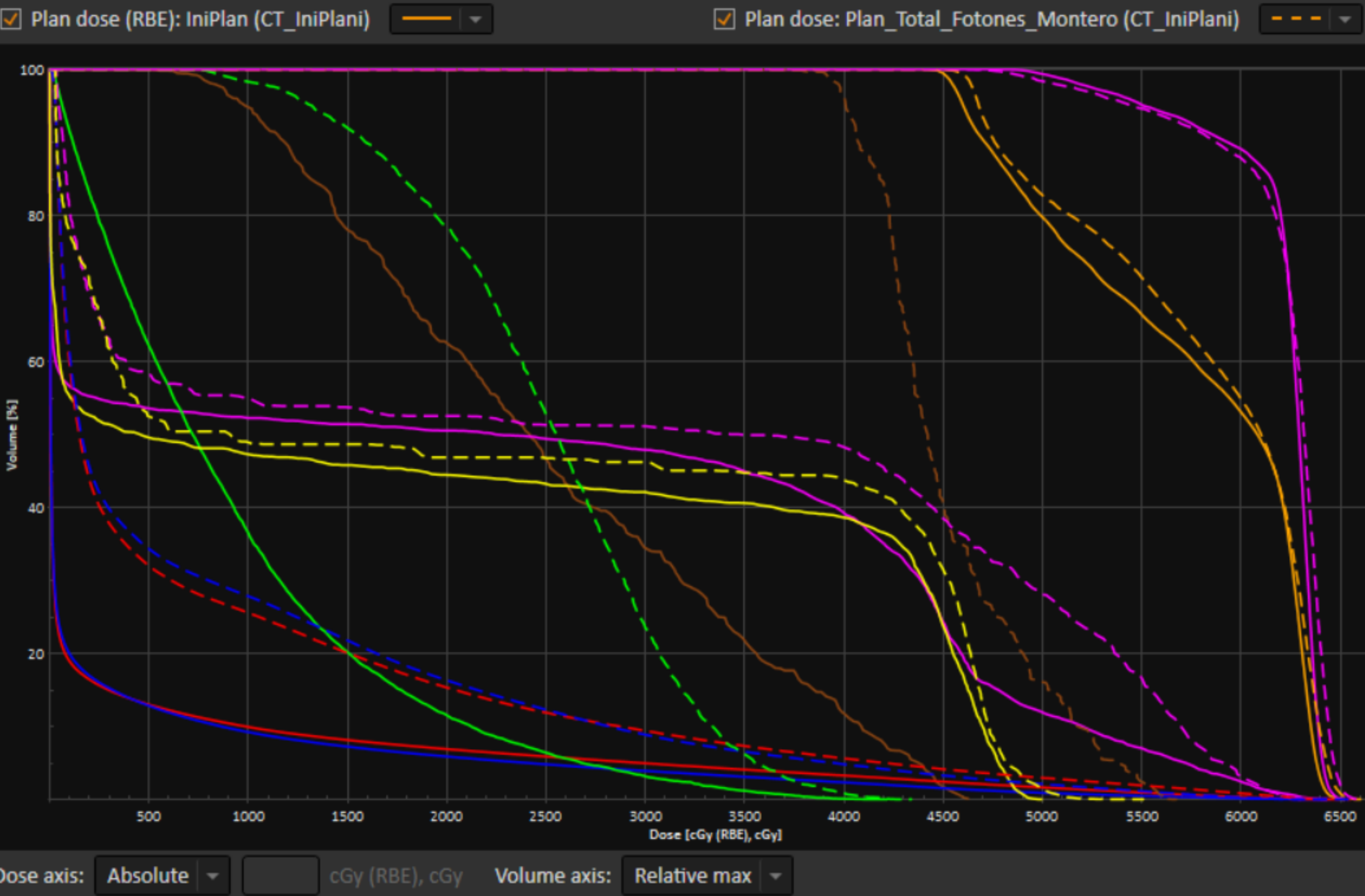
Received Jan 12, 2022; Accepted for publication Apr 19, 2022

Outcomes

At a median follow-up of 67 months (IQR, 33-159 months) for the entire cohort, the 5-year estimates of LC, DFS, and OS were 62.4% (95% confidence interval [CI]: 51.2-73.6), 41.3% (95% CI: 30.9-51.7), and 51.9% (95% CI: 40.9-62.9), respectively.

The 5-year LC was significantly superior in the EDRT arm, 76.4% (95% CI: 62.2-90.6), compared with 49.4% (95% CI: 33.4-65) in SDRT ($P = .02$) (Fig. 2a). The 5-year DFS was 31.8% (95% CI: 18.2-45.4) in SDRT versus 46.7% (95% CI: 31.7-61) in EDRT ($P = .22$) (Fig. 2b). Overall survival at 5 years achieved borderline statistical significance in the EDRT arm (58.8%; 95% CI: 43.2-74.4 vs 45.4%; 95% CI: 30.4-60.4 in SDRT) ($P = .08$) (Fig. 2c).



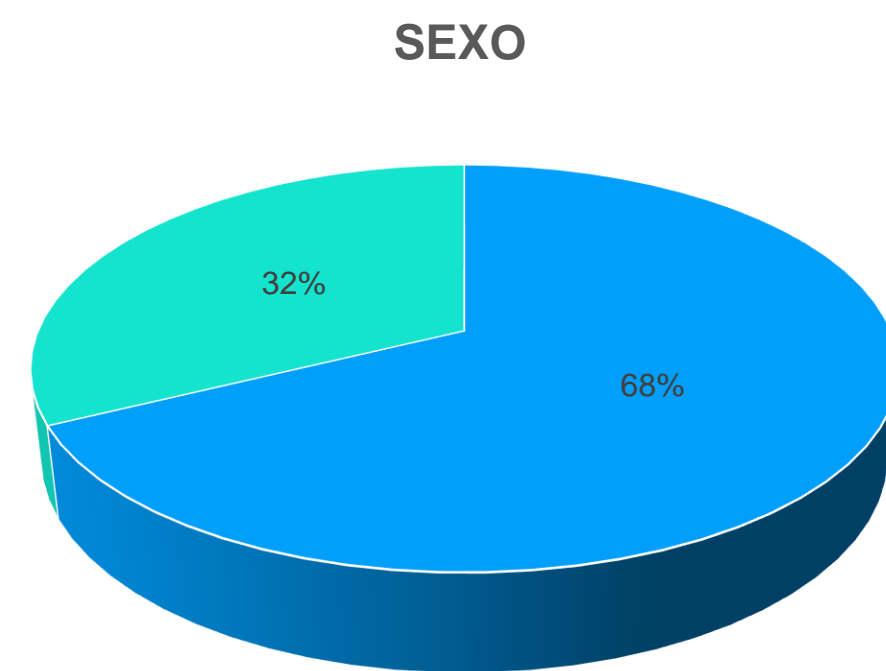


ROI statistics POI statistics

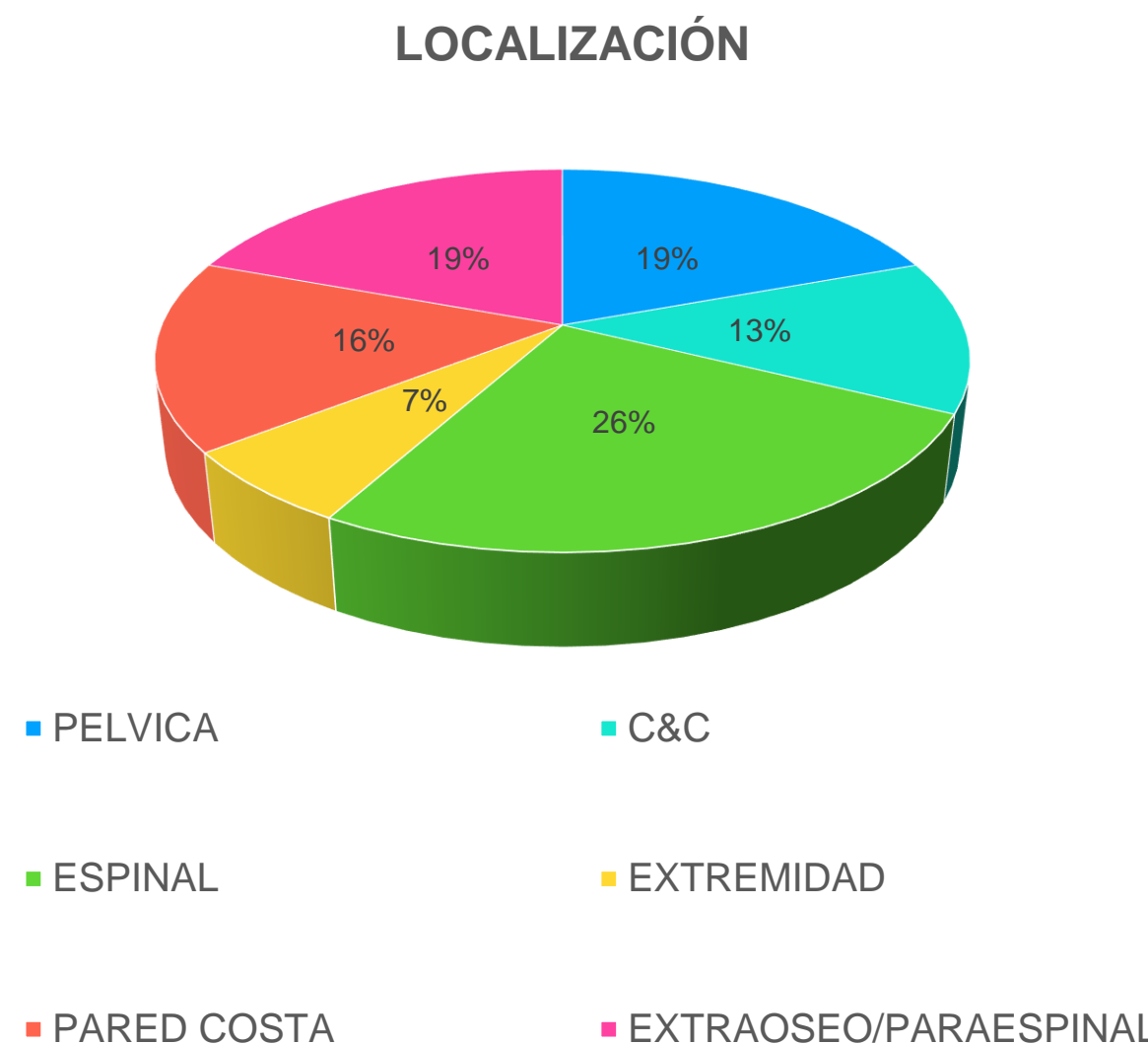
| ROI | Dose [cGy (RBE), cGy] | | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|------|------|---------|------|------|------|
| | D99 | D98 | D95 | Average | D50 | D2 | D1 |
| Cayado Aórtico | 25 | 34 | 63 | 938 | 720 | 3278 | 3560 |
| Cayado Aórtico | 896 | 1061 | 1322 | 2512 | 2552 | 3820 | 3965 |
| CricopharyngealMuscle | 757 | 818 | 985 | 2518 | 2417 | 4485 | 4550 |
| CricopharyngealMuscle | 3917 | 3973 | 4009 | 4535 | 4421 | 5508 | 5580 |
| CTV_45=GTV_0+2cm... | 4518 | 4545 | 4601 | 5751 | 6082 | 6411 | 6430 |
| CTV_45=GTV_0+2cm... | 4615 | 4639 | 4679 | 5820 | 6101 | 6469 | 6495 |
| CTV_63=GTV_1+1cm... | 5057 | 5184 | 5510 | 6214 | 6293 | 6436 | 6455 |
| CTV_63=GTV_1+1cm... | 4910 | 5064 | 5452 | 6224 | 6317 | 6499 | 6516 |
| Esophagus | 0 | 0 | 0 | 2318 | 2243 | 6050 | 6178 |
| Esophagus | 34 | 36 | 45 | 2730 | 3472 | 6078 | 6159 |
| Lung_L | 0 | 0 | 0 | 318 | 5 | 4214 | 4904 |
| Lung_L | 15 | 20 | 28 | 857 | 159 | 5044 | 5574 |
| Lung_R | 0 | 0 | 0 | 360 | 5 | 4752 | 5459 |
| Lung_R | 18 | 21 | 28 | 841 | 148 | 5460 | 5926 |
| SpinalCord_Surface | 0 | 0 | 0 | 2019 | 459 | 4849 | 4885 |
| SpinalCord_Surface | 28 | 29 | 30 | 2252 | 908 | 4960 | 5024 |

EXPERIENCIA EN TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS - PEDIÁTRICOS

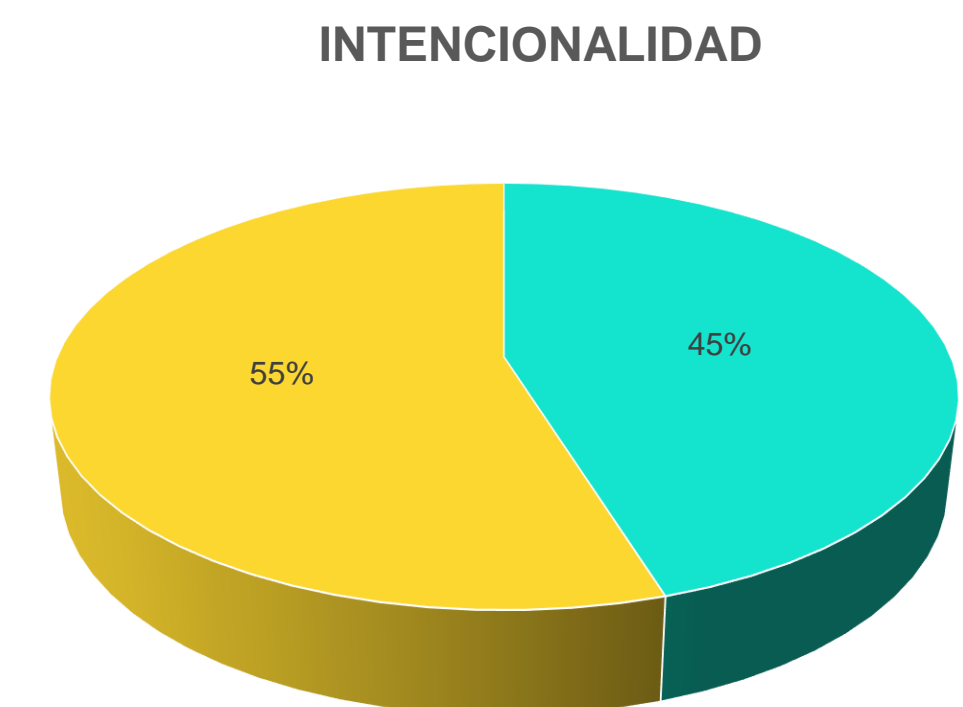
En nuestro centro se han tratado hasta la fecha 42 pacientes con Sarcoma de Ewing entre Diciembre/2019 y Junio/2024 incluyendo pediátricos y adultos (31 pediátricos y 11 adultos).



■ MUJER ■ VARÓN



■ PELVICA ■ C&C
■ ESPINAL ■ EXTREMIDAD
■ PARED COSTA ■ EXTRAOSO/PARAESPINAL

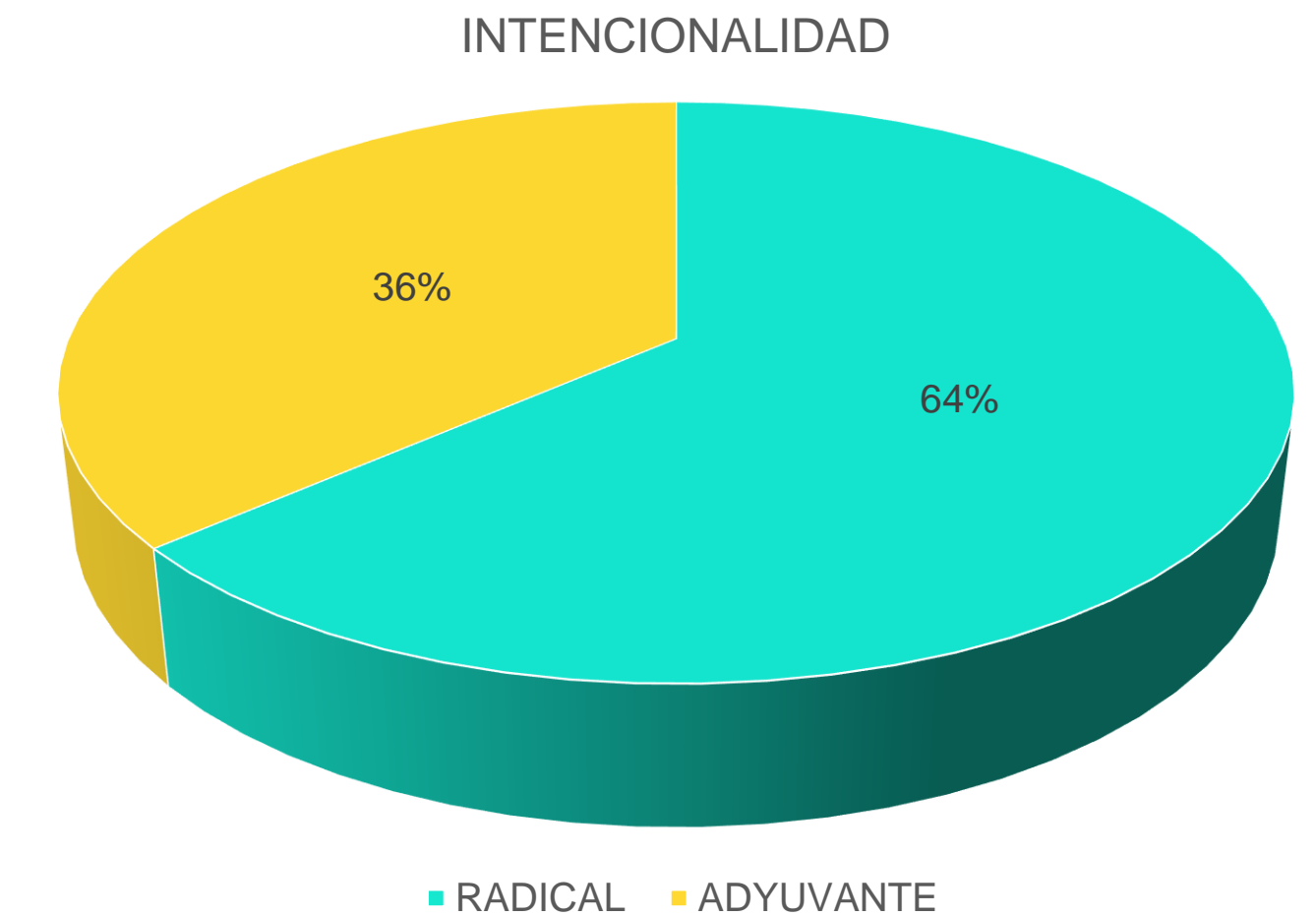
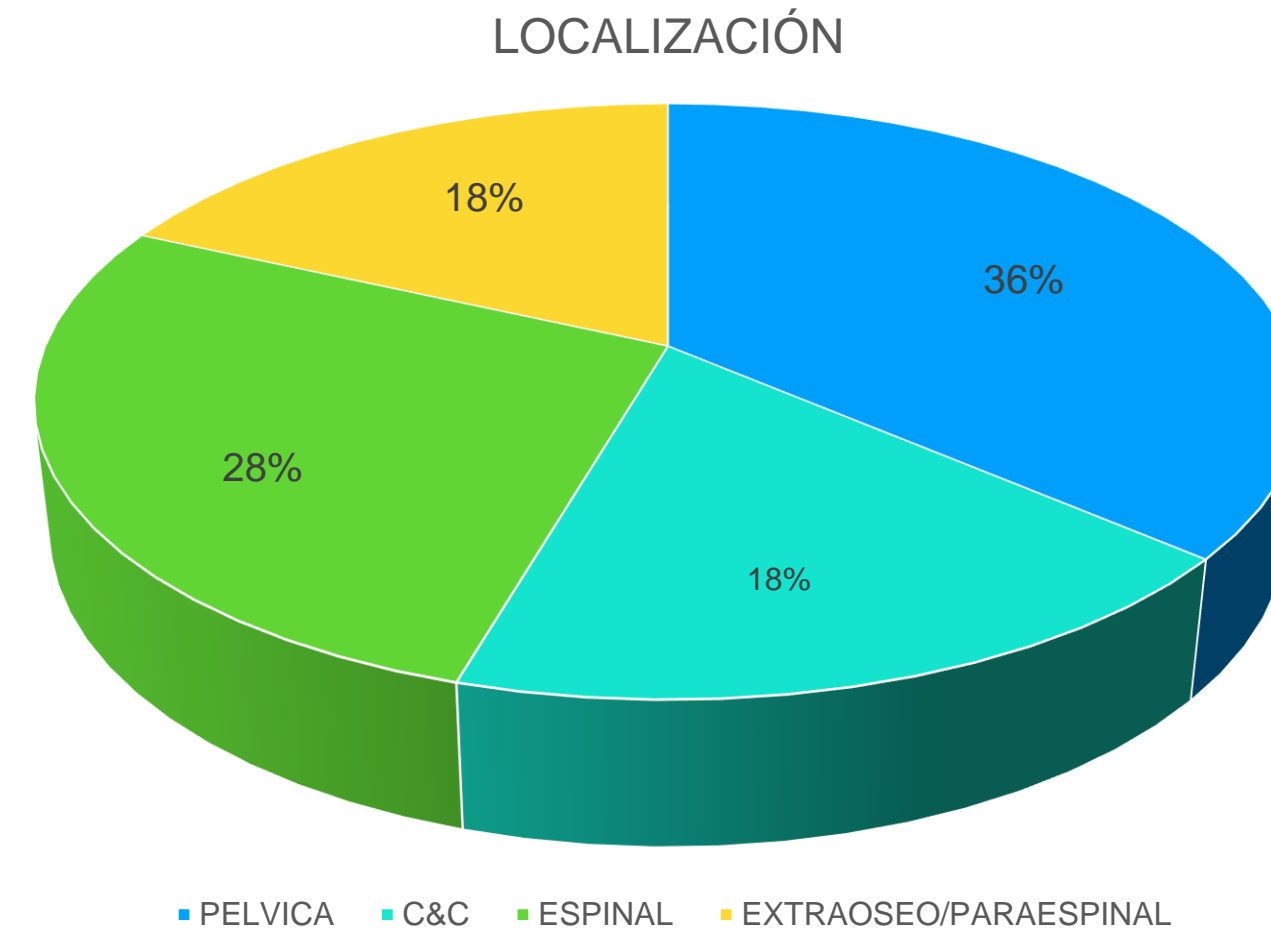
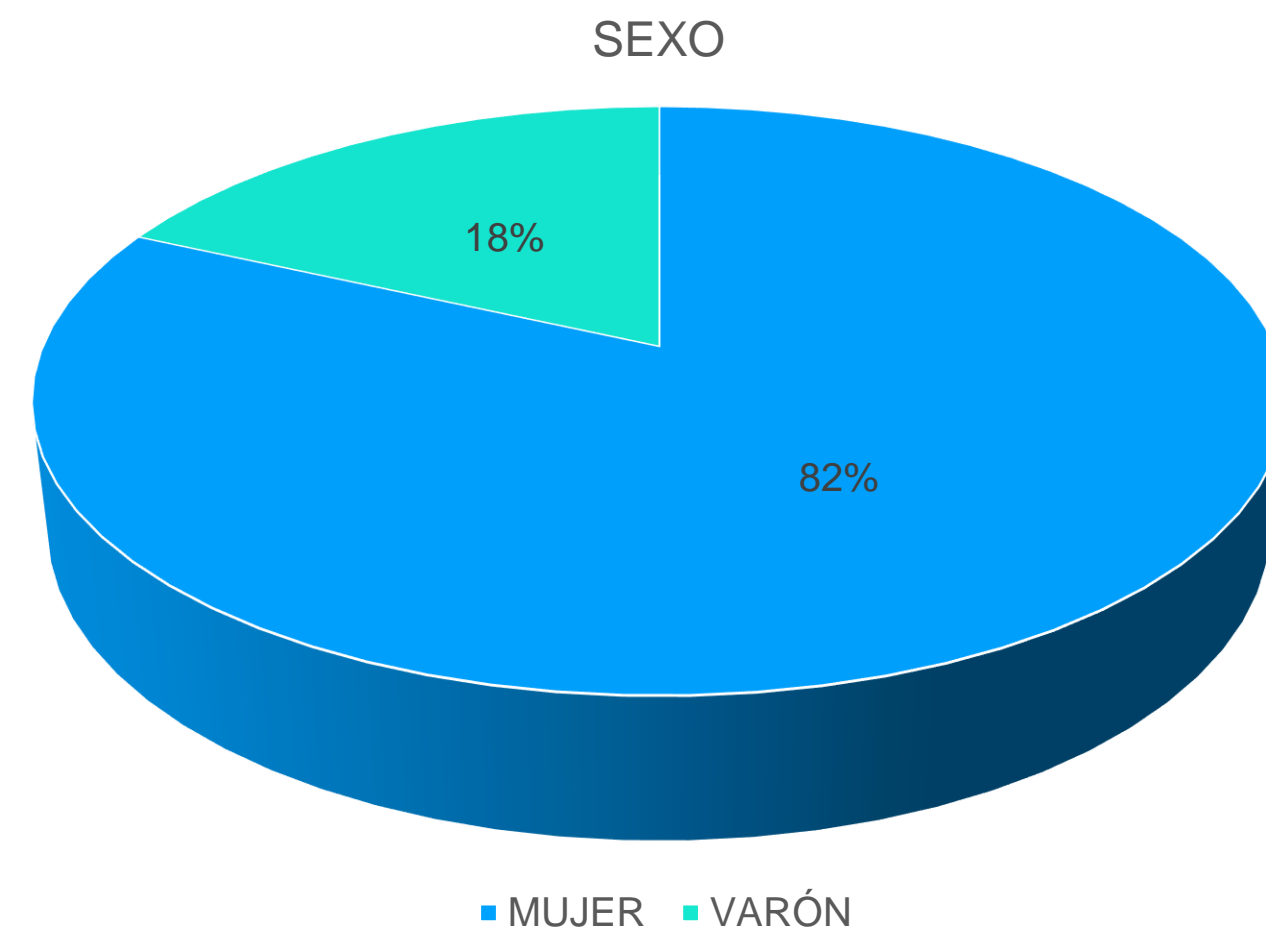


■ RADICAL ■ ADYUVANTE

La dosis prescrita para el tratamiento radical estuvo entre 63-50,4GyRBE (dosis media 58GyRBE).
La dosis prescrita para tratamiento adyuvante estuvo entre 63-45GyRBE (dosis media 53,7GyRBE).

El seguimiento mostró un 54,8% de respuesta completa, un 9,7% de progresión a distancia, un 6,5% de progresión local y a distancia y un 12,9% pendientes de evaluación.

EXPERIENCIA EN TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS - ADULTOS



La dosis prescrita para tratamiento radical fue entre 63-50,4GyRBE (dosis media 59,7GyRBE).

La dosis prescrita para el tratamiento adyuvante estuvo entre 59,4 y 46 GyRBE (dosis media administrada 52,5GyRBE).

El seguimiento mostró 36,3% de respuesta completa, 27,3% de progresión a distancia, 18,2% de progresión local y a distancia, y 18,2% pendientes de evaluación.

CONCLUSIONES

- La radioterapia es una herramienta fundamental en el tratamiento del Sarcoma de Ewing.
- A pesar de que tradicionalmente se reconoce a la cirugía como el tratamiento local más efectivo, podría haber un sesgo de selección dado que los pacientes intervenidos tienen tumores mas pequeños localizados fundamentalmente en extremidades.
- Las nuevas técnicas de Radioterapia avanzada como la protonterapia posibilitan garantizar buena cobertura y minimizar los efectos adversos en tejidos sanos circundantes optimizando así la eficacia del tratamiento reduciendo la morbilidad asociada. Este hecho podría permitir una potencial escalada de dosis en tumores paravertebrales, tradicionalmente catalogados como de peor pronóstico y tratados hasta ahora hasta 50,4 Gy debido a la proximidad de la médula espinal.
- En el seguimiento de nuestros pacientes tratados con protonterapia, los resultados han sido satisfactorios con aceptable morbilidad.

GRACIAS
ARIGATO
SHUKURIA
JUSPAXAR
DANKSCHEEN
TASHAKKUR ATU
YAQHANYELAY
SUKSAMA
EKHMET
TINGKI
BİYAN
SHUKRIA
THANK
YOU
BOLZİN
MERCİ
GOZAIMASHITA
EFCHARISTO
KOMAPSUMEDA
MAAKE
GRAZIE
MEHRBANI
PALDIES