



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

ANTICUERPOS MONOCLONALES COMO TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA EL OSTEOSARCOMA: RELACIÓN RIESGO-BENEFICIO

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

Autor: Leticia Domínguez García

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor externo: Dr. Adrián Viudez Martínez

Tutora UMH: Dra. Maria Salud García Gutiérrez

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
1.1 Epidemiología.....	3
1.2 Clasificación	3
1.3 Diagnóstico.....	4
1.4 Tratamiento	4
1.5 Nuevas líneas de tratamiento farmacológico	11
2. OBJETIVOS.....	11
3. MATERIALES Y MÉTODOS	12
4. RESULTADOS.....	13
4.1 Mecanismos de acción	13
4.2 Resultados sobre eficacia, seguridad y farmacocinética/farmacodinamia.....	14
5. CONCLUSIONES	33
6. ANEXOS.....	34
7. BIBLIOGRAFÍA.....	35



RESUMEN

Introducción: Las células de osteosarcoma sobreexpresan una serie de proteínas de superficie que podrían ser de relevancia terapéutica, incluidas B7-H3, GD2 y HER2. Gracias a esta caracterización se han diseñado diferentes anticuerpos monoclonales, que se encuentran en desarrollo clínico.

Objetivo: El presente TFG presenta como objetivo realizar una revisión bibliográfica sobre los ensayos clínicos realizados con anticuerpos monoclonales para el tratamiento del osteosarcoma.

Métodos: Se han consultado las bases *PubMed* y *ClinicalTrials*

Resultados: Se han realizado ensayos clínicos con la intervención de los siguientes anticuerpos monoclonales: robatumumab, nivolumab + ipilimumab, glembatumumab, pembrolizumab, bevacizumab, cixutumumab y Hu14.8K322A.

Conclusiones: Por lo general dichos ensayos muestran respuestas significativas para enfocar los anticuerpos monoclonales como líneas de tratamiento útiles para el manejo del sarcoma óseo. Todavía habría que seguir estudiándolos para mejorar el perfil de seguridad y reducir las toxicidades limitantes y/o eventos adversos que puedan generar.

Palabras clave: osteosarcoma/sarcoma óseo, anticuerpo monoclonal, ensayo clínico, tratamiento

INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología

El osteosarcoma es el tumor sólido óseo primario más frecuente, constituyendo aproximadamente un 20% de los sarcomas primarios de hueso. Se trata de una enfermedad de la edad juvenil; más del 75% de los casos aparecen en pacientes menores de 25 años. Los casos diagnosticados en adultos corresponden a sarcomas secundarios, esto es, sarcomas surgidos como complicación de enfermedades óseas preexistentes (enfermedad de Paget, osteomielitis crónica, infartos óseos) o sobre tejidos previamente irradiados (1)

El osteosarcoma representa el 2% de todos los cánceres en los niños de 0 a 14 años y el 3% de todos los cánceres en adolescentes de 15 a 19 años. Se diagnostica con más frecuencia entre los 10 y los 30 años situándose la mayoría de los diagnósticos en la adolescencia. Sin embargo, el osteosarcoma se puede diagnosticar a cualquier edad, incluso en adultos mayores. De hecho, alrededor del 10% de los osteosarcomas se diagnostican en personas mayores de 60 años(1)

Esta entidad clínica es algo más frecuente en varones, lo que se ha relacionado con el hecho de que presentan una fase de crecimiento del esqueleto de mayor duración que las mujeres. Sin embargo, existe una excepción, el sarcoma parostal, más frecuente en mujeres y de un grupo de edad ligeramente superior (1)

Su localización más habitual es la región de la metáfisis de huesos tubulares largos; así, el 42% se dan en el fémur, el 19% en la tibia y el 10% en el húmero. No obstante, un 8% de los casos se dan en cráneo y mandíbula, y un 8% en la pelvis (2)

1.2 Clasificación

Existen 2 tipos de osteosarcoma, el **tumor central**, también llamado tumor medular y el tumor superficial o tumor periférico (3)Cada tipo presenta a su vez subtipos. El tipo y subtipo de osteosarcoma se determinan observando el tipo de células del tumor mediante microscopía.(3)

El subtipo más común se llama osteosarcoma convencional central. Los otros subtipos son mucho menos frecuentes, suponiendo menos del 5 % de todos los osteosarcomas.(3)

Los subtipos de osteosarcoma medular incluyen: osteosarcoma central convencional, como los tipos osteoblástico, condroblástico, fibroblástico y mixto:

Osteosarcoma telangiectásico: Osteosarcoma intraóseo, bien diferenciado o de bajo grado: Osteosarcoma de células pequeñas(3)

Los subtipos de osteosarcoma periférico incluyen: osteosarcoma parostal, bien diferenciado o de bajo grado (capa externa del periostio), y el osteosarcoma periostal, que es de grado intermedio (capa interna del periostio), y el osteosarcoma de alto grado.(3)

Por otra parte, tenemos el sarcoma de Ewing, un tumor óseo maligno periférico de alto grado que se forma en el hueso o en el tejido suave. Afecta principalmente a los adolescentes y adultos jóvenes. (4)

1.3 Diagnóstico

Además del examen físico, las siguientes pruebas pueden ayudar a obtener una sospecha diagnóstica de osteosarcoma.

- Pruebas por imágenes: radiografía, exploración por tomografía computarizada (TAC), imágenes por resonancia magnética, estudio de tomografía por emisión de positrones (PET) y gammagrafía ósea (3)
- Biopsia: consiste en la extirpación de una cantidad pequeña de tejido para su examen a través de un microscopio. Otras pruebas pueden sugerir la presencia de un tumor, pero solo una biopsia permite formular un diagnóstico definitivo.(3)

1.4 Tratamiento

→ Cirugía

Una vez detectado, el tumor debe de ser extirpado si se busca garantizar la curación. Con mayor frecuencia, esto se realiza tras un periodo de quimioterapia. El principal objetivo de la cirugía es extirpar el tumor de manera completa y segura.(1)

El objetivo oncológico de extirpar el tumor debe siempre tener prioridad sobre la conservación de la función;

- Si el tumor puede extirparse de forma segura, conservando simultáneamente la extremidad viable, la técnica de conservación de la extremidad puede ser la apropiada.

- Si existe afectación de grandes vasos o nervios, o en caso de que la extirpación completa del tumor conlleve una pérdida significativa de función, la amputación puede ser una mejor elección. (1)

Factores como la edad del paciente, el nivel de funcionalidad deseado, preferencias estéticas y el pronóstico a largo plazo también deben ser tenidas en cuenta.

Los procedimientos quirúrgicos se incluyen en tres categorías básicas:

Amputación, preservación de la extremidad y plastia rotación (1,5)

→ Radioterapia

El empleo de la radioterapia en el osteosarcoma es poco frecuente. Esto se debe a que se trata de un tumor relativamente resistente a este tipo de terapia por lo que esta se reserva principalmente para personas cuyo osteosarcoma no puede eliminarse con otro tratamiento.(3)

Los efectos secundarios de la radioterapia pueden incluir fatiga, reacciones leves en la piel, malestar estomacal y deposiciones líquidas. La mayoría de los efectos secundarios desaparecen poco tiempo después de finalizado el tratamiento.(3)

Algunas personas presentan pocos efectos secundarios por la radioterapia. O incluso ninguno. Otras personas presentan efectos secundarios más graves. Las reacciones a la radioterapia a menudo empiezan durante la segunda o tercera semana de tratamiento. O bien, pueden durar varias semanas una vez finalizado el tratamiento. Algunos efectos secundarios pueden ser a largo plazo.

→ Quimioterapia

La tasa de supervivencia de las personas con osteosarcoma localizado de alto grado sin quimioterapia sistémica es inferior al 20 %, en comparación con el 60-80 que presentan los pacientes en tratamiento con quimioterapia. La quimioterapia se administra antes (neoadyuvante) y después (adyuvante) de la cirugía para destruir cualquier célula tumoral que se encuentre en otra parte del cuerpo. La quimioterapia antes de la cirugía puede facilitarla. (3)

Los protocolos habituales para el osteosarcoma incluyen fármacos como la **dactinomicina, denosumab, doxorubicina, metotrexato, cisplatino e ifosfamida.** (6)

◆ Dactinomicina

- Mecanismo de acción: Antineoplásico que forma complejos con el ácido desoxirribonucleico e inhibe selectivamente la síntesis directa de ácido ribonucleico dirigida por el ADN (7)
- Posología: 0,4-0,45 mg/m² IV. durante 5 días cada 2-3 semanas
- Reacciones adversas: Malestar general, fatiga, letargo, fiebre, mialgias, proctitis, hipocalcemia, retraso en el crecimiento, infección; neumonitis; queilitis, disfagia, esofagitis, estomatitis ulcerosa, faringitis; anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, úlceras gastrointestinales; trastornos hepáticos, entre otras. (7)

◆ Denosumab

- Mecanismo de acción: Es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, lo que impide que la interacción del RANKL/RANK se produzca y provoca la reducción del número y la función de los osteoclastos, lo que disminuye la resorción y la destrucción óseas inducida por el cáncer.(7)
- Posología: 120 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 4 semanas (8)
- Reacciones adversas: Infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio superior; hipocalcemia, hipofosfatemia; disnea; ciática; estreñimiento, dolor abdominal, diarrea, extracción dental; erupción cutánea, eccema; hiperhidrosis, entre otras. (7)

◆ Doxorubicina.

- Mecanismo de acción: inhibición de ADN, ARN y síntesis proteica son responsables de la mayor parte de su efecto citotóxico.(7)
- Posología: en monoterapia se recomienda una dosis de 60-75mg/m² de superficie corporal cada tres semana (9)
- Reacciones adversas: Fiebre neutropénica, infección; neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, linfocitopenia, pancitopenia; anorexia, deshidratación, hipopotasemia; insomnio; arritmia, cardiomiopatía, ICC; sofocos; dolor en el pecho, disnea, epistaxis; náuseas/vómitos, estomatitis/mucositis, diarrea, estreñimiento, esofagitis; alopecia, rash, alteración de las uñas, entre otras. (7)

◆ Metrotexato.

- Mecanismo de acción: Antineoplásico e inmunosupresor antagonista del ácido fólico. Interfiere en procesos de síntesis de ADN, reparación y replicación celular; puede disminuir el desarrollo de los tejidos malignos sin daño irreversible en tejidos normales(7)
 - Posología: 12g/m² (dosis máxima: 20g/dosis) en perfusión IV seguido de rescate con ácido fólico (10)
 - Reacciones adversas: Leucocitopenia, trombocitopenia, anemia; dolor de cabeza, fatiga, somnolencia, parestesia; complicaciones pulmonares debidas a alveolitis intersticial/neumonitis, entre otras. (7)
 - Síntomas típicos: malestar general, tos irritante y seca; dificultad respiratoria que progresa a disnea de reposo, dolor torácico, fiebre)
- ◆ Cisplatino
- Mecanismo de acción: Inhibe la síntesis del ADN produciendo enlaces cruzados dentro y entre las cadenas de ADN. La síntesis de proteínas y ARN es inhibida en menor grado, también presenta propiedades inmunosupresoras, radiosensibilizantes y antibacterianas. (7)
 - Posología: 60-100 mg/m² el primer día 1 cada 3-4 semanas (11)
 - Reacciones adversas: Infecciones, sepsis; leucopenia, trombocitopenia, anemia dosis-dependientes; neuropatía periférica (típicamente bilateral y sensorial); pérdida auditiva, sordera, toxicidad vestibular combinadas con vértigo; arritmias cardíacas (bradicardia, taquicardia y otros cambios del EC, entre otras. (7)
- ◆ Ifosfamida
- Mecanismo de acción: Antineoplásico, agente electrofílico. Actúa en la fase S del ciclo celular, forma puentes inter e intracatenarios en doble hélice de ADN, provocando interferencias en transcripción y replicación.(7)
 - Posología: (1.800mg/m² IV, en 1h, 5 días) (semana 0 y 5). (12)
 - Reacciones adversas: Cistitis; alteraciones hemáticas; trastornos gastrointestinales. (7)

Efectos secundarios como la toxicidad cardíaca o la supresión de la médula ósea pueden requerir el reajuste o incluso la suspensión del régimen suministrado. El estudio previo a la terapia, que incluye un ecocardiograma y analíticas sanguíneas,

es realizado de rutina como punto de partida para evaluar la función cardíaca y renal antes de iniciar un tratamiento potencialmente tóxico.(1)

Estos efectos secundarios generalmente desaparecen después de finalizado el tratamiento. Otros efectos secundarios pueden continuar después del tratamiento.(3)

En base al tipo de osteosarcoma la pauta terapéutica es la siguiente:

I. Osteosarcoma de alto grado. Se recomienda la quimioterapia neoadyuvante. El tratamiento MAP (doxorrubicina/cisplatino/dosis altas de metotrexato) es el más frecuente en niños y adultos jóvenes, mientras que el cisplatino con doxorrubicina es una opción para pacientes mayores de 40 años. El tratamiento quirúrgico estándar es la resección amplia (con márgenes negativos), con conservación de la extremidad siempre que sea posible. La quimioterapia posquirúrgica se debe administrar con los mismos fármacos que en un contexto neoadyuvante, durante al menos dos ciclos más. (13,14)

II. Osteosarcoma de bajo grado. El enfoque estándar es la resección quirúrgica amplia sin tratamiento sistemático. La resección de los márgenes es aceptable en ciertos casos. (13,14)

III. Sarcoma Ewing (1) La estrategia general para el tratamiento del sarcoma de Ewing localizado incluye quimioterapia neoadyuvante, seguida de resección quirúrgica amplia del tumor primario y/o radioterapia seguida de quimioterapia neoadyuvante (13,14)

→ Terapia dirigida

Por lo general, las terapias dirigidas causan menos daño a las células normales que la quimioterapia o la radioterapia. Hay diferentes tipos de terapia dirigida:

- Los inhibidores de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR, de sus siglas en inglés, mammalian Target of Rapamycin) (15,16)

El mecanismo de acción de estos fármacos se fundamenta en la inhibición de la actividad cinasa de mTOR a partir de la unión con la inmunofilina FKBP12. Esta inhibición producida por el complejo sirolimus/FKBP12 bloquea la activación de la

síntesis proteica y provoca una detención en la fase G1 del ciclo celular (17) (Figura 1). (18)

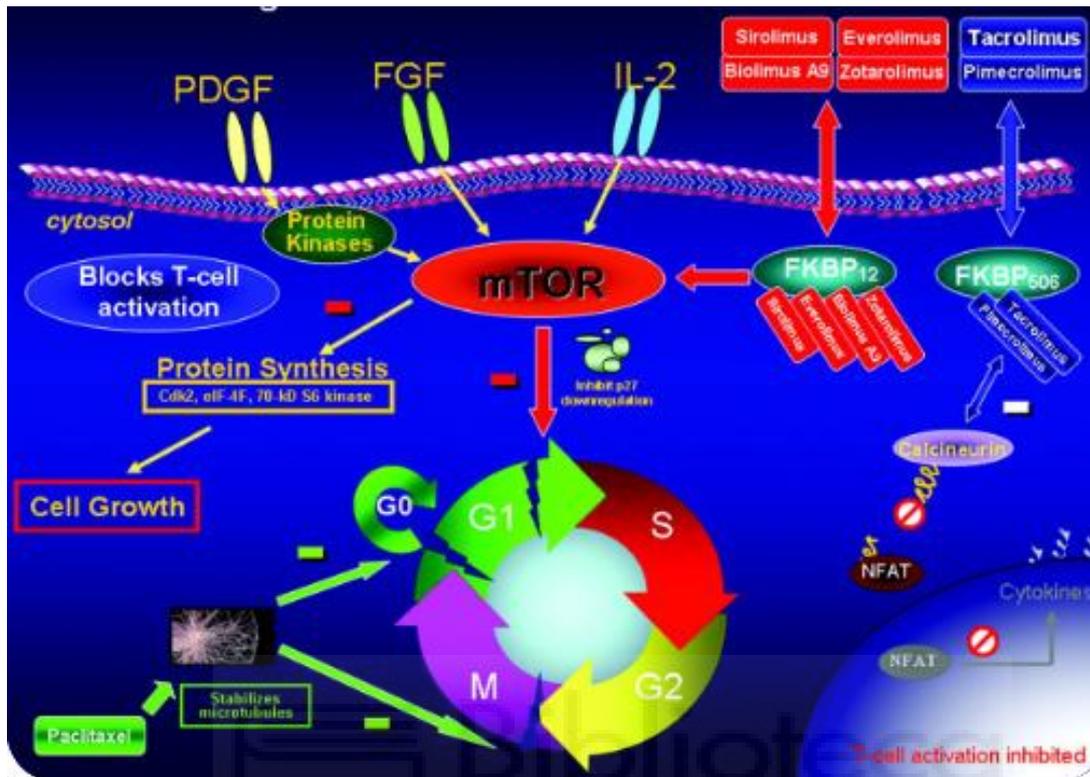


Ilustración A Mecanismo de acción de everólímus

Dentro de este grupo se encuentra el everólímus que se usa para el tratamiento del osteosarcoma recidivante; inhibe el crecimiento y diferenciación de células tumorales, la angiogénesis al disminuir la producción de factor de crecimiento endotelial vascular, y la glucólisis en células cancerígenas de tumores sólidos (15,16) (Figura 2) (19)

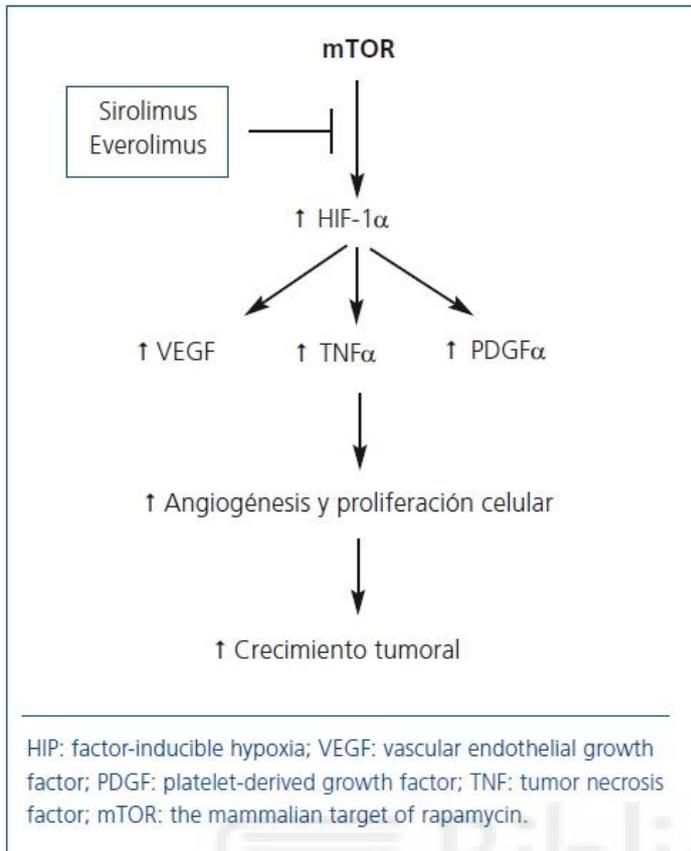


Ilustración B Potencial mecanismo de acción de los fármacos anti-mTOR para inhibir el crecimiento tumoral

- Inhibidores de cinasas: el objetivo es bloquear una o varias cinasas/proteínas que las células cancerosas necesitan para multiplicarse..(15,16)

Este grupo está constituido por sorafenib, regorafenib y lenvatinib. El primero de ellos, el sorafenib se usa para el tratamiento del osteosarcoma recidivante.(15,16) Es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral "in vitro".(7)

El regorafenib es un tipo de inhibidor de cinasas que está en estudio de fase II (20)para el tratamiento de adultos con osteosarcoma metastásico recidivante.(15,16) Se trata de un fármaco antitumoral oral que bloquea de forma potente varias proteinquinasas, incluidas las quinasas implicadas en la angiogénesis tumoral, la oncogénesis y el microambiente tumoral.(7)

El lenvatinib es un tipo de inhibidor de cinasas que está en estudio en combinación con la ifosfamida y el etopósido para el tratamiento del osteosarcoma recidivante o resistente al tratamiento. (15,16)

El mecanismo de acción de este fármaco es inhibir los receptores tirosina cinasa (RTK) que inhibe selectivamente la actividad cinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4), además de otros RTK relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas como los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF)FGFR1, 2, 3 y 4, y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) PDGFR alfa, KIT y RET.(7)

1.5 Nuevas líneas de tratamiento farmacológico

En la actualidad, se están realizando ensayos clínicos con nuevos fármacos con una mayor eficacia a los actuales. Las células de osteosarcoma sobreexpresan una serie de proteínas de superficie que podrían ser de relevancia terapéutica, incluidas B7-H3, GD2 y HER2. Gracias a esta caracterización se han diseñado diferentes anticuerpos monoclonales, que se encuentran en desarrollo clínico y sobre los que se centrará el presente TFG



2. OBJETIVOS

El objetivo principal se basa en realizar una revisión bibliográfica sobre los anticuerpos monoclonales para el tratamiento del osteosarcoma y/o sarcoma de Ewing.

Como objetivos secundarios, se recopila la información sobre la farmacodinamia y farmacocinética de dichos anticuerpos, además de los eventos adversos que causan en los pacientes que participan en los ensayos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Las bases de datos consultadas han sido principalmente **PubMed** y **ClinicalTrials.gov**

➤ Criterios de inclusión

- Tipo de artículo: Ensayo clínico
- Fecha de publicación: hace 5 años
- Especies: humanos
- Estudios con resultados
- Estudios intervencionistas
- Estado de reclutamiento: completado - activo, no reclutando - terminado

➤ Criterios de exclusión

- Tipo de artículo: libros y documentos - metanálisis - revisión sistemática
- Estado de reclutamiento: aun reclutando - suspendido - retirado

Descriptores MESH: clinical trial ADN/OR bone sarcoma

La siguiente imagen muestra el diagrama de la búsqueda:



4. RESULTADOS

A continuación, se muestran los resultados obtenidos, indicando en primer lugar el mecanismo de acción de los fármacos en ensayo.

4.1 Mecanismos de acción

Robatumumab	Anticuerpo anti- IGF-1R humano (receptor 1 del factor de crecimiento similar a la insulina). Muestra actividad antitumoral y actividad antiproliferativa para las células cancerosas (21)
Nivolumab	Anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2 produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas. (22)
Ipilimumab	Anticuerpo monoclonal completamente humano IgG1κ que bloquea el receptor inhibitor del antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) en células T. (7)
Glembatumumab Vedotin	ADC (anticuerpo-fármaco conjugado) que comprende un anticuerpo monoclonal IgG2 completamente humano (CR011) dirigido contra la glicoproteína NMB (GPNMB) y conjugado con el potente agente citotóxico de unión a tubulina MMAE a través de un enlazador vc. Glembatumumab vedotin tiene potentes efectos anticancerígenos. (21)
Pembrolizumab	Anticuerpo, que se une al receptor de la muerte programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. Potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral. (7)
Bevacizumab	Anticuerpo monoclonal se une al factor de crecimiento del endotelio vascular, inhibiendo la unión a sus receptores. Al neutralizar la actividad biológica se reduce la vascularización del tumor. (7)
Cixutumumab	Anticuerpo monoclonal anti- IGF-1R humanizado con alta afinidad que inhibe la activación del receptor dependiente del ligando y la señalización posterior. Cixutumumab también media la internalización y degradación de IGF-IR . Cixutumumab muestra una actividad antitumoral de amplio espectro. (21)
Hu14.18K322A	Anticuerpo monoclonal que se une a las células cancerosas que contengan o “expresen” una molécula llamada antígeno GD2.

	<p>Cuando se une a estos tipos de células cancerosas, le indica al sistema inmunitario que debe atacar y eliminar las células cancerosas sin dañar las células sanas de los alrededores. (23)</p>
--	---

4.2 Resultados sobre eficacia, seguridad y farmacocinética/farmacodinamia

<p>Estudio para determinar la eficacia de robatumumab (SCH 717454) en sujetos con osteosarcoma o sarcoma de Ewing que ha recaído después de la terapia sistémica estándar (24)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>Fase 2</u> ● <u>Estado</u>: terminado ● <u>Tipo de estudio</u>: Intervencionista, aleatorizado, enmascaramiento doble ● <u>Objetivo principal</u>: determinar la seguridad y eficacia clínica de robatumumab en tres grupos de pacientes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Grupo 1: metástasis de osteosarcoma resecable ○ Grupo 2: metástasis de osteosarcoma no resecable ○ Grupo 3: metástasis de sarcoma de Ewing ● <u>Nº pacientes</u>: 219 ● <u>Intervención</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ Biológico: robatumumab ○ IV cada dos semanas hasta progresión de la enfermedad ○ Brazos de estudio: <ul style="list-style-type: none"> ■ Grupo 1: 0,3mg /kg <p>Robatumumab 0,3 mg/kg IV como dosis única el día 1, seguido de cirugía los días 10 a 14, y cuatro semanas más tarde, reanudación de robatumumab 0,3 mg/kg el mismo día calendario (\pm 3 días) una vez cada 2 semanas hasta la recurrencia de la enfermedad o hasta 1 año de dosificación</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Grupo 1: 10 mg/kg <p>Robatumumab 10 mg/kg IV como dosis única el día 1, seguido de cirugía los días 10 a 14, y cuatro semanas más tarde, reanudación de robatumumab 10 mg/kg el mismo día calendario (\pm 3 días) una vez cada 2 semanas hasta la recurrencia de la enfermedad o hasta 1 año de dosificación</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Grupo 2: 10 mg/kg <p>Robatumumab 10 mg/kg IV cada dos semanas hasta la recurrencia de la enfermedad o hasta 1 año de dosificación</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Grupo 3: 10 mg/kg <p>Robatumumab 10 mg/kg IV cada dos semanas hasta la recurrencia de la enfermedad o hasta 1 año de dosificación</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>Distribución por grupos</u>: 35 (Grupo 1: 0.3 mg/kg); 33 (Grupo 1: 10mg/kg); 33 (Grupo 2: 10 mg/kg); 116 (Grupo 3: 10 mg/kg) <ul style="list-style-type: none"> ○ Edad (media) y sexo <ul style="list-style-type: none"> ■ Grupo 1: 23.7 años (14F:21M) ■ Grupo 1: 20.1 años (13F:20M) ■ Grupo 2: 27.5 años (11F:24M) ■ Grupo 3: 24.6 años (43F:73M)
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>Medidas de resultado primarias:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Número de participantes que lograron una respuesta completa o una respuesta parcial <ul style="list-style-type: none"> ■ Grupo 3 únicamente): <u>6 de 84 analizados</u> <p>[Marco de tiempo: hasta 1 año después del inicio de la terapia del estudio]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Número de participantes con $\geq 25\%$ de cambio en la proliferación tumoral después de la exposición a robatumumab <ul style="list-style-type: none"> ■ <u>0 analizados</u> (Grupo 1 solamente); La proliferación tumoral se midió utilizando los niveles de Ki-67. Ki-67 es una proteína nuclear asociada con la proliferación celular. <p>[Marco de tiempo: aproximadamente 14 días]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Número de participantes que lograron una respuesta completa, una respuesta parcial o una enfermedad estable <ul style="list-style-type: none"> ■ Grupo 2 únicamente; <u>6 de 29 analizados</u> <p>[Marco de tiempo: hasta 1 año después del inicio de la terapia del estudio]</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>Medidas de resultado secundarias</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Supervivencia general; esta es una medida del número de participantes que se sabe que están vivos en el momento del análisis de datos para este estudio <ul style="list-style-type: none"> ■ Grupo 1 (0.3 mg/kg): 17 de 35 analizados ■ Grupo 1 (10 mg/kg): 16 de 33 analizados ■ Grupo 2 (10 mg/kg): 7 de 35 analizados ■ Grupo 3 (10 mg/kg): 28 de 116 analizados <p>[Marco de tiempo: desde el inicio del tratamiento hasta la muerte o el corte del análisis de datos (hasta 3,4 años)]</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Toxicidad/seguridad <ul style="list-style-type: none"> ○ Número de participantes que experimentaron eventos adversos emergentes del tratamiento; los eventos adversos en el grupo 1: brazo de 0,3 mg/kg que ocurrieron después de cambiar a la dosis de 10 mg/kg se muestran bajo el tratamiento asignado originalmente <ul style="list-style-type: none"> ■ Grupo 1 (0.3 mg/kg): 31 de 34 analizados (50% EA) ■ Grupo 1 (10 mg/kg): 30 de 33 analizados (24.24% EA) ■ Grupo 2 (10 mg/kg): 31 de 34 analizados (35.29% EA) ■ Grupo 3 (10 mg/kg): 112 de 115 analizados (49.57% EA) <p>EA más frecuentes: dolor general, pirexia, trombocitopenia, dificultad e insuficiencia respiratoria.</p> <p>[Marco de tiempo: hasta 2 años]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Supervivencia general (grupos 2 y 3 únicamente) <ul style="list-style-type: none"> ■ Grupo 2: 8.18 meses - IC al 95% (2.96 a 10.58) ■ Grupo 3: 6.93 meses - IC al 95% (4.93 a 11.10)
--	---

	[Marco de tiempo: desde el inicio del tratamiento hasta la muerte o el corte del análisis de datos (hasta 3,4 años)]
--	--

<p>Un estudio de fase 1/2 de nivolumab en niños, adolescentes y adultos jóvenes con tumores sólidos recurrentes o refractarios como agente único y en combinación con ipilimumab (25)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>Fase I/II</u> ● <u>Estado:</u> Activo ● <u>Tipo de estudio:</u> intervencionista, no aleatorizado, sin enmascaramiento ● <u>Objetivos principales</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Determinar la tolerabilidad y definir y describir las toxicidades de nivolumab administrado como agente único en niños con tumores sólidos en recaída o refractarios a la dosis recomendada para adultos de 3 mg/kg. ○ Determinar si la exposición sistémica a nivolumab en niños es similar a la exposición sistémica en adultos después de una dosis de 3 mg/kg ○ Determinar la dosis máxima tolerada (MTD) y/o la dosis de fase 2 recomendada (RP2D) y definir y describir las toxicidades de nivolumab más ipilimumab administrados a niños con tumores sólidos en recaída o refractarios ○ Evaluar los efectos antitumorales de nivolumab en tumores sólidos infantiles seleccionados en siete cohortes de expansión (Partes B1-B6, B8); neuroblastoma (2 cohortes: enfermedad medible, metayodobencilguanidina [MIBG] positivo solo enfermedad no medible), osteosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin ○ Evaluar los efectos antitumorales de nivolumab en combinación con ipilimumab en tumores sólidos infantiles seleccionados en dos combinaciones de dosis (Parte D y Parte E) ○ Caracterizar la farmacocinética de nivolumab solo y en combinación con ipilimumab, incluida el área bajo la curva (AUC), la concentración máxima (Cmax), la concentración mínima (Cmin), utilizando un muestreo intensivo ○ Evalúe la inmunogenicidad de nivolumab solo y en combinación con ipilimumab midiendo los niveles de anticuerpos antidrogas (ADA). ● <u>Nº pacientes:</u> 140 ● <u>Intervención:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Biológico: ipilimumab Biológico: nivolumab ○ Esquema: estudio de fase I de aumento de dosis de nivolumab seguido de un estudio de fase II. <ul style="list-style-type: none"> ■ PARTE A (completa) <p>Los pacientes con tumores sólidos recurrentes o refractarios reciben nivolumab por vía intravenosa (IV) durante 30 minutos los días 1 y 15. Los ciclos se repiten cada 28 días en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ PARTE B (completa) <p>Los pacientes con neuroblastoma, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin o</p>
--	--

melanoma reciben nivolumab como en la Parte A.

■ PARTE C (completa)

INDUCCIÓN: Los pacientes reciben nivolumab IV durante 60 minutos e ipilimumab IV durante 90 minutos el día 1. El tratamiento se repite cada 21 días durante 4 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

MANTENIMIENTO: Los pacientes reciben nivolumab IV como en la Parte A. Los ciclos se repiten cada 28 días en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

■ PARTE D (completa)

INDUCCIÓN: Los pacientes con neuroblastoma, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin o melanoma reciben nivolumab IV e ipilimumab IV como en la Parte C. El tratamiento se repite cada 21 días durante 4 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o inaceptable toxicidad

MANTENIMIENTO: Los pacientes reciben nivolumab IV durante 30 minutos los días 1 y 15. Los ciclos se repiten cada 28 días en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

■ PARTE E

Los pacientes reciben nivolumab IV durante 30 minutos el día 1 e ipilimumab IV durante 90 minutos el día 1. El tratamiento se repite cada 21 días hasta 4 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Luego, los pacientes reciben nivolumab IV durante 30 minutos los días 1 y 15. Los ciclos se repiten cada 28 días en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Después de completar el tratamiento del estudio, los pacientes reciben un seguimiento de aproximadamente 100 días, cada 6 meses hasta 24 meses y luego anualmente hasta 60 meses.

- Distribución por grupos: 72 (Parte B) son pacientes con neuroblastoma recidivante o refractario, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing o PNET periférico, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, melanoma irresecable o melanoma metastásico o melanoma recidivante o melanoma refractario, neuroblastoma; 29 (Parte D) son pacientes con osteosarcoma recidivante o refractario, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing o PNET periférico; 8 (Parte E) son pacientes con rabdomiosarcoma en recaída o refractario, sarcoma de Ewing o PNET periférico
 - Edad y sexo
 - Parte B: <=18 años: 59 / entre 18-65 años: 13 (28F:44M)
 - Parte D: <=18 años: 18 / entre 18-65 años: 11 (8F:21M)
 - Parte E: <=18 años: 4 / entre 18-65 años: 4 (5F:3M)
 - Etnicidad
 - Parte B: 9 hispano / 62 no hispano / 1 desconocido
 - Parte D: 5 hispano / 23 no hispano / 1

	<ul style="list-style-type: none"> <ul style="list-style-type: none"> <ul style="list-style-type: none"> desconocido ■ Parte E: 1 hispano / 7 no hispano ○ Raza <ul style="list-style-type: none"> ■ Parte B: 5 asiático / 8 afroamericano / 51 blanco / 2 más de una carrera / 6 desconocido ■ Parte D: 2 afroamericano / 23 blanco / 4 desconocido ■ Parte E: 8 blanco ● <u>Medidas de resultado secundarias</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Área bajo la curva de concentración de fármaco de nivolumab como agente único o en combinación con ipilimumab; la mediana (mín., máx.) del área bajo la curva de concentración del fármaco para nivolumab como agente único o en combinación con ipilimumab por parte del estudio y nivel de dosis. Medido durante el ciclo 1 a las 0, 24, 72, 192 y 360 horas después de la dosis <ul style="list-style-type: none"> ■ Parte B: 63 analizados <ul style="list-style-type: none"> ● AUC=20816 unidad de medida hr*ug/mL; IC 95% (6442.0 a 133556.0) [Marco de tiempo: hasta 15 días] <ul style="list-style-type: none"> ○ Vida media de nivolumab como agente único o en combinación con ipilimumab; la mediana (mín., máx.) de la vida media de nivolumab como agente único o en combinación con ipilimumab por parte del estudio y nivel de dosis. Medido durante el ciclo 1 a las 0, 24, 72, 192 y 360 horas después de la dosis. La vida media notificada se calculó mediante una regresión lineal del logaritmo (concentración) frente a los datos de tiempo para los días 4, 8 y 15 <ul style="list-style-type: none"> ■ Parte B: 63 analizados <ul style="list-style-type: none"> ● vida media= 63h IC 95% (92.0 a 2772.0) [Marco de tiempo: hasta 15 días] <ul style="list-style-type: none"> ○ Concentración sérica máxima de nivolumab como agente único o en combinación con ipilimumab; mediana (mín., máx.) de la concentración sérica máxima de nivolumab como agente único o en combinación con ipilimumab por parte del estudio y nivel de dosis. Medido durante el ciclo 1 a las 0, 24, 72, 192 y 360 horas después de la dosis. <ul style="list-style-type: none"> ■ Parte B: 65 analizados <ul style="list-style-type: none"> ● Cmax=68.1 ppm IC 95% (37.6 a 224.9) ■ Parte D: 28 analizados <ul style="list-style-type: none"> ● Cmax=34.6 ppm IC 95% (15.9 a 61.7) ■ Parte E: 4 analizados <ul style="list-style-type: none"> ● Cmax=49.1 ppm IC 95% (10.0 a 62.5) [Marco de tiempo: hasta 15 días] <ul style="list-style-type: none"> ○ Concentración sérica mínima de nivolumab como agente único o en combinación con ipilimumab; mediana (mín., máx.) de la concentración sérica mínima de nivolumab como agente único o en
--	--

combinación con ipilimumab por parte del estudio y nivel de dosis. Medido durante el ciclo 1 a las 0, 24, 72, 192 y 360 horas después de la dosis.

- Parte B: 65 analizados
 - Cmin=26.4 ppm IC 95% (8.9 a 85.4)
- Parte D: 23 analizados
 - Cmin=10.8 ppm IC 95% (2.9 a 30.0)
- Parte E: 3 analizados
 - Cmin=8 ppm IC 95% (7.7 a 12.8)

[Marco de tiempo: hasta 15 días]

- Aclaramiento de nivolumab como agente único o en combinación con ipilimumab; mediana (mín., máx.) del aclaramiento de nivolumab como agente único o en combinación con ipilimumab por parte del estudio y nivel de dosis. Medido durante el ciclo 1 a las 0, 24, 72, 192 y 360 horas después de la dosis.

- Parte B: 63 analizados
 - Cl= 0.1 ml / h /kg

[Marco de tiempo: hasta 15 días]

- Expresión de PD-L1 de nivolumab como agente único o en combinación con ipilimumab; mediana (mín., máx.) de los niveles de expresión de PD-L1 por parte del estudio, nivel de dosis y cohorte de enfermedad

- Parte B2: 10 analizados
 - 0 IC 95% (0.0 a 1.0)
- Parte B4: 10 analizados
 - 0 IC 95% (0.0 a 1.0)
- Parte D2: 10 analizados
 - 0 IC 95% (0.0 a 0.0)
- Parte D4: 9 analizados
 - 0 IC 95% (0.0 a 25.0)
- Parte E4: 3 analizados
 - 0 IC 95% (0.0 a 0.0)

[Marco de tiempo: Ciclo 1 (21 días)]

- Medidas de resultado primarias:

- ❖ Toxicidad/seguridad

- Frecuencia de las toxicidades limitantes de la dosis de nivolumab como agente único o en combinación con ipilimumab; La frecuencia (%) de pacientes que experimentaron una toxicidad limitante de la dosis al menos posiblemente atribuible a nivolumab como agente único o en combinación con ipilimumab por parte del estudio y nivel de dosis.

- Parámetro de estimación: nivel de dosis máximo tolerado
- Valor estimado: 3 mg/kg de nivolumab

[Marco de tiempo: 28 días]

- Efecto antitumoral de nivolumab como agente único o en combinación con ipilimumab; Frecuencia de la respuesta de la enfermedad (mejor respuesta general de respuesta parcial o completa) evaluada según los Criterios de evaluación de la respuesta en los criterios de tumores sólidos (RECIST v1.0) para las lesiones

	<p>diana y evaluada mediante IRM: Respuesta completa (CR), Desaparición de todas las lesiones diana Respuesta parcial (PR), $\geq 30\%$ de disminución en la suma del diámetro más largo de las lesiones diana Respuesta global (OR) = CR + PR por parte del estudio y nivel de dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Parte B2: 3 mg/kg de nivolumab <ul style="list-style-type: none"> ● 10 pacientes con osteosarcoma recidivante o refractario; 0 ■ Parte B4: 3 mg/kg de nivolumab <ul style="list-style-type: none"> ● 10 pacientes con sarcoma de Ewing recidivante o refractario o TNEP periférico; 0 ■ Parte D2: 3 mg/kg de nivolumab y 1 mg/kg de ipilimumab <ul style="list-style-type: none"> ● 10 pacientes con osteosarcoma recidivante o refractario; 0 ■ Parte D4: 3 mg/kg de nivolumab y 1 mg/kg de ipilimumab <ul style="list-style-type: none"> ● 9 pacientes con sarcoma de Ewing recidivante o refractario o TNEP periférico; 1 ■ Parte E4: 1 mg/kg de nivolumab y 3 mg/kg de ipilimumab <ul style="list-style-type: none"> ● 3 pacientes con sarcoma de Ewing recidivante o refractario o TNEP periférico; 0 <p>[Marco de tiempo: hasta 5 años]</p>
--	---

<p>Un estudio de fase 2 del conjugado de fármaco-anticuerpo dirigido a GPNMB, CDX-011 (Glembatumumab Vedotin, CR011-vcMMAE; NSC# 763737), en osteosarcoma recurrente o refractario (26)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>Fase 2</u> ● <u>Estado</u>: completado ● <u>Tipo de estudio</u>: intervencionista, no aleatorizado, sin enmascaramiento ● <u>Objetivo principal</u>: Estimar si la terapia con CDX-011 (glembatumumab vedotin) aumenta la tasa de control de la enfermedad a los 4 meses en pacientes con osteosarcoma medible recurrente en comparación con una experiencia histórica del Children's Oncology Group (COG) o produce una tasa de respuesta objetiva en pacientes sin tratamiento con eribulina (eribulina mesilato). ● <u>Nº pacientes</u>: 22 <ul style="list-style-type: none"> ○ Edad y sexo: 20.09 años :(7F:15M) ○ Etnicidad: hispano 3 / No hispano 19 ○ Raza: 2 afroamericanos / 20 blancos ● <u>Intervención</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Biológico: Glembatumumab Vedotin ○ Brazos de estudio <ul style="list-style-type: none"> ■ Los pacientes reciben glembatumumab vedotin IV durante 90 minutos el día 1. El tratamiento se repite cada 21 días durante un máximo de 18 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad
--	--

	<p style="text-align: center;">inaceptable.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>Medidas de resultado primarias:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Éxito en el control de enfermedades; N° participantes que no experimentan progresión de la enfermedad o muerte en los 6 ciclos posteriores a la inscripción: 3 (13.6%) <p>[Marco de tiempo: Primeros seis ciclos (ciclo de 21 días) de terapia de protocolo]</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>Medidas de resultado secundarias:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Farmacocinética de Glembatumumab Vedotin: anticuerpo total y conjugado de anticuerpo y semivida fármaco; la semivida total del anticuerpo y del conjugado anticuerpo-fármaco se estima a partir de los puntos temporales de muestreo: antes de la primera dosis (línea de base), final de la infusión, 1, 2, 4 y 24 horas después de la infusión <ul style="list-style-type: none"> ■ 4 pacientes analizados <ul style="list-style-type: none"> ● Vida media total del anticuerpo= 35.2h ● Semivida del conjugado anticuerpo-fármaco=29.1h <p>[Marco de tiempo: Línea de base a 24 h después de la infusión en el curso 1]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Farmacocinética de Glembatumumab Vedotin: eliminación total de anticuerpos y anticuerpos conjugados-fármaco; la depuración total del anticuerpo y del conjugado anticuerpo-fármaco se estima a partir de los puntos de muestreo: antes de la primera dosis (línea de base), final de la infusión, 1, 2, 4 y 24 horas después de la infusión <ul style="list-style-type: none"> ■ 4 pacientes analizados <ul style="list-style-type: none"> ● Cl total de anticuerpos= 0.8 ml/h/kg ● Cl del conjugado fármaco anticuerpo= 0.9 ml/h/kg <p>[Marco de tiempo: línea de base hasta 24 horas después de la infusión en el curso 1]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Farmacocinética de Glembatumumab Vedotin: Áreas conjugadas de anticuerpo-fármaco y anticuerpo total bajo la curva; las áreas totales de anticuerpo y conjugado de anticuerpo-fármaco bajo la curva se estiman a partir de los puntos de tiempo de muestreo: antes de la primera dosis (línea de base), final de la infusión, 1, 2, 4 y 24 horas después de la infusión <ul style="list-style-type: none"> ■ 4 pacientes analizados <ul style="list-style-type: none"> ● Área total de anticuerpos bajo la curva=2320.0 h/ug/ml ● Conjugado anticuerpo-fármaco área bajo la curva=2259.5 h/ug/ml <p>[Marco de tiempo: línea de base hasta 24 horas después de la infusión en el curso 1]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Número de participantes con expresión de glicoproteína NMB (GPNMB) estratificados por fuerza de tinción inmunohistoquímica (IHC); Expresión de GPNMB por IHC de 0+ a 3+ de intensidad de tinción
--	--

	<p>evaluada en muestras tumorales archivadas. Siendo 0 ausencia de expresión de GPNMB y 3 indicando una fuerte expresión de GPNMB.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 19 pacientes analizados <ul style="list-style-type: none"> ● 0+ fuerza de tinción= 1 ● 1+ fuerza de tinción= 3 ● 2+ fuerza de tinción= 2 ● 3+ fuerza de tinción= 13 <p>[Marco de tiempo: antes del momento de la inscripción]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Respuesta RECIST; el número de pacientes que experimentan una respuesta completa o parcial de acuerdo con los criterios RECIST para lesiones diana <ul style="list-style-type: none"> Respuesta completa (CR) desaparición de todas las lesiones; Respuesta parcial (PR) \geq 30% de disminución en la suma del diámetro más largo de las lesiones diana Respuesta Global (OR) = CR+PR. ■ 22 pacientes analizados= 1 paciente (4.5%) <p>[Marco de tiempo: Primeros seis ciclos (ciclo de 21 días) de terapia de protocolo]</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Toxicidad/Seguridad <ul style="list-style-type: none"> ○ Toxicidad asociada con la quimioterapia; la cantidad de ciclos agregados en todos los pacientes donde CTC Versión 4 grado 3 o superior. <ul style="list-style-type: none"> ■ Incidencia de dolor abdominal: 2 ■ Incidencia de erupción acneiforme: 1 ■ Incidencia de anafilaxia: 1 ■ Incidencia de anemia: 2 ■ Incidencia de anorexia: 1 ■ Incidencia de dolor de espalda: 2 ■ Incidencia de estreñimiento: 1 ■ Incidencia de neutropenia febril: 1 ■ Incidencia de dolor de cabeza: 1 ■ Incidencia de hipertensión: 1 ■ Incidencia de hipocalcemia: 1 ■ Incidencia de hipopotasemia: 4 ■ Incidencia de hipofosfatemia: 2 ■ Incidencia de hipotensión: 1 ■ Incidencia de leucopenia: 1 ■ Incidencia de linfopenia: 1 ■ Incidencia de mucositis: 2 ■ Incidencia de mialgia: 1 ■ Incidencia de náuseas: 1 ■ Incidencia de neutropenia: 2 ■ Incidencia del dolor: 2 ■ Incidencia de neumotórax: 1 ■ Incidencia de trombocitopenia: 1 <p>[Marco de tiempo: Duración de la terapia de protocolo: hasta dos años]</p>
SARC028: un	<ul style="list-style-type: none"> ● Fase 2

estudio de fase II del anticuerpo anti-PD1 pembrolizumab (MK-3475) en pacientes con sarcomas avanzados (27)

- Estado: completado
 - Tipo de estudio: intervencionista, no aleatorizado, sin enmascaramiento
 - Propósito: determinar la eficacia de pembrolizumab en pacientes con sarcomas avanzados.
 - Nº pacientes: 144
 - Intervención
 - Biológico: pembrolizumab
 - Brazos de estudio
 - Experimental: sarcoma óseo: sarcoma de Ewing, osteosarcoma y condrosarcoma. Se administrará pembrolizumab a 200 mg por vía IV cada 3 semanas
 - Distribución por grupos: 2 grupos de tratamiento de los cuales 42 presentan sarcoma óseo, de los cuales 40 fueron evaluables para respuesta
 - Edad y sexo: <18 años: 6 / entre 18-65:34 / >=65: 2 (16F:26M)
 - Etnicidad: 1 hispano / 37 no hispano / 4 desconocido
 - Raza: 1 indio americano / 1 asiático / 2 afroamericanos / 35 blancos / 1 más de una carrera / 2 desconocidos
 - Medidas de resultado primarias:
 - Tasa de respuesta objetiva; la tasa de respuesta objetiva (ORR) es el porcentaje del tumor del paciente que se reduce o desaparece después del tratamiento; Una tasa de respuesta objetiva del 25 % se considerará clínicamente significativa y una tasa de respuesta inferior al 10 % se considerará falta de eficacia. El tratamiento se considerará un éxito si 8 o más de 40 pacientes inscritos tienen una PR o mejor según RECIST 1.1.
 - Análisis estadístico 2: sarcoma óseo
 - Parámetro de estimación: Estimación binomial de la tasa de respuesta de PR
 - Valor estimado= 5
 - Intervalo de confianza= (2 caras) 95% 1.0 a 16.9
 - Comentarios de estimación: Intervalo de confianza exacto de Clopper-Pearson; Excluidos de la tasa debido a que no respondieron a la evaluación: Tejido blando: 2; Hueso: 2; Ampliación: 7 pacientes
- [Marco de tiempo: las evaluaciones se realizarán a las 8 semanas, hasta 5 años]
- Medidas de resultado secundarias:
 - ❖ Toxicidad/seguridad
 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento con pembrolizumab en pacientes con sarcoma avanzado, por paciente; evento adverso relacionado es cualquier signo desfavorable e involuntario (incluido un resultado de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad

	<p>asociado temporalmente con el uso de un producto en investigación y relacionado con el producto en investigación</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Sarcoma óseo: 42 pacientes analizados <ul style="list-style-type: none"> ● 9 EA <p>[Marco de tiempo: hasta 5 años]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ La supervivencia libre de progresión (PFS); la supervivencia libre de progresión es el período de tiempo durante y después del tratamiento de una enfermedad, como el cáncer, que un paciente vive con la enfermedad pero no empeora. <ul style="list-style-type: none"> ■ Sarcoma óseo: 39 pacientes analizados <ul style="list-style-type: none"> ● 8 semanas IC 95% (7 a 9) <p>[Marco de tiempo: hasta 5 años]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tasa de respuesta por criterios de respuesta relacionados con el sistema inmunitario (Ir-RC); los criterios de respuesta relacionada con el sistema inmunitario se desarrollaron para evaluar adecuadamente la respuesta tumoral a la inmunoterapia. Los irRC se basan en mediciones bidimensionales. Nuestro objetivo era evaluar la respuesta mediante mediciones bidimensionales en pacientes con sarcoma avanzado. <ul style="list-style-type: none"> - La respuesta completa relacionada con el sistema inmunitario (irCR) es la desaparición completa de todas las lesiones índice. - La respuesta parcial relacionada con el sistema inmunitario (irPR) es la disminución del 50 % o más (desde el valor inicial) en la suma de los productos de los dos diámetros perpendiculares más grandes de todas las lesiones medibles índice y nuevas ■ Sarcoma óseo: 30 pacientes analizados <ul style="list-style-type: none"> ● irCR= 0 ● irPR= 2 <p>[Evaluación a las 8 semanas, hasta 5 años]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Supervivencia general (OS); la supervivencia general es el período de tiempo desde la fecha del diagnóstico o el inicio del tratamiento de una enfermedad, como el cáncer, que los pacientes diagnosticados con la enfermedad siguen vivos. <ul style="list-style-type: none"> ■ Sarcoma óseo: 42 pacientes analizados <ul style="list-style-type: none"> ● 52 semanas IC 95% (40 a 72) <p>[Marco de tiempo: hasta 5 años]</p>
--	--

<p>Un estudio de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor de crecimiento endotelial</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Fase 2 ● Estado: completado ● Tipo de estudio: intervencionista, no aleatorizado, sin enmascaramiento ● Objetivos principales <ul style="list-style-type: none"> ○ Saber si bevacizumab se puede combinar de forma segura con quimioterapia para el osteosarcoma <ul style="list-style-type: none"> ■ Bevacizumab con cisplatino, doxorubicina y
---	---

vascular (VEGF), en combinación con quimioterapia para el tratamiento del osteosarcoma (28)

metotrexato (MAP) en dosis altas en pacientes con osteosarcoma resecable localizado

- Bevacizumab con MAP e ifosfamida y etopósido en pacientes con osteosarcoma irreseccable o metastásico
- Averiguar si agregar bevacizumab a la quimioterapia será beneficioso para tratar el osteosarcoma
- Nº pacientes: 43
- Intervención
 - Biológico: bevacizumab (vía IV)
 - Brazos de estudio
 - Experimental: enfermedad resecable localizada (estrato A).

Los participantes reciben el Ciclo 1 de bevacizumab 3 días antes de la quimioterapia con cisplatino y doxorubicina. Los ciclos posteriores consisten en bevacizumab el primer día de quimioterapia, luego cisplatino y doxorubicina o metotrexato. Si corresponde, la cirugía definitiva y la evaluación de la respuesta histológica se realizarán en la semana 10, seguido de bevacizumab el primer día de quimioterapia con cisplatino y doxorubicina o metotrexato

- Experimental: enfermedad metastásica (estrato B)

Los participantes reciben el Ciclo 1 de bevacizumab 3 días antes de la quimioterapia con cisplatino y doxorubicina. Los ciclos posteriores consisten en bevacizumab el primer día de quimioterapia, luego cisplatino y doxorubicina, metotrexato o ifosfamida y etopósido. Si corresponde, la cirugía definitiva y la evaluación de la respuesta histológica se realizarán en la semana 10, seguido de bevacizumab el primer día de quimioterapia con cisplatino y doxorubicina, metotrexato o ifosfamida y etopósido. La radioterapia se administrará después de la operación

- Experimental: Enfermedad irreseccable (Estrato C)

Los participantes reciben un tratamiento idéntico al del Estrato B: Ciclo 1 de bevacizumab 3 días antes de la quimioterapia con cisplatino y doxorubicina. Los ciclos posteriores consisten en bevacizumab el primer día de quimioterapia, luego cisplatino y doxorubicina, metotrexato o ifosfamida y etopósido. Si corresponde, la cirugía definitiva y la evaluación de la respuesta histológica se realizarán en la semana 10, seguido de bevacizumab el primer día de quimioterapia con cisplatino y doxorubicina, metotrexato o ifosfamida y etopósido. La radioterapia se administrará después de la operación

- Distribución por grupos

A=enfermedad resecable localizada, 31 participantes

B=enfermedad irreseccable localizada, 0 participantes

C=tumores metastásicos, 12 participantes

- Edad (media) y sexo:
 - A: 12.7 años (15F:16M)
 - C:12.9 años (5F:7M)

- Medidas de resultado secundarias:

- Respuesta histológica por estrato
La respuesta histológica en la semana 10 de

tratamiento se evaluó mediante los sistemas de clasificación de Huvos como

- Grado I: el tumor no responde al tratamiento, no se identifica ningún efecto
 - Grado IIA: queda más del 50% de tumor viable
 - Grado IIB: 5-50% de tumor viable remanente
 - Grado III: solo se observan focos dispersos de tumor viable (menos del 5% del tumor)
 - Grado IV: no se observa tumor viable en un muestreo extenso (al menos una sección transversal completa del tumor).
- Grupo A: 31 pacientes analizados
 - Grado I: 1
 - Grado IIA: 5
 - Grado IIB: 17
 - Grado III: 8
 - Grupo C: 11 pacientes analizados
 - Grado I: 0
 - Grado IIA: 1
 - Grado IIB: 7
 - Grado III: 3

[Marco de tiempo: después de 6 ciclos de quimioterapia, hasta 1 año después del inicio de la terapia]

- Supervivencia libre de eventos (EFS) de 2 años de pacientes con osteosarcoma; se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la SSC de pacientes con osteosarcoma tratados con quimioterapia y bevacizumab
 - 42 pacientes analizados: 22 con eventos y 20 sin eventos
 - 0.617 IC 95% (0.470 a 0.764)
- Supervivencia general (SG) de 2 años de pacientes con osteosarcoma; se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la SG de pacientes con osteosarcoma tratados con quimioterapia y Bevacizumab
 - 42 pacientes analizados
 - 0.880 IC 95% (0.782 a 0.978)

[Marco de tiempo: después de que todos los pacientes hayan completado la terapia, hasta 2 años después de la inscripción del último paciente]

- Supervivencia libre de eventos (SSC) a 2 años en pacientes con enfermedad resecable localizada en comparación con el protocolo OS99 de St. Jude. El protocolo actual OS2008 (NCT00667342) se cerró antes de tiempo debido a la lenta acumulación. Por lo tanto, debido al número limitado de pacientes, no se realizó la comparación de la SSC de OS2008 con la de OS99 (NCT00145639). La EFS de 2 años de los participantes de OS2008 se informa aquí
 - De los 31 pacientes analizados: 14 tuvieron eventos y 17 no
 - Grupo A: 0.642 IC 95% (0.473 a 0.810)

[Marco de tiempo: después de que todos los pacientes hayan completado la terapia, hasta 2 años después de que se inscriba al último paciente]

- Supervivencia global (SG) a 2 años en pacientes con enfermedad resecable localizada en comparación con el protocolo OS99.

El protocolo actual OS2008 (NCT00667342) se cerró antes de tiempo debido a la lenta acumulación. Por lo tanto, debido al número limitado de pacientes, no se realizó la comparación de la SSC de OS2008 con la de OS99 (NCT00145639). El OS de 2 años de los participantes de OS2008 se informa aquí.

- De los 31 pacientes analizados: 7 habían expirado y 24 seguían vivos
 - Grupo A: 0.934 IC 95% (0.847 a 1.0)

[Marco de tiempo: después de que todos los pacientes hayan completado la terapia, hasta 2 años después de que se inscriba al último paciente]

- Ktrans medio; se utilizó la constante de transferencia de volumen (Ktrans) para evaluar los resultados clínicos. El promedio de la distribución en toda la región de interés (ROI) se calculó como una medida de resumen para cada conjunto de datos.

- Grupo A: 31 analizados
 - Base: 26 participantes / 0.13 min⁻¹
 - Día 1: 21 participantes / 0.11 min⁻¹
 - Día 2: 21 participantes / 0.12 min⁻¹
 - Día 5: 24 participantes / 0.14 min⁻¹
 - Semana 5: 28 participantes / 0.08 min⁻¹
 - Semana 10: 27 participantes / 0.07 min⁻¹

- Grupo C: 11 analizados
 - Base: 9 participantes / 0.15 min⁻¹
 - Día 1: 6 participantes / 0.14 min⁻¹
 - Día 2: 6 participantes / 0.16 min⁻¹
 - Día 5: 8 participantes / 0.16 min⁻¹
 - Semana 5: 11 participantes / 0.10 min⁻¹
 - Semana 10: 11 participantes / 0.07 min⁻¹

- Análisis estadístico
 - Grupo de comparación: A
 - Comentarios: Se evaluó la asociación entre la respuesta y Ktrans en la Semana 10
 - Valor P=0.0863
 - Método: regresión logística

[Marco de tiempo: línea de base hasta la semana 10]

- Vp medio; el volumen fraccional de plasma sanguíneo (Vp) se utilizó para evaluar los resultados clínicos. El promedio de la distribución en toda la región de interés (ROI) se calculó como una medida de resumen para cada conjunto de datos.

- Grupo A: 31 analizados

	<ul style="list-style-type: none"> ● Base: 26 participantes / Media=0.0081 ● Día 1: 21 participantes / Media=0.0067 ● Día 2: 21 participantes / Media=0.0070 ● Día 5: 24 participantes / Media=0.0066 ● Semana 5: 28 participantes / Media=0.0063 ● Semana 10: 27 participantes / Media=0.0060 ■ Grupo C: 11 analizados <ul style="list-style-type: none"> ● Base: 9 participantes / Media=0.0094 ● Día 1: 6 participantes / Media=0.0077 ● Día 2: 6 participantes / Media=0.0095 ● Día 5: 8 participantes / Media=0.0089 ● Semana 5: 11 participantes / Media=0.0069 ● Semana 10: 11 participantes / Media=0.0055 ■ Análisis estadístico <ul style="list-style-type: none"> ● Grupo de comparación: A ● Comentarios: Se evaluó la asociación entre respuesta y Vp en la Semana 10. ● Valor P=0.0573 ● Método: regresión logística <p>[Marco de tiempo: línea de base hasta la semana 10]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mean Ve; el volumen fraccional del espacio extracelular extravascular (Ve) se utilizó para evaluar los resultados clínicos. El promedio de la distribución en toda la región de interés (ROI) se calculó como una medida de resumen para cada conjunto de datos. <ul style="list-style-type: none"> ■ Grupo A: 31 analizados <ul style="list-style-type: none"> ● Base: 26 participantes / Media=0.2543 ● Día 1: 21 participantes / Media=0.2444 ● Día 2: 21 participantes / Media=0.2564 ● Día 5: 24 participantes / Media=0.2854 ● Semana 5: 28 participantes / Media=0.3055 ● Semana 10: 27 participantes / Media=0.2776 ■ Grupo C: 11 analizados <ul style="list-style-type: none"> ● Base: 9 participantes / Media=0.2671 ● Día 1: 6 participantes / Media=0.2623 ● Día 2: 6 participantes / Media=0.2602 ● Día 5: 8 participantes / Media=0.3126 ● Semana 5: 11 participantes / Media=0.3105 ● Semana 10: 11 participantes / Media=0.2726 ■ Análisis estadístico <ul style="list-style-type: none"> ● Grupo de comparación: A ● Comentarios: Se evaluó la asociación entre respuesta y Ve en la Semana 10 ● Valor P=0.0863 ● Método: regresión logística
--	---

[Marco de tiempo: línea de base hasta la semana 10]

- Respuesta histológica por número de participantes; la asociación de las variables interesadas con la respuesta se comprobó con la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. La respuesta se basa en el grado Huvos de respuesta histológica para las comparaciones DCE-MRI y se define como buena para ≥ 90 % de necrosis y mala para menos del 90 %
 - 40 analizados: 29 del Grupo A y 11 del Grupo C
 - Mala respuesta: 22 participantes
 - Buena respuesta: 18 participantes

[Marco de tiempo: en la semana 10 después del inicio de la terapia]

- Ktrans (6) por buena y mala respuesta; la respuesta se basa en el grado Huvos de respuesta histológica para las comparaciones DCE-MRI y se define como
 - buena para ≥ 90 % de necrosis
 - mala para menos del 90 %.
 - 40 analizados: 29 del Grupo A y 11 del Grupo C
 - Mala respuesta: Media (error estándar) = 0.0775 min⁻¹ (0.0089)
 - Buena respuesta: Media (error estándar) = 0.0491 min⁻¹ (0.0053)

[Marco de tiempo: en la semana 10 después del inicio de la terapia]

- P95 de Ktrans por buena y mala respuesta; la respuesta se basa en el grado Huvos de respuesta histológica para las comparaciones DCE-MRI y se define como
 - buena para ≥ 90 % de necrosis
 - mala para menos del 90 %.
 - P95 indica el nivel de cada parámetro cinético que supera el 95% de sus valores en cada tumor.
 - 40 analizados: 29 del Grupo A y 11 del Grupo C
 - Mala respuesta: Media (error estándar) = 0.2047 min⁻¹ (0.0224)
 - Buena respuesta: Media (error estándar) = 0.1228 min⁻¹ (0.0136)

[Marco de tiempo: en la semana 10 después del inicio de la terapia]

- Diferencia entre buena y mala respuesta por SUVmax; la respuesta se basa en el grado Huvos de respuesta histológica para las comparaciones DCE-MRI (5) y se define como buena para ≥ 90 % de necrosis y mala para menos del 90 %.
 - 31 analizados: 23 del grupo A y 8 del grupo C
 - Mala respuesta: Media (error estándar) = 6.2894 (0.9303)
 - Buena respuesta: Media (error estándar) = 3.2720 (0.3814)

	<p>[Marco de tiempo: en la semana 10 después del inicio de la terapia]</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>Medidas de resultado primarias:</u> ❖ <u>Toxicidad/seguridad</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Número de participantes con toxicidad inaceptable; La toxicidad inaceptable objetivo se define como hipertensión de grado 4, proteinuria o sangrado, excluyendo petequias/púrpura, trombosis/embolia de grado 3/4, excluyendo la trombosis relacionada con el catéter. Se desarrolló una regla de parada secuencial de grupo de seis etapas para monitorear la toxicidad inaceptable. <ul style="list-style-type: none"> ■ Grupo A: 31 pacientes analizados <ul style="list-style-type: none"> ● trombosis/embolia de grado 3/4: 1 ● complicación mayor de la herida de grado 2,3 o 4: 7 ■ Grupo C: 11 pacientes analizados <ul style="list-style-type: none"> ● complicación mayor de la herida de grado 2.3 o 4: 2 <p>[Marco de tiempo: después de que todos los pacientes hayan completado la terapia, hasta 1 año después de la inscripción del último paciente]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Supervivencia libre de eventos de 3 años; Estudiar el efecto de agregar bevacizumab a la quimioterapia compuesta por cisplatino, doxorubicina y dosis altas de metotrexato (HDMTX) sobre la supervivencia sin complicaciones (SSC) en pacientes con osteosarcoma resecable localizado. Se utilizó el método de Kaplan-Meier (KM) para estimar la tasa de supervivencia. <ul style="list-style-type: none"> ■ Grupo A: 31 pacientes analizados <ul style="list-style-type: none"> ● 0.575 probabilidad IC 95% 0.402 a 0.747 <p>[Marco de tiempo: después de que todos los pacientes hayan completado la terapia, hasta 4 años después de la inscripción del último paciente]</p>
--	---

<p>Un estudio de fase 2 de temsirolimus (CCI-779, NSC 683864) y el anticuerpo receptor de IGF-1 cixutumumab (IMC-A12, NSC 742460) en pacientes con sarcomas metastásicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>Fase 2</u> ● <u>Estado:</u> completado ● <u>Tipo de estudio:</u> intervencionista, no aleatorizado, sin enmascaramiento ● <u>Objetivo principal:</u> Determinar la proporción de pacientes libres de progresión a las 12 semanas (supervivencia libre de progresión [PFS], definida como Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) 1.1 respuesta completa [CR] + respuesta parcial [PR] + enfermedad estable [SD]) con (A) factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)-1receptor (R)+ sarcomas de tejidos blandos; (B) tumores óseos IGF-1R+; o (C) sarcomas IGF-1R(-), que se tratan semanalmente con A12 intravenoso (cixutumumab) y temsirolimus.
---	--

(29)	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>Nº de pacientes:</u>178 <ul style="list-style-type: none"> ○ Edad y sexo: <=18 años: 4 / entre 18-65 años: 144 / >=65 años: 30 (80F:98M) ● <u>Intervención</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Biológico: cixutumumab (vía IV) ○ Brazos de estudio <ul style="list-style-type: none"> ■ Los pacientes reciben cixutumumab IV durante 60 minutos y temsirolimus IV durante 30 minutos los días 1, 8, 15, 22, 29 y 36. Los ciclos se repiten cada 42 días en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. ● <u>Medidas de resultado primarias</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tasa de supervivencia libre de progresión, definida como CR + PR + SD, según lo evaluado por los criterios RECIST <ul style="list-style-type: none"> ■ Respuesta parcial: 4 ■ Progresión de la enfermedad: 57 ■ Enfermedad estable: 98 <p>[Desde el ingreso al estudio hasta que la enfermedad progresiva o recurrente se documenta objetivamente (tomando como referencia para la enfermedad progresiva la medida más pequeña registrada en el estudio), muerte o fecha del último contacto, evaluado a las 12 semanas]</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Toxicidad/seguridad <ul style="list-style-type: none"> ● Eventos adversos graves más frecuentes: diarrea, mucositis-oral, recuento de plaquetas disminuido, disminución de glóbulos blanco.
------	---

<p>Un estudio de Fase 1 y farmacocinético que evalúa los programas diarios o semanales del anticuerpo humanizado anti-GD2 hu14.18K322A en tumores sólidos recurrentes/refractarios (30)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>Fase 1</u> ● <u>Objetivo principal:</u> determinar la dosis máxima tolerada (MTD) de 60 mg/m² diaria y el perfil de seguridad de hu14.18K322A en pacientes con osteosarcoma, y de un programa alternativo de administración semanal de hu14.18K322A en pacientes con neuroblastoma u osteosarcoma ● <u>Intervención</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Biológico: anti-GD2 hu14.18K322A ○ Esquemas <ol style="list-style-type: none"> 1. Los pacientes elegibles con osteosarcoma recurrente/refractario recibieron hu14.13K22A diariamente x4 cada 28 días en un diseño de escalada de dosis tradicional de Fase 1 3 + 3. 2. Se inscribieron pacientes adicionales con osteosarcoma para recibir hu14.18K322A una vez por semana durante 4 semanas por ciclo. <ul style="list-style-type: none"> ● <u>Medidas de resultado primarias</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ 6 pacientes con osteosarcoma tratados en el horario diario recibieron una mediana de 2 (rango 1-6) ciclos <ul style="list-style-type: none"> ■ Dosis recomendada diaria establecida: 60 mg/m² ○ 3 pacientes tuvieron enfermedad estable (SD, de sus siglas en inglés <i>stable disease</i>) como mejor respuesta
--	---

	<p>global</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 5 pacientes (3 de neuroblastoma, 2 de osteosarcoma) incluidos en el programa semanal recibieron una mediana de 1 (1-3) ciclo <ul style="list-style-type: none"> ■ 2 lograron SD como mejor respuesta general ● <u>Medidas de resultado secundarias</u> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Toxicidad/seguridad <ul style="list-style-type: none"> ○ Toxicidad <ul style="list-style-type: none"> ■ Toxicidades comunes: dolor, fiebre, toxicidades hematológicas, hiponatremia y las anomalías oculares/visuales en ambos esquemas ■ Toxicidades limitantes: anorexia y fatiga ○ Farmacocinética <ul style="list-style-type: none"> ■ Los perfiles farmacocinéticos fueron similares entre los programas diarios y semanales ■ Los pacientes que recibieron el programa semanal experimentaron una farmacocinética y un perfil de toxicidad similares a los del programa diario ■ Cifras <ul style="list-style-type: none"> ● AUC de hu14.18K322A con dosis normalizada según el diagnóstico de neuroblastoma (n=3) frente a osteosarcoma (n=7) Figura 3 ● AUC normalizada por dosis basada en el programa de dosificación (diaria frente a semanal) Figura 4 ● Curvas de concentración-tiempo de sujetos individuales que recibieron hu14.18K322A basadas en programas diarios (a) vs semanales (b) Figura 5 Curvas pronosticadas: líneas rojas Círculos: datos observados
--	---

5. CONCLUSIONES

Ensayo 1: Robatumumab resultó efectivo con una respuesta completa/parcial significativa y una supervivencia general en pacientes con metástasis de osteosarcoma no resecable (grupo 2) y en pacientes con metástasis de sarcoma de Ewing (grupo 3). Los eventos adversos se dieron en su mayoría (50%) en los pacientes con metástasis de osteosarcoma resecable (grupo 1)

Ensayo 2: El nivel de dosis máxima tolerada de nivolumab en niños con tumores sólidos en recaída o refractarios se estimó en 3 mg/kg, lo que es igual a la dosis recomendada en adultos. Se obtuvo un efecto antitumoral significativo con una mejor respuesta general en el régimen combinado de 3mg/kg nivolumab + 1mg/kg ipilimumab.

Ensayo 3. Glembatumumab vedotin tiene una respuesta parcial o completa significativa a los 4 meses en el control de la enfermedad en pacientes con osteosarcoma (4.5%). El conjugado fármaco anticuerpo tarda más en depurarse del organismo. En relación con los eventos adversos cabe destacar la mayor incidencia de hipopotasemia.

Ensayo 4 Pembrolizumab tuvo una tasa de respuesta objetiva inferior al 10% por lo que se considera falta de eficacia. En cambio, sí tiene un efecto significativo en la supervivencia libre de progresión (PFS) y en la supervivencia general (SG). Los eventos adversos también fueron significativos; 15/42 (35.71%)

Ensayo 5 Bevacizumab+MAP presentó una respuesta histológica bastante significativa con un 5-50% de tumor viable remanente en pacientes con enfermedad resecable localizada y en pacientes con enfermedad irresecable localizada. El grado Huvos de respuesta histológica para las comparaciones DCE-MRI tuvo más mala respuesta que buena (<90%necrosis). En cuanto a la toxicidad hubo mayor incidencia de complicación de la herida de grado 2,3 o 4; HTA grado 4, proteinuria o sangrado, entre otros.

Ensayo 6. Cixutumumab tuvo un efecto bastante significativo en relación con la supervivencia libre de progresión a las 12 semanas del tratamiento, destacando un número mayor de pacientes con enfermedad estable. Entre los eventos adversos graves más frecuentes destacan diarrea y mucositis-oral

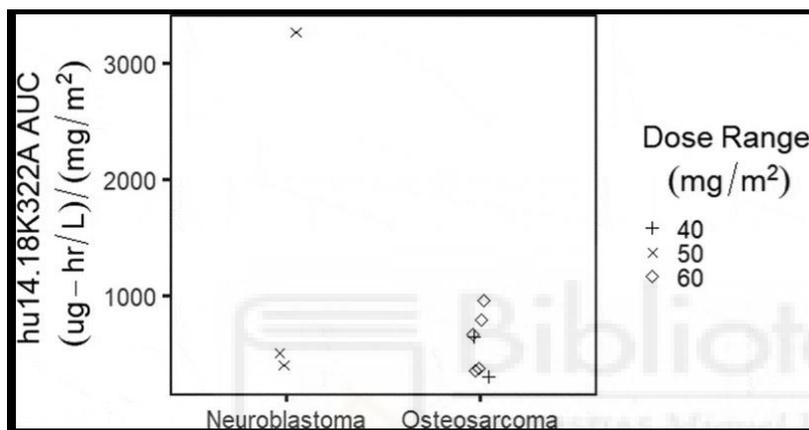
Ensayo 7. Se estimó la dosis máxima tolerada del anticuerpo Hu14.18K322A con una respuesta significativa ya que en mayor proporción los pacientes tuvieron mejor

respuesta general. Las toxicidades de los programas diarios y semanales fueron similares. Como toxicidades limitantes destacan la anorexia y la fatiga.

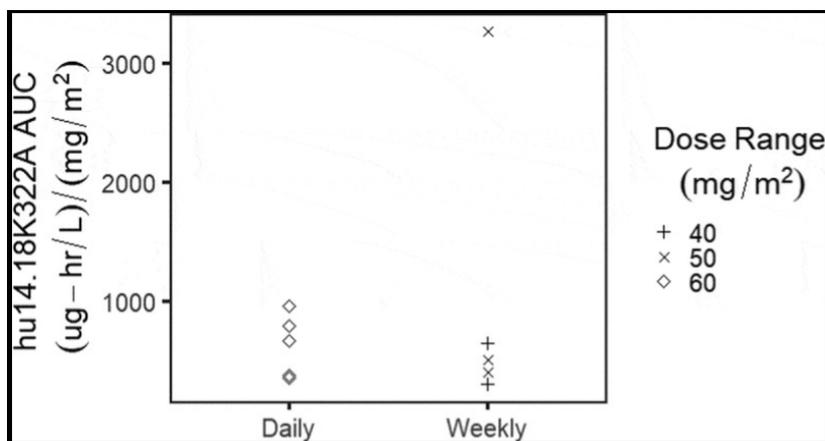
Estos anticuerpos tienen un futuro prometedor para la terapia del osteosarcoma si se siguen investigando para mejorar la eficacia y disminuir la toxicidad, ya que por lo general proporcionan respuestas significativas positivas.

6. ANEXOS

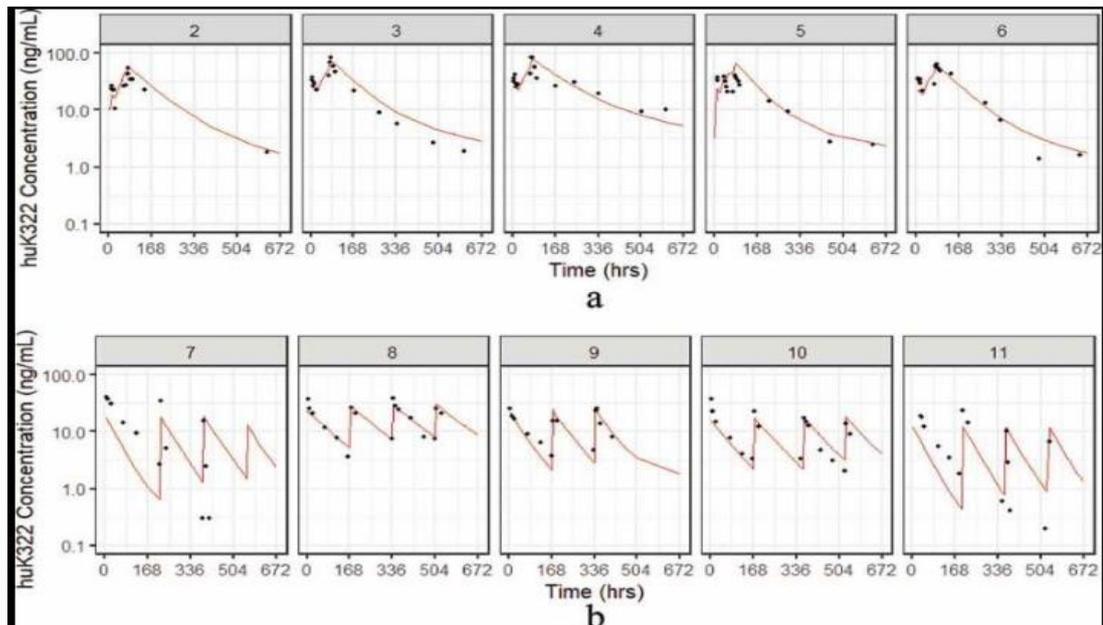
Figura 3 (30)



(1) Figura 4 (30)



(2) Figura 5 (30)



(3) DCE-MRI: Imagen por resonancia magnética dinámica mejorada con contraste (31)

(4) Ktrans: Medida de permeabilidad capilar mediante perfusión de resonancia magnética dinámica con contraste (DCE)

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Un estudio para determinar la actividad de robatumumab (SCH 717454) en participantes con osteosarcoma recidivante o sarcoma de Ewing (MK-7454-002/P04720) [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00617890>
2. Nivolumab con o sin ipilimumab en el tratamiento de pacientes más jóvenes con tumores sólidos o sarcomas recurrentes o refractarios [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02304458>
3. Glembatumumab vedotin en el tratamiento de pacientes con osteosarcoma recurrente o refractario [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02487979?rslt=With&type=Intr&cond=osteosarcoma&draw=2&rank=11>
4. SARC028: un estudio de fase II del anticuerpo anti-PD1 pembrolizumab (MK-3475) en pacientes con sarcomas avanzados [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado

- el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02301039?rslt=With&type=Intr&cond=osteosarcoma&draw=3&rank=41>
5. Un estudio de bevacizumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento del osteosarcoma [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00667342?rslt=With&type=Intr&cond=osteosarcoma&draw=2&rank=17>
 6. Temsirolimus y cixutumumab en el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejido blando localmente avanzado, metastásico o recurrente o sarcoma óseo [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01016015?rslt=With&type=Intr&cond=osteosarcoma&draw=3&rank=34>
 7. Bishop MW, Hutson PR, Hank JA, Sondel PM, Furman WL, Meagher MM, et al. Un estudio de Fase 1 y farmacocinético que evalúa los programas diarios o semanales del anticuerpo humanizado anti-GD2 hu14.18K322A en tumores sólidos recurrentes/refractarios. MAbs [Internet]. 2020 [citado el 22 de mayo de 2023];12(1):1773751. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32643524/>
 8. Buecker PJ, Gebhardt M, Weber K. Osteosarcoma [Internet]. Iniciativa Liddy Shriver Sarcoma. [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://sarcomahelp.org/translate/es-osteosarcoma.html>
 9. Colaboradores de Wikipedia. Osteosarcoma [Internet]. Wikipedia, la enciclopedia libre. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Osteosarcoma&oldid=148137263>
 10. Osteosarcoma en la infancia y la adolescencia - Estadísticas [Internet]. Cancer.net. 2019 [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/osteosarcoma-en-la-infancia-y-la-adolescencia/estadisticas>
 11. Sarcoma de Ewing [Internet]. Medlineplus.gov. [citado el 24 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001302.htm>
 12. Tratamiento del osteosarcoma (PDQ®): versión para pacientes [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2023 [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/bone/patient/osteosarcoma-treatment-pdq>

13. Cisplatino [Internet]. Aeped.es. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/cisplatino>
14. Majó J, Cubedo R, Pardo N. Tratamiento del osteosarcoma. Revisión. Rev Esp Cir Ortop Traumatol [Internet]. 2010 [citado el 23 de mayo de 2023];54(5):329–36. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-cirugia-ortopedica-traumatologia-129-articulo-tratamiento-del-osteosarcoma-revision-S1888441510000834>
15. Fármacos aprobados para el cáncer de huesos [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2011 [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/bone>
16. Davis LE, Bolejack V, Ryan CW, Ganjoo KN, Loggers ET, Chawla S, et al. Estudio de fase II doble ciego aleatorizado de regorafenib en pacientes con osteosarcoma metastásico. J Clin Oncol [Internet]. 2019 [citado el 23 de mayo de 2023];37(16):1424–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31013172/>
17. Imágenes Médicas English. IA podría mejorar la precisión diagnóstica de la DCE-MRI de mama [Internet]. Imágenes Médicas English. 2022 [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.medimaging.es/rm/articles/294794916/ia-podria-mejorar-precision-diagnostica-de-la-dce-mri-de-mama.html>
18. España VV. ★ Vademecum.es - Su fuente de conocimiento farmacológico [Internet]. Vademécum.es. [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/>
19. Metotrexato [Internet]. Aeped.es. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/metotrexato>
20. Europa.eu. [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_es.pdf
21. Radioterapia para el cáncer de hueso [Internet]. Cancer.org. [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-hueso/tratamiento/radioterapia.html>
22. Salido-Vallejo R, Garnacho-Saucedo G, Vélez A. Bases moleculares y aplicaciones farmacológicas de la vía de mTOR en dermatología. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2016 [citado el 22 de mayo de 2023];107(5):379–90.

Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-bases-moleculares-aplicaciones-farmacologicas-via-articulo-S0001731015005748>

23. Hernández D, Martínez D, Gutiérrez E, López V, Gutiérrez C, García P, et al. Evidencias clínicas sobre el uso de los fármacos anti-mTOR en el trasplante renal. Nefrología [Internet]. 2011 [citado el 24 de mayo de 2023];31(1):27–34. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952011000100005
24. Mecanismo de acción del Everolímús [Internet]. Pinterest. [citado el 24 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.pinterest.es/pin/163748136435726503/>
25. Recursos sobre el cáncer de OncoLink, tratamiento, investigación, afrontamiento, ensayos clínicos, prevención. Procedimientos quirúrgicos: cirugía y estadificación del osteosarcoma [Internet]. Oncolink.org. [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://es.oncolink.org/tipos-de-cancer/sarcomas/sarcoma-hueso/procedimientos-quirurgicos-cirugia-y-estadificacion-del-osteosarcoma>
26. De Sarcoma RE y. L. Guías clínicas para los sarcomas óseos (SELNET, 2022) [Internet]. Guías clínicas para los sarcomas óseos (SELNET, 2022) | Univadis. 2022 [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.univadis.es/viewarticle/guias-clinicas-para-los-sarcomas-oseos-selnet-2022>
27. Medchemexpress.com. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.medchemexpress.com/>
28. Europa.eu. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx_132099_es.pdf
29. SJGD2NK & PATA [Internet]. Stjude.org. [citado el 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.stjude.org/es/referencia-de-pacientes/buscar-tratamiento/participacion-en-investigaciones-clinicas/resultados-de-ensayos-clinicos/sjgd2nk-pata.html>