

Skuteczność trabectedinu (ecteinascidinu-743) w zaawansowanych uprzednio leczonych tłuszczakomięsakach śluzowatych: badanie retrospektywne

Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study

Federica Grosso, Robin L Jones, George D Demetri, Ian R Judson, Jean-Yves Blay, Axel Le Cesne, Roberta Sanfilippo, Paola Casieri, Paola Collini, Palma Dileo, Carlo Spreafico, Silvia Stacchiotti, Elena Tamborini, Juan Carlos Tercero, Jose Jimeno, Maurizio D'Incalci, Alessandro Gronchi, Jonathan A Fletcher, Silvana Pilotti, Paolo G Casali

Lancet Oncol 2007; 8:595-602

Wprowadzenie Wcześniejsze badania doniosły, że trabectedin (ecteinascidin-743) może wykazywać aktywność przeciwnowotworową w mięsakach tkanek miękkich. Autorzy tego badania zamierzali sprawdzić skuteczność trabectedinu w leczeniu pacjentów ze śluzowatymi tłuszczakomięsakami, które spośród tłuszczakomięsaków odznaczają się specyficzną chromosomalną translokacją t (12;16)(q13;p11) lub t (12;22)(q13;q12) formującą białka fuzyjne DDIT3-FUS lub DDIT3-EWRS1.

Metody Autorzy przeprowadzili analizy retrospektywne w grupie 51 chorych z zaawansowanym, uprzednio leczonym tłuszczakomięsakiem śluzowatym, u których zastosowano trabectedin pomiędzy 4 kwietnia 2001 r. i 18 września 2006 r. w pięciu ośrodkach biorących udział w „programie indywidualnego leczenia eksperymentalnego” (*compassionate-use programme*). Program ten umożliwia podanie pacjentowi przez lekarza leku obecnie jeszcze nie zarejestrowanego (zanim zostanie całkowicie dopuszczony do obrotu). W głównym ośrodku prowadzącym badanie oceniono zdjęcia radiologiczne i wyniki badań histopatologicznych u większości z pacjentów. Chorzy otrzymali trabectedin albo w postaci 24-godzinnej wlewu lub jako 3-godzinny wlew, co 21 dni w dawce 1,1-1,5 mg/m². W sumie podano 558 kursów trabectedinu, przy czym każdy pacjent średnio otrzymał 10 kursów (zakres 1-23). Pierwotnymi punktami końcowymi badania były: odsetek odpowiedzi na leczenie i przeżycie wolne od progresji choroby nowotworowej, drugo-rzędowym punktem było przeżycie całkowite.

Wyniki Zgodnie z kryteriami RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) po 14 miesiącach jako średnim okresie badań kontrolnych (IQR 8,7-20,0) odpowiedź całkowitą na leczenie (CR) stwierdzono u dwóch pacjentów, odpowiedź częściową na leczenie (PR) odnotowano u 24 chorych, zaś obiektywne odpowiedzi na leczenie uzyskano wśród 51% pacjentów (95% CI 36-65). Wczesną progresję choroby odnotowano u pięciu chorych. U 17 spośród 23 pacjentów, u których odnotowano częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie i oceniono zdjęcia radiologiczne w głównym ośrodku, stwierdzono zmiany w zakresie gęstości tkanek, które obejmowały zmniejszenie gęstości samego guza w badaniu TK lub zmniejszenie zakontrastowania guza w MRI (lub w obu badaniach). Te zjawiska obserwowano przed zmniejszeniem się wymiarów ocenianego guza. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wynosiła 14 miesięcy (13,1-21,0), a czas wolny od progresji trwający 6 miesięcy zaobserwowano u 88% (79-95) pacjentów.

Wnioski Trabectedin wykazywał aktywność przeciwnowotworową u pacjentów z tłuszczakomięsakami śluzowatymi. W przypadku kilkunastu pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, stwierdzono zmiany w gęstości guza poprzedzające zmniejszenie się guza. U kilku pacjentów odnotowano tylko zmiany w gęstości guza. Grupę pacjentów odpowiadających na leczenie poddano wieloletniej obserwacji. Program indywidualnego leczenia eksperymentalnego jest nadal realizowany. Wykonane analizy zapoczątkowały dwa badania prospektywne, których celem będzie określenie roli trabectedinu w leczeniu dwóch grup pacjentów z tłuszczakomięsakami śluzowatymi: przedoperacyjnej i chorych z obecnymi przerzutami odległymi. Tym niemniej, rozpoczęte badania zajmują się wybiórczym mechanizmem działania trabectedinu w grupie mięsaków odznaczających się charakterystyczną translokacją.