INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN SARCOMAS Y GIST EN ESPAÑA

vQ1/2018

DIFUSION

AVISO IMPORTANTE:

1. Si bien se ha intentado que el listado siguiente sea lo más completo posible, teniendo en cuenta que se trata de un proceso dinámico, es posible que algún estudio o algún centro no haya sido incluido. Si detecta algún error o ausencia, ruego nos lo comunique.

2. Si es usted un paciente, no olvide que su oncólogo es su persona de referencia. Comente con él las posibles opciones.

3. Por respeto a la normativa vigente, sólo se indicarán los centros y contacto de los estudios cuyo promotor sea el GEIS u otro grupo cooperativo que lo permita. En el caso de los estudios promovidos por la industria, sólo se indicará la ciudad en que está disponible. Póngase en contacto con nuestra secretaría (secretaria@grupogeis.org) para más detalles, indicando el título del estudio.

4. sólo se indican los criterios de inclusión/exclusión más significativos entendiéndose, salvo que se especifique lo contrario, que la edad mínima son 18 años y que las funciones hematológicas, renal, hepática, etc han de cumplir los criterios habituales en estudios clínicos, al igual que las comorbilidades.

Nota: se indican en verde los estudios pendientes de abrir en un futuro próximo.

Contactos de interés

- Secretaría: secretaria@grupogeis.org
- Data Center:
- Melissa melissa.crc@grupogeis.org
- Ana ana.crc@grupogeis.org
- Sofpromed: pledesma@sofpromed.com
- Para información más detallada sobre los estudios promovidos por el GEIS: http://www.grupogeis.org

Listado de investigadores

- Alvarez Rosa. H Gregorio Marañón. rosa.alvarez.al@gmail.com
- Casado Antonio. H Clinico Universitario San Carlos. antonio.casado@salud.madrid.org / gloria.marquina@salud.Madrid.org
- Cubedo Ricardo. H Puerta de Hierro. rcubedo@gmail.com
- Cruz Fina. Hospital Universitario Canarias. jcruzjurado@gmail.com
- Diaz Roberto. H la Fe.
- Gracia del Muro Xavier. ICO Bellvitge.
- Estival Anna. ICO Badalona. aestival@iconcologia.net
- Hindi Nadia. H Virgen del Rocío. nhindi@mustbesevilla.org
- Lavernia Javier. IVO.
- Lopez Pousa Antonio. H Sant Pau. alopezp@santpau.cat
- Lopez Jose Antonio. H 12 de Octubre.
- Lopez Rafael. H Clínico Santiago de Compostela
- Luna Pablo. H Son Espases.
- Martin Broto Javier. H Virgen del Rocío jmartin@mustbesevilla.org
- Martin Virginia. H la Paz virgimarin9@hotmail.com
- Martinez Trufero Javier. H Miguet Servet.
- Poveda Andrés. IVO.
- Redondo Andrés. H la Paz.
- Sala Mª Angeles. H Basurto
- Serrano César. H Vall d´Hebrón cserrano@vhio.net
- Sevilla Isabel. H Virgen de la Victoria. isevilla02@yahoo.es
- Valverde Claudia Mª. H Vall d´Hebrón. cmvalver@vhebron.net
- Vaz Mª Angeles. H Ramón y Cajal.
- Vidal Yolanda. Santiago Compostela

SARCOMAS	PARTES BLANDAS		ID	PROMOTOR	PAG
LOCALIZADA	GEIS 25 III	QT neoadyuvante según histotipo vs EPI-IFO en EE y pared de alto riesgo: LPS mixoide:Trabectedina pdte reapertura	NCT01710176	GEIS/ISG	10
	GEIS 37-TRAST II	Cohorte B: LPS mixoide bajo grado Trabectedina-RT neoady	NCT02275286	GEIS	12
1ª LÍNEA	EORTC 62113	Sarcoma uterino alto grado: Cabozantinib mantenimiento	NCT01979393	EORTC	14
	EORTC 1447 III	Trabectedina de mantenimiento tras doxorrubicina	NCT02929394	EORTC	15
2ª LÍNEA o suc	GEIS 37-TRAST II	M1 PUL no IQ-> RT+Trabectedina	NCT02275286	GEIS	12
	GEIS 32 II	T fibroso solitario pazopanib	NCT02066285	GEIS	16
	GEIS 36	LPS mixoide con mut PI3KC o PTENloss	pdte asignar	GEIS	44
	GEIS 39 II ABRADES	T desmoide: Abraxane (nabpaclitaxel)	NCT03275818	GEIS	18
	GEIS 51 II PALBOSARC	Sobreexpresión CDk4: Palbociclib	NCT03242382	GEIS	20
	GEIS 52 I/II INMUNOSARC	Nivolumab+ Sunitinib	NCT03277924	GEIS	22
	ANITA II	Nindetanib vs ifosfamide	NCT02808247	EORTC	*24*
	STARTRK-2 basket	NTRK, ROS1, Alk rearrangement Entrectinib	NCT02568267	Ignyta	25
	NAVIGATE basket	Fusión NTRK1, NTRK2 or NTRK3 Larotrectinib	NCT02576431	Loxo	27
	TAPPAS	Angiosarcoma TRC 105 + pazopanib vs pazopanib	NCT02979899	Tracon	28
	Afatinib I/II	Rabdo y t. Neuroectodérmicos	NCT02372006	Boehringer	29
	selenixor III	LPS WD-DD INHIBIDOR XPO1/CRM	NCT02606461	Karyopharm	
	Rego en solid tumors I	Regorqafenib, vincristina, CPT11	NCT02085148	Bayer	30
	Pazopanib COG II	Pazopanib	NCT01956669	Novartis	32
	GETHI021 II	Nivolumab+Ipilimumab	Eudract:2016-003946-99	GETHI	33

SARCOMA	EWING		ID	PROMOTOR	PAG
LOCALIZADA	GEIS 34 EUROEWING III	A.VIDE->local-> good risk->VAC+/- zometa poor risk/M1->VAI+/-zometa B.VAC/IE-> ->IE/VC+/-zometa	ISRCTN 92192408	University of Birmingham	35
1ª LÍNEA	GEIS 34 EUROEWING III	M1 pulmonares y otras	-	University of Birmingham	35
2ª LÍNEA o suc	GEIS 35 rEECur II/III	TXT-gem IFO-HD Topo-ciclofosfamida TMZ-CPT-11	ISRCTN 36453794	University of Birmingham	37
	GEIS 39 II ABRADES	Abraxane	NCT03275818	GEIS	18
	GEIS 52 I/II INMUNOSARC	Nivolumab+ Sunitinib	NCT03277924	GEIS	22
	PM1183-14 II	Lurbinectedin	NCT02454972	PharmaMar	39
	Rego en solid tumors I	Regorafenib, vincristina, CPT11	NCT02085148	Bayer	30
	Pazopanib COG II	Pazopanib	NCT01956669	Novartis	32
	GETHI021	Nivolumab+Ipilimumab	Eudract:2016-003946-99	GETHI	33

SARCOMA	OSTEOSARCOMA		ID	PROMOTOR	PAG
LOCALIZADA	GEIS 33 IV	Uso controlado Mifamurtide	SN	GEIS/ISG	41
1ª LÍNEA	xxxxxxxxxxxxxxxx				
2ª LÍNEA **o sucesiva**	GEIS 52 I/II	Nivolumab+Sunitinib	NCT03277924	GEIS	22
	Lenvatinib I/II	Lenvatinib y lenva+ Ifosfamida-VP16	NCT02432274	Eisai	43

SARCOMA	CONDROSARCOMA		ID	PROMOTOR	PAG
LOCALIZADA	xxxxxxxx				
1ª LÍNEA	GEIS 36 II	condro desdiferecniado, mesenquimal o convencional: rapamicina-ciclofosf	NCT02821507	GEIS	44
2ª LÍNEA o sucesiva	GEIS 36 II	condro mesenquimal desdiferenciado o convencional: rapamicina-ciclofosf	NCT02821507	GEIS	44
	GEIS 52 I/II	condro desdiferenciado	NCT03277924	GEIS	22
	IDH305	Mutación IDH1R132	NCT02381886	Novartis	46

SARCOMAS GIST			ID	PROMOTOR	PAG
LOCALIZADA	GEIS 42 III	Alto riesgo Imatinib 3 vs 5	NCT02413736	GEIS/SSG	47
1ª LÍNEA	GEIS 40 II	Regorafenib en WT	NCT02638766	GEIS	49
	CRENOGIST III	PDGFR D842V crenolanib vs placebo	NCT02847429	Arog	51
	ALT-GIST II	Imatinib vs Imatinib alternado regorafenib	NCT02365441	EORTC	53
	BLU285 I expansión	GIST PDGFR D842V	NCT02508532	Blueprint	54
2ª LÍNEA o sucesiva	CRENOGIST III	PDGFR D842V crenolanib vs placebo	NCT02847429	Arog	51
	BLU285 I expansión	GIST PDGFR D842V	NCT02508532	Blueprint	54
	BLU285 fase III	BLU285 vs regorafenib en 3ª	pdte asignar	Blueprint	55
	Deciphera III	DCC-2618 vs placebo tras suni y rego 4ª o 5ª	pdte asignar	Deciphera	56
	TNO155 I	TNO155 No mut KRAS, NRAS, HRAS, BRAF or PTPN11	NCT03114319	Novartis	57

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS : ENFERMEDAD LOCALIZADA DE EXTREMIDADES Y PARED DE TRONCO: GEIS 25 (fase III)

- Tratamiento: 3 ciclos de quimioterapia preoperatoria ->standart (Epirrubicina-Ifosfamida) vs histotipo-dirigida:
  - Liposarcoma mixoide con>5% células redondas-> Trabectedina
  - Sarcoma pleomórfico indiferenciado-> docetaxel-gemcitabina. Cerrado
  - Sarcoma sinovial-> Ifosfamida a altas dosis. Cerrado
  - Leiomiosarcoma-> gemcitabina-DTIC. Cerrado
  - Tumor maligno de la vaina del nervio periférico-> Ifosfamida-Etopósido. Cerrado
  - Son incluibles los 5 subtipos, pero SOLO se randomizarán los pacientes con LPS mixoide (los demás recibirán EPI-IFO)
- Objetivo principal: Supervivencia libre de enfermedad.
- Principales criterios de inclusión/exclusión:
  - Grado 3 or grado 2 con > 50% necrosis en RMN.
  - >5 cm
  - Profundos en extremidades o pared de tronco.
  - No quimio ni radioterapia previas
  - <65 años
  - Son Incluibles pacientes “mal operados inicialmente”

Geis 25: Centros participantes

- Hospital Universitario Virgen del Rocío – Dr. Javier Martín
- Hospital Universitari Son Espases – Dr. Pablo Luna
- Hospital Universitari Vall d'Hebron – Dra. Claudia Valverde
- Hospital Universitario La Paz – Dr. Andrés Redondo
- Fundación MD Anderson International España – Dra. Raquel Bratos
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – Dr. Antonio López Pousa
- Hospital Universitario de Canarias – Dra. Josefina Cruz
- Hospital Universitario Puerta de Hierro – Dr. Ricardo Cubedo
- Instituto Valenciano de Oncología – Dr. Javier Lavernia
- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla – Dra. Ana de Juan
- Hospital Universitari i Politècnic La Fe – Dr. Roberto Díaz
- Hospital de Basurto – Dra. Mª Ángeles Sala
- Hospital Universitario Miguel Servet – Dr. Javier Martínez Trufero
- Hospital Clínico Santiago de Compostela – Dr. Rafael López
- Hospital Universitario Virgen de la Victoria – Dra. Isabel Sevilla
- Hospital Universitario Ramón y Cajal – Dra. Mª Ángeles Vaz
- Hospital Universitario Central de Asturias – Dra. Pilar Blay
- Hospital Universitario Gregorio Marañón – Dra. Rosa Álvarez

GEIS 37/TRAST: Estudio fase I-II, multicéntrico, abierto para explorar la combinación de trabectedina y radioterapia en pacientes con sarcoma de partes blandas.

- Tratamiento: Trabectedina+ RT
- Objetivo: Dosis recomendada (fase I completa: 1.5mg/m2) y tasa de respuestas (fase II).
- Criterios inclusión/exclusión:
- **- Cohorte A:** Patientes con sarcoma de partes blandas irresecables o con **metástasis pulmonares o de otra localización (máximo 2 localizaciones/órganos)**, no tributarias de cirugía, pero con lesiones abarcables en campo RT con alguna de las histologías permitidas: sarcoma pleomórfico indiferenciado, leiomiosarcoma, angiosarcoma/hemangioendotelioma epitelioide, sarcoma sinovial, fribrosarcoma, TMVNP, mixofibrosarcoma, sarcoma epitelioide, sarcoma no clasificable.

  - No todas las lesiones han de ser incluidas en el campo de RT. Pero las que se radien han de ser consideradas lesiones target
  - En caso de RT de M1 pulmonares: FEV1>1L; DLco>40%
  - No se permite trabectedina previa ni RT (en éste último caso, que impida el tratamiento a las dosis requeridas en el presente protocolo)

- **Cohorte B:** Patientes con liposarcoma mixoide localmente avanzado resecable
- 18-70 años y ECOG 0-1, enfermedad medible.
- Progresión a tratamiento con 1-2 líneas previas
- Función respiratoria adecuada.

GEIS 37/TRAST: centros participantes

- Hospital Son Espases, Mallorca Pablo Luna
- Hospital Puerta de Hierro, Madrid Ricardo Cubedo
- H. U. de Canarias, San Cristóbal de la Laguna Josefina Cruz
- Hospital Miguel Servet, Zaragoza Javier Martínez Trufero
- Hospital Virgen del Rocío, Sevilla Javier Martín
- Hospital Vall d´Hebron, Barcelona, Claudia Valverde
- Hospital Universitario La Paz, Madrid Andrés Redondo
- Hospital U. Gregorio Marañón, Madrid Rosa Álvarez
- Hospital Sant Pau, Barcelona Antonio López Pousa

EORTC 62113: fase II randomizado doble-ciego para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento de mantenimiento con cabozantinib en pacientes con sarcoma uterino de alto grado tras estabilización/respuesta tras tratamiento de primera línea con adriamicina/ adria-ifosfamida.

Tratamiento:

Tratamiento de quimioterapia estándart de primera línea basada en antraciclinas. Sólo los pacientes que hayan obtenido beneficio del mismo (SD, PR, CR) serán randomizados a recibir cabozantinib o placebo de mantenimiento.

Criterios de incl/exclusión:

- Confirmación patológica central de HGUS (high grade uterine sarcoma). **Tras enmienda: tb leiomiosarcoma,sarcoma del estroma endometrial**.
- TA bien controlada, no lesiones cavitadas ni hemoptisis.

Centros participantes:

Hospital clínico de Madrid (Antonio Casado)

Hospital Universitario Vall d´Hebrón (C Valverde)

EORTC 1447: Maintenance Therapy With Trabectedin Versus Observation After First Line Treatment With Doxorubicin of Patients With Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma.

Objetivo: PFS

Tratamiento: Trabectedina 1.2mg/m2 cada 4 semanas hasta progresión o toxicidad inasumible vs control (abierto)

Criterios de incl/exclusión:

- Confirmación patológica de sarcoma de alto grado (se excluyen histologías no sensibles a antraciclinas: PECOMA, sarcoma alveolar partes blandasetc). Bloque tumoral o 10 laminillas obligatorias al inicio del estudio aunque el paciente entra por diagnostico local.
- No progresión tras 6 ciclos de doxorrubicina (se permite neo/adyuvancia previa sin antracicinas si no ha habido progresión en 12 semanas siguientes). Intervalo máximo desde la última dosis de doxo es 6 semanas.
- >18 años y ECOG 0-1
- CPK<2.5xULN.

Centros participantes:

Hospital clínico de Madrid (Antonio Casado)

Institut Catala d'Oncologia - ICO Badalona - Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Dra Anna Estival

Institut Catala d'Oncologia - ICO L'Hospitalet , Barcelona. Dr García del Muro

GEIS 32:Ensayo clínico abierto fase II con Pazopanib administrado en solitario en pacientes con tumor fibroso solitario (TFS), no operables o metastásico, o pacientes con condrosarcoma mixoide extraesquelético

- Tratamiento : pazopanib.
- Objetivo: RR
- Criterios de inclusión/exclusión:

- Confirmación histológica de TFS y condrosarcoma mixoide extraesquelético y tejido para confirmación central. **Solo abierta cohorte TFS clásico**
- No se permite alto riesgo de sangrado (ej. lesiones endobronquiales)
- HTA si la hay, ha de estar bien controlada.

GEIS 32: centros participantes

- Hospital Universitario de Canarias Canarias-Dra. Josefina Cruz Jurado (I. Coordinadora)
- Hospital Universitari Son Espases Baleares-Dr. Pablo Luna
- Hospital Universitario Ramón y Cajal Madrid- Dra. Mª Ángeles Vaz
- Hospital Universitario La Paz Madrid- Dr. Andrés Redondo
- Hospital Universitario Virgen del Rocío Andalucía- J Martin (I. Coordinador)
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Cataluña- Dr. Antonio López-Pousa
- Hospital Universitario Miguel Servet Aragón- Dr. Javier Martínez Trufero

GEIS 39- ABRADES. Phase II trial of nab-paclitaxel for the treatment of desmoid tumors and multiply relapsed/refractory desmoplastic small round cell tumors and Ewing sarcoma

- Tratamiento: Abraxane
- Adultos: 125 mg/m^2 días 1, 8 y 15 en ciclos de 28 días
- Pediatría: 240 mg/m^2 días 1, 8 y 15 en ciclos de 28 días
- Objetivo: tasa de respuestas
- Criterios inclusión/exclusión:

- ECOG 0-1
- Cualquier edad (incluidos pediátricos)
- Enfermedad medible y bloque tumoral disponible
- T desmoide: permitido Metrotexate o alcaloide de vinca o ningún tratamiento.
- T desmoplásico de cel redondas: al menos 1 línea previa
- S Ewing: al menos 2 líneas

GEIS 39- ABRADES. Phase II trial of nab-paclitaxel for the treatment of desmoid tumors and multiply relapsed/refractory desmoplastic small round cell tumors and Ewing sarcoma.

Centros: Todos activos

Site ID	Site Name	City	Principal Investigator	Service
0101	H. U. Virgen del Rocío	Sevilla	Dr. Javier Martín Dra. Catalina Márquez	Adults Pediatrics
0102	H. Sant Joan de Déu	Barcelona	Dr. Jaume Mora	Pediatrics
0103	H. U. Miguel Servet	Zaragoza	Dr. Javier. Martínez Trufero Dra. Ascensión Muñoz	Adults Pediatrics
0104	H. U. I. Niño Jesús	Madrid	Dr. Francisco Bautista	Pediatrics
0105	H. Santa Creu i Sant Pau	Barcelona	Dr. Antonio López-Pousa Dra. Montserrat Torrent	Adults Pediatrics
0106	H.U.La Fe	Valencia	Dr. Roberto Díaz	Adults
0107	H.U. 12 de Octubre	Madrid	Dr. José Antonio López Dra. Vanesa Perez Alonso	Adults Pediatrics
0108	Institut Catala d'Oncologia	Hospitalet	Dr. Xavier García del Muro	Adults
0109	H.U. Vall d´Hebron	Barcelona	Dra. Claudia Valverde	Adults
0110	H.U. La Paz	Madrid	Dr. Andrés Redondo Dra. Ana Sastre	Adults Pediatrics
0111	H.U. Son Espases	Palma	Dr. Pablo Luna	Adults
0112	H.U. de Canarias	La Laguna	Dra. Josefina Cruz	Adults
0113	H.U. Gregorio Marañón	Madrid	Dra. Cristina Mata	Pediatrics
0114	H.U.C. San Carlos	Madrid	Dra Gloria Marquina	Adults

GEIS 51 Phase II Multicenter Trial of Palbociclib in Second Line of Advanced Sarcomas With CDK4 Overexpression. (PalboSarc)

- Tratamiento: palbociclib 125 mg/d 3w on/1off
- Objetivo: PFS rate a 6 meses
- Criterios inclusión/exclusión:

- Edad 18-80
- Sarcomas de partes blandes y osteosarcoma localmente avanzado irresecable o metastásico
- Sobreexpresión CDK4 (mRNA expression) y expresión baja-normal p16 (mRNA expression) centralizada
- ECOG 0-1 y edad 18-80 años.
- Biopsia si la muestra de archivo >3 meses.
- Enfermedad medible.
- Excluidos: rabdomiosarcoma, Ewing, liposarcoma
- Sólo 1-2 líneas de quimioterapia previas.

GEIS 51. CENTROS PARTICIPANTES

Nº	Hospital	IP
1	Hospital Universitario Virgen del Rocío	Javier Martín Broto
2	Hospital Universitario Miguel Servet	Javier Martínez Trufero
3	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago	Yolanda Vidal
4	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Antonio Lopez
5	Hospital Universitario 12 de Octubre	José Antonio López-Martín
6	Hospital Universitari i Politècnic La Fe	Roberto Díaz
7	Hospital Universitario Central de Asturias	Carlos Alvarez
8	Hospital Universitario Virgen de la Victoria	Isabel Sevilla
9	Hospital Universitari Germans Trias i Pujol	Anna Estival
10	Complejo Asistencial Universitario de León	Luis Miguel De Sande
11	Hospital General Universitario Gregorio Marañon	Rosa Álvarez
13	Hospital Universitario La Paz	Andres Redondo
14	Hospital Universitario de Canarias	Josefina Cruz
15	Instituto Valenciano de Oncología (IVO)	Javier Lavernia
16	Hospital Universitario Son Espases	Pablo Luna
17	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	Jerónimo Martínez
18	Institut Català d´Oncología d´Hospitalet	Xavier Garcia del Muro
19	Hospital Universitario Clínico San Carlos	Antonio Casado

GEIS 52 INMUNOSARC. Phase I-II trial of sunitinib plus nivolumab after standard treatment in advanced soft tissue and bone sarcomas

- Tratamiento: Nivolumab+ Sunitinib
- Objetivo: PFS a 6 meses
- Criterios inclusión/exclusión:

- 16-80 años
- Enfermedad medible y biopsiable (muestra basal y tras tto).
- Sarcoma pleomórfico indiferenciado, s sinovial, sarcoma de células claras, sarcoma epitelioide, sarcoma alveolar de partes blandas, angiosarcoma, hemangiosarcoma epitelioide,tumor fibroso solitario, osteosarcoma o sarcoma óseo de alto grado, sarcoma de Ewing, condrosarcoma mixoide extraesquelético y condrosarcoma desdiferenciado.

GEIS 52 INMUNOSARC. Todos los centros han sido activados

Site ID	Site Name	City	Principal Investigator
0101	H. U. Virgen del Rocío	Sevilla	Dr. J. Martín
0102	H. U. 12 de Octubre	Madrid	Dr. J.A. López Martín
0103	H. U. La Paz	Madrid	Dr. A. Redondo
0104	H. U. Vall d'Hebrón	Barcelona	Dra. C. Valverde
0105	H. de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona	Dr. A. López-Pousa
0106	H. U. i Politècnic La Fe	Valencia	Dr. R. Díaz
0107	H. U. Miguel Servet	Zaragoza	Dr. J. Martínez Trufero

EORTC trial 1506-ANITA-STBSG. A Phase II Multicenter Study Comparing the Efficacy of the Oral Angiogenesis Inhibitor Nintedanib With the Intravenous Cytotoxic Compound Ifosfamide for Treatment of Patients With Advanced Metastatic Soft Tissue Sarcoma After Failure of Systemic Non-oxazaphosporine-based First Line Chemotherapy for Inoperable Disease

- Tratamiento: Nindetanib 200mg/12h vo vs ifosfamida 3g/m2 d1-3/21d
- Objetivo:m PFS
- Criterios de inclusión/exclusión:
- 18a. PS 0-2
- Sarcoma partes blandas avanzado irresecable o metastásico de alto grado. Excluyendo: Liposarcoma bien diferenciado, rabdomiosarcoma, condrosarcoma (condrosarcoma mixoide extraesquelético sí es apto), osteosarcoma, Ewing y GIST.
- Muestra histologica para revisión.
- Progresión por RECIST a 1 linea de tratamiento (no tienen obligación de haber recibido doxo). No > 1 línea previa.
- QT neo o adyuvante permitida (cuenta como línea 0 si la progresión es posterior a las 12 semanas y como primera linea si es antes de las 12 semanas).
- No haber recibido tratamiento previo con ifosfamida, evofosfamida o ciclofosfamida ni antiangiogénicos.
- Función cardiaca normal.
- HTA controlada (<150/100).
- Ausencia de anticoagulación terapeutica (sí se permite HBPM a dosis bajas).
- No lesiones cavitadas

Centros:

Institut Catala d'Oncologia - ICO Badalona - Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Dra Anna Estival

Hospital Clínico Universitario San Carlos. Dr. Antonio Casado y Dra. Gloria Marquina

- Tratamiento: Entrectinib monoterapia
- Objetivo: RR
- Criterios inclusión/exclusión:

- Muestra histológica para confirmación central de reordenamiento NTRK1/2/3, ROS1 o ALK . Se permite screening nanostring fusion local.
- - ECOG 0-3
- Se permite enfermedad no medible ni biopsiable

- Centros:

Hospital Vall D' Hebron	Dr. Cinta Hierro
Hospital Universitario de La Princesa	Dr. Jose Miguel Sanchez Torres
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)	Dr. Manuel Hidalgo Medina
Hospital Universitario Ramon y Cajal	Dr. Pilar Garrido Lopez
Hospital Universitario Clinico San Carlos	Dr. Jose Luis Gonzalez Larriba
Hospital Universitario 12 de Octubre	Dr. Luis Paz-Ares Rodriguez
Hospital Universitario La Paz	Dr. Javier de Castro Carpeno
Centro Integral Oncologico Clara Campal	Dr. Jesus Garcias-Donas
Hospital Clinico Universitario Virgen de la Victoria	Dr. Jose Manuel Trigo Perez
Hospital Universitario Virgen del Rocio	Dr. Jesus Corral

NOTA IMPORTANTE: El screening molecular puede ser llevado a cabo a través del GEIS. Si estuviera interesado, póngase en contacto con nuestro Data Center

- Tratamiento: Larotrectinib
- Objetivo: RR
- Criterios inclusión/exclusión:

- Fusión génica NTRK1, NTRK2 o NTRK3. Se permite screening nanostring fusion local
- Tratamiento previo estándart adecuado al tumor o que se considere de baja probabilidad de beneficiarse de él o de tolerarlo.
- ECOG 0-3
- Se permite enfermedad no medible ni biopsiable

Centros:

- Hospital Universitario Vall d´Hebron. Cinta Hierro
- Fundacion Jimenez Diaz. Victor Moreno
- Centro Integral Oncologico Clara Campal. Valentina Boni

A RANDOMIZED PHASE 3 TRIAL OF TRC105 AND PAZOPANIB VERSUS PAZOPANIB ALONE IN PATIENTS WITH ADVANCED ANGIOSARCOMA (TAPPAS)

- Tratamiento: TRC105 (AC anti-endoglin) +pazopanib vs pazopanib
- Objetivos: PFS
- Criterios inclusión/exclusión:

- Muestra de archivo para confirmación central
- Enfermedad medible y en progresión en 4 últimos meses
- ECOG 0-1
- No se permite tratamiento con ningún antiVEGFR previo o TRC105
- No más de 2 líneas de quimioterapia previas
- No HTA mal controlada
- No ascitis ni derrame pleural en los 3 meses previos
- No lesiones con afectación de corazón o grandes vasos o con alto riesgo en caso de sangrado

- Centros:
- Institut Català d'Oncologia (ICO), Barcelona. **Not yet recruiting**
- 12 de Octubre University Hospital. Madrid. **Not yet recruiting**

Afatinib in Pediatric Tumours

Fase I/II

- Tratamiento: Afatinib
- Objetivo: DLT y RR
- Criterios inclusión/exclusión:

- Tumores neuroectodérmicos y rabdomiosarcoma
- 2-18 años
- Al menos 1 línea de tratamiento previa o no existencia de tratamiento estándart
- Performance status >50%

- Centros:

- H. Vall d´Hebron. Barcelona.

A multi-center, open-label, non-randomized, phase I dose escalation study of regorafenib (BAY 73-4506) in pediatric subjects with solid malignant tumors that are recurrent or refractory to standard therapy

- Tratamiento : Regorafenib+ Vincristina+ CPT11
- Objetivo: Safety y dosis recomendada
- Criterios inclusión/exclusión

- Rabdomiosarcoma, Sarcoma de Ewing, Neuroblastoma, Tumor de Wilms, Hepatoblastoma
- Edad ≥6 meses y <18 años.
- No se permite: Hipertensión no controlada , trombosis arterial o venosa en 6 últimos meses.
- 3 meses post trasplante autólogo (si han recibido trasplante alogénico no son elegibles)
- Se permite tratamiento previo con la combinación de irinotecan y vincristina

- <u>Centros</u>
- Barcelona, 08035.
- Madrid, 28009
- Madrid, 28046.
- Valencia, 46026. H

Pazopanib Paediatric Phase II Trial Children's Oncology Group (COG) in Solid Tumors

- Tratamiento: pazopanib
- Objetivo: ORR
- Criterios inclusión/exclusión:

- Rabdomiosarcoma, Sarcomas de partes blandas no rabdomiosarcomas, Sarcoma de Ewing/PNET, Neuroblastoma, Hepatoblastoma
- 1-18 años
- Enfermedad medible, FEVI>50%
- 2 meses post trasplante hematopoyético autólogo/alogénico pero sin evidencia de EICH activo
- No se permite: HTA mal controlada o que precise más de 1 fármaco, antecedente de trombosis en últimos 6 meses o sangrados en últimos 6 meses

- Centros
- - Barcelona.
  - Madrid.

GETHI021: Estudio multicéntrico, fase 2 de nivolumab en combinación con ipilimumab para pacientes con tumores pediátricos sólidos avanzados del adulto

- Tratamiento: Nivolumab 3mg/kg/2w + Ipilimumab 1mg/kg/6w
- Objetivo: ORR según RECIST 1.1
- Criterios inclusión/exclusión:

- Pacientes de ambos sexos con edad ≥**18 años**
- Diagnóstico confirmado histológicamente de algún tumor pediátrico irresecable, recurrente o metastásico: Meduloblastoma, Hepatoblastoma, Neuroblastoma, Tumor de Wilms, Retinoblastoma, Pinealoblastoma, Pancreatoblastoma, **Tumor de Askin y familia de tumores de Ewing**, Histiocitosis de células de Langerhans**, Otros tumores pediátricos sólidos a ser valorados por el comité científico**
- **ECOG ≤ 2**
- Al menos una localización con enfermedad medible/evaluable por TAC/RMN
- Los pacientes con tumores malignos primarios fuera del SNC y afectación de éste se considerarán idóneos si han recibido RT o se les han realizado intervenciones quirúrgicas en las metástasis del SNC y no presentan signos de progresión clínica al menos durante las 4 semanas anteriores a la inclusión en el estudio, así como ningún signo de metástasis cerebrales nuevas o que hayan aumentado, y no han recibido corticoesteroides al menos durante los 14 días anteriores a la primera dosis
- Tratamiento sistémico previo con un anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 o anti-CTLA-4, o cualquier otro anticuerpo o fármaco que coestimule específicamente a los linfocitos T o actúe sobre las rutas de los puntos de control inmunitario

CENTROS PARTICIPANTES

Listado de centros participantes

Centro	Investigador
Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón	Dr. Ramón de las Peñas Bataller
Hospital Universitari i Politècnic La Fe	Dr. Roberto Díaz Beveridge
Centro Integral Oncológico Clara Campal	Dr. Jesús García-Donas
Complejo Hospitalario de Navarra	Dra. María José Lecumberri Biurrun
Hospital Clínico Universitario de Valladolid	Dr. Rafael López Castro
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	Dr. Carlos López
CHUS	Dr. Rafael López López
Hospital Virgen de la Salud de Toledo	Dr. Javier Medina
Hospital Universitario Fundación Alcorcón	Dr. Xabier Mielgo
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona	Dra. Estela Pineda
Hospital Universitario la Paz	Dra. Nuria Rodríguez Salas
Hospital Universitario 12 de Octubre	Dr. Juan Manuel Sepúlveda Sánchez
Hospital Universitario Vall d´Hebron	Dra. Claudia Valverde
Hospital Universitario Ramón y Cajal	Dra. María Ángeles Vaz
Hospital Virgen de la Macarena	Dr. Juan Antonio Virizuela

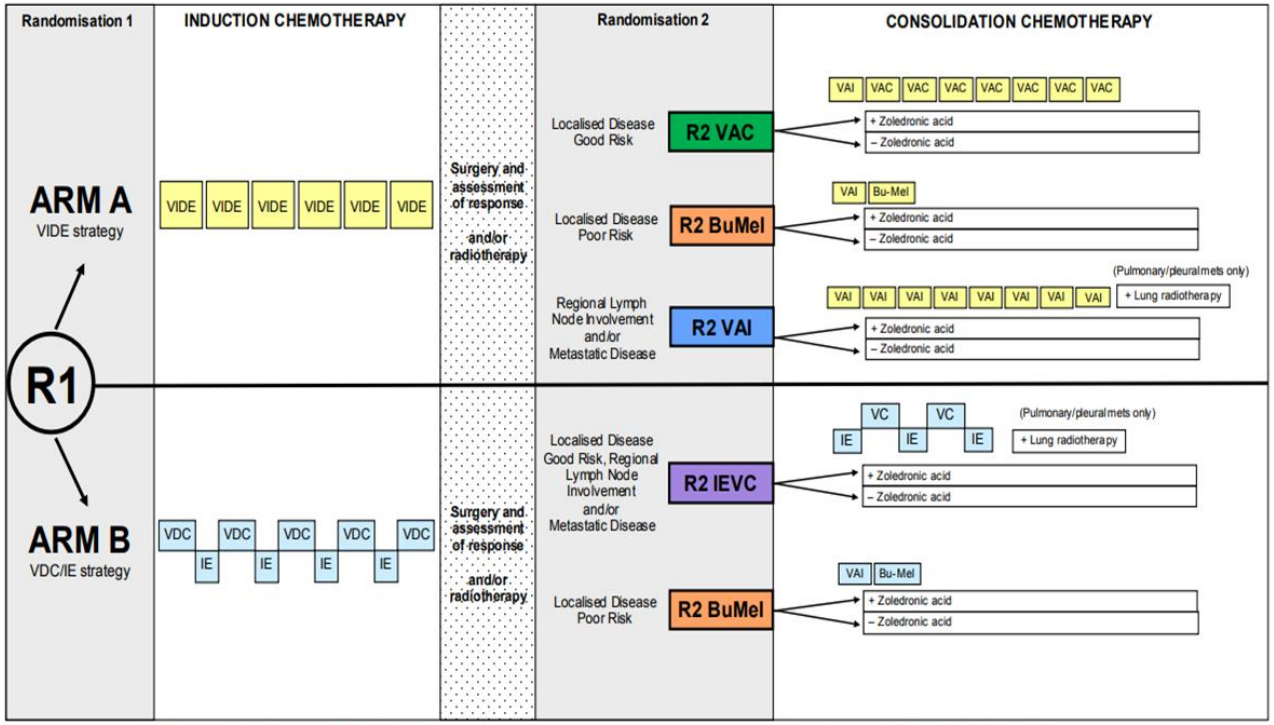
EuroEwing 2012: “International Randomised Controlled Trial for the Treatment of Newly Diagnosed Ewing's Sarcoma Family of Tumours.

- Tratamiento : (ver tabla en siguiente diapositiva)
- Objetivo: Supervivencia libre de enfermedad
- Criterios de inclusión/exclusión:

- Confirmación histológica de S Ewing óseo o de partes blandas (diagnóstico local con revisión central)
- Enfermedad localizada o metastásica
- >2años
- No otros tratamientos previos a parte de cirugía
- Biopsia diagnóstica en los 42 días previos al inicio del tratamiento

Euroewing 2012: 1ª línea (fase III)

TRIAL SCHEMA



VIDE Vincristine, Ifosfamide, Doxorubicin, Etoposide
VDC Vincristine, Doxorubicin, Cyclophosphamide
IE Ifosfamide, Etoposide

VAI Vincristine, Actinomycin D, Ifosfamide
VAC Vincristine, Actinomycin D, Cyclophosphamide
IE Ifosfamide, Etoposide
VC Vincristine, Cyclophosphamide
Bu Busulfan
Mel Melphalan

rECUrr:International Randomised Controlled Trial of Chemotherapy for the Treatment of Recurrent and Primary Refractory Ewing Sarcoma”

- Estudio Fase II/III para pacientes con enfermedad en progresión tras 1ª línea.
- Tratamiento randomizado a :
- 1. IV cyclofosfamida 250 mg/m2 D1-5 & IV topotecan 0.75 mg/m2 D1-5
- 2. IV irinotecan 50 mg/m2 D1-5 & temozolomida 100 mg/m2 D1-5
- 3. IV ifosfamida 3000 mg/m2 D1-5
- 4. IV gemcitabina 900 mg/m2 D1,8 & IV docetaxel 80 mg/m2 D8

Objetivo: tasa de respuestas y supervivencia libre de progresión.

Los pacientes han de poder randomizarse a al menos 2 brazos de tratamiento

EURO EWING 2012 y rECurr: centros

- Hospital Universitari Vall d'Hebron – Barcelona – Dra. Claudia Valverde (A) / Dr. Luis Gros (P)
- Hospital Universitari Son Espases – Palma de Mallorca – Dr. Javier Martín (A) / Dra. Mercedes Guibelalde (P)
- Hospital Universitario La Paz – Madrid – Dr. Andrés Redondo (A) / Dra. Ana Sastre (P) / Dr. Pedro Rubio (P)
- Hospital Gregorio Marañón – Madrid – Dra Cristina Mata (P)
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – Barcelona – Dr. Óscar Gallego (A) / Dr. Antonio López-Pousa (A)
- Hospital Regional Universitario de Málaga – Málaga – Dr. Tomás Acha (P)
- Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda – Madrid – Dr. Ricardo Cubedo (A)
- Hospital Universitario Ramón y Cajal – Madrid – Dra. Mª Ángeles Vaz (A)
- Hospital Universitario Virgen del Rocío – Sevilla – Dra. Pilar Sancho (A) / Dra. Catalina Márquez (P)
- Hospital Universitario Virgen de la Victoria – Málaga – Dra. Isabel Sevilla (A)
- Hospital Universitario de Canarias – Canarias – Dra. Josefina Cruz (A) / Dr. Ricardo López (P)
- Hospital Universitario Miguel Servet – Zaragoza – Dr. Javier Martínez Trufero (A)
- Hospital Universitario Central de Asturias – Oviedo – Dra. Pilar Blay (A)
- Hospital Universitari i Politècnic La Fe – Valencia – Dr. Roberto Díaz (A)
- Hospital Sant Joan de Déu – Barcelona – Dr. Jaume Mora (P)
- Hospital Infantil Universitario Niño Jesús – Madrid – Dr. Francisco Bautista (P)
- ....

Estudio clínico fase II de Lurbinectedin (PM01183) en tumores sólidos avanzados seleccionados

- Tratamiento : PM1183
- Objetivo: tasa de respuestas
- Criterios inclusión/exclusión

- Confirmación histológica de S Ewing
- 2 líneas previas de quimioteràpia como máximo
- ECOG 0-2

Estudio clínico fase II de Lurbinectedin (PM01183) en tumores sólidos avanzados seleccionados. centros

Complexo Hospitalario Universitario de Santiago,, A Coruña	Rafael López López
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid	Mariano Provencio Pulla,
Hospital Universitari Vall D' Hebron, Barcelona	Josep María Tabernero
Complejo Hospitalario Regional Reina Sofía, Córdoba	María Jesús Rubio Pérez,
Hospital Ramón y Cajal, Madrid.	Federico Longo,
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid	Víctor Moreno,
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid	Daniel Castellano
Hospital Universitario Madrid Sanchinarro, Madrid	Valentina Boni,
Complejo Hospitalario de Especialidades Virgen de la Victoria, Málaga	Jose Manuel Trigo,
Hospital Universitari i Polotècnic la Fe, Valencia.	Ana Santaballa,
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza	Antonio Antón

GEIS 33 Estudio prospectivo postcomercialización observacional de la expresión de ABCB1/P-glicoproteína como factor para la estratificación biológica del osteosarcoma no metastático de las extremidades.

Tratamiento: metotrexate, cisplatino, adriamicina, ifosfamida, MTP-PE según uso aprovado.
Objetivo: Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años

Criterios de inclusión/exclusión:
-2 a 30 años
-Osteosarcoma de alto grado de **extremidades** no metastático
-Ausencia de tratamientos quirúrgicos anteriores o quimioterapia para el osteosarcoma.
-Intervalo entre el diagnóstico histológico y la iniciación de la quimioterapia no superior a 4 semanas.
- Disponibilidad de material histológico para revisión central y determinación ABCB1/P-glicoproteína.

GEIS 33: centros participantes

- 1. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – Dr. Óscar Gallego / Dr. Antonio López Pousa
- 2. Hospital Universitario La Paz – Dr. Andrés Redondo / Dra. Ana Sastre
- 3. Hospital Universitario Vall d'Hebron – Dra. Claudia Valverde / Dr. Luis Gros
- 4. Hospital Universitario Son Espases – Dr. Pablo Luna / Dra. Mercedes Guibelalde
- 5. Hospital Universitario Puerta de Hierro – Dr. Ricardo Cubedo
- 6. Hospital Universitario Ramón y Cajal – Dra. Mª Ángeles Vaz
- 7. Hospital Universitario Virgen del Rocío – Dra. Javier Martín/ Dra. Catalina Márquez
- 8. Hospital Regional Universitario de Málaga – Dr. Tomás Acha
- 9. Hospital Universitario de Canarias – Dra. Josefina Cruz / Dr. Ricardo López
- 10. Hospital Universitario Miguel Servet – Dr. Javier Martínez Trufero / Dr. Ascensión Muñoz
- 11. Hospital Universitario Central de Asturias – Dra. Pilar Blay
- 12. Hospital Universitari i Politècnic La Fe – Dr. Roberto Díaz / Dra Amparo Verdaguer
- 13. Hospital Sant Joan de Déu – Dr. Jaume Mora
- 14. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús – Dr. Francisco Bautista
- 15, Hospital Santiago Compostela – Dra Yolanda Vidal / Dr. José Miguel Couselo
- 16. Hospital de Cruces – Dra. Natalia Fuente / Dra. Aizpea Echebarría
- 17. Hospital V. de la Arrixaca – Dr. Jerónimo Martínez / Dra. María Esther Llinares
- 18. Hospital U. Gregorio Marañón – Dra. Rosa Álvarez / Dra. Cristina Mata

Study of Lenvatinib in Children and Adolescents With Refractory or Relapsed Solid Malignancies and Young Adults With Osteosarcoma. Fase I/II

- Tratamiento: lenvatinib (cohorte 2) o lenvatinib + ifosfamida-VP16 (cohorte 3)
- Objetivo: Dosis recomendada, PFS 4 meses, RR
- Criterios de inclusión/exclusión:

- Edad 2-25 años
- Osteosarcoma tras 1º línea de tratamiento
- Lansky play score > 50% o Karnofsky Performance Status score >50%.
- Tensión arterial bien controlada.
- Se excluyen más de 2 líneas de antiangiogénicos
- Se excluyen neurotoxicidad o nefrotoxicidad G3 previa por ifosfamida.

- Centros:

- H Universitario Vall d´Hebron, Barcelona.
- Hospital Infantil Universitario Niño Jesus; Madrid.
- Hospital Universitari i Politecnic La Fe, Valencia.

GEIS 36 COSYMO: Estudio fase II para evlauar la eficacia de sirolimus+ciclofosfamida en pacientes con condrosarcoma o liposarcoma mixoide irresecable o metastásico.

Tratamiento: Sirolimus 4mg/d vo+ ciclofosfamida 200mg/d días 1-7 y 15-21 en ciclos de 28 días.

Objetivo: Eficacia medida por GMI

Criterios de inclusión/exclusión:

-Confirmación histológica de condrosarcoma convencional, desdiferenciado o mesenquimal o liposarcoma mixoide con mutación de PI3K o pérdida de PTEN. Revisión centralizada.

- >18 años

-Progresión RECIST 1.1 en últimos 6 meses

- ECOG 0-2

-No puede haber recibido tratamiento con inhibidor de mTOR

-No tratamiento con RT en 21 días previos en lesiones diana, ni sistémico en 28 días previos

- Biopsia durante el tratamiento

Geis 36-COSYMO. Centros participantes

Centro	Investigador
1 Instituto Valenciano de Oncología	Javier Lavernia
2 Hospital Virgen del Rocío	Javier Martin Broto
3 Centro Integral Oncológico Clara Campal	Jesús Rodríguez
4 Hospital La Fe	Roberto Díaz Beveridge
5 Hospital Vall d´Hebron	Claudia Valverde
6 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Antonio López-Pousa

Estudio fase I para pacientes con tumores avanzados con mutaciones IDH1R132

Tratamiento: IDH305

Objetivo: Seguridad, dosis máxima tolerada

Criterios de inclusión/exclusión:

- Mutación confirmada IDH1R132
- ECOG 0-2
- No tratamiento previo con inhibidor específico IDH1

Centros:

Hospital Universitario Vall d'Hebron

GEIS 42 (SSG XXII) Estudio randomizado fase III de 3 vs 5 años deImatinib adyuvante en pacientes con GIST localizado operable de alto riesgo

- Tratamiento: Tras 3 años de Imatinib adyuvante se randomizará a continuar Imatinib hasta completar 5 años vs suspenderlo (1:1)
- Objetivo principal: Supervivencia libre de recidiva tras randomización.

- Criterios de inclusión/exclusión:

- Confirmación histológica de GIST
- Enfermedad localizada resecada (R0-R1) de alto riesgo: GIST gástrico con >10/50 HPFs o GIST no-gástrico >5/50 HPFs o ruptura tumoral antes o durante la cirugía.
- Tratamiento adyuvante (+ neoadyuvante) con Imatinib al menos 35 meses pero < 38 meses.
- No se permite neoadyuvancia > 12 meses
- No se permite mut PDGFR D842V

centros participantes

- H. Santa Creu I Sant Pau, Barcelona ,Antonio Lopez Pousa
- H. Canarias, Josefina Cruz
- HGU Valencia, Maria J Safont
- H. La Paz,Virginia Martínez Marin
- H. Virgen de la Macarena, David Vicente
- H Virgen de la Victoria, Isabel Sevilla
- H. Gregorio Marañón, Rosa Álvarez
- H. Virgen del Rocío, Javier Martín Broto
- H. Son Espases, Pablo Luna
- H. Vall d'Hebrón , Claudia Valverde
- IVO, Andrés Poveda
- ICO Hospitalet, Xavier García del Muro
- C. H. Xeral Cies, Juan Antonio Carrasco
- ICO Badalona, Anna Estival González
- H. Puerta Hierro, Ricardo Cubedo

GEIS 40. Estudio fase II no randomizado de regorafenib en primera línea de GIST metastásico o irresecable Wild-type.

- Tratamiento: Regorafenib 160mg/d 3 semanas on/1 off
- Objetivo principal: tasa de control de enfermedad
- Criterios de inclusión/exclusión:
  - Confirmación histológica de GIST WT (testados al menos: exon 11, 9, 13 y 17 de KIT y 12 y 18 de PDGFR). Muestra para revisión centralizada.
  - No tratamiento previo para enfermedad avanzada (se permite adyuvancia previa si esta finalizó al menos 6 meses antes de recidiva)
  - >18 años
  - ECOG 0-1
  - Enfermedad medible.

centros participantes

H Canarias	J Cruz
H Virgen del Rocío	J Martín Broto
H Sant Pau	A López Pousa
H Miguel Servet	J Martínez Trufero
IVO	A Poveda
H Vall d'Hebron	C Valverde
H Gregorio Marañón	R Alvarez
H Cruces	N Fuente
H Virgen de la Macarena	D Vicente
H La Paz	V Martinez

Randomized Trial of Crenolanib in Subjects With D842V Mutated GIST

- Tratamiento: crenolanib vs placebo
- Objetivo: PFS
- Criterios inclusión/exclusión:

- Confirmación central de GIST PDGRF D842V
- Enfermedad medible.
- ECOG 0-2
- Permite tratamientos previos

Centros:

Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona.	Cesar Serrano
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid	Ricardo Cubedo
Hospital Virgen del Rocio, Sevilla	Javier Martin
Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia	Andres Poveda

A Randomised Trial of Imatinib Alternating With Regorafenib Compared to Imatinib Alone for the First Line Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumour (GIST) (ALT GIST)

- Tratamiento: Imatinib alternando con Regorafenib
- Objetivo: PFS a los 24 meses
- Criterios de inclusión/exclusión:

- GIST confirmado. Revisión central.
- No tratamiento previo. Se permite adyuvancia si esta acabó >3 meses antes de la recidiva.
- ECOG 0-2
- Enfermedad medible.
- No se permite mutación PDGFR D842V u otra que cause conocida resistencia.

- Centros: ICO L'Hospitalet - Hospital Duran i Reynals, Barcelona

BLU285 fase I expansión en pacientes con GIST

- Tratamiento: BLU285
- Criterios de inclusión/exclusión

- Al menos una lesión medible por RECIST 1.1
- Muestra tumoral (de archivo es posible) para análisis central.
- Cohorte PDGFR D842V: cualquier línea de tratamiento
- Cohorte de otras mutaciones: cerrada

- Centros:

- H Vall d´Hebrón , Barcelona

BLU285 fase III en pacientes con GIST

- Tratamiento: BLU285 vs regorafenib en 3ª línea
- Criterios de inclusión/exclusión

- Al menos una lesión medible por RECIST 1.1
- Muestra tumoral (de archivo es posible) para análisis central.
- Progresión tras Imatinib y Sunitinib

- Centros:

- H Vall d´Hebrón , Barcelona
- Virgen del Rocío, Sevilla
- H la Paz, Madrid
- H Puerta de Hierro, Madrid

Pdte apertura abril/18

DCC-2618 vs placebo en pacientes con GIST refractario

- Tratamiento: DCC-2618 vs placebo

- Criterios de inclusión/exclusión:

- GIST avanzados/metastásicos tras imatinib, sunitinib y regorafenib.
- No más de 4 líneas.

- Centros:

Barcelona

Sevilla

Madrid

Dose Finding Study of TNO155 in Adult Patients With Advanced Solid Tumors

- Tratamiento: TNO155
- Objetivo: DLT
- Criterios de inclusión/exclusión:

- No tratamiento estándart apropiado
- No mutaciones KRAS, NRAS, HRAS, BRAF o PTPN11 (SHP2)
- ECOG 0-2
- No antecedente de oclusión vena retiniana, diarrea o enfermedd inflamatoria intestinal

- Centros:

- Barcelona, 08035