

EC Fase II randomizado de la Asociación de Bemiparina a Quimio-Radioterapia en Carcinoma Microcítico de Pulmón con Enfermedad Limitada Torácica: Resultados finales del Estudio ABEL (Adjuvant Bemiparine in Small Cell Lung Cancer)

B.Massutí¹, R. Lecumberri², G. López Vivanco³, A. Font⁴,
E. González Billalabeitia⁵, JL Martí¹, V. Vicente⁵, R. Rosell⁴, Monreal M⁶,
E. Rocha⁷,

en representación de los Investigadores del estudio ABEL

¹ Oncología Médica Hospital General Universitario Alicante

² Hematología Clínica Universitaria Navarra, Pamplona

³ Oncología Médica, Hospital de Cruces, Barakaldo.

⁴ Oncología Médica Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

⁵ Dpto de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia.

⁶ Dpto Médico, Laboratorios Farmacéuticos Rovi S.A, Madrid.

⁷ Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona

Antecedentes

- Small cell lung cancer (SCLC) remains one of the most frustrating solid tumors to treat...(Lee M. Krug; Vincent A. Miller / Semin Oncol 2003;30:1-2)
- Escasos cambios en las alternativas terapéuticas y resultados terapéuticos en las últimas 2 décadas con alta tasa de respuesta, aparición temprana de resistencias, supervivencia limitada
- Cis-dichlorodiamineplatinum and VP16-213: an active induction regimen for small cell carcinoma of the lung (Cancer Treat Rep 1979;63:1593-1597). Múltiples estrategias terapéuticas posteriores sin resultado
- Únicamente la combinación/adición de RT ha obtenido impacto en la supervivencia

Fundamentos

- Evidencias de efecto beneficioso de heparinas en pacientes con cáncer
- Superioridad efectos terapéuticos de Heparina bajo peso molecular (HBPM) sobre Heparina no fraccionada
- La administración de HBPM mejora supervivencia de pacientes neoplásicos en EC prospectivos (Kakkar et al J Clin Oncol 2004, Klerk et al J Clin Oncol 2005, Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD006652; Cochrane Database of Syst Rev 2011;(4): CD006652. DOI: 10.1002/14651858.CD006652.pub3)
- Objeto de investigación en CPCP (Lebeau et al Cancer 1994; Lebeau et al Chemotherapy 2011; Altinbas et al Thromb Haemost. 2004)
- Las HBPM no incrementan significativamente eventos hemorrágicos en pacientes con cáncer
- Las HBPM posible efecto terapéutico antineoplásico mediado por interferencia en el sistema enzimático, la coagulación, la adhesión y la angiogénesis

Fundamentos / 2

- Evaluar el potencial impacto terapéutico de la adición de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) al tratamiento quimioterápico (QT) y radioterápico (RT) en el Cáncer de Pulmón Microcítico (CPCP) con enfermedad limitada torácica (EL).
- Bemiparina (B) es una HBPM con propiedades anti-angiogénicas en estudios *in vitro*

Diseño y objetivos del EC

(ClinicalTrials.gov Id: NCT00324558)

- EC Fase II multicéntrico, abierto y aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de la administración de bemiparina (3.500 UI/día durante 26 semanas) en asociación al tratamiento QT-RT en pacientes con CPCP Enf. Limitada (Veterans Administration Lung Group)
- Objetivo principal:
 - Supervivencia libre de progresión
- Objetivos secundarios:
 - Tasa de respuestas a QT-RT (RECIST)
 - Supervivencia global
 - Incidencia TEV
 - Incidencia hemorragias
 - Incidencia trombopenia
- Estadística: contraste de Hipótesis nula (mediana SLP 12 meses) con test bilateral y significación 0.05

Selección de pacientes

Criterios Inclusión

- Carcinoma broncopulmonar microcitico
- Enfermedad limitada torácica
- Edad > 18 a
- PS \leq 2 (ECOG)
- Plaquetas > 100.000 /mm³
- No sintomatologia hemorrágicas
- Adecuadas funciones renal, cardiaca y hepática
- Consentimiento informado

Criterios exclusión

- Cirugía mayor en 4 semanas
- Hemorragia activa en 8 semanas
- Hipersensibilidad a HBPM
- Hipersensibilidad a Platino o Etopósido
- Diátesis hemorrágica
- Hipertensión arterial grave
- Endocarditis
- Embarazo o lactancia

Tratamiento

- Quimioterapia: 4 a 6 ciclos (a criterio del investigador) con cisplatino o carboplatino y etopósido cada 21 días
 - *Cisplatino*: de 60 a 100 mg/m², vía i.v, en el día 1 de cada ciclo o *Carboplatino*: área bajo la curva 5, vía i.v, en el día 1 de cada ciclo
 - *Etopósido*: de 100 a 120 mg/m², vía i.v, en los días 1, 2 y 3 de cada ciclo
- Radioterapia concomitante con la quimioterapia: 45-50 Gy.
 - 1 fr/ día, x 5 semanas o 2 fr/d x 3 semanas
 - RT cerebral profiláctica si respuesta
- Aleatorización 1:1: adición Bemiparina 3.500 u SC/24 h x 26 semanas

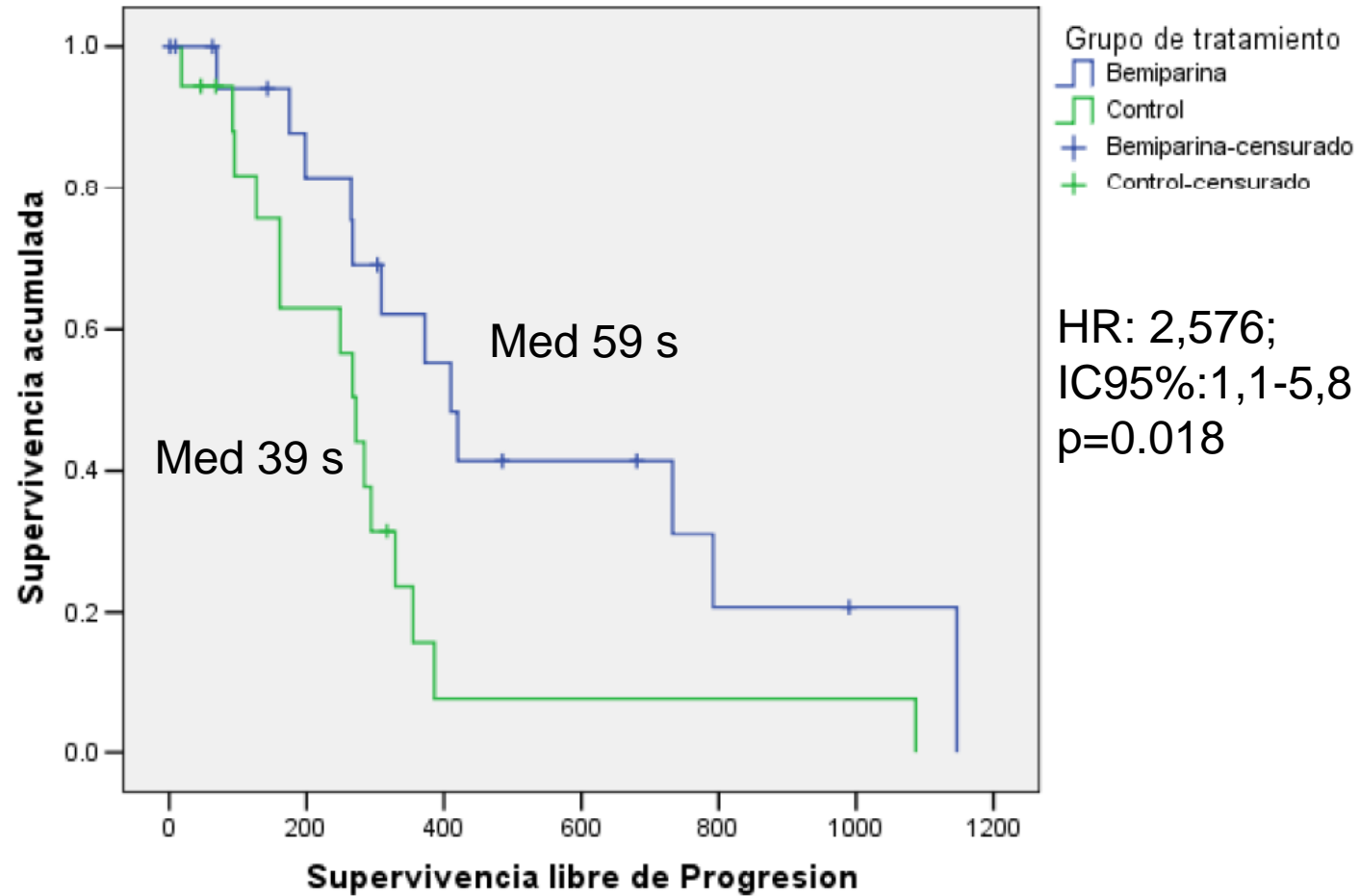
Cronograma

- Apertura del EC en 17 centros
- Centros activos: 10
- Tamaño muestral previsto 130 p
- Fecha Inclusión 1º paciente: 31-10-05
- Análisis intermedio previsto tras 30 pacientes (stop si $p < 0.0031$)
- Con resultado de análisis intermedio se decide cierre precoz ante bajo reclutamiento
- Fecha inclusión último paciente: 03-02-10
- Pacientes incluidos: 39

Características pacientes

	Grupo QT-RT + Bemiparina (N=21)	Grupo QT-RT (N=18)
Edad (rango)	63 (49-74)	64 (38-78)
Sexo (H/M)	17/3	16/2
Fumador (%)	14 (70%)	16 (89%)
PS 0 /1-2	7-35% / 13-65%	4 -22% /14 -78%
Comorbilidades (%)		
0	0	6
1	5	17
<u>≥ 2</u>	95	77

Resultados: Eficacia SLP (ITT)



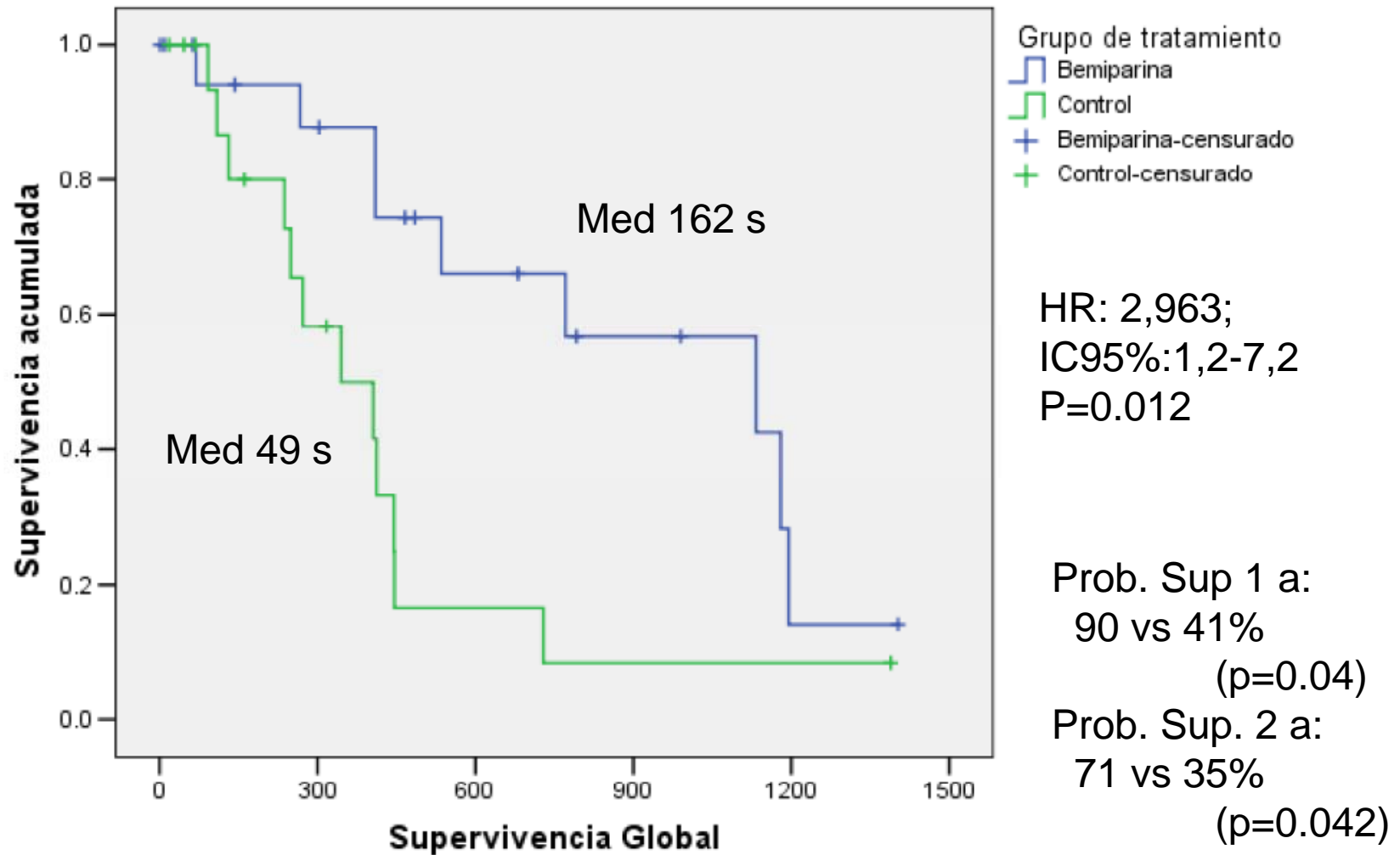
Resultados: Eficacia Respuesta / ITT

Respuesta	QT-RT + B (N=20)	QT-RT (N=18)
Respuesta completa	10%	22%
Respuesta parcial	55%	33%
Enf. Estable	29%	36%
Progresión	6%	9%

Resultados: Seguridad

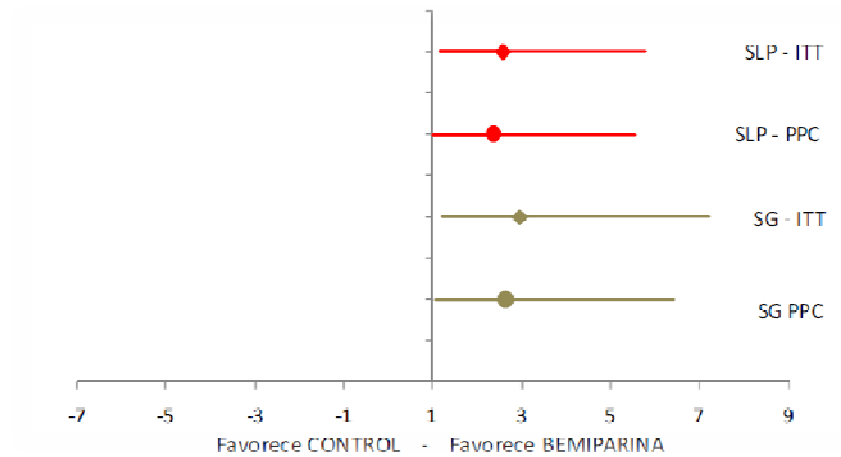
	QT-RT + B (N=20)	QT-RT (N=18)
Acontecimientos Adversos	70%	83%
Toxicidad G3-4	50%	67%
Hemorragias Mayores	0%	5%
Menores	10%	22%
Trombopenia (p=0.024)	15%	50%
TEV (p=0.041)	0%	22%

Resultados Eficacia Supervivencia (ITT)

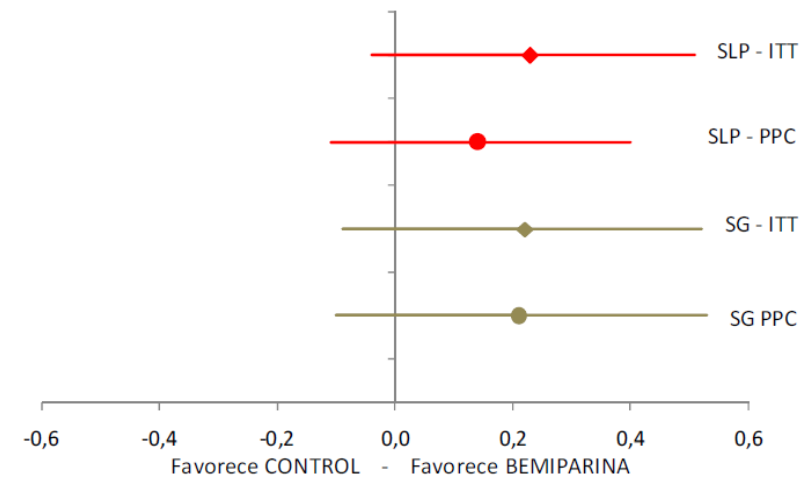


HR y RAR SLP y SG

Hazard Ratio



Reducción absoluta del riesgo



Conclusiones

- La adición de bemiparina a dosis de 3.500 u/24 h SC al tratamiento con QT-RT incrementó significativamente la SLP y la SG en pacientes con carcinoma CPCP EL
- Bemiparina a dosis de 3.500 u/24 h no incrementa toxicidad del tratamiento QT-RT ni aumenta los eventos hemorrágicos
- Bemiparina reduce significativamente los tromboembolismos venosos
- El cierre prematuro del EC por bajo reclutamiento comporta incertidumbre respecto del control de sesgos pronósticos potenciales
- La investigación del potencial de las HBPM en el tratamiento de CPCP debería continuar

Agradecimientos

- Pacientes y familiares
- Investigadores participantes:
 - I. Bover (H. Son Llàtzer, Palma Mallorca); M. Dómine (F. Jiménez Díaz, Madrid); A. Galán (H. Sagunto, Valencia), J. Gómez-Codina (H. La Fe, Valencia); A.Gúrpide (Clinica Univ. Navarra, Pamplona); D. Isla (H. Lozano Blesa, Zaragoza)
- Data-managers
- CRO; 3D Health Research
- Dr. E.Rocha (Instituto Científico Tecnológico Universidad de Navarra) Dr. R. Rosell (I.C.O. Badalona; Grupo Español Cáncer de Pulmón)
- Laboratorios Rovi (financiación del proyecto)