

Trabectedina: su aportación al tratamiento de los pacientes con sarcomas de partes blandas y carcinoma de ovario

Dr. Antonio Casado Herráez
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario
San Carlos. Madrid

55 Congreso SEFH. Octubre de 2010, Madrid

Sarcomas de partes blandas (SPB)

- SPB: más de 50 entidades (1% de los cánceres).
 - Diagnóstico definitivo: histología (biopsia), que permitirá un tratamiento adecuado (centros de referencia).
 - Cualquier lesión que sea mayor de 5 cm, profunda, que aumenta de tamaño o aumenta el dolor: se debe referir a un centro especializado (antes de la biopsia o de la cirugía).
- *Adecuada revisión de la patología y estudios radiológicos. Consejo y valoración sobre el papel de la cirugía, la quimioterapia, nuevas terapias biológicas y los tratamientos de radioterapia.*

Sarcomas de partes blandas (SPB). Clasificación (1)

- Línea de diferenciación que muestra la tumoración
- ✓ Tumores adipocíticos: liposarcomas, MRCLs (*)
- ✓ Tumores fibroblásticos/miofibroblásticos (fibrosarcomas, mixofibrosarcomas)
- ✓ Tumores fibrohistiocíticos (sarcomas pleomórficos indiferenciados / UPSS)
- ✓ Tumores del musculo liso (leiomiosarcomas)
- ✓ Tumores del musculo esquelético (rabdomyosarcomas)

(*) MRCLs: *Liposarcoma mixoide de células redondas*

Verweijt J, Pinedo HM. Targeting Treatment of soft tissue sarcomas. Kluwer AP, 2004

Sarcomas de partes blandas (SPB).

Clasificación (2)

- ✓ Tumores vasculares (hemangioendotelioma epitelióide, angiosarcoma)
- ✓ Tumores de los nervios periféricos (tumor maligno de las vainas nerviosas periféricas, MPNST)
- **Tumores de diferenciación incierta:**
 - ✓ Sarcomas sinoviales
 - ✓ Sarcoma epitelióide
 - ✓ Tumores de Ewing
 - ✓ Sarcomas alveolares de partes blandas
 - ✓ Sarcomas de células claras

Avances en la patología molecular de los SPB (1)

- Algo más del 20% de los SPB se caracterizan por *translocaciones específicas*.
- ✓ Diagnóstico diferencial y potenciales dianas terapéuticas:
- ✓ Proteínas de fusión (*interactúan con reguladores del ciclo celular, genes supresores, oncogenes o f. de crecimiento: hBRM-hSNF2a, p21, ciclina A y D1, p53-MDM2*) (*)
- ✓ **Sensibilidad a los tratamientos médicos (DFSP, trabectedina y MRCLs) (**)**

(*) Oda Y, et al. *Cancer Sci* 2008; doi:10.1111/j.1349-7006.2008.01024.x

(**) Grosso F, *Proc ASCO* 2007; 25 (18s): 0000

Tipo histológico	Translocación cromosómica	Gen/transcrito de fusión
Tumor Neuroectodérmico primitivo (familia S Ewing)	T(21;22) (q22;q12) T(7;22) (p22;q12)	EWS-ERG (10-15%) EWS-ETV1 (< 1%)
Sarcoma sinovial	T (X; 18) (p 11; q11)	SS18-SSX1 (66%) SS18-SSX2 (33%)
Liposarc.mixoide/cél. red.	T(12;16) (q13; p11)	FUS-DDIT3 (> 90%)
Sarcoma células claras	T (12;22) (q13;q12)	EWS-ATF1 (94%)
Tumor desmop cél red (DSRCT)	T (11; 22) (p13; q12)	EWS-WT1
Rabdomiosarcoma alveolar	T (2; 13) (q35; q14)	PAX3-FKHR (55%)
Condrosarc. mix. extraesq.	T (9;22) (q22; q12)	EWS-NR4A3 (67%)
Sarc. alveolar p.blandas	T (X; 17) (p21; q25)	ASPL-TFE3 (carcinoma renal infancia)
Dermatofibrosarc. Protub.	T (17;22) q(22;13)	COL1A1-PFGB
T. miofibroblástico inflam.	T (2;5) (p23;q35)	TPM3, 4-ALK (38%) (linfomas anapl cél grandes)
S. Fibromixoide bajo grado	T (7;16) q(33 ; p11)	FUS-CREB3L2

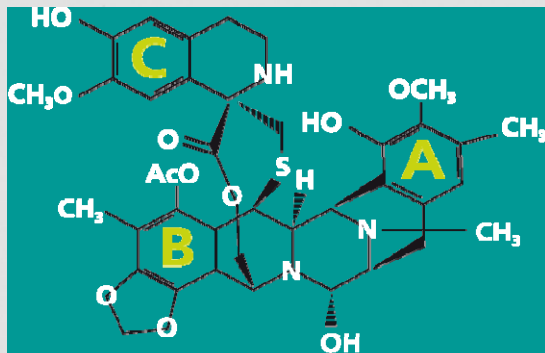
Tratamiento médico.

Enfermedad avanzada (1)

- **Doxorubicina** (15-20% RG) (mediana SG 11 meses)
- **Ifosfamida**, 6,5-9 g/m² (altas dosis, > 10 g/m²)
 - 6-8% RG en enfermedad recurrente
- **Dacarbacina** (DTIC), 250 mg/m², días 1-5 , ó 1,2 g/m², c/21 días.
- **Gemcitabina** (10 mg/m²/min)-**taxotere** (combinación fármacos no autorizada) (*) (**)
 - Leiomiosarcomas, sarcomas pleomórficos poco diferenciados, alto grado).
- ✓ *SLP 6,2 m*
- ✓ *SG 17,9 m*

(*) Hensley et al. JCO 2002.

(**) Maki RG. ProcASCO 2006; 42:9514a. Maki RG, et al. JCO 2007; 25:2755-2763.



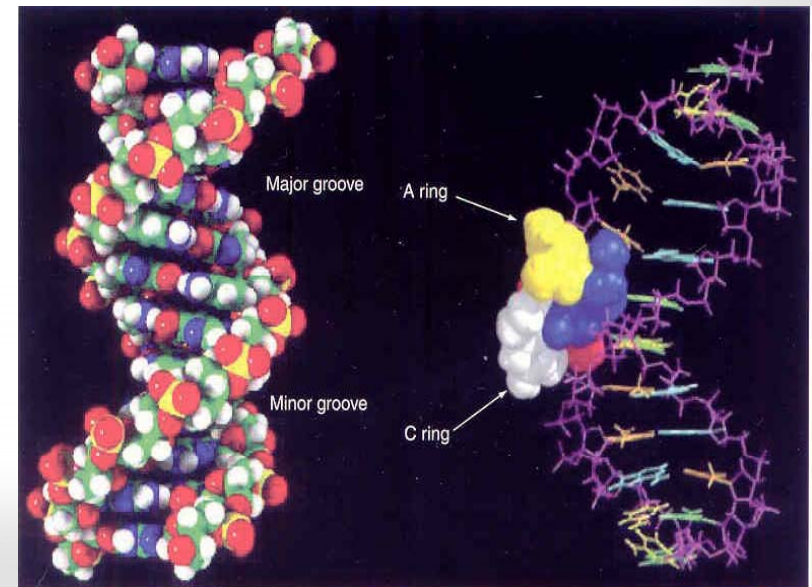
Trabectedina



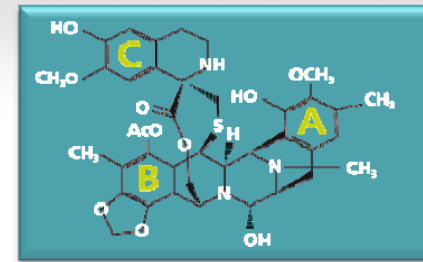
- Trabectedina (ecteinascidina-743) (T), alcaloide tetrahidroisoquinolina aislado del tunicado marino “Ecteinascadia Turbinate” (actual producción sintética).

□ T se une con enlace covalente a hendidura menor del DNA e Interfiere con factores transcripcionales.

Aprobado por la UE en sarcomas de tejidos blandos desde Septiembre 2007



Trabectedina (2)



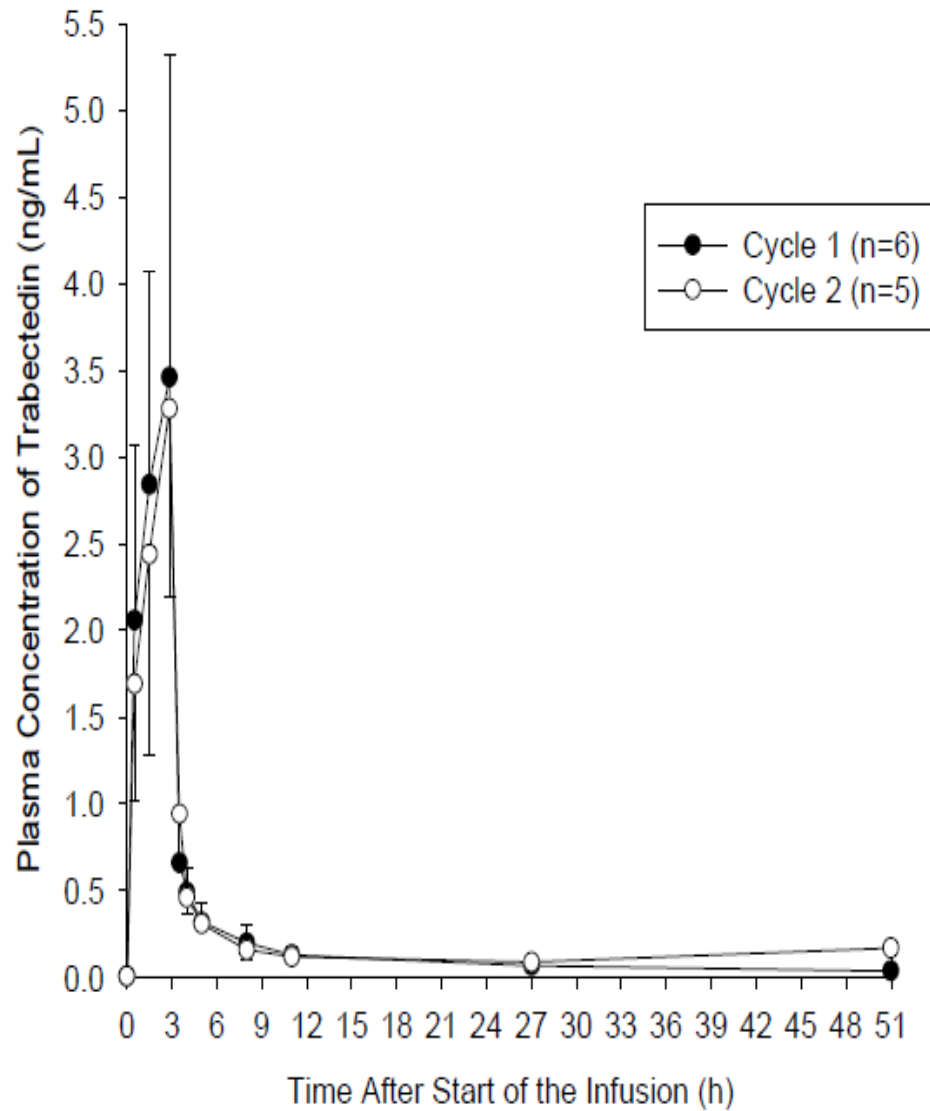
- T requiere un sistema eficiente TC-NER
- a) **NER del genoma global**, el cual mantiene la integridad de todo el genoma.
- b) **sistema NER acoplado a la transcripción** (retirada de las hélices de DNA de genes activos transcritas dañadas).
- T inhibe la transcripción de genes inducibles de choque térmico.
- T interactúa con el sistema TC-NER, induce hélices de DNA letales.
- Conduce a paro del ciclo celular y apoptosis.

Programa de desarrollo fase I. Farmacocinética y metabolismo.

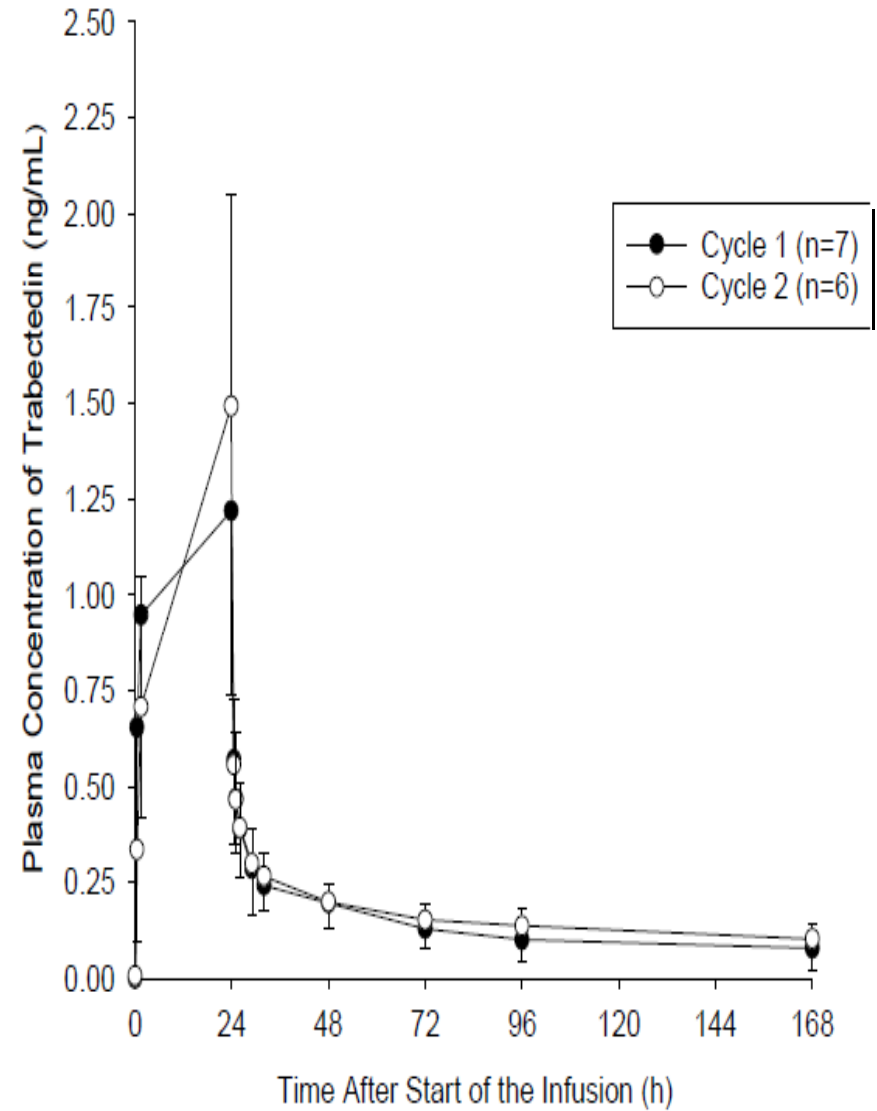
- **Fase I:** 691 pacientes; 7 regímenes de dosis diferentes.
- ✓ *Infusión de 24-h cada 3 semanas a dosis de 1,5 mg/m²*
- ✓ *Infusión de 3-h cada semana a dosis de 0,58 mg/m², días 1, 8 y 15 cada 28 días.*
- ✓ *Infusión de 3-h cada 3 semanas a dosis de 1,3 mg/m²*
- T se metaboliza por las enzimas del citocromo P450 (CYP3A4).
- 94-98% unión a las proteínas. Amplio volumen distribución.
- T se elimina vía fecal.
- La vida media terminal (t_{1/2}) es de 89 h después de una dosis de 1,5 mg/m².



*Van Kesteren C, et al. Clin Cancer Res 2000; 6 (12): 4725-4732
Carter NJ, et al. Drugs 2010; 70 (3): 355-376.*



Infusión de 3 horas



Infusión de 24 horas

Trabectedin. Desarrollo clínico

- Toxic. limitantes: neutropenia y trombocitopenia (F. I).
- En fase II, toxicidad hepática y la mielotoxicidad.
- Toxic. hepática es transitoria, manejable y reversible.
- *Premedicación esteroidea reduce marcadamente la toxicidad hepática y medular*

Toxicidad G3-G4	N=23. N° y (%)	N=31. N° y (%)	Todos los ptes
	No Dexametasona	Sí Dexametasona	Todos los ptes
AST-ALT ↑	16 (70%)	1 (3%)	17 (31%)
Neutropenia	9 (39%)	3 (10%)	12 (22%)
Trombocitopenia	8 (35%)	0 (0%)	8 (15%)

Trabectedin. Estudios Fase II en sarcomas avanzados (1).

- La eficacia de T se ha evaluado en **4 estudios fase II**.
- *Tres estudios de brazo único.*
- *Un estudio F. II randomizado (Demetri, et al, STS-201) en el que se compararon dos regímenes.*
- **T 1,5 mg/m² en IC 24 h, cada 21 días, con premedicación (Dexametasona).** No uso factores de crecimiento
- Toxicidad manejable, no acumulativa.
- No alopecia (3-4%), neurotoxicidad (2%), mucositis (6%) o cardiotoxicidad significativa.

(*) Blay JY, et al. Clin Cancer Res 2008; 14 (20): 6656-662

Estudio	Tratam.	Población	Median ciclos Admin	Tasa de RG	Histologías (remisiones)	SLP 3 y 6 m	SG
García-Carbonero et al (*)	T 1,5 mg/m ² IC 24 h c/3 sem	36 ptes no tratados	2 (1-38)	17% (OMS) Duración 16.5 m	3 MRCLs, 1 LMS, 1 FSC, 1 SS	24,4% (3m) 21% (6m)	72% al año
Yovine A, et al (**)	T 1,5 mg/m ² IC 24 h c/3 sem	54 (28 ptes muy pretratados)		4%		24% (6m)	12,8 m (30% vivos 2 años)
García-Carbonero et al (***)	T 1,5 mg/m ² IC 24 h c/3 sem	36 ptes pretratados (1-2 L)	2 (1-21)	8% (+ 2 RM, 14% BC)	2 LPS, 1 MRCLs, 1 LMS	-----	53% al año

(*) García-Carbonero R, et al. *J Clin Oncol* 2005 ; 24: 5484-5492

(**) Yovine A, et al. *J Clin Oncol* 2004; 22: 890-899

(***) García-Carbonero R, et al *J Clin Oncol* 2004; 22: 1480-1490

Fase II EORTC (1999-2000)

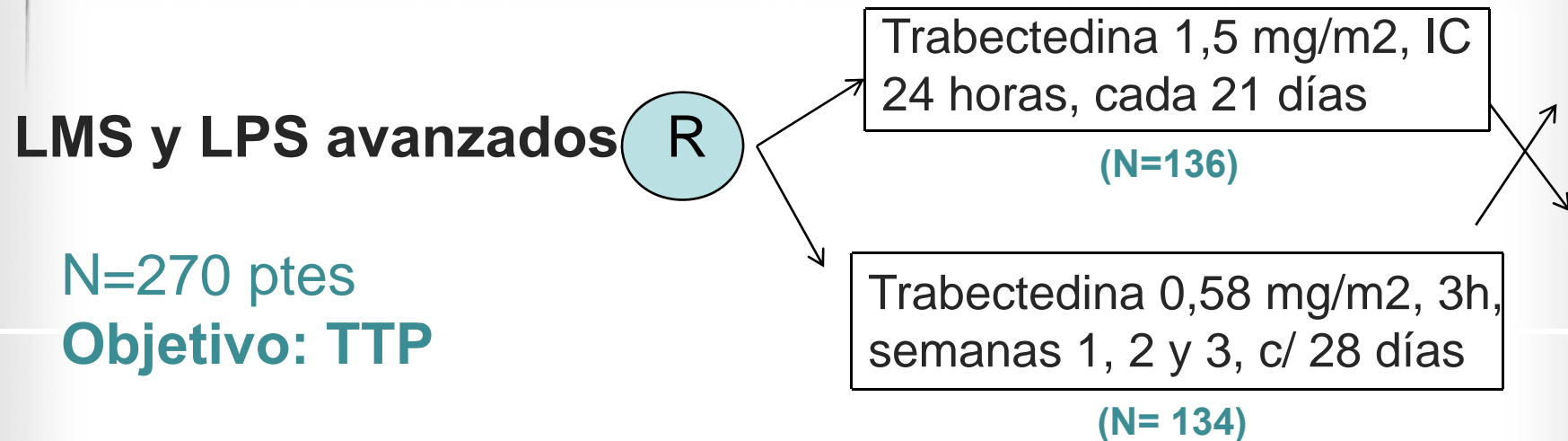
Respuesta	N=104 (pacientes pretratados)	(%)	Mediana de reducción	Mediana duración respuesta
RC	0	0	-----	-----
RP	8 (LMS, LPS, FSC)	8.1 %		50 semanas
MR	14		Rango 15-47%	
EE	45	40.5%		
NC> 6 meses		26%		
RC tras cirugía	6	5,76%		

- LMS (RP+NC): 56%
- S Sinovial (RP+NC): 61%
- LPS (RC+NC): 40%

Mediana de PFS (3 y 6 m): 52 y **29%**

Le Cesne et al. J Clin Oncol 2005; 23:576-584

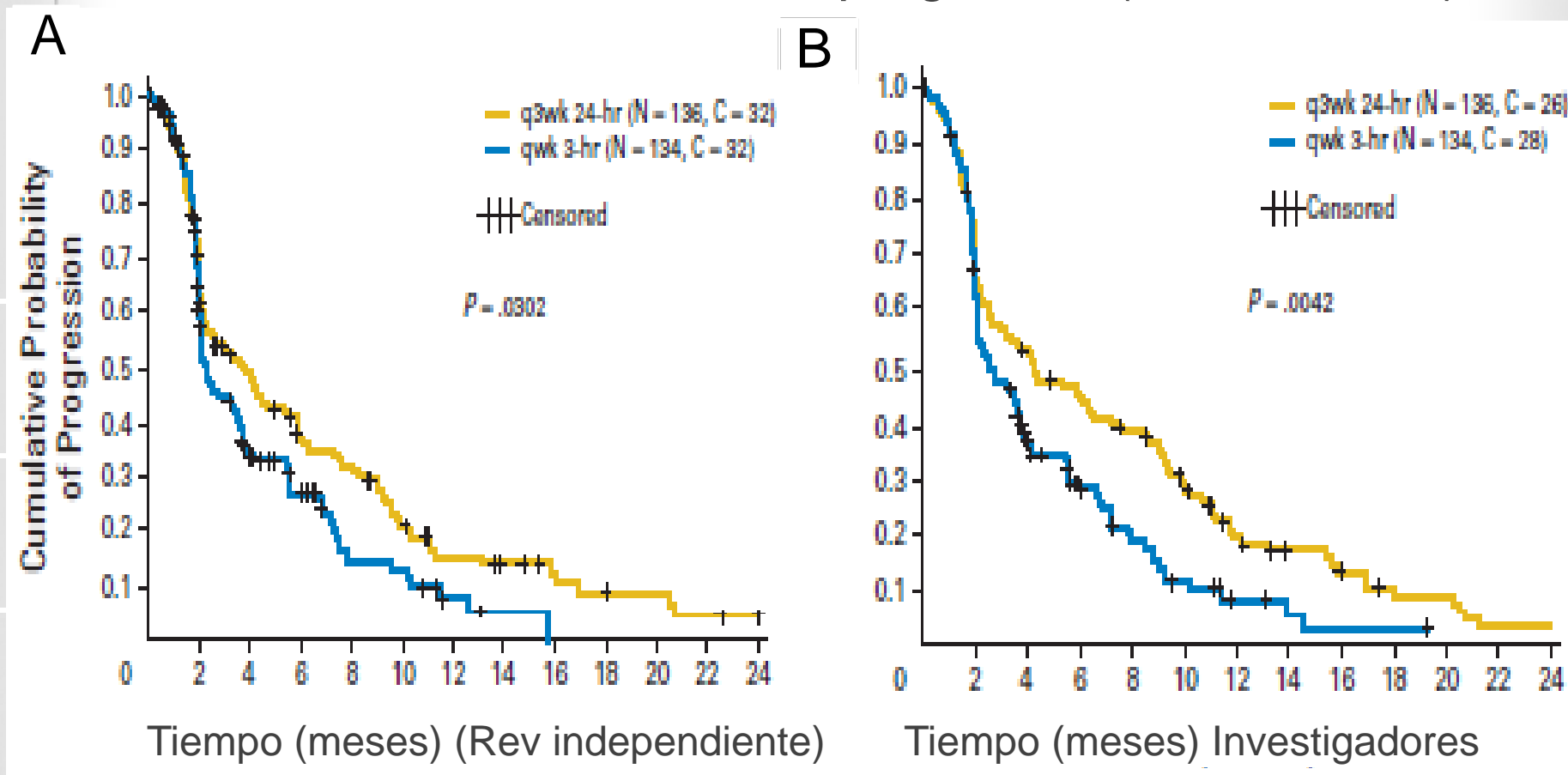
Fase II randomizado (STS-201)



- Evaluar la eficacia y seguridad de ambos esquemas.
- 66% LMS / 34% LPS
- **Quimioterapia previa:** EP tras antraciclinas e Ifosfamida
- 2/3 de los enfermos recibieron agentes adicionales (Gemcitabina, 32% ; Docetaxel, 24% ; Dacarbacina, 20,4%)

Estudio STS-201. LMS y LPS. TTP

✓ 26,6% reducción RR de progresión (IC cada 21 d)



Mediana de TTP 3,7 m vs 2,3 meses (4,2 vs 2,5 m según investigadores)

Trabectedina en la edad avanzada.

- Análisis de estudios F II han evaluado T 2ª línea en enfermos mayores (60-81 años) en comparación con pacientes jóvenes (< 60 años).
- La edad no afectó a la eficacia (RG y EE).
- RG: 10% (jóvenes y ancianos).
- EE: 40% (jóvenes) vs 47% (mayores)
- Tasas de PFS 36% (mayores) vs 30% (jóvenes).
- Ligero aumento de eventos hematológicos y fatiga en pacientes mayores.

Seguridad de Trabectedin * comparada con los agentes clásicos en SPB.

	Doxorubicina	Ifosfamida	Trabectedina
Eventos	(75mg/m²)	(> 10 g/m²)	(1.5 mg/m²)
Neutropenia (grado 3/4)	77%	100%	52%
Neutropenia Febril	16%-19%	30%-39%	5%
AST/ALT (grado 3/4)	NR	NR	51%
Toxicidad Cardíaca	5-9%	-	-
Neurotoxicidad	10%	30%	2%
Muertes tóxicas	0-4%	0-4%	1%
Náusea	85%	85%	66%
Vómitos	80%	85%	41%
Mucositis	65%	20%	6%
Alopecia	100%	100%	3%

*Yondelis EPAR, 2007: Le Cesne et al. 2008, Verweij J et al. 2000, Judson I et al. 2001, Nielsen OS et al. 2000, Le Cesne 1995.

Liposarcoma mixoide con componente células redondas(MRCLs)

- 30-35% de los LPS y 10% de los SPB del adulto.
- t(12;16) (q13; p11) (genes FUS y CHOP)
- MRCLS: 51 ptes, pretratados (2001-2006).
- Trabectedin: 1,1-1,5 mg/m² (3 h ó 24 h).
- 2 RC y 24 RP (RG, 51%, IC 95%, 36-65%) (RECIST)
- Mediana de PFS: 14 meses (IC 95%, 13.1-21.0)
- SLP a 6 meses: 88%.
- A la progresión, pueden responder de nuevo.
- Investigación como terapia neoadyuvante (*)

(*) Gronchi A, et al. *Eur J Cancer Suppl* 2009 Sep; 7 Suppl.2: 590
Gronchi A, et al. *Proc ASCO* 2009; 27 (15S): 10525 a (542s)

Grosso F. et al. *Lancet Oncol* 2007; 8 (7): 595-602.
Grosso F, et al. *Annals of Oncology* 2009; 20: 1439-1444.

Trabectedin. Sarcomas con translocaciones (TR)

Sarcoma (TR)	Número pts	Tasa Remisión	Enf estable	Referencia
Ewing	20	3 RP	7 pts	Dileo P, 2007
S. sinovial	30	5 RP	10 pts	Grosso F, 2007
S. alveolar par blandas	11	2 RP	7 pts	Grosso F, 2007
S. estroma endometrial	8	1 RP	----	Grosso F, 2007

Estudio ET-C-002-07 (1ª línea, F. III):

✓ Trabectedin vs quimioterapia estándar basada en doxorubicina en sarcomas translocados.

Le Cesne, et al. Eur J Cancer Suppl 2009 Sep; 7 Suppl.2: 9401 a (590)

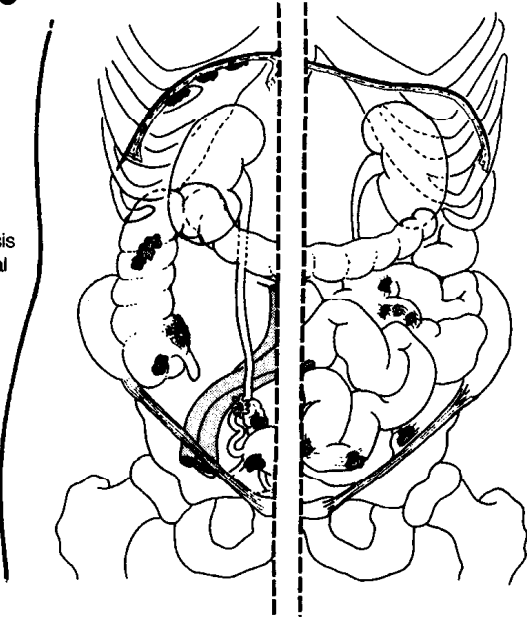
Trabectedin en SPB. Conclusiones

- Primer citotóxico aprobado en SPB en 20 años.
- Perfil tóxico favorable en comparación con doxorubicina e ifosfamida.
- Puede proporcionar un prolongado control tumoral en una proporción importante de enfermos con SPB.
- Administración a largo plazo. Ausencia de toxicidades acumulativas. Efectiva y segura en ancianos.
- Particularmente eficaz en LMS, LPS (MRCLs), pero también en sarcomas translocados (MRCLs, S. Sinovial,.....) y LMS uterinos.
- RECIST no adecuado (densidad en TAC, necrosis, cambios en captación de contraste en RNM, PET)

TNM: **T3**
FIGO: III

3c/IIIC:
Metástasis
peritoneal
> 2 cm

T = pT



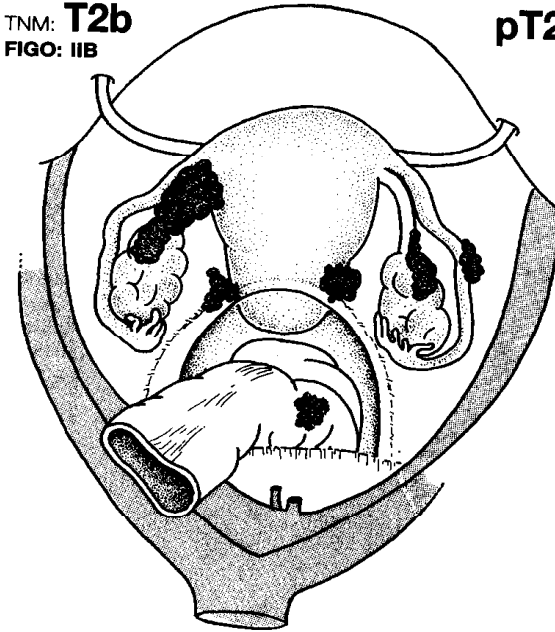
TNM: **T3**
FIGO: III

3a/IIIA:
Sólo
microscópica

3b/IIIB:
Metástasis
peritoneal
macroscópica
≤ 2 cm

TNM: **T2b**
FIGO: IIB

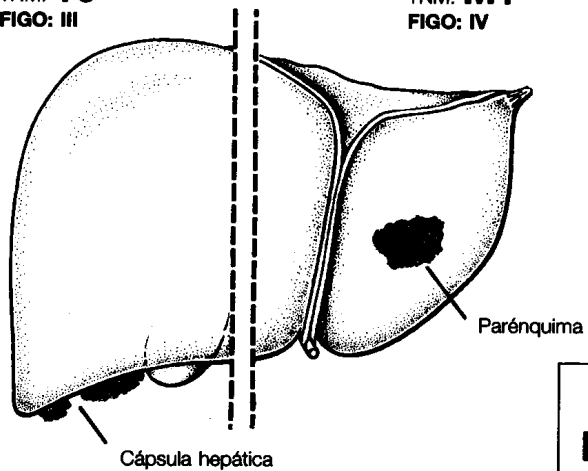
pT2b



Cáncer de ovario

TNM: **T3**
FIGO: III

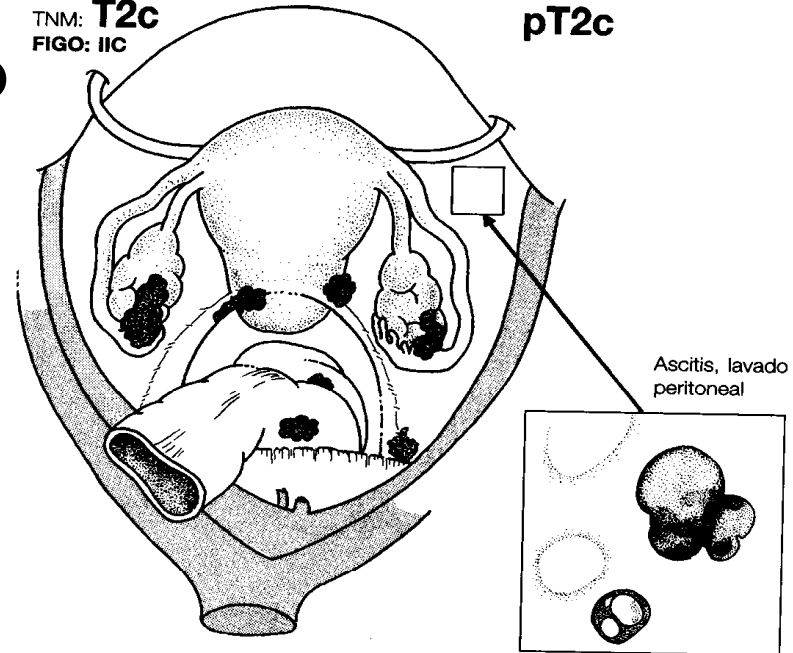
TNM: **M1**
FIGO: IV

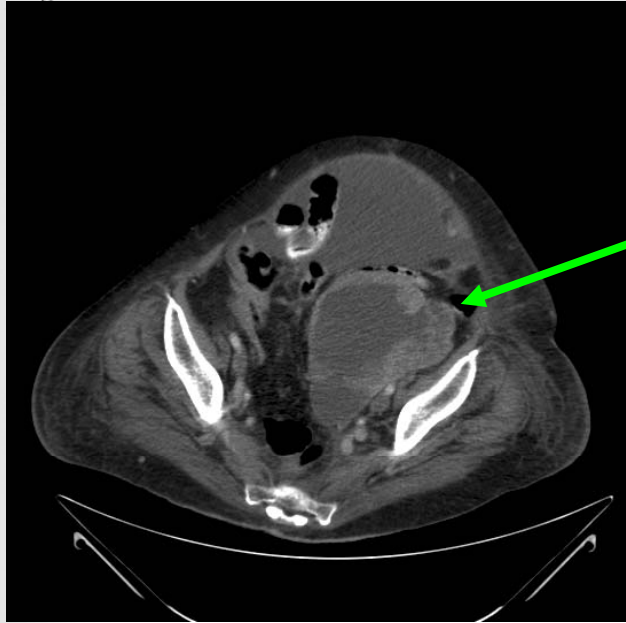


T = pT
M = pM

TNM: **T2c**
FIGO: IIC

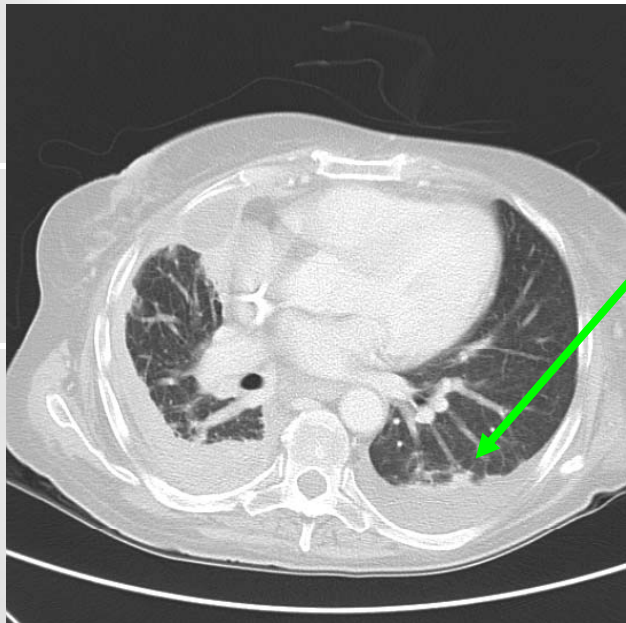
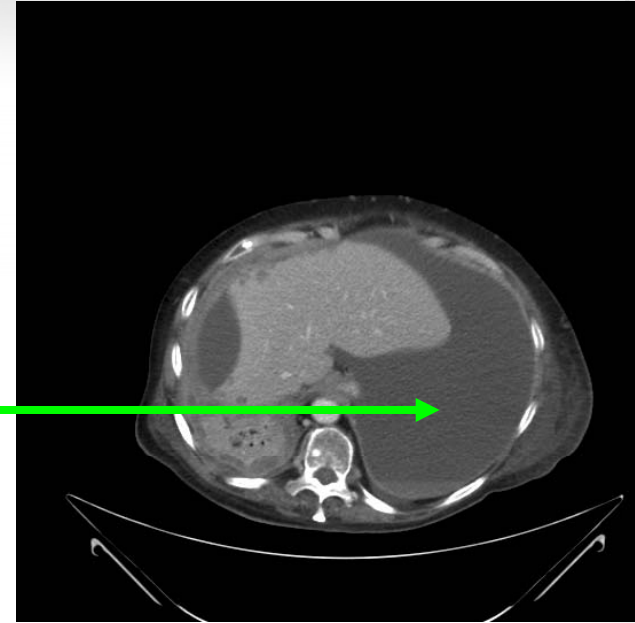
pT2c





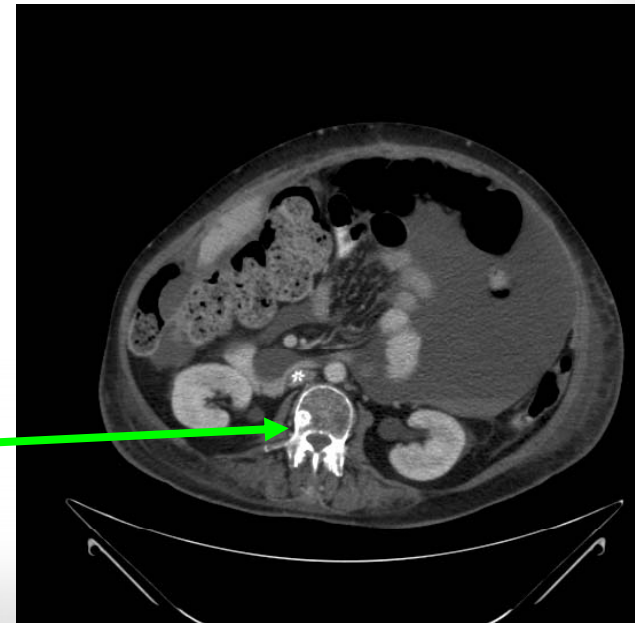
**Tumoración
ovárica**

Ascitis



**Derrame
pleural**

**Metástasis
ósea**



Trabectedina en el tratamiento del cancer de ovario (EOC)

- El tratamiento se basa en cirugía y quimioterapia con carboplatino y paclitaxel.
- A pesar del tratamiento, del 50% al 75% de las enfermas recaerán.
- **Enfermedad refractaria:** progresión durante el tratamiento de primera línea o no cambios (8-10%) (RG < 20%).
- **Platino resistente** (< 6 meses) (20%) (RG < 20-30%)
- **Platino sensible** (80%) (>12 meses) (RG 27-65%)
- ✓ **Parcialmente platino-sensible (PPS)** (6-12 meses) (RG 25-30%)

Objetivos del tratamiento de segunda línea en cáncer de ovario.

- Control de los síntomas de la enfermedad
 - Limitar la toxicidad relacionada con los tratamientos
 - Mantener o mejorar la calidad de vida
 - Retrasar el tiempo a la progresión**
 - Prolongar la supervivencia**
- En este contexto, el manejo de la toxicidad es un objetivo prioritario.

Probability of responding to second-line treatment according to platinum free interval (PFI).

PFI (months)	Patients (n)	Response rate
5-12	51	22%
12-24	29	31%
> 24	46	59%

Gore et al. Gynecol Oncol 1990; 36:207-1; Markman, M, et al. JCO 1991;9:1801-05

Agentes no platino en enfermedad recurrente (1).

- Doxorubicina LP (PLD) (Caelyx ©/Doxil©): 40-50 mg/m² iv cada 21-28 días. **RR 17-28%**.
- Topotecan: 1,5 mg/m²/día, 5 días cada 21 días. **RR 19-33%**.
- Topotecan semanal: 4 mg/m², días 1, 8 y 15, cada 4 semanas. **RR:13%**.
- Taxol: 175 mg/m² en 3h (**RR 17-26%**)
- Gemcitabina: 800-1200 mg/m²/semana. **RR 16-18%**.
- Etopósido oral crónico: 100 mg/día, 14 días, o 50 mg/m²/día por 20 días (**RR 16-34%**).
- Trabectedina (Yondelis ©): **RR 29-45% (*)**

Agentes no-platino en enfermas con carcinoma ovario recurrente. 294 ptes (2).

Ensayo	Pauta	N. Pacientes
Krasner <i>(Br J Cancer 2007)</i>	qwk 3h 0.58 mg/m ²	147
Del Campo <i>(Ann Oncol 2009)</i>	q3wk 3h 1.3 mg/m ² vs. q3wk 24h 1.5 mg/m ²	53 53
Sessa <i>(JCO 2005)</i>	q3wk 3h 1.3 mg/m ²	41

Trabectedina 29 a 43.5%

Doxorubicina LP (PLD): 16 a 28%

Topotecan: 19 a 33%

Gemcitabina: 16 a 18%

Sessa C, et al. J C O 2005; 23: 1867-1874 (N=59).

Krasner CN, et al Br J Ca 2007; 97 (12): 1618-1624

Del Campo JM, et al. An Oncol 2009; 20 (11):1794-1802 (N=107)

Estudio fase II randomizado en cáncer de ovario recurrente (3)

Tratamiento previo con platino y taxanos (1-2 líneas)

R

Trabectedina 1,5 mg/m², IC 24 h, c/3sem (**Brazo A**)

(N=54)

Trabectedina 1,3 mg/m², 3h, c/3 sem (**Brazo B**)

(N= 53)

N=108 pacientes
Objetivo: RG

- Enfermedad platino-sensible definida como $> \text{ó} = 6$ meses de intervalo libre de platino (PFI).
- **Resultados:**
- Mediana de número de ciclos por brazo: 5 (rango 1-19, brazo A) y 6 (1-29, brazo B), respectivamente.

Trabectedina en cancer de ovario recurrente (4)

- **RG** 38,9% (brazo A) y 35,8 % (brazo B)
- **La mediana de TTP** fue de 6,2 meses (brazo A) (95% CI 5,3-8,6) y 6,8 meses (95% CI 4,6-7,4) (brazo B, respectivamente)
- **Efectos adversos frecuentes:** náusea/vómitos (24% brazo A vs 15% brazo B), astenia (15% vs 10%).
- ✓ Anormalidades de laboratorio relativamente severas fueron comunes, pero transitorias.
- ✓ Neutropenia no acumulativa: 55% vs 37%.
- Se observó una ligera mejoría en el perfil de seguridad a favor del esquema en 3 horas (neutropenia, astenia y vómitos).

Trabectedina. Estudios fase II en cáncer de ovario. Resumen.

- T como segunda o tercera línea (295 pts): TTP 4,6 m.
- Pts sensibles a platino (PFI > 6 m) alcanzaron un TTP de 6 m y una RG de 36.4% (45.5% en pacientes = o > 2 líneas)
- Alopecia (3-4%)
- Neurotoxicidad (2%)
- Mucositis (6%)
- No cardiotoxicidad, ni diarrea, ni toxicidad en piel/uñas, no ototoxicidad.
- Neutropenia febril: 2 and 8% a dosis de trabectedina 1.5 ó 1.3 mg/m².

OVA-301: Fase III randomizado (1)

N=672

21 países

R
A
N
D
O
M
I
Z
A
T
I
O
N

PLD 50 mg/m² infusión 90 minutos cada 4 semanas

PLD 30 mg/m² en infusión de 90 minutos seguido de trabectedina* 1.1 mg/m² infusión de 3 horas, c 3 semanas

*Premedication con dexametasona fue mandatoria

Pacientes que progresaron después de responder a una primera línea de tratamiento. Enfermedad medible.

Estudio OVA-301. Objetivos

- Primario:
 - PFS según criterios RECIST por revisión centralizada independiente de radiólogos
- Secundarios:
 - Supervivencia global
 - Tasa de respuestas
 - Seguridad
 - PK
- Objetivos terciarios:
 - Calidad de vida & Farmacoeconómicos
 - Farmacogenómica
 - Células tumorales circulantes

PFS = Supervivencia libre de progresión
PK = Farmacocinética

OVA 301: Estudio fase III (3).

Resultados.

- **Mediana número de ciclos:** 5 (PLD) vs 6 (PLD+T)
- **Mediana de PFS:** 5,8 m (PLD) vs 7,3 m (PLD+T) (*HR 0.79, p=0.019*)
- Para **PFI > 6 m**, la mediana PFS fue 7,5 m (PLD) vs 9,2 m (PLD+T) (*HR 0.73, p=0.017*).
- **RG:** 18.8% (PLD) vs 27.6% (PLD+T) (*p=0.008*)
- **RG si PFS > 6 m:** 22.6% (PLD) vs 35.3% (PLD+T) (*p=0.0042*) por Radiología independiente (33% vs 47% por investigador).
- **SG (300 muertes):** 19,4 (PLD) vs 20,5 m (PLD+T) (*HR=0.85, p=0.15*) (*análisis final 520 fallecimientos*)

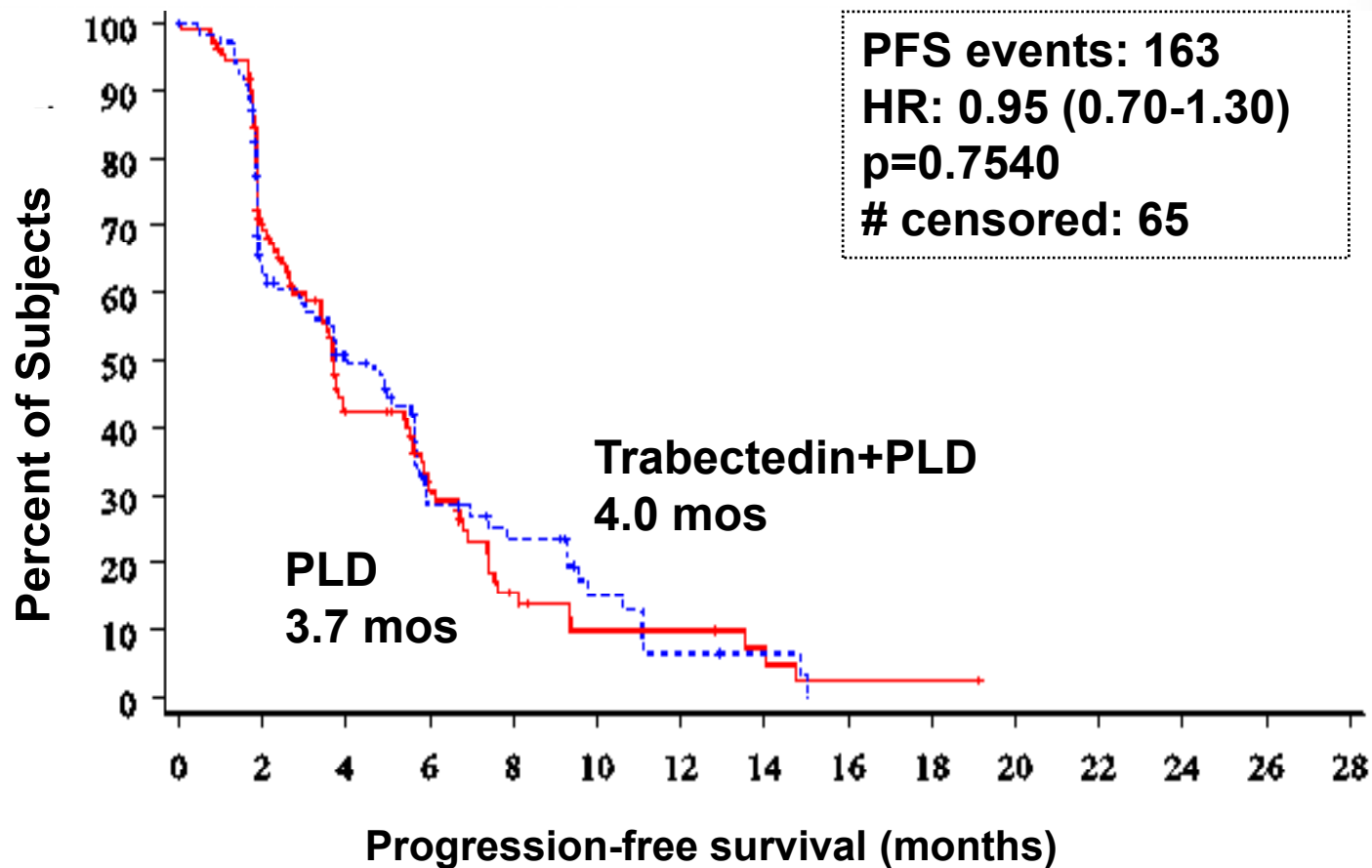
OVA-301: Selección de efectos adversos (%)

	PLD (N=330)*		Trab + PLD (N=333)*	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Síndrome pie-mano	18%	1%	4%	0%
Mucositis/Estomatitis	11%	<1%	3%	0%
Desordenes cardíacos	<1%	<1%	2%	<1%
Astenia	5%	<1%	8%	<1%
Vómitos	4%	0%	12%	<1%
Náusea	4%	0%	10%	0%
Neutropenia febril	2%	<1%	6%	2%
Neuropatía	0%	0%	<1%	0%
Alopecia (≥Grade 2)	4%		2%	

NCI CTC Version 3.0

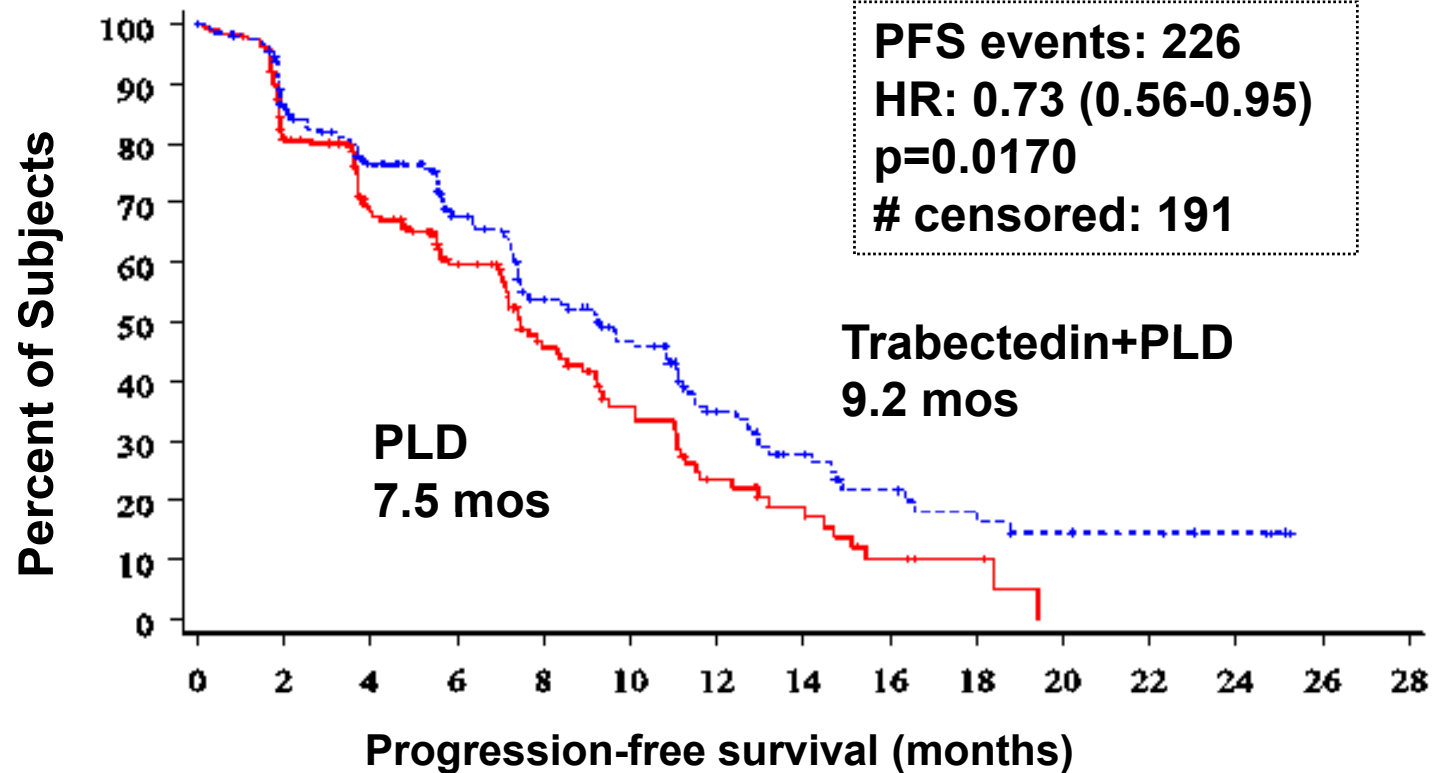
* tratados

OVA-301: Primary-End Point Progression-free Survival – Platinum Resistant



No. Subjects at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
PLD	115	70	37	22	9	5	5	3	1	1	0	0	0	0	0
Trabectedin/PLD	113	61	43	19	14	7	3	2	0	0	0	0	0	0	0

OVA-301: Primary-End Point Progression-free Survival – PFI > 6 Months Independent Radiologist (All Measurable* Subjects)



No. Subjects at Risk
PLD
Trabectedin/PLD

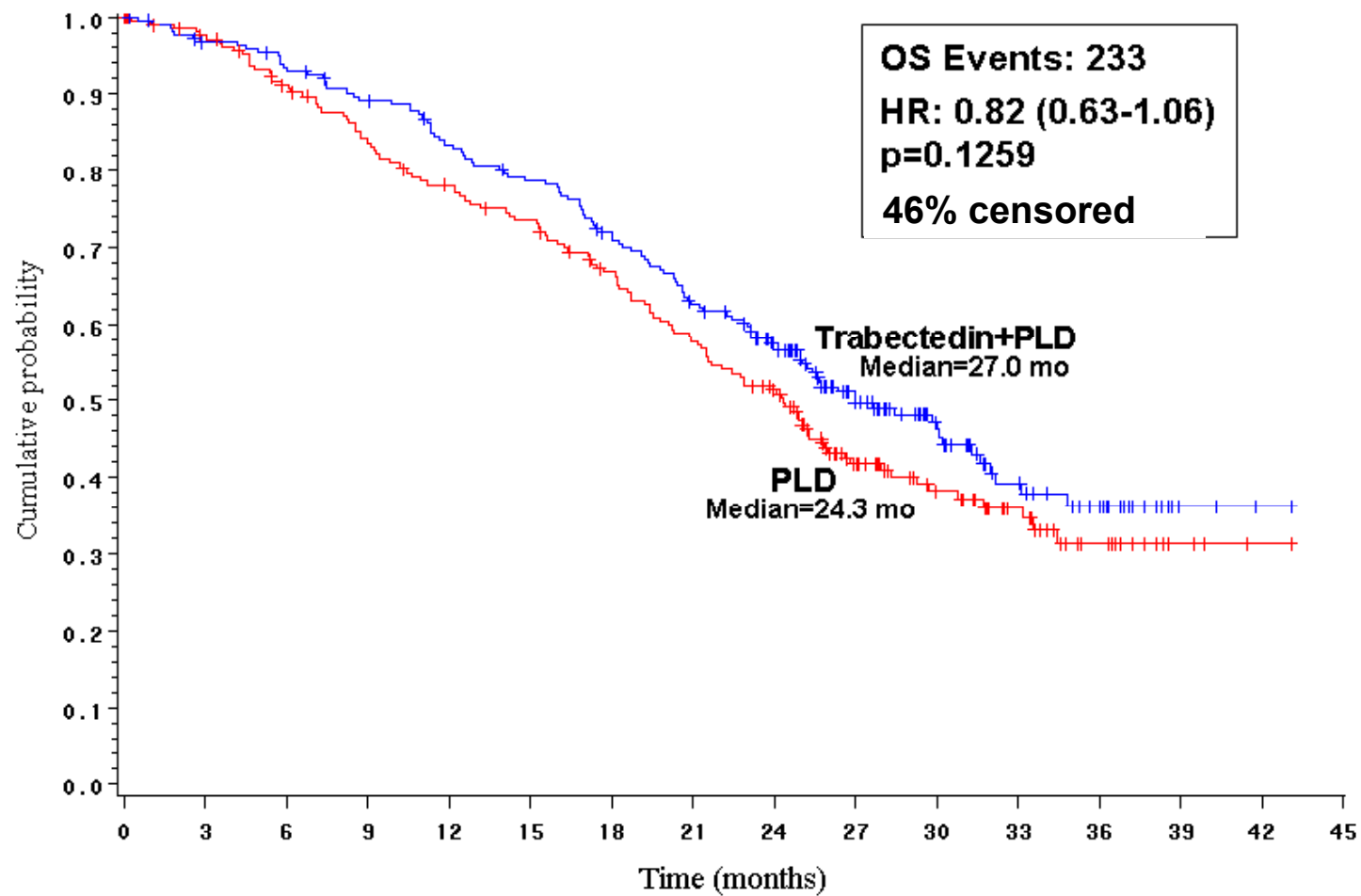
	202	138	102	71	45	30	17	11	5	3	0	0	0	0	0
PLD	215	164	133	102	72	56	30	20	13	10	7	6	4	0	0
Trabectedin/PLD															

*9 not treated and 18 non-measurable

PFI = Platinum Free Interval

Overall survival (2^o interim analysis, May 09)

PFI ≥6 months (n=430)*

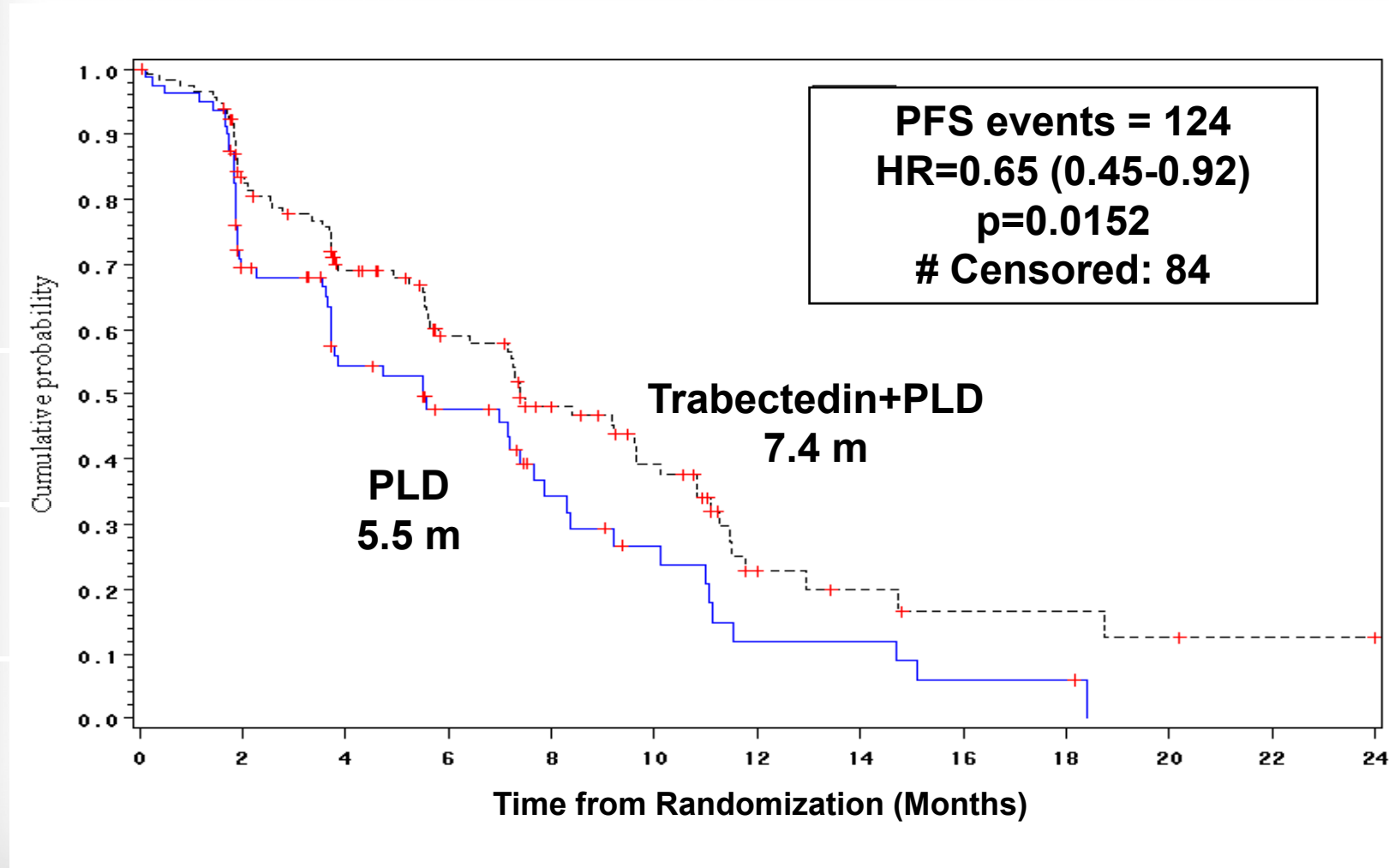


*EMEA

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/yondelis/EMEA-H-773-II-08-AR.pdf>

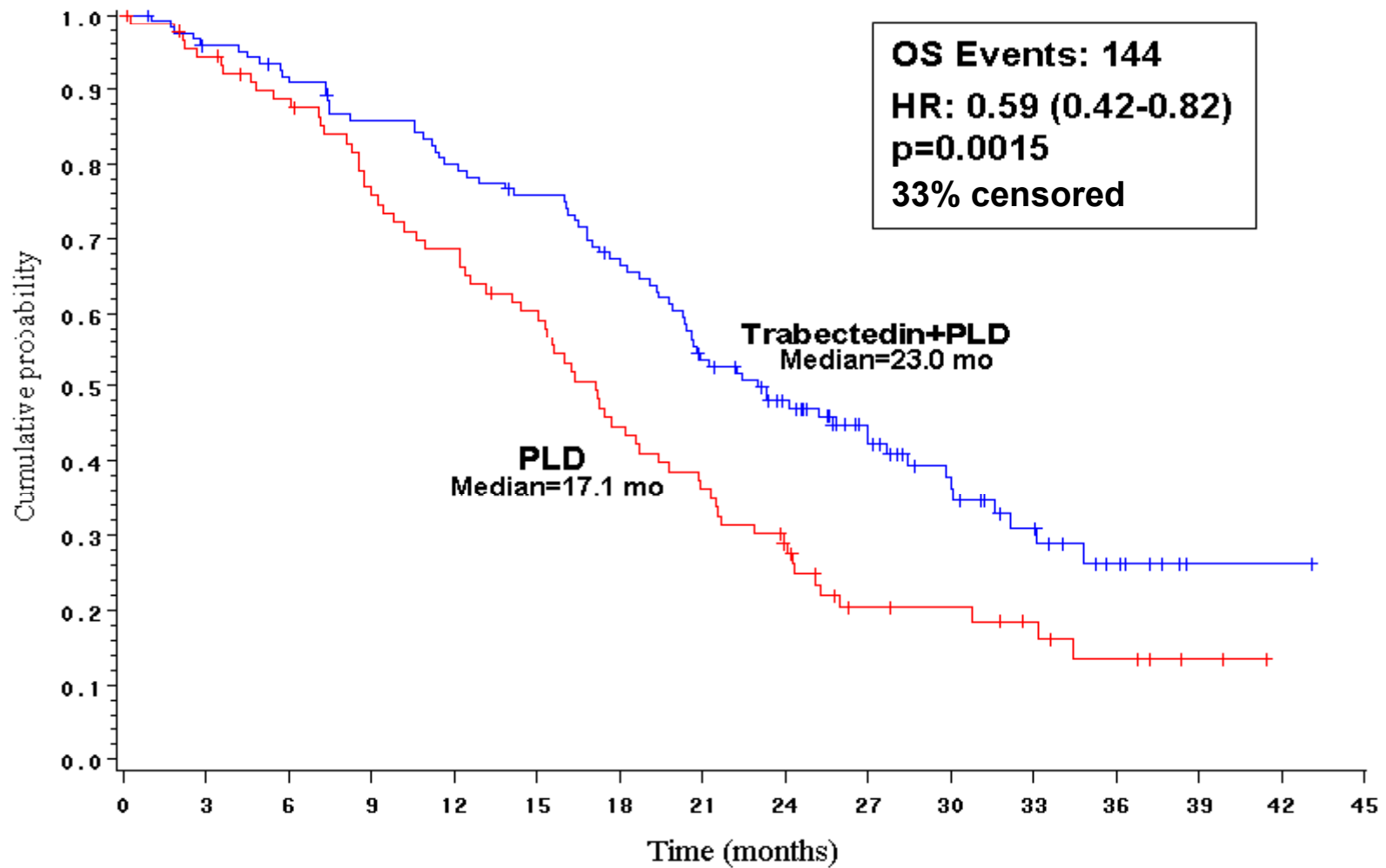
PFS – Intermediate sensitivity (PFI 6-12 m)

Independent radiology (n=208)



Overall Survival (2nd Interim Analysis, May 09)

Intermediate Sensitivity: PFI 6 -12 m (n=214)



OVA 301: Estudio randomizado fase III (4).

- Con relación a PLD, la combinación T+PLD se asoció con una reducción del riesgo **relativo en la progresión de la enfermedad o muerte de un 21%** (HR 0,79; 95% CI 0.65-0.96)
- *Al añadir T a PLD no tuvo efectos deletereos sobre **HR-QoL** de las pacientes (*).*
- *La seguridad fue evaluada en 320 pacientes que recibieron = o > 6 ciclos según efectos adversos (AEs), datos de laboratorio y hallazgos físicos (**):*
- ✓ *La toxicidad hematológica y las elevaciones de transaminasas fueron más comunes en la combinación T+PLD, aunque fueron transitorias y no acumulativas.*
- *La tasa de discontinuación debida a efectos adversos fue baja.*

(*) Krasner CN, et al. Proc ASCO 2009; 27: 5526 abstract

(**) Romero I, et al. Proc ASCO 2010; 28: 5121 abstract

Trabectedina en cáncer de ovario recurrente con intervalo libre de platino (PFI) de 6-12 meses

- Subanalysis en enfermas recurrentes con enfermedad parcialmente sensible (PPS) a platino.
- De las 295 ptes (Estudios fase II), 103 fueron PPS.
- Tres esquemas: semanal ($0,58 \text{ mg/m}^2$) (41%), y dos **cada 3 semanas** ($1,3 \text{ mg/m}^2$ 3-h and $1,5 \text{ mg/m}^2$, 24-h) (34% y 25%).

Metástasis hepáticas	36 (35%)
PS 0	74 (72%)
PS 1	28 (27%)
Mediana de edad	58 (35-80)
Histología (papilar/serosa)	78 (76%)

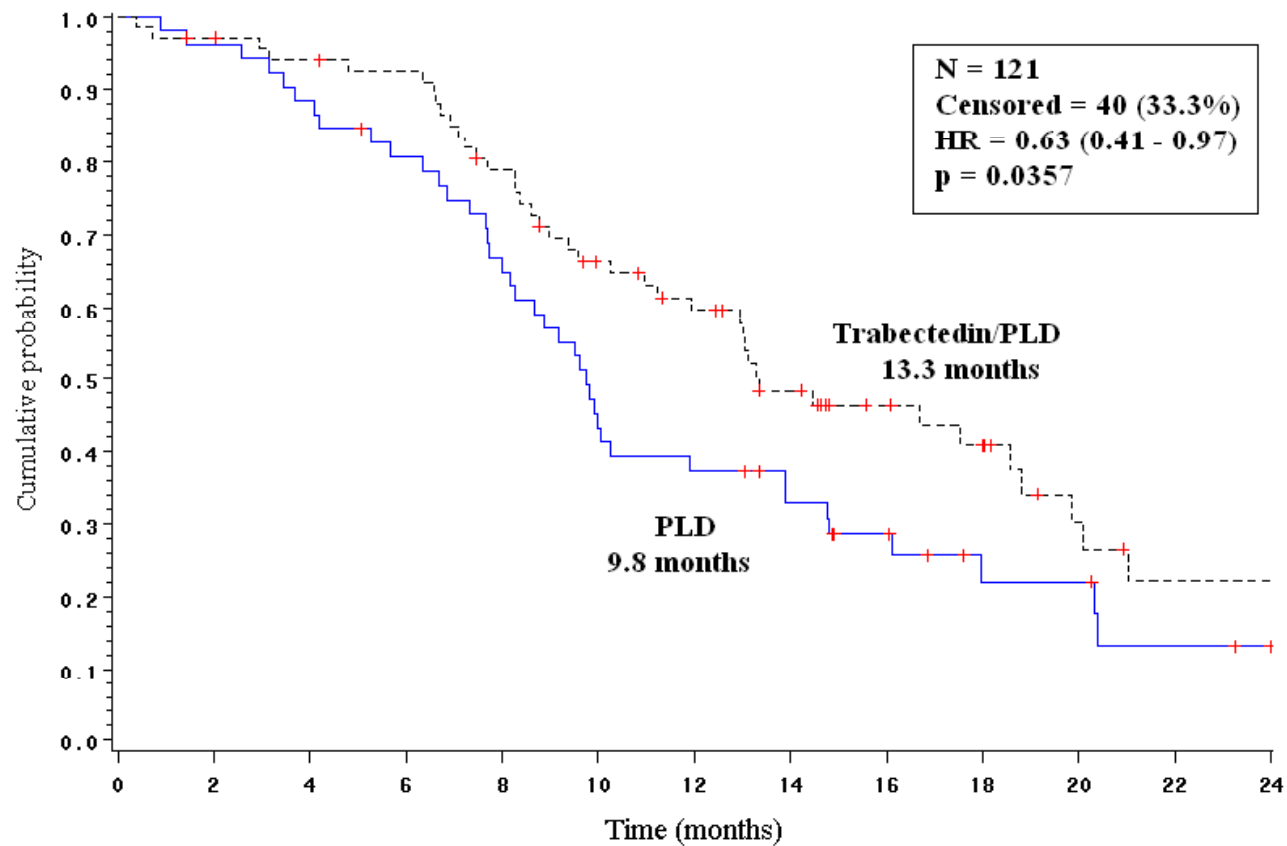
Trabectedina en cáncer de ovario recurrente con intervalo libre de platino (PFI) de 6-12 meses (2)

	Todas las ptes PPS	Pacientes con enfermedad hepática
CR	4 (4%)	3 (8%)
PR	27 (26%)	10 (28%)
CR+PR	31 (30%)	13 (36%)
SD	41 (40%)	12 (33%)
	Una línea previa de platino (n=69)	≥ 2 líneas previas de platino (n=34)
CR	2 (3%)	2 (6%)
PR	13 (19%)	14 (41%)
CR+PR	15 (22%)	16 (47%)
SD	28 (41%)	13 (38%)

Extensión del PFI en las enfermas PPS. Resultados de una cohorte (PPS) del estudio fase III (OVA 301).

- **Estudio fase III (OVA 301): 214 ptes PFI 6-12 meses**
- Se evaluaron el tiempo desde la randomización a la terapia **subsecuente de platino (SP)** y tiempo de supervivencia desde SP.
- La proporción de pacientes que recibieron SP fue comparable en ambos brazos del estudio.
- **Resultados:** Retraso significativo en la administración de SP con la combinación (*mediana 15,3 vs 11,6 meses; HR 0,60, p=0,0093*).
- Mediana de supervivencia desde el comienzo de SP hasta la muerte o último contacto: 11.0 vs 9.2 meses (HR 0.72, p=0.24).

Survival from subsequent platinum



Conclusiones (1)

- Trabectedina administrada cada 3 semanas como infusión de 3-h iv (1,3 mg/m²) o como infusión de 24 h (1,5 mg/m²) es activa en cáncer de ovario recurrente.
- En enfermas resistentes a platino, la tasa de RG fue de 6,3 a 8%, comparable a la obtenida con PLD (8,3%) o gemcitabina (6,1%).
- En platino-sensibles, la tasa más elevada de RG (48,1%) se ha observado en enfermas con PFI > 12 meses.
- Trabectedina presenta actividad antitumoral significativa en enfermas que han recibido más de una línea previa de platino.
- TTP varia de 6,2 a 6,8 meses (95% CI 4,6-8,6 meses)
- La ausencia de efectos tóxicos con T es notable, lo que permite su prolongación a largo plazo.

Conclusiones (2)

- La combinación de T + PLD mostró una PFS superior, una mayor tasa de RG y una tendencia positiva a un aumento en SG comparada a PLD.
- En la cohorte PPS del estudio OVA-301, T+PLD indujo una significativa y superior RG, PFS y OS (3,5 meses de prolongación en mediana de OS).
- Se observó un retraso significativo en el tiempo a SP (platino subsecuente) y una supervivencia mayor después de SP después de este régimen no platino.
- La seguridad fue predecible y manejable. T+PLD no se asoció a toxicidad renal, neurotoxicidad o cardiotoxicidad.
- T+PLD aprobada en Octubre 2009 por la EMEA para pacientes recurrentes platino-sensibles