



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 situa-

ción 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 liposomal pegilada (PLD). Sin embargo, aproximadamente un 10-15% de pacientes desarrollan reacciones de hipersensibilidad o alergia al carboplatino al re-tratarlas.

La trabectedina es un agente anti-neoplásico de origen marino, que se

original article

Annals of Oncology 21: 33-41
doi:10.1093/annonc/ahd104
Published online 10 June 2010**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. Vergote², S. Tjulandin³, B. Kong⁴, M. Roy⁵, S. Chan⁶, E. Filipczyk-Cisarz⁷, H. Hagberg⁸, S. B. Kaye⁹, N. Colombo¹⁰, C. Lebedinsky¹¹, T. Parekh¹², J. Gómez¹¹, Y. C. Park¹², V. Alfaro¹¹ & B. J. Monk¹³

¹Area of Gynecologic Oncology, Valencian Institute of Oncology, Valencia, Spain; ²Division of Gynecological Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, Leuven, Belgium; ³Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia; ⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong, China; ⁵Department of Gynecologic Oncology, University Hospital, Gifu, Gifu, Japan; ⁶Department of Clinical Oncology, Nottingham University Hospital, Nottingham, UK; ⁷Chemotherapy Department, Oncology Center, Wrocław, Poland; ⁸Department of Oncology, Akademiska Sjukhuset, Uppsala, Sweden; ⁹Department of Cancer Medicine, The Royal Marsden Hospital, Sutton, Surrey, UK; ¹⁰IMIGynecologic Oncology Unit, European Institute of Oncology, Milan, Italy; ¹¹Clinical R&D and Medical Affairs Department, Pharma Mar, Madrid, Spain; ¹²Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Raritan, NJ; ¹³Division of Gynecological Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, UCLA Health System 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, 0.43–0.82; $P = 0.0015$; median survival 23.0 versus 17.1 months). The safety of trabectedin/PLD in this subset mirrored 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 (48% versus 55%). Importantly, patients in the trabectedin/PLD arm survived significantly longer after subsequent platinum (HR) = 0.63; $P = 0.0357$; median 9.3 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 trabectedina, 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 col² 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 trabectedina/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 trabectedina/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.