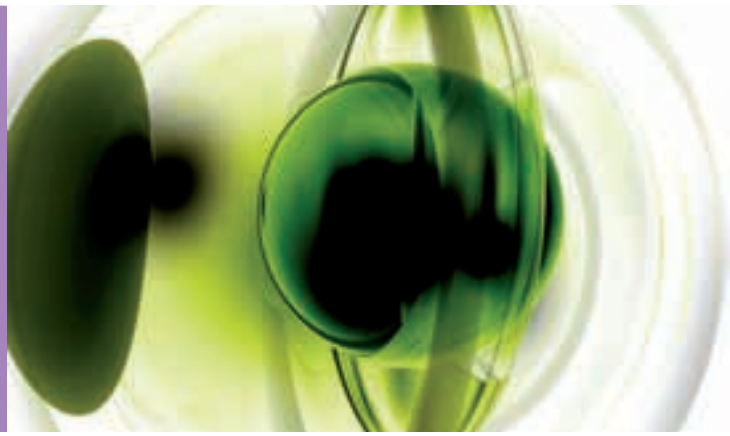
Artículo Destacado



ORIGINAL ARTICLE

Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 month) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial

El carcinoma epitelial de ovario representa la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres en nuestro país. Aproximadamente el 80% debutan con enfermedad avanzada. A pesar de los logros obtenidos en el tratamiento quirúrgico y de primera línea de quimioterapia, más del 75% de las pacientes presentan una recaída tras una mediana de 12-24 meses. En esta situación de recurrencia, los objetivos del tratamiento son aliviar la sintomatología de la paciente, prolongar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG), con la mejor calidad de vida posible.

Desde el punto de vista clínico, la recidiva del cáncer de ovario es una situación heterogénea y, dependiendo de la respuesta a la quimioterapia de primera línea basada en platino y el intervalo libre de recaída, las pacientes se clasifican en tres grandes grupos:

1) Platino-refractarias, es decir, que progresan durante el tratamiento.

2) Platino-resistentes, que recaen tras una respuesta inicial en un periodo inferior a 6 meses.

3) Platino-sensibles, que son las que progresan tras una respuesta inicial o que recaen más de 6 meses después de haber finalizado la quimioterapia. Dentro de este último grupo, se puede realizar una subclasificación de "parcialmente-sensible", término con el que se definen las pacientes que progresan entre los 6 meses y los 12 meses de terminada la quimioterapia basada en platino.

En las pacientes parcialmente sensibles a platino, se ha aceptado como tratamiento las combinaciones basadas en carboplatino o la monoterapia basada con adriamicina liposomial pegilada (PLD). Sin embargo, aproximadamente un 10-15% de pacientes desarrollan reacciones de hipersensibilidad o alergia al carboplatino al retratarlas.

La trabectidina es un agente antineoplásico de origen marino, que se

original article

Annals of Oncology 22: 39–44
doi:10.1093/annonc/mdq
Published online: 19 Jul

Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6–12 month subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial

A. Poveda[1*], I. Vergote[2], S. Tjulandin[3], B. Kong[4], M. Roy[5], S. Chan[6], E. Filipczyk-Cisarz[7], H. Hagberg[8], S. B. Kaye[9], N. Colombo[10], C. Lebedinsky[11], T. Parekh[12], J. Gómez[11], Y. C. Park[12], V. Alfaro[11] & B. J. Monk[13]

[1]Area of Gynecologic Oncology, Valencian Institute of Oncology, Valencia, Spain; [2]Division of Gynecological Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, Leuven, Belgium; [3]Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia; [4]Department of Obstetrics and Gynecology, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong, China; [5]Department of Gynecologic Oncology, University Hospital Center, Québec, Canada; [6]Department of Clinical Oncology, Nottingham University Hospital, Nottingham, UK; [7]Chemotherapy Department, Oncology Center, Wroclaw, Poland; [8]Department of Oncology, Akademiska Sjukhuset, Uppsala, Sweden; [9]Department of Cancer Medicine, The Royal Marsden Hospital, Sutton, Surrey, UK; [10]Medical Gynecologic Oncology Unit, European Institute of Oncology, Milan, Italy; [11]Clinical R&D and Medical Affairs Department, Pharma Mar, Madrid, Spain; [12]Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Raritan, NJ, USA; [13]Division of Gynecological Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, University of California Irvine Medical Center, Orange, CA, USA

Received 19 April 2010; revised 25 May 2010; accepted 25 May 2010

Background: OVA-301 is a large randomized trial that showed superiority of trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) over PLD alone in relapsed ovarian cancer. The optimal management of patients with partially platinum-sensitive relapse [6–12 months platinum-free interval (PFI)] is unclear.

Patients and methods: Within OVA-301, we therefore now report on the outcomes for the 214 cases in this subgroup.

Results: Trabectedin/PLD resulted in a 35% risk reduction of disease progression (DP) or death [hazard ratio (HR) = 0.65, 95% confidence interval (CI), 0.45–0.92; $P = 0.0152$; median progression-free survival (PFS) 7.4 versus 5.5 months], and a significant 41% decrease in the risk of death (HR = 0.59; 95% CI, 0.40–0.82; $P = 0.0015$; median survival 23.0 versus 17.1 months). The safety of trabectedin/PLD in this subset mimicked that of the overall population. Similar proportions of patients received subsequent therapy in each arm (76% versus 77%), although patients in the trabectedin/PLD arm had a slightly lower proportion of further platinum (49% versus 55%). Importantly, patients in the trabectedin/PLD arm survived significantly longer after subsequent platinum (HR = 0.63; $P = 0.0357$; median 13.3 versus 9.8 months).

Conclusion: This hypothesis-generating analysis demonstrates that superior benefits with trabectedin/PLD in terms of PFS and survival in the overall population appear particularly enhanced in patients with partially sensitive disease (PFI 6–12 months).

Key words: pegylated liposomal doxorubicin, platinum-free interval, relapsed ovarian cancer, trabectedin

aisló inicialmente de la tunicata Ecteinascidia turbinata y que actualmente se produce sintéticamente. Se aprobó, en primer lugar en monoterapia en la Unión Europea, y posteriormente en otros países, para el tratamiento de sarcomas de partes blandas después del fracaso a regímenes de quimioterapia estándares. En un estudio fase II; la trabectidina, administrada como agente único, mostró una actividad muy interesante en pacientes con recaída de cáncer de ovario platino-sensibles (43% de tasa de respuestas)[1].

Recientemente, Monk y col[2] han publicado los resultados del estudio fase III aleatorizado OVA-301 que compara adriamicina liposomal pegilada en monoterapia frente a DLP asociado a trabectedina en 672 pacientes con recaída de cáncer de ovario (platino-sensible o platino-resistente). Los resultados muestran un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia libre de progresión [7.3 vs 5.8 meses; p: 0.019; HR 0.79 (0.65-0.96)]. En el análisis planeado de subgrupos, destaca la ausencia de beneficio en las pacientes platino-resistentes. Sin embargo, se observó una ventaja en la supervivencia global en el subgrupo de pacientes con recidiva parcialmente-sensible o de sensibilidad intermedia.

En este artículo, Poveda y col presentan los resultados del subgrupo de pacientes platino-parcialmente sensibles incluidas en el estudio fase III OVA-301 (n=214). En este subgrupo la combinación de trabectidina/PLD produjo una reducción del 35% en el riesgo de progresión o muerte (HR 0.65, IC95% 0.45-0.92; p=0.015). La SLP fue 7.4 vs 5.5 meses, y la supervivencia global 23.0 vs 17.1 meses, para trabectidina/PLD vs PLD respectivamente.

Referencias:

[1] Sessa C, De Braud F, Perotti A et al. Trabectedin for Women With Ovarian Carcinoma After Treatment With Platinum and Taxanes Fails J Clin Oncol 2005; 23:1867-1874.

[2] Monk BJ, Herzog TJ, Kaye S et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 3107–3114.