

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Gloria Marquina Ospina

DIRECTORES

Eduardo Díaz-Rubio García
Antonio Casado Herráez

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Gloria Marquina Ospina

DIRECTOR

Eduardo Díaz-Rubio García
Antonio Casado Herráez

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos.
Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes.

1.- Dedicatoria

En recuerdo de las pacientes y familiares que participaron en el estudio PR-Trab-PT, así como de todas las pacientes con cáncer de ovario que he tratado hasta la actualidad.

2.- Agradecimientos

Este trabajo no hubiera nunca sido posible llevarlo a cabo sin la colaboración de las pacientes que participaron en el estudio PR-Trab-PT así como de sus familiares.

Al profesor Eduardo Díaz-Rubio García, director de esta tesis doctoral, por su continuo estímulo en el desarrollo de una carrera académica, por cuidar de mi formación como médico desde la licenciatura de medicina y como oncólogo médico durante mis años de residencia en el Hospital Clínico San Carlos.

Agradezco a mi mentor, tutor y co-director de esta tesis doctoral, el Dr. Antonio Casado Herráez, por haber depositado en mí toda su confianza para realizar el arduo trabajo de recopilación e interpretación de los datos que se exponen en esta tesis doctoral. Sin su inestimable ayuda no hubiese sido posible esta tesis doctoral.

Mi agradecimiento también para los doctores Arancha Manzano, Celina Benavente y Miguel de la Hoya por su trabajo y su apoyo en esta tesis doctoral. Hago extensivo el agradecimiento a todo el equipo de Pharmamar, muy en especial a Marian García González, Cristina Álvarez García, Esther Fernández Fernández, Miguel Aracil y Juan Fernández Martínez Leal, por su inestimable ayuda para puesta en marcha de proyecto clínico y traslacional de esta tesis doctoral y por el apoyo para su publicación.

Este proyecto ha contado con la colaboración de la Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos (UICEC) perteneciente al Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC).

Agradezco al Sr. Manuel Espantaleón Agreda, responsable de la biblioteca de ciencias de la salud del Hospital Clínico san Carlos, la molestia que ha tomado en su amable revisión de los contenidos y el formato de esta tesis doctoral.

Agradezco enormemente a mi padre, a mi madre y a mi hermano, por haberme inculcado la honradez en el trabajo y la vocación en el servicio a los demás.

Por último, y no menos importante, agradezco en esta tesis a Fernando Soroa de Carlos por su paciencia y apoyo incondicional para que esta tesis doctoral sea una realidad.

3.- Índice de contenidos

1.- Dedicatoria.....	1
2.- Agradecimientos	2
3.- Índice de contenidos.....	3
4.- Índice de tablas.....	6
5.- Índice de gráficos	9
6.- Lista de abreviaturas utilizadas y definiciones de términos	10
7.- Resumen en inglés y en español	12
Resumen en inglés	12
Resumen en español	13
8.- Introducción	15
¿Qué es el Cáncer de ovario?	15
¿Cómo es el diagnóstico del cáncer de ovario?.....	15
Estadios del Cáncer de ovario al diagnóstico	16
Itinerario de la paciente: del diagnóstico al tratamiento.....	17
Cáncer de ovario – DNA celular alterado.....	19
Cáncer de ovario recurrente	20
1.- Resecabilidad	21
2.- Tiempo desde el último platino: PFI.....	21
3.- Tratamiento en el contexto de ensayo clínico	25
4.- Otros factores: estatus BRCA/HRD, toxicidad previa, ECOG, histología, deseo de la paciente... ..	25
Estrategias para prolongar el PFI	26
Trabectedina como fármaco para prolongar el PFI	27
Contexto de esta tesis doctoral	29
9.- Hipótesis.....	31
10.- Objetivos.....	32
11.- Material y métodos	33
Diseño del estudio.....	33
Objeto del estudio.....	34
Criterios de elegibilidad.....	34
Criterios de inclusión.....	35
Criterios de exclusión.....	36
Tratamiento dentro del estudio PR-Trab-PT	36
Selección de dosis.....	37
Enmascaramiento.....	37

Método de asignación de las pacientes a los grupos de tratamiento.....	37
Medidas para asegurar el cumplimiento del tratamiento	38
Aprobación por Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).....	38
Muestras de pacientes	38
Muestras de sangre	38
Muestras tumorales.....	40
Análisis de datos	41
Evaluación de eficacia.....	41
Calidad de vida de las pacientes durante el tratamiento.....	42
Perfil de seguridad de la paciente	42
Análisis estadístico	43
Recogida y análisis de datos	44
Recogida de datos.....	44
Medicación previa y concomitante.....	45
Medicamentos prohibidos	46
Cumplimiento del tratamiento.....	46
Análisis de laboratorio	47
Examen físico	48
Constantes vitales	48
Idoneidad de las determinaciones.....	48
Garantía de la Calidad de Datos.....	48
Calendario del estudio	48
12.- Planificación temporal del plan de investigación	50
13.- Resultados.....	51
1. Tiempo a la progresión	59
a. Tiempo a la primera progresión (TTP1).....	59
b. Tiempo a la segunda progresión (TTP2).....	59
c. Growth modulation index (GMI). $TTP2/TTP1 = GMI$	61
2. Tiempo de correlación entre Trabectedina y la ratio: Segunda terapia con platino (Pt2) / Primera terapia con platino (Pt1).	61
3. Tiempo de correlación entre Trabectedina y Pt2.....	61
4. Supervivencia libre de progresión (SLP) con trabectedina + SLP con Pt2 (esto es, progresión en los pacientes con progresión platino-resistente).....	62
5. Seguridad (con Trabectedina y Pt2).....	64
Acontecimientos adversos (AA).....	64
Muertes, otros acontecimientos adversos graves y otros acontecimientos adversos significativos..	68
Evaluación de los análisis de laboratorio	70
Hallazgos en las constantes vitales, el examen físico y otras observaciones relacionadas con la seguridad.....	73
6. Calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-OV28).	75
7. Investigación traslacional.	82
Estudio traslacional: monocitos.....	82
Estudio traslacional: citoquinas.....	85
Estudio traslacional: genes	95
14.- Discusión	120

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos.
Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes.

15.- Conclusiones.....	135
16.- Bibliografía.....	137

4.- Índice de tablas

Tabla 1. Tratamiento con trabectedina en el estudio PR-Trab-PT	37
Tabla 2. Calendario del estudio PR-Trab-PT.	49
Tabla 3. Fallos de “screening” estudio PR-TRAB-PT.	51
Tabla 4. Pacientes que discontinuaron el tratamiento.	51
Tabla 5. Datos descriptivos demográficos de las pacientes incluidas en el estudio PR-Trab-PT.....	52
Tabla 6. Descripción de antecedentes oncológicos.	54
Tabla 7. Enfermedad actual: Localización del tumor a fecha de inclusión.	54
Tabla 8. Tratamientos oncológicos previos para la enfermedad actual.....	55
Tabla 9. Cirugía previa para la enfermedad actual.....	55
Tabla 10. Quimioterapia previa para la enfermedad actual según clasificación ATC. ...	56
Tabla 11. Descripción de los ciclos de tratamientos de estudio e intensidad de dosis... 57	57
Tabla 12. Descriptivo de la mejor respuesta obtenida durante el tratamiento con trabectedina.....	58
Tabla 13. Tasa de beneficio clínico: análisis bayesiano.....	58
Tabla 14. Tasa de beneficio clínico: análisis frecuentista.	59
Tabla 15. Línea de quimioterapia basada en platino pre-trabectedina y TTP1.	59
Tabla 16. Línea con trabectedina y TTP de trabectedina.	60
Tabla 17. Línea de quimioterapia basada en platino post-trabectedina y TTP2.....	60
Tabla 18. Tiempo hasta la progresión desde el inicio de cada tratamiento (semanas)... 60	60
Tabla 19. Índice de modulación de crecimiento.....	61
Tabla 20. Tiempo hasta que las pacientes progresan desde inicio de platino hasta el momento de la progresión.	62
Tabla 21. Listado de características de las pacientes respondedoras a trabectedina (RC + RP + EE).....	63
Tabla 22. Listado de características de las pacientes respondedoras a Platino (RC + RP + EE).....	64
Tabla 23. Resumen de acontecimientos adversos.	65
Tabla 24. Número de pacientes que experimentan AA relacionados con el tratamiento (según clasificación MedDRA), sólo teniendo en cuenta el mayor grado de cada clase de AA alcanzado por paciente.....	65
Tabla 25. Número de pacientes que experimentan AA relacionados con el tratamiento (según clasificación MedDRA), solo teniendo en cuenta el mayor grado alcanzado de cada clase de AA en cada ciclo.	66
Tabla 26. Listado de acontecimientos adversos de grado 3-4 (el máximo grado alcanzado por cada paciente).....	66

Tabla 27. Listado de acontecimientos adversos de grado 3-4 (máximo grado alcanzado en cada ciclo por clase AA).....	67
Tabla 28. Número de pacientes que experimentan AA serios relacionados con el tratamiento (según clasificación MedDRA), sólo teniendo en cuenta el mayor grado de cada clase de AA alcanzado por paciente.....	68
Tabla 29. Número de pacientes que experimentan AA serios relacionados con el tratamiento (según clasificación MedDRA), sol teniendo en cuenta el mayor grado de cada clase de AA alcanzado en cada ciclo.	68
Tabla 30. Causas de muerte a fin de estudio.	69
Tabla 31. Descriptivo de los fallecimientos.	69
Tabla 32. Descriptivo de los acontecimientos adversos serios.....	69
Tabla 33. Número de pacientes que experimentan alguna alteración de parámetros hematológicos teniendo en cuenta el peor grado de cada paciente.	70
Tabla 34. Número de pacientes que experimentan alguna alteración de parámetros hematológicos teniendo en cuenta el peor grado de cada paciente descrito por grado. .	70
Tabla 35. Número de pacientes que experimenten alguna alteración de parámetros hematológicos teniendo en cuenta la alteración con peor grado en cada ciclo, descrito por grado.....	70
Tabla 36. Número de pacientes que experimentan alguna alteración de parámetros hematológicos teniendo en cuenta el peor grado de cada paciente descrito por grado de la alteración y grado inicial.	71
Tabla 37. Número de pacientes que experimentan alguna alteración de parámetros bioquímicos teniendo en cuenta el peor grado de cada paciente descrito por grado.....	72
Tabla 38. Número de pacientes que experimentan alguna alteración de parámetros bioquímicos teniendo en cuenta la alteración con peor grado en cada ciclo, descrito por grado.	72
Tabla 39. Exploración física por ciclo.....	73
Tabla 40. Estado del paciente (PS-ECOG) por ciclo.....	73
Tabla 41. Pérdida de peso por ciclo.....	74
Tabla 42. Pulso por ciclo.	74
Tabla 43. Temperatura por ciclo.....	74
Tabla 44. Tensión arterial sistólica (TAS) por ciclo.	74
Tabla 45. Tensión arterial diastólica (TAD) por ciclo.....	75
Tabla 46. Calidad de Vida. Cumplimiento del cuestionario EORTC QLQ-C30.	76
Tabla 47. Calidad de vida. Cuestionario EORTC QLQ-C30, cambio desde el ciclo 1..	77
Tabla 48. Calidad de vida. Cumplimiento del cuestionario QLQ-OV28.	77
Tabla 49. Calidad de vida. Cuestionario QLQ-OV28, cambio desde ciclo 1.....	79
Tabla 50. Media de la puntuación arrojada por el cuestionario QLQ-OV28 en cada área.	79
Tabla 51. Fechas citometrías PR-TRAB-PT.	82

Tabla 52. Descripción de los valores de citometría de flujo obtenidos en las pacientes del estudio.....	82
Tabla 53. Listado de mutaciones somáticas detectadas en las pacientes del estudio PR-Trab-PT.....	95
Tabla 54. Variantes genéticas y correlación con la respuesta radiológica.	96

5.- Índice de gráficos

Gráfico 1: Historia natural del cáncer de ovario.....	20
Gráfico 2. Diseño del estudio PR-Trab-PT.	34
Gráfico 3. Supervivencia global desde el inicio con Trabectedina.	62
Gráfico 4. Supervivencia global desde la reintroducción de platino.....	63
Gráfico 5: Cuestionario QLQ-OV28, área síntomas.	80
Gráfico 6. Cuestionario QLQ-OV28, estado global de salud.....	81
Gráfico 7. Cuestionario QLQ-OV28, área de funcionamiento.....	81
Gráfico 8. Valores IL-4 (pg/ml) por paciente.....	88
Gráfico 9. Valores de IL-6 (pg/ml) por paciente.....	89
Gráfico 10. Valores de IL-8 (pg/ml) por paciente.....	90
Gráfico 11. Valores de IL-17A (pg/ml) por paciente.....	91
Gráfico 12. Valores MPC-1 (pg/ml) por paciente.....	92
Gráfico 13. Valores de TNFa (pg/ml) por paciente.....	93
Gráfico 14. Valores de VEGF (pg/ml) por paciente.....	94

6.- Lista de abreviaturas utilizadas y definiciones de términos

Abreviatura	Definición
AA	Acontecimiento adverso
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
AAG	Acontecimiento Adverso Grave
ACT	Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química
ALT	Alanino aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
BUN	Nitrógeno Ureico en sangre
CEIm	Comité Ético de Investigación clínica con medicamentos
CPK	Creatinina fosfoquinasa
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
DS	Desviación estándar
EE	Enfermedad Estable
EMA	Agencia Europea del Medicamento
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance status
FA	Fosfatasa alcalina
GGT	Gamma Glutamyl transpeptidasa
HCSC	Hospital Clínico San Carlos
HRR	Reparación por Recombinación Homóloga
ICH	Conferencia Internacional sobre Armonización
IC95%	Intervalo de confianza al 95%
IMC	Índice de Masa Corporal
LDH	Lactato Deshidrogenasa

LSN	Límite Superior de la Normalidad
NA	No aplica
OS	Supervivencia Global (siglas en inglés)
PE	Progresión de la enfermedad
PFI	Intervalo Libre de Platino (siglas en inglés)
PLD	Doxorubicina liposómica pegilada (siglas en inglés)
PT	Platino
RAGI	Reacción adversa grave inesperada sospechada (SUSAR)
RAN	Recuento absoluto de neutrófilos
RC	Respuesta completa
RIC	Rango intercuartílico
RP	Remisión Parcial
SAE	Acontecimiento adverso grave (sigla en inglés)
SLP	Supervivencia Libre de Progresión
SOC	Clasificación por grupos y sistemas
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TAM	Macrófagos asociados al tumor
TTP	Tiempo hasta la progresión (siglas en inglés)
TTP Pt1	TTP del régimen de platino previo a la inclusión en el estudio
TTP Pt2	TTP del régimen de platino posterior al tratamiento con trabectedina
UICEC	Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos

7.- Resumen en inglés y en español

Resumen en inglés

Rational: Ovarian cancer with early relapse, classically called ‘platinum-resistant’, implies a substantial shortening in the life expectancy of the patient and constitutes a huge therapeutic challenge. The probability of a response to a platinum-based chemotherapy is usually very low and current standard therapies account with poor therapeutic results in this setting.

The **hypothesis** of this doctoral thesis focuses on questioning whether trabectedin could reverse, at least in part, the resistance to platinum. After exposure to trabectedin, platinum salts could induce a response or stabilization of the ovarian cancer and could contribute to induce a greater clinical benefit compared to the currently approved standard therapies in platinum-resistant disease (monotherapy +/- bevacizumab).

Material and methods: This hypothesis was prospectively tested in this doctoral thesis (PR-Trab-PT study). 10 ovarian cancer patients diagnosed with platinum-resistant relapse were included. Trabectedin was administered and, upon progression, subsequently crossed over to carboplatin or platinum combinations. The primary end points of the study were time to first progression with platinum pre-trabectedin (TTP1), time to second progression with platinum post-trabectedin (TTP2) and growth modulation index (GMI).= or > 1,33 Ambitious translational studies were performed in order to identify biomarkers for future clinical utility in this population of patients (pro-inflammatory cytokines, CD14/CD16 monocyte study, genetic sequencing of more than 200 genes in tumor samples).

Results: TTP1 was 15 weeks, TTP2 was 19.857 weeks. GMI did not reached the goal of greater than or equal to 1.33. Trabectedin achieved a disease control rate of 70% at the time of reevaluation. The median time to progression with trabectedin was 3.7 months and the platinum-free interval (PFI) was 4.8 months. The reintroduction of platinum-based therapy in 8 patients reached a re-sensitization to platinum of 37.5% (3/8 patients).

Conclusions: treatment with trabectedin did not substantially increase PFI and did not achieve a wide re-sensitization to platinum within the platinum-resistant ovarian patients included into the study. The quality of life of the patients was not deteriorated with trabectedin. Predictive biomarkers of response to trabectedin and / or re-exposure to platinum could not be identified in this study.

Resumen en español

Base racional: El cáncer de ovario con recaída precoz, clásicamente denominada “platino-resistente” conlleva un acortamiento sustancial en la expectativa de vida de la paciente y constituye un reto terapéutico en el momento actual. La probabilidad de respuesta a una terapia basada en platino, piedra angular en el tratamiento del cáncer de ovario, es muy baja y las terapias actuales estándar para este perfil de pacientes tienen resultados terapéuticos, por lo general, pobres.

La **hipótesis** de esta tesis doctoral se centra en cuestionar si la trabectedina pudiera revertir, al menos en parte, la resistencia a platinos. Tras la exposición a trabectedina, las sales de platino podrían inducir respuesta o estabilización de la enfermedad tumoral y podría contribuir a inducir un mayor beneficio clínico en comparación con las terapias estándar aprobadas actualmente en cáncer de ovario con progresión/recaída platino-resistente (monoterapia +/- bevacizumab).

Material y métodos: Esta hipótesis se testó de manera prospectiva en esta tesis (estudio PR-Trab-PT). Se incluyeron 10 pacientes con cáncer de ovario y recaída/progresión platino-resistente. Las pacientes fueron tratadas con trabectedina y, a la progresión, cruzadas a recibir tratamiento con carboplatino o sus combinaciones. Los objetivos principales del estudio fueron tiempo a la primera progresión con el platino pre-trabectedina (TTP1), tiempo a la segunda progresión con el platino post-trabectedina (TTP2) e índice de modulación de crecimiento (GMI). Se llevó a cabo un importante estudio traslacional para identificar biomarcadores de posible utilidad en la clínica (citoquinas proinflamatorias, estudios de monocitos CD14/CD16, secuenciación genética de más de 200 genes en muestras tumorales).

Resultados: TTP1 fue 15 semanas y TTP2 19.857 semanas. GMI no consiguió el objetivo de ser superior a 1.33. Trabectedina alcanzó una tasa de control de la enfermedad del 70% en el momento de reevaluación. La mediana de tiempo hasta la progresión con trabectedina fue de 3.7 meses y el intervalo libre de platino (PFI) 4.8 meses. La reintroducción de terapia basada en platino en 8 pacientes tras el tratamiento con trabectedina logró una re-sensibilización a platino de 37.5% (3/8 pacientes).

Conclusiones: El tratamiento con trabectedina no aumenta sustancialmente el PFI y no consigue una re-sensibilización mayoritaria de las pacientes con recaída/progresión de cáncer de ovario platino-resistente a platino. La calidad de vida de las pacientes no se

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos.
Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes.

deterioró debido al tratamiento de trabectedina. No se han podido identificar biomarcadores de predicción de respuesta a trabectedina en este estudio.

8.- Introducción

¿Qué es el Cáncer de ovario?

El cáncer de ovario es el sexto cáncer en incidencia en mujeres y la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres en Europa¹. Según datos de 2014, momento en el que se diseñó el estudio que se expondrá en la presente Tesis Doctoral, más de 225000 mujeres se diagnosticaban de cáncer de ovario en todo el mundo, de las cuales unas 140000 morían por la enfermedad cada año². En España, el cáncer de ovario corresponde al octavo cáncer en incidencia en mujeres (3.645 casos nuevos/año), la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres y la primera causa de muerte por cáncer ginecológico³.

El cáncer de ovario, el cáncer de trompa de Falopio y el cáncer peritoneal primario se consideran la misma entidad con un origen común en las fimbrias de la trompa de Falopio; aunque el origen exacto de esta enfermedad tumoral sigue siendo motivo de discrepancia^{4,5,6,7}.

¿Cómo es el diagnóstico del cáncer de ovario?

Los factores de riesgo para desarrollar cáncer de ovario son la edad (la edad media al diagnóstico son 63 años), la infertilidad o la no gestación previa, obesidad, tratamiento hormonal sustitutivo sin progesterona o ser portadora de una mutación en el gen BRCA⁸.

El cáncer de ovario es generalmente asintomático en sus inicios o debuta con síntomas inespecíficos en aumento o evolución larvada: “pesadez” abdominal, plenitud postprandial, saciedad precoz, dolor abdominal o lumbar, pérdida o ganancia de peso, diarrea o estreñimiento, urgencia miccional.... Esto conlleva a que más de un 70% de las pacientes sean diagnosticadas en estadios avanzados, estadios III y IV, lo que implica un pronóstico pobre y, por ende, una menor probabilidad de curación^{3,4, 5, 9}.

Estadios del Cáncer de ovario al diagnóstico

Los estadios del cáncer de ovario son los determinados por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), cuya última actualización data de 2018. Son cuatro estadios, pudiendo definir: estadios precoces (estadio I y II) y estadios avanzados (estadios III y IV). A su vez, cada estadio cuenta con subdivisiones¹⁰:

- Estadio I (T1 N0 M0): uno o dos ovarios afectados.

*Estadio IA (T1a N0 M0): tumor limitado a 1 ovario (cápsula intacta) o trompa de Falopio. No tumor visible en la superficie del ovario o de la trompa de Falopio. Ausencia de células malignas en el lavado peritoneal.

*Estadio IB (T1b N0 M0): tumor limitado a ambos ovarios (cápsula intacta) o trompas de Falopio. No tumor visible en la superficie del ovario o de la trompa de Falopio. No células malignas en el lavado peritoneal.

*Estadio IC: tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con alguna de las siguientes:

*Estadio IC1 (T1c1 N0 M0): rotura tumoral en la cirugía

*Estadio IC2 (T1c2 N0 M0): cápsula rota previo a la cirugía o tumor en la superficie del ovario o de la trompa de Falopio.

*Estadio IC3 (T1c3 N0 M0): células malignas en la ascitis o en el lavado peritoneal.

- Estadio II: tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con extensión a otras estructuras pélvicas por contigüidad.

*Estadio IIA (T2a N0 M0): extensión y/o implantes en útero y/o trompas de Falopio y/o ovarios.

*Estadio IIB (T2b N0 M0): extensión a otras estructuras pélvicas intraperitoneales.

- Estadio III (T1/T2 N1 M0): el tumor afecta a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio o al peritoneo con citología o histología confirmando extensión a peritoneo fuera de la pelvis y/o metástasis en ganglios linfáticos retroperitoneales. Según el volumen de extensión, se pueden distinguir:

- Estadio IIIA1: ganglios linfáticos retroperitoneales afectados (con biopsia o citología confirmatoria).

*IIIA1(i): metástasis de hasta 10 mm en diámetro máximo.

*IIIA1(ii): metástasis de más de 10 mm de diámetro máximo.

- Estadio IIIA2 (T3a2 N0/N1 M0): peritoneo extra pélvico afecto microscópicamente con o sin afectación de ganglios retroperitoneales.

- Estadio IIIB (T3b N0/N1 M0): extensión macroscópica a peritoneo extra pélvico hasta 2 cm de diámetro máximo con o sin afectación de ganglios linfáticos retroperitoneales.

- Estadio IIIC (T3c N0/N1 M0): extensión macroscópica a peritoneo extra pélvico de más de 2 cm de diámetro máximo con o sin afectación de ganglios linfáticos retroperitoneales. Incluye extensión a la cápsula hepática a la cápsula esplénica sin afectación del parénquima.

- Estadio IV: metástasis a distancia excluyendo metástasis peritoneales.

*Estadio IVA: derrame pleural con citología positiva.

*Estadio IVB: metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extra-abdominales (incluyendo ganglios inguinales y ganglios fuera de cavidad abdominal).

Itinerario de la paciente: del diagnóstico al tratamiento

La paciente empieza a padecer síntomas (referirse a: ¿cómo es el diagnóstico del cáncer de ovario?); por tratarse de síntomas tan inespecíficos, puede tardar en realizar consulta a su médico de atención primaria, ginecólogo, especialista en aparato digestivo, cirujano

general... Estos especialistas pueden tener o no sospecha diagnóstica de cáncer de ovario. En más ocasiones de las deseadas, la sospecha inicial no es de cáncer, lo que retrasa el diagnóstico de cáncer de ovario.

En el caso de sospecha de cáncer de ovario, la paciente es remitida idealmente al ginecólogo oncólogo quien, tras realizar exploración vaginal, ecografía transvaginal, análisis de sangre con marcadores tumorales (CA125 y HE4) un estudio de imagen, habitualmente una TC de abdomen-pelvis, y discutirá el caso de la paciente en comité multidisciplinar de ginecología oncológica. La discusión en comité multidisciplinar es esencial para el correcto estudio de extensión de la enfermedad y la correcta estrategia terapéutica, como la decisión de la realización de cirugía oncológica primaria o de biopsia seguida de quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo. El comité multidisciplinar de ginecología oncológica está compuesto de aquellos profesionales implicados en el diagnóstico y tratamiento de la paciente diagnosticada de cáncer ginecológico como son: radiólogos, anatompatólogos, ginecólogos oncólogos, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas, médicos nucleares...⁵.

El tratamiento inicial de la paciente diagnosticada en estadio precoz de cáncer de ovario consiste cirugía oncológica con o sin quimioterapia basada en platino^{5,11}. En el caso de que el diagnóstico de cáncer de ovario sea en estadio avanzado, el tratamiento consistirá en cirugía oncológica primaria seguida de seis ciclos de quimioterapia^{12, 13} o quimioterapia neoadyuvante basada en platino, cirugía de intervalo y quimioterapia postoperatoria basada en platino^{14, 15, 16}. La adición de un fármaco antiangiogénico: bevacizumab durante la quimioterapia y el tratamiento durante los quince meses posteriores (“terapia de mantenimiento”), ha demostrado mejoría en la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de ovario avanzado, así como en supervivencia global en un subgrupo de pacientes de especial mal pronóstico^{17, 18}.

Las sales de platino son los agentes más activos en esta enfermedad, y son pieza fundamental en el tratamiento de la paciente dado que se alcanzan respuestas completas de la enfermedad tumoral en torno al 45% y tasa de respuestas objetivas en torno al 80%^{12, 13}.

El estadio al diagnóstico, la cirugía óptima (sin dejar enfermedad residual), la respuesta a la terapia basada en platino y ser portadora de mutación en BRCA son factores pronósticos independientes reconocidos en cáncer de ovario⁵.

Cáncer de ovario – DNA celular alterado

El 10-15% de los cánceres epiteliales de ovario presentan déficit en la recombinación homóloga (HRD) por mutaciones en línea germinal de BRCA1 o BRCA2.

Hasta un 50% de las pacientes con cáncer seroso de alto grado de ovario pueden ser HRD debido a:

- Mutaciones somáticas en BRCA1 o BRCA2.
- Inactivación epigenética de BRCA1.
- Defectos independientes de BRCA1/BRCA2 en la vía de recombinación homóloga¹⁹.

Las enzimas Poly(ADP-ribosa) polimerasas (PARPs) reparan daños de cadena simple de DNA. Los inhibidores PARP (iPARPs) impiden la reparación del DNA "atrapando" a la enzima PARP inactivada en la cadena simple de DNA durante el proceso de replicación del DNA.

En tumores con deficiencia en la recombinación homóloga ("homologous recombination deficiency" – HRD), por ejemplo, en tumores con mutación en BRCA, este atrapamiento de PARP da lugar a un aumento de la inestabilidad genética y, finalmente, a muerte de la célula tumoral (concepto de Letalidad sintética)^{20, 21}. La inestabilidad genética confiere a los tumores, en este caso, al cáncer de ovario, una mayor sensibilidad a las terapias con quimioterapia clásica²².

En pacientes con cáncer de ovario estadio III y IV al diagnóstico con mutación en el gen BRCA1 o BRCA2 se ha demostrado que el de tratamiento de mantenimiento con el inhibidor de PARP: Olaparib mejora la supervivencia libre de progresión tras terapia basada en platino, según datos del estudio Solo1²³.

Además, otros estudios han resaltado recientemente la utilización del inhibidor de PARP, Niraparib, como terapia de mantenimiento tras terapia basada en platino en primera línea de cáncer de ovario estadios III y IV y factores de mal pronóstico como cirugía de intervalo o enfermedad residual tras cirugía oncológica²⁴. Este fármaco ha sido aprobado tanto por la FDA como por la EMA en esta indicación.

Cáncer de ovario recurrente

A pesar de un tratamiento correcto, estas respuestas tan brillantes obtenidas en la primera línea de tratamiento del cáncer de ovario avanzado suelen ser temporales y más de un 70% de las pacientes con cáncer de ovario avanzado al diagnóstico recaerán en los siguientes tres años desde el diagnóstico;^{Error! Marcador no definido.}

La recaída de la enfermedad tumoral puede ser clínica (la paciente puede tener síntomas), serológica (elevación de marcador tumoral CA125) y/o radiológica (enfermedad visible en pruebas radiológicas)⁴.

Por lo general, la recaída del cáncer de ovario no es única y se irán sucediendo en el tiempo empeoramientos de la enfermedad con intervalo libre de enfermedad o intervalo libre de progresión cada vez más corto hasta, finalmente, llegar a la muerte de la paciente²⁵, tal y como se puede observar en el gráfico 1 (elaboración propia, adaptado de ²⁵).

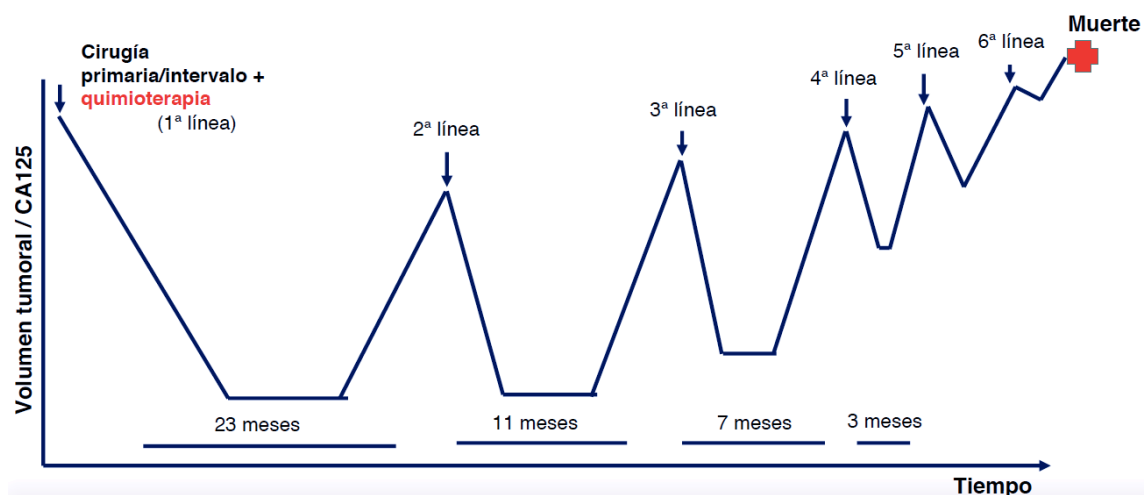


Gráfico 1: Historia natural del cáncer de ovario.

El inicio de tratamiento con quimioterapia tan sólo por elevación de marcador tumoral (CA125) no ha demostrado una ventaja en la supervivencia global de las pacientes y sí ha demostrado un impacto negativo en su calidad de vida²⁶.

Una vez se diagnostica recaída del cáncer de ovario, es fundamental tener en cuenta varios aspectos de cara al planteamiento terapéutico:

1.- Resecabilidad

2.- Tiempo desde el último platino: PFI (“platinum-free interval”)

3.- Tratamiento en el contexto de ensayo clínico

4.- Otros factores: estatus BRCA/HRD, toxicidad previa, ECOG, histología, comportamiento biológico de la enfermedad, deseo de la paciente...

1.- Resecabilidad

En muy pocas ocasiones es factible realizar cirugía de la enfermedad tumoral en la recaída del cáncer de ovario. Esta maniobra puede conseguir largas remisiones o curaciones en las pacientes sólo en los casos en los que se consiga una resección óptima (sin dejar enfermedad tumoral en el acto quirúrgico)²⁷.

2.- Tiempo desde el último platino: PFI

La quimioterapia basada en platino constituye la piedra angular del tratamiento del cáncer de ovario. El fármaco más aceptado globalmente es el carboplatino.

El enfoque terapéutico en cáncer de ovario recurrente viene determinado por la duración de la respuesta a la última terapia basada en “platino” el llamado “Intervalo Libre de Platino” (“Platinum Free Interval”, PFI, por sus siglas en inglés)^{28, 29}.

En 1989 Blackledge y colaboradores realizaron un análisis univariante y multivariante de cinco ensayos clínicos fase II que englobaban a noventa y dos pacientes con cáncer de

ovario recurrente, determinando que el PFI era la variable que más significativamente predecía respuesta a una segunda línea con platino. Aquellas pacientes con un PFI superior a 7 meses obtuvieron un 62% de respuestas a platino comparado con un 10% de respuestas en aquellas con un PFI de 6 meses. Las pacientes con un PFI más prolongado (mayor de 21 meses) obtuvieron una tasa de respuestas a una reintroducción de platino del 94%³⁰.

A este estudio le siguió otro publicado en 1990 por Gore y colaboradores que también constataba la misma hipótesis. En este estudio las pacientes con cáncer de ovario que recayeron tras una terapia con carboplatino o con cisplatino fueron asignadas a recibir el mismo platino que recibieron en la terapia previa (carboplatino o cisplatino) o a recibir otro platino (carboplatino en caso de haber recibido previamente cisplatino o cisplatino en caso de haber recibido previamente carboplatino). Se incluyeron cincuenta y cuatro pacientes en el estudio, once fueron tratadas con el mismo platino y cuarenta y tres recibieron otro platino. Este estudio también demostró que el PFI fue la variable pronóstica significativa de respuesta con un 53% de respuestas si el PFI era superior a 18 meses respecto a apenas un 17% en aquellas pacientes con recaída/progresión de la enfermedad en menos de 18 meses desde el último platino³¹.

A principios de los años noventa Maurice Markman llevó a cabo un estudio retrospectivo en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Nueva York, Estados Unidos) de ochenta y dos pacientes con recaída de cáncer de ovario. En este estudio, se hizo hincapié en que las pacientes con cáncer de ovario es frecuente que vuelvan a responder a terapias con platino y que estas respuestas eran mucho mayores cuanto más prolongado era el PFI. La tasa de respuestas a retratamiento con platino en el global de las pacientes incluidas en el estudio fue del 43%, alcanzando un 59% en aquellas con un PFI superior a 24 meses³².

Además del intervalo libre de platino, otras investigaciones han intentado establecer otros parámetros predictores de respuesta a quimioterapia en las enfermas recurrentes, ya tratadas previamente con combinaciones de platino. Así, Elisabeth Eisenhauer y Jan Vermorken en 1997, en un estudio retrospectivo sobre 704 pacientes, tratadas con paclitaxel, epirubicina, docetaxel, carboplatino, irinotecan y gemcitabina, identificaron la histología (histología serosa) y la carga tumoral, de acuerdo al tamaño de la lesión más voluminosa y número de lesiones metastásicas, como predictores de importancia en la respuesta a la quimioterapia subsecuente en cáncer de ovario recurrente, sugiriendo que

el intervalo desde el último tratamiento no es el único factor biológico crítico de relevancia³³.

Desde entonces, estas observaciones se empezaron a tener en cuenta entre los clínicos especialistas en el tratamiento en cáncer de ovario, pero no fue hasta el año 2010 cuando se refinó la definición del PFI en el 4º consenso para el cáncer de ovario celebrado en Vancouver en junio de 2010 como el “intervalo de tiempo entre la fecha de administración de la última dosis de platino y la fecha de la detección de la recaída”³⁴. Esta definición se sigue manteniendo en el 5º consenso para el cáncer de ovario celebrado en Tokio en 2015³⁵, el último celebrado hasta la actualidad.

El PFI se considera uno de los mejores criterios predictores de respuesta a la quimioterapia en la recaída en cáncer de ovario. En función de la longitud del PFI se han desarrollado diferentes estrategias terapéuticas. En la conferencia de Vancouver, las pacientes con recaída de cáncer de ovario fueron categorizadas en 4 subtipos en función del PFI³⁴:

Según el PFI, la recaída/progresión tumoral de cáncer de ovario se cataloga como:

- 1) **Recaída/progresión platino-sensible:** enfermedad tumoral que aparece o empeora en más de 12 meses tras la última terapia basada en platino. Las tasas de respuesta esperables si se reintroduce un tratamiento basado en platino es superior al 60%²⁹.
- 2) **Recaída/progresión platino parcialmente sensible:** enfermedad tumoral que aparece o empeora entre los 6 y 12 meses tras la última terapia basada en platino. Las tasas de respuesta esperables si se reintroduce un tratamiento basado en platino son entre el 30-60%²⁹.
- 3) **Recaída/progresión platino-resistente:** enfermedad tumoral que aparece o empeora en los 6 meses tras haber recibido la última terapia basada en platino³⁶. Las tasas de respuesta a platino se sitúan en torno al 15%³⁷.
- 4) **Recaída/progresión platino-refractaria:** enfermedad tumoral que aparece o empeora durante la terapia basada en platino o en los 28 días siguientes de haber recibido la última terapia basada en platino^{28, 38}.

La definición de PFI actualmente está en entredicho. El concepto de PFI fue desarrollado en los años 90 cuando la quimioterapia era la única herramienta para el tratamiento de la recaída en cáncer de ovario³⁹. Esta división de las recaídas/progresiones de las pacientes según el PFI es una definición actualmente considerada arbitraria dado que la fecha de progresión puede ser variable en función del método utilizado para determinar la progresión (deterioro clínico, CA125 o prueba de imagen)⁴⁰. Además, una misma paciente puede responder a terapia con platino en una línea subsiguiente tras una recaída platino-resistente o platino-refractaria.

Según el último consenso ESMO-ESGO 2018⁵, actualmente es más adecuado hablar de recaída en la que:

Platino es opción

Comprende las recaídas/progresiones clásicamente denominadas “platino-sensible” y “platino parcialmente sensible”.

Platino no es opción

Comprende las recaídas/progresiones clásicamente denominadas “platino-resistente” y “platino-refractaria”. En estos casos la terapia basada en platino no es una opción en esos momentos por la escasez de respuesta a este agente. Puede ser considerado el platino en terapias subsiguientes.

La realidad es que la probabilidad que tienen las pacientes con una recaída/progresión platino-resistente o platino-refractaria de obtener una respuesta a una terapia basada en platino es muy baja, y muy en particular en las pacientes con enfermedad platino-refractaria. Estas recaídas/progresiones con PFI por debajo de 6 meses constituyen un auténtico reto terapéutico.

La resistencia a platinos se puede concebir como un mecanismo de autodefensa celular como resultado de múltiples cambios genéticos y epigenéticos⁴¹; los mecanismos de resistencia a platinos son complejos y múltiples produciendo, en consecuencia, heterogeneidad de las células tumorales que constituyen cada cáncer de ovario platino-resistente^{28, 42}.

Las terapias estándar para el tratamiento de una recaída/progresión de cáncer de ovario resistente o refractaria suelen ser monoterapias con paclitaxel semanal^{43, 44}, doxorubicina liposomal pegilada (PLD)⁴⁵, gemcitabina⁴⁶, topotecan⁴⁷ o etoposido oral crónico⁴⁸; o bien, la asociación de paclitaxel semanal, topotecan semanal o PLD con el anticuerpo anti-angiogénico bevacizumab⁴⁹. Algunos de estos fármacos han sido comparados en estudios fase III o estudios de fase II randomizados, pero la elección en gran medida depende del perfil de toxicidad de estos fármacos. Sin embargo, no se ha establecido un uso secuencial óptimo de los mismos.

Los resultados terapéuticos en la enfermedad resistente/refractaria son, por lo general, pobres. Estas recaídas conllevan un acortamiento de la expectativa de vida de la paciente. Por este motivo, hay una necesidad imperiosa de desarrollar nuevas estrategias u opciones terapéuticas en esta población de pacientes⁵.

3.- Tratamiento en el contexto de ensayo clínico

Dada la alta tasa de recaída de las pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario, a pesar de tratamiento óptimo inicial, es conveniente ofrecer la posibilidad de participar en un ensayo clínico a la paciente tanto en el momento del diagnóstico como en el momento de detectar la recaída o progresión de la enfermedad tumoral. Estos tratamientos dentro de ensayo clínico pueden cambiar la historia natural de la enfermedad al ofrecer a la paciente tratamientos aún no aprobados en cáncer de ovario pero que en estudios preliminares han ofrecido resultados prometedores para pacientes con cáncer de ovario.

4.- Otros factores: estatus BRCA/HRD, toxicidad previa, ECOG, histología, deseo de la paciente...

El estatus BRCA es determinante para el tratamiento con nuevas terapias como inhibidores de PARP dado que constituye un factor predictivo de respuesta a estos tratamientos. La toxicidad previa, el deseo de la paciente son básicos para ofrecer una terapia a la paciente en la recaída o progresión de su enfermedad tumoral. La situación general de la paciente según el “Eastern Cooperative Oncology Group” (ECOG) es

indicativo del impacto de la enfermedad en la paciente y, en ocasiones, determinante a la hora de decidir tratar o no tratar a la paciente.

Estrategias para prolongar el PFI

Es muy posible, de acuerdo con estudios *in vitro* y a estudios clínicos, que la prolongación del tiempo de exposición a platinos, lo que se denomina la prolongación del PFI, a través del uso de agentes no platino, podría optimizar el resultado a largo plazo del retratamiento con agentes de platino en la recaída o progresión subsiguiente. Datos experimentales *in vitro* sugieren que la resistencia adquirida a los agentes de platino es un proceso inestable y potencialmente reversible en el tiempo.

En 1995, el Dr. Kavanagh describió una serie retrospectiva de treinta y tres pacientes con cáncer de ovario recurrente que previamente habían sido tratadas al menos con una terapia basada en platino (rango de uno a tres esquemas previos basados en platino) y que habían recibido de dos a ocho líneas de tratamiento (mediana de tres esquemas previos), siendo la última línea una terapia no-platino con taxanos: paclitaxel a dosis de 200 mg/m² o docetaxel a dosis de 100 mg/m². Las pacientes incluidas recibieron una mediana de ocho ciclos de taxanos (rango de cuatro a treinta ciclos). Una vez se objetivó progresión de la enfermedad tras el tratamiento con taxanos, las pacientes fueron tratadas de nuevo con terapia con platino, concretamente carboplatino en monoterapia a dosis de 300 mg/m² en ciclos administrados cada 28 días.

De las treinta y tres pacientes estudiadas, trece pacientes consiguieron beneficio clínico con el retratamiento con carboplatino tras la terapia con taxanos: siete obtuvieron respuesta parcial de la enfermedad tumoral (tasa de respuesta – TR - 21%) y seis pacientes obtuvieron estabilización de la enfermedad tumoral. Las siete pacientes que obtuvieron respuesta de la enfermedad tumoral al reintroducir el platino habían conseguido un PFI con la terapia con taxanos de, al menos, ocho meses, la gran mayoría superior a 12 meses⁵⁰.

Otros agentes, como topotecan o PLD fueron propuestos como estrategias para extender el PFI. En particular, en 1999, topotecan se propuso como fármaco para extender el PFI⁵¹, si bien estas estrategias no fueron adoptadas por la comunidad internacional.

La extensión del PFI puede hacer que las pacientes mantengan la calidad de vida e incrementar la probabilidad de responder a una línea subsecuente basada en platino con una buena tolerancia.

Aunque se han testado diferentes agentes no-platino y no-taxol en la enfermedad platino-resistente, el concepto de extender el PFI no ha sido testado de manera prospectiva en este grupo de pacientes. En la enfermedad platino-parcialmente sensible y sensible sí se ha testado prospectivamente este concepto en dos estudios: Mito-8 e INOVATYON. El estudio Mito-8 no demostró que la prolongación de PFI con una terapia no-platino (combinación de trabectedina y PLD) en pacientes con recaídas entre 6 y 12 meses impactase en supervivencia global, por lo que los autores del estudio recomiendan el retratamiento con platino en esa subpoblación de pacientes, si bien el estudio adolece de problemas metodológicos⁵². El estudio fase III INOVATYON, mucho más ambicioso, tampoco demostró que la combinación de trabectedina y PLD seguida, a la progresión, de una terapia basada en platino, en pacientes con recaídas parcialmente sensible fuese superior en términos de supervivencia global respecto a carboplatino y PLD⁵³, si bien esta estrategia puede valorarse en enfermas que requieran descanso de la administración de derivados de platino, por neuropatía, hipersensibilidad o toxicidades hematológicas.

Trabectedina como fármaco para prolongar el PFI

Trabectedina (Yondelis® - ET-743, Pharmamar SA, Madrid, España) es un alcaloide de la tetrahidroisoquinolina con actividad antitumoral aislado del tunicado marino *Ecteinascidia turbinata*⁵⁴. Trabectedina actúa en dos niveles: efecto directo en la célula tumoral y efecto en el microambiente tumoral.

En la célula tumoral, trabectedina se une a la posición N2 de guanina en el surco menor del ADN causando cambios estructurales en el ADN que difieren de aquellos inducidos por otros agentes que interaccionan con el ADN⁵⁵ y que da lugar a la inhibición de la transcripción^{56, 57, 58}. Los mecanismos de reparación del daño inducido por trabectedina

en el ADN son diferentes a los que se requieren para reparar el daño en el ADN inducido por otros quimioterápicos como, por ejemplo, el cisplatino^{57, 59, 60, 61}.

En el microambiente tumoral, trabectedina se considera que es un modulador del microambiente. Trabectedina reduce selectivamente los monocitos en sangre periférica y los macrófagos asociados al tumor (TAMs, de su denominación en inglés: Tumor-Associated Macrophages) tanto en modelos murinos, en pacientes con sarcomas de partes blandas y en pacientes con cáncer de ovario. La actividad de trabectedina la realiza mediante bloqueo del ciclo celular induciendo apoptosis independiente de p53 así como interfiriendo con las vías de regulación de la transcripción. Además, trabectedina realiza inhibición selectiva sobre los mediadores inflamatorios^{62, 63, 64, 65, 66}.

La trabectedina es un fármaco especialmente interesante en cáncer de ovario por sus características moleculares in vitro que muestran que la resistencia a trabectedina se asocia a la pérdida del sistema de reparación de nucleótidos (NER) observando un incremento en la sensibilidad a cisplatino⁶⁷. Este aspecto peculiar de la farmacología molecular de trabectedina por el cual las células deficientes en el sistema NER son resistentes al fármaco, pero son hipersensibles a los rayos ultravioletas y otros agentes que pueden producir daño en el DNA (como los compuestos basados en platino) confieren a trabectedina un valor añadido que puede ser de gran relevancia clínica. Esto sugiere que la combinación secuencial de trabectedina seguida de sales de platino podría evaluarse en clínica como una estrategia para prolongar el PFI.

En estudios realizados en xenoinjertos de cáncer de ovario se ha objetivado que varios xenoinjertos que mostraron baja sensibilidad a cisplatino o paclitaxel, fueron sensibles a la actividad de trabectedina⁶⁸. Por este motivo, se han desarrollado hasta la actualidad tres estudios fases II que han evaluado la eficacia de trabectedina en monoterapia en el tratamiento del cáncer de ovario con recaída platino-resistente y platino-sensible ya expuestas previamente a platinos y a taxanos como agente no-platino/no-taxano para prolongar el PFI, alcanzando tasas de respuesta hasta el 43%^{69, 70, 71}. Concretamente, en la población platino-resistente hay series retrospectivas que sugieren que la trabectedina puede re-sensibilizar a platino las células tumorales de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario^{72, 73}.

En el Hospital Universitario San Carlos de Madrid (HCSC) hemos examinado esta cuestión de manera retrospectiva en pacientes con cáncer de ovario platino-parcialmente sensible y platino-resistente que recibieron la secuencia de trabectedina seguida de tratamiento con carboplatino entre 2011 y 2013. Los resultados de nuestro estudio retrospectivo basado en datos de práctica clínica real sugirieron que el tratamiento secuencial de trabectedina y retratamiento subsecuente con carboplatino podría impactar significativamente en la supervivencia de las enfermas con cáncer de ovario platino-parcialmente sensible y platino-resistente⁷⁴.

Trabectedina está aprobada en cáncer de ovario para su utilización en combinación con PLD en pacientes con recaída de cáncer de ovario platino-sensible, según los datos publicados del estudio OVA-301⁷⁵. Un reciente análisis retrospectivo sobre un subgrupo de pacientes con cáncer de ovario platino-resistente que fueron incluidas en el estudio OVA 301 en el que se comparó doxorubicina liposomal pegilada (PLD) como agente único frente a su combinación con trabectedina, ha mostrado que las enfermas que recibieron trabectedina con PLD y que posteriormente fueron tratadas con platinos tuvieron una ventaja significativa en supervivencia frente a las pacientes que recibieron solo PLD y que recibieron una subsiguiente terapia con carboplatino⁷⁶.

Contexto de esta tesis doctoral

Trabectedina ha sido testada en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario con recaída platino sensible y platino resistente^{70, 70}; sin embargo, su papel de prolongación del PFI en población platino-resistente no se ha testado de manera prospectiva.

El uso de trabectedina está autorizado en dos indicaciones: el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos en estadio avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antraciclinas e ifosfamida, o bien que no sean candidatos para recibir dichos productos basando su eficacia en datos de pacientes con liposarcoma y leiomiomasarcoma; la segunda indicación como tratamiento en combinación con PLD en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino⁷⁷.

Esta tesis doctoral se ha realizado tomando como base el estudio PR-Trab-PT llevado a cabo en el HCSC (número EUDRACT: 2014-004020-21). Este estudio incluyó pacientes

con cáncer de ovario con recaída platino-resistente y testó de manera prospectiva el valor de trabectedina en la prolongación de PFI y en la reversión de la sensibilidad a platino.

En el estudio PR-TRAB-PT se llevó a cabo un estudio traslacional cuyo objetivo fue identificar y validar potenciales marcadores de respuesta al tratamiento con trabectedina en pacientes en recaída de cáncer de ovario resistentes a platino.

Estudios preclínicos y clínicos han mostrado que genes relacionados con los procesos de reparación del ADN, en concreto la reparación acoplada a transcripción por escisión de nucleótidos (transcription-coupled excision repair, TC-NER) y la reparación por recombinación homóloga (homologous recombination repair, HRR) son marcadores predictivos de respuesta al tratamiento con trabectedina. Así, en una serie retrospectiva de 245 pacientes con sarcoma tratados con trabectedina en uso compasivo se describió una firma molecular, caracterizada por una baja expresión del mRNA de BRCA1 (gen implicado en HRR) y una alta expresión del mRNA de ERCC1 y/o de XPG (genes implicados en TC-NER), que se asocia significativamente a un mayor beneficio clínico. Por otra parte, en pacientes con cáncer de ovario seroso platino-refractario, tratados con la combinación trabectedina-PDL, se describió que una alta expresión de nibrina (NBS1, NBN), una proteína implicada en el reconocimiento de roturas de la doble hebra del ADN se correlacionaba con un peor beneficio clínico.

Por otra parte, una serie de experimentos preclínicos han identificado nuevos aspectos del mecanismo de acción de trabectedina que son importantes para su actividad antitumoral. Así, la trabectedina a concentraciones terapéuticas (5-10 nM) tiene una citotoxicidad selectiva sobre la población de monocitos en sangre, pero no sobre las células linfoides. Estas observaciones iniciales se han confirmado in vivo en un modelo murino de fibrosarcoma, observándose además que el número de TAMs también disminuye significativamente por el tratamiento con trabectedina. Un número elevado de TAMs en el tumor está asociado a una progresión tumoral más rápida, así como a un aumento de las metástasis y la angiogénesis tumoral, debido a la secreción de factores de crecimiento y factores angiogénicos intravenosos. Estas células pueden detectarse en los tumores utilizando un anticuerpo específico contra el marcador CD68.

9.- Hipótesis

La hipótesis de este estudio se centra en cuestionar si la trabectedina pudiera revertir, al menos en parte, la resistencia a platinos, los agentes más efectivos en el tratamiento del cáncer de ovario. La tesis que mantenemos es que la reintroducción de terapias basadas en platino, tras la exposición a trabectedina, puede inducir respuesta o estabilización de la enfermedad tumoral y puede contribuir a inducir un mayor beneficio clínico en comparación con las terapias estándar aprobadas actualmente en cáncer de ovario con progresión/recaída platino-resistente (monoterapia +/- bevacizumab)⁴⁹.

Se realizará un estudio traslacional en base a:

- Biopsia tumoral – histotipo, estudio genético mediante panel de genes.
- Sangre periférica: monocitos, IL6.

El cáncer de ovario con progresión platino-resistente es todavía muy desconocido, a pesar de los mecanismos que se han descrito hasta la fecha. Además, hay escasos estudios clínicos dedicados a este escenario de enfermedad. Este estudio puede contribuir a dar una visión más profunda para poder comprender el complejo proceso biológico de la resistencia a platino en cáncer de ovario, así como los mecanismos de “reversión” de dicha resistencia.

10.- Objetivos

1. Tiempo a la progresión:
 - a. Tiempo a la primera progresión (TTP1): Tiempo desde el inicio de tratamiento con carboplatino (línea previa al estudio PR-Trab-PT) hasta evidencia de progresión a esta línea de platino.
 - b. Tiempo a la segunda progresión (TTP2): Tiempo desde el inicio de tratamiento con carboplatino inmediatamente posterior al tratamiento con trabectedina hasta evidencia de progresión a esta línea de tratamiento con platino.
 - c. “Growth modulation index” (GMI). $TTP2/TTP1 = GMI$

El GMI se define como el cociente del tiempo a la progresión de la n línea (TTPn) de terapia y del TTPn-1 (línea n-1). Cuando GMI es > 1.33 , se considera un indicio sólido de actividad en estudios fase II⁷⁸.
2. Tiempo de correlación entre Trabectedina y la “ratio”: Segunda terapia con platino (Pt2)/ Primera terapia con platino (Pt1).
3. Tiempo de correlación entre Trabectedina y Pt2.
4. Supervivencia libre de progresión (SLP) con trabectedina + SLP con Pt2 (esto es, progresión en los pacientes con progresión platino-resistente).
5. Seguridad (con Trabectedina y Pt2).
6. Calidad de vida (EORTC QLQ-C30).
7. Investigación traslacional.

11.- Material y métodos

Diseño del estudio

Ensayo clínico en fase II, unicéntrico, abierto, de un solo brazo.

Las pacientes con cáncer de ovario platino-resistente, definido como progresión de la enfermedad en menos de 6 meses tras haber recibido tratamiento basado en platino, recibieron trabectedina como segunda, tercera o cuarta línea de tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las pacientes fueron evaluadas al cuarto ciclo de tratamiento. Si en esta evaluación se objetivaba enfermedad estable o respuesta completa o parcial de la enfermedad tumoral, el tratamiento con trabectedina continuaba sin límite de ciclos hasta detectar progresión de la enfermedad tumoral o toxicidad inaceptable; en ese momento, la paciente era asignada a recibir tratamiento con carboplatino. Si, por el contrario, se detectaba progresión de la enfermedad tumoral las pacientes eran asignadas a recibir un régimen de platino, que correspondía a una tercera-cuarta o quinta línea de tratamiento de la paciente en cuestión. Se realizó seguimiento de las pacientes hasta una nueva progresión de la enfermedad. El diseño del estudio se expone en el gráfico 2.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes.

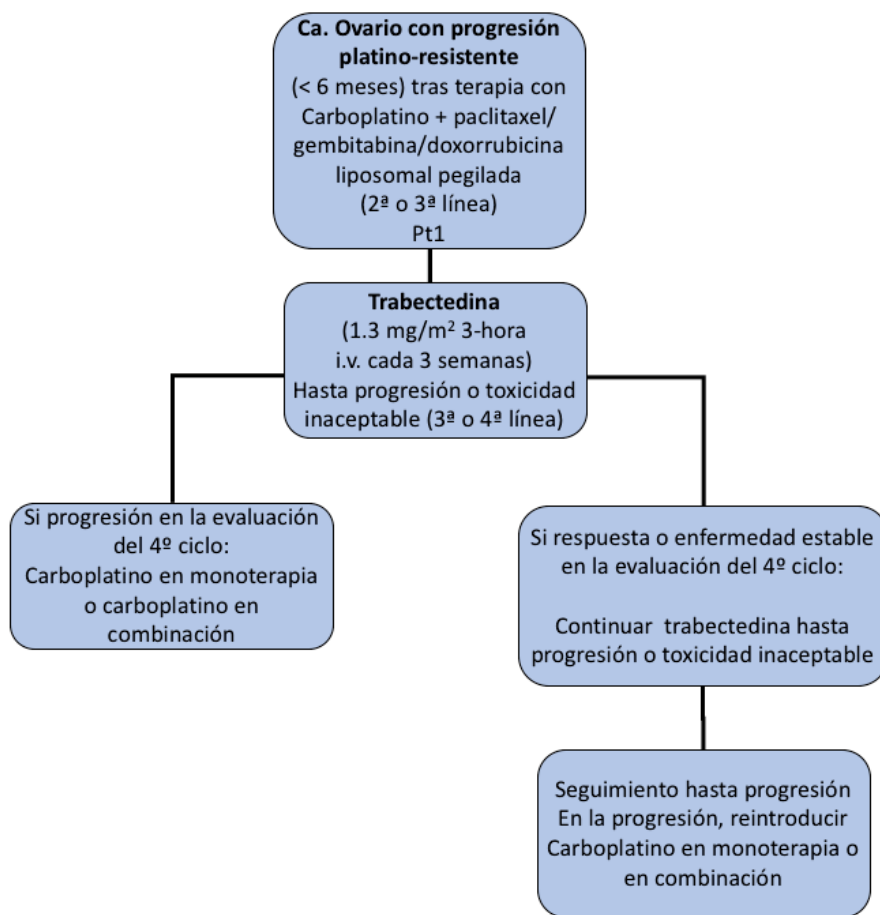


Gráfico 2. Diseño del estudio PR-Trab-PT.

Objeto del estudio

La presente tesis doctoral surge y se enmarca en el Ensayo clínico PR-Trab-PT (número EUDRACT: 2014-004020-21) desarrollado en el HCSC entre el 13 de agosto de 2015 y el 16 de enero de 2018. Se analizan las 10 pacientes incluidas en el Ensayo clínico PR-Trab-PT.

Criterios de elegibilidad

Las pacientes fueron informadas en la consulta de Oncología Médica sobre la posibilidad de participar en el ensayo PR-Trab-PT en el caso de que fuesen elegibles. Los criterios de inclusión y de exclusión son los que se exponen a continuación:

Criterios de inclusión

1. Pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario con progresión platino-resistente tratadas con combinación de carboplatino como última línea (en 2ª o 3ª línea): carboplatino + paclitaxel o carboplatino + gemcitabina o carboplatino + doxorubicina liposomal pegilada*.

Las pacientes pueden haber recibido antiangiogénicos: bevacizumab, pazopanib, AMG386 (trebananib) o nintedanib.

2. Cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario confirmado mediante biopsia o citología.

3. Las pacientes deben tener un cáncer de ovario platino-resistente, definido como progresión en menos de 6 meses tras la última terapia basada en platino (PFI entre 1 mes y 6 meses siguientes tras el último tratamiento con Carboplatino en monoterapia o en combinación).

4. Un máximo de 4 líneas previas de quimioterapia

5. Las pacientes además son elegibles si tienen:

a. Enfermedad no medible o

b. Tumor evaluable bien mediante Tomografía Computerizada (TC) o Resonancia Magnética (RM) de acuerdo con los criterios RECIST 1.1 o

c. Incremento en CA125 de acuerdo con los criterios del GCIIG, en el caso de presentar enfermedad no medible por criterios RECIST 1.1 (como ascitis o engrosamiento peritoneal). El CA125, medido en dos ocasiones separadas al menos una semana, ha de ser:

* Este criterio de inclusión fue eliminado en la enmienda al protocolo PR-Trab-PT versión 2.1 del 23 de octubre 2015, debido a la rigidez de este que ocasionaba que el reclutamiento fuese complejo para el equipo investigador por lo que se decidió admitir pacientes con menos líneas de quimioterapia previas para facilitar el reclutamiento.

i. Más del doble del límite alto de la normalidad en pacientes con CA125 dentro de la normalidad durante la terapia previa.

ii. Más del doble del CA125 NADIR (menor valor de CA125) alcanzado durante la terapia previa, en pacientes en los que no se normalizó el CA125.

6. ECOG 0 o 1.

7. Pacientes con adecuado recuento hematológico, función cardíaca, hepática y renal.

8. Consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión

1. Cualquier condición que, a criterio del investigador, haga que el paciente no deba entrar en el estudio (por ejemplo, una infección que requiera tratamiento intravenoso).

2. Otras neoplasias previas tratadas en los últimos 5 años previos a la inclusión en el estudio exceptuando: carcinoma de piel no-melanoma completamente resecado o carcinoma in situ de piel o de cérvix debidamente tratados.

3. Cualquier condición preexistente de tipo médico, psiquiátrico o cualquier otra condición que pueda interferir en la seguridad del paciente, obtención del consentimiento informado o mantener los procedimientos del estudio.

4. Metástasis cerebrales o leptomeningeadas.

Tratamiento dentro del estudio PR-Trab-PT

Las pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad, esto es, cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión, recibieron el siguiente tratamiento:

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes.

Tabla 1. Tratamiento con trabectedina en el estudio PR-Trab-PT

Producto en investigación	Forma farmacéutica	Dosis	Nombre Comercial	Fabricante	Condiciones de almacenamiento
Trabectedina	Polvo para concentrado para solución para perfusión	1.3 mg/m ²	Yondelis®	Laboratorios Pharmamar	Refrigerado +2°C a +8°C

El tratamiento se administró en ciclos de tres semanas hasta evidencia de progresión de la enfermedad, retirada del consentimiento por parte del paciente o toxicidad inaceptable.

A la progresión, fue mandatorio administrar carboplatino a las pacientes, preferiblemente en monoterapia, a fin de evaluar la actividad de la reintroducción de carboplatino a la progresión a trabectedina.

Selección de dosis

La dosis de trabectedina fue seleccionada según ficha técnica según se expone en la tabla 1. Los ajustes de dosis se realizaron según ficha técnica siendo el primer nivel de reducción de dosis a 1.1 mg/m² y el segundo nivel de reducción de dosis a 0.9 mg/m². La dosis de carboplatino en monoterapia fue AUC5, salvo pacientes con toxicidad hematológica previa evidente, AUC4. La dosis de combinación fue a criterio del investigador.

Enmascaramiento

No aplica.

Método de asignación de las pacientes a los grupos de tratamiento

Sólo se planificó un grupo de tratamiento, por lo que no fue necesario un método de asignación de tratamiento.

Medidas para asegurar el cumplimiento del tratamiento

La medicación del estudio fue administrada en el centro por el personal del equipo investigador asegurando el adecuado cumplimiento terapéutico.

Aprobación por Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)

El ensayo clínico PR-Trab-PT tuvo lugar exclusivamente en el Hospital Clínico San Carlos habiendo obtenido las aprobaciones pertinentes por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico san Carlos el 8 de enero de 2015 (código CEIC 4/507-R) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPs) el 1 de abril de 2015 antes de iniciar el reclutamiento de pacientes. El consentimiento informado firmado fue requisito indispensable para la participación de las pacientes en el estudio PR-Trab-PT.

Muestras de pacientes

Los procedimientos experimentales que se llevaron a cabo fueron los siguientes:

Muestras de sangre

Análisis de monocitos CD45+ mediante Citometría de Flujo en muestras de sangre recogidas antes de la infusión de trabectedina, así como en los días 8 y 15 tras la infusión de trabectedina.

Se realizó análisis de porcentaje de monocitos, valor absoluto y porcentajes de las distintas subpoblaciones:

- Monocitos clásicos CD14⁺⁺CD16⁻
- Monocitos intermedios CD14⁺⁺CD16⁺
- Monocitos no clásicos CD14⁺CD16⁺⁺
- Niveles de plaquetas

- Niveles de citoquinas y quimioquinas inflamatorias/inmunológicas mediante análisis de ELISA multiplex

Todos los análisis en muestras de sangre se realizaron en el laboratorio de Citometría de Flujo del Servicio de Hematología del Hospital Clínico San Carlos (Dra. Celina Benavente), a excepción de los niveles de citoquinas y quimioquinas que se realizaron en el laboratorio de investigación traslacional de Pharmamar (Polígono Industrial la Mina, Av. de los Reyes, 1, 28770 Colmenar Viejo, Madrid).

Se extrajeron muestras de sangre para estudio traslacional antes de la infusión de Trabectedina, a las 24 h de la infusión de Trabectedina, a los 8 días y a los 15 días de la infusión de Trabectedina en los ciclos 1 y 2. En los ciclos 3 y posteriores se extrajeron las muestras para estudio traslacional descritas excepto a los 8 días de la infusión de Trabectedina.

Cuantificación de citoquinas en suero

Las muestras de plasma fueron completamente descongeladas en hielo, mezcladas por agitación durante un minuto a temperatura ambiente (20-25°C) y centrifugadas (1,700 *g, 10 minutos, 4°C) para eliminar partículas antes de su uso. Las perlitas inmovilizadas con anticuerpo se sonicaron durante 30 segundos, se agitaron en un vórtex durante 1 minuto y se diluyeron en diluyente de perlas. Los controles y la matriz de suero se prepararon siguiendo las instrucciones del kit y se agregaron 50 µl de ellos a los pocillos apropiados en la placa de ensayo. En la placa de ensayo se añadieron 50 µl de las muestras en los pocillos correspondientes. Luego se selló la placa y se incubó durante la noche (16 h) a 4°C. A continuación, se lavaron las placas y se añadieron 50 µl de cóctel de anticuerpos de detección a cada pocillo.

Después de sellar, las placas se incubaron en un agitador a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la eliminación de los sobrenadantes con vacío, las placas se lavaron dos veces con 200 µl por pocillo de tampón de lavado. Finalmente, se añadieron 100 µL de fluido de lectura por pocillo y se resuspendieron las perlas mediante agitación durante 5 minutos. A continuación, se leyeron las placas en un sistema Luminex MAGPIX. La

cuantificación se realizó por interpolación en una curva de calibración con concentraciones conocidas de las citoquinas.

Muestras tumorales

- Correlación de niveles de expresión de mRNA y/o proteína de factores involucrados en mecanismos de reparación del DNA o relacionados con el mecanismo de acción de Trabectedina y la respuesta a Trabectedina: XPG, ERCC1, BRCA1, PARP y nibrina (NBN).
- Análisis de posibles mutaciones de dichos factores.

Todos los análisis en muestras tumorales se realizaron en el laboratorio de investigación traslacional de Pharmamar.

Secuenciación de panel de 206 genes

Cada muestra de tejido parafinado se tiñó con hematoxilina eosina para seleccionar el área correspondiente a tejido tumoral. Se extrajo ADN tumoral con el kit QiAmp DNA FFPE (Qiagen) y se determinó la calidad (fluorímetro Qubit™) y la cantidad (Ensayo TaqMan™ RNase P) de ADN en cada muestra. Estos parámetros permiten la selección del mejor programa de amplificación para una posterior secuenciación de alta calidad (siguiendo las recomendaciones de Life Technologies para los parámetros: “Reads on Target”, “Base Coverage Depth” y “Uniformity”). El panel Pharmamar 206 se compone de seis “pools” de cebadores que amplifican 206 genes relacionados con el mecanismo de acción de trabectedina. Se generó una librería con los productos de amplificación obtenidos con los seis sets de cebadores conteniendo concentraciones equimolares de cada uno de los sets de amplificación. Finalmente, los amplicones de cada librería se cargaron en perlitas y se secuenciaron usando chips Ion 540™ en un sistema Ion S5™. Los resultados fueron analizados con el software Ion Reporter v5.6 para determinación de variantes y, posteriormente, comparados con bases de datos (PrioVar, ClinVar, Polyphen, Cosmic, etc) para obtener valores predictivos de patogenicidad. Todos los kits utilizados durante el proceso de secuenciación fueron usados siguiendo las indicaciones del proveedor.

Análisis de datos

Evaluación de eficacia

La respuesta al tratamiento con trabectedina se evaluó por la medición de:

Tasa de respuesta objetiva.

Basada en la variación del tamaño tumoral según imagen obtenida por TAC de acuerdo con los criterios RECIST modificados (versión 1.1) desde el inicio del estudio hasta cambio a tratamiento con platino.

Tiempo a la progresión (TTP Pt1).

Tiempo hasta el que se objetiva progresión de la paciente tras el tratamiento con trabectedina. La progresión se definirá desde un punto de vista radiológico y tiene supremacía sobre los datos del CA125. Desde la introducción de trabectedina hasta la progresión (TTP trab).

Cruce a carboplatino:

Además, se valoró la respuesta al tratamiento con carboplatino tras trabectedina por la medición de:

Tasa de respuesta objetiva.

A la reintroducción de carboplatino: basada en la variación del tamaño tumoral según imagen obtenida por TAC de acuerdo con los criterios RECIST modificados (versión 1.1) desde el inicio del tratamiento con platino tras trabectedina hasta la progresión. Evaluada radiológicamente a las 9 y a las 18 semanas del inicio del tratamiento y posteriormente cada 12 semanas y será evaluada según los criterios RECIST versión 1.1.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes.

Tiempo a la progresión tras la reintroducción de carboplatino (TTP Pt2)

Tiempo hasta el que se objetiva progresión de la paciente tras el tratamiento con platino post-trabectedina.

- Índice de Modulación del Crecimiento (“Growth Modulation Index”) (TTP Pt2 / TTP Pt1).

Calidad de vida de las pacientes durante el tratamiento

Para su análisis se utilizaron los siguientes cuestionarios:

- Cuestionario EORTC QLQ-C30
- Cuestionario específico para cáncer de ovario QLQ-OV28.

Los cuestionarios de calidad de vida se pasaron los días 1 de cada ciclo de trabectedina y al finalizar el tratamiento con trabectedina.

Perfil de seguridad de la paciente

En cada visita el investigador formulaba al sujeto una pregunta indirecta y abierta para evaluar si el sujeto había experimentado algún acontecimiento adverso desde la última evaluación o visita realizada. Los AA que se han producido durante el período de tratamiento se han documentado y evaluado en cada visita al centro.

Se complementó este análisis de seguridad con la toma de constantes vitales, examen físico y la evaluación de las pruebas analíticas.

Todos los acontecimientos adversos, estuvieran o no relacionados con la medicación del estudio, y que no fueran ni graves ni inesperados se han recogido en la página de Acontecimientos Adversos del CRD y en la historia clínica del sujeto.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha realizado con el software estadístico IBM SPSS Statistics v.21.

En el periodo pretratamiento, se describen los datos de las variables sociodemográficas y situación basal de las pacientes. El orden programado para el análisis de los datos es el establecido según las visitas del estudio: visita de selección, visita Día 1 de todos los ciclos, visita Días 8 y 15 de los ciclos 1 y 2, visita Día 15 (a partir del ciclo 3) y fin de estudio

Para el criterio de evaluación primario, la tasa objetiva de respuestas (TR) se llevó a cabo un análisis bayesiano mostrando el estimador de pérdida cuadrática de Bayes con su intervalo de confianza (IC, región creíble).

Se realizó una aproximación frecuentista y el estimador binomial exacto con su intervalo de confianza al 95%.

Las variables de tiempo al evento, como por ejemplo tiempo a la progresión (TTP) y sus estimaciones establecidas a tiempo fijo (por ejemplo, TTP a los 3 meses, TTP a los 6 meses) fueron analizados de acuerdo con el método de Kaplan-Meier.

El análisis descriptivo de las variables cualitativas se muestra a través de su distribución de frecuencias.

Las variables cuantitativas se resumen con su media y desviación estándar, además con su mediana y rango intercuartílico.

Las variables categóricas o discretas han sido descritas mediante el uso de tablas de frecuencias (número y porcentajes).

Para las variables continuas se ha empleado estadística descriptiva [media, mediana, desviación estándar (DS), rango (mínimo y máximo)].

Para el análisis de seguridad se consideraron los acontecimientos adversos (AAs), los acontecimientos adversos graves (AAGs) de acuerdo con su relación con el tratamiento del estudio, así como los resultados de las analíticas, fallecimientos y las razones para discontinuar el tratamiento con trabectedina, retrasos y/o reducciones de dosis.

Todos los AAs y AAGs fueron clasificados de acuerdo con los criterios comunes de toxicidad NCI-CTCAE, v. 4.03.

Los resultados de acuerdo con los pacientes (“Patient Reported Outcomes”, PRO) serán realizados sobre resúmenes de las puntuaciones de los cuestionarios EORTC QLQ-C30, así como sobre las subescalas y los síntomas individuales.

Recogida y análisis de datos

Recogida de datos

Se han recogido de forma prospectiva los datos demográficos y clínicos en la historia clínica de cada paciente:

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes.

- Edad al diagnóstico
- Raza
- Fecha del diagnóstico del cáncer de ovario
- Estadio al diagnóstico del cáncer de ovario
- Histología del cáncer de ovario
- Tratamientos oncológicos previos (cirugía, quimioterapia...)
- Número de líneas pre-inclusión en el ensayo clínico PR-Trab-PT
- Fecha del último platino pre-inclusión en el ensayo clínico PR-Trab-PT
- Número de ciclos de platino pre-inclusión en el ensayo clínico PR-Trab-PT
- Fecha de inclusión en el ensayo clínico
- Fecha de fin del ensayo clínico
- Número de ciclos de Trabectedina
- Fecha de inicio de Trabectedina
- Fecha de fin de Trabectedina
- Número de ciclos de platino post-Trabectedina
- Fecha de inicio de platino post-Trabectedina
- Fecha de fin de platino post-Trabectedina
- Número de líneas recibidas tras ensayo clínico PR-Trab-PT
- Fecha de exitus

Las variables recogidas en las muestras de sangre del estudio traslacional han sido las siguientes:

- Monocitos clásicos CD14⁺⁺CD16⁻
- Monocitos intermedios CD14⁺⁺CD16⁺
- Monocitos no clásicos CD14⁺CD16⁺⁺
- Niveles de plaquetas
- Niveles de citoquinas y quimioquinas inflamatorias/inmunológicas

Medicación previa y concomitante

En este apartado se especificó la medicación concomitante y los alimentos a evitar según la ficha técnica de trabectedina:

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes.

- Inhibidores potentes de la enzima CYP3A4.

- Fenitoína.

- Vacunas con microorganismos vivos atenuados.

- Alcohol.

- Sustancias que inhiben isoenzima CYP3A4, tales como ketoconazol, fluconazol, ritonavir, claritromicina o aprepitant: podrían disminuir el metabolismo e incrementar las concentraciones de trabectedina. En el caso de que estas combinaciones fueran necesarias, se especificó que se requería realizar un control estrecho de las toxicidades.

- Inductores potentes de la isoenzima CYP3A4, tales como rifampicina, fenobarbital, hipérico o hierba de San Juan, pueden disminuir la exposición sistémica a la trabectedina.

- Inhibidores de la P-gp, por ejemplo, ciclosporina y verapamilo. La administración concomitante de estos inhibidores de la P-gp, puede alterar la distribución de la trabectedina y/o su eliminación por lo que deberán tomarse medidas de precaución.

Medicamentos prohibidos

La siguiente medicación estuvo prohibida durante la participación de cada paciente en el estudio PR-Trab-PT:

- Cualquier quimioterapia antitumoral sistémica.

- Vacuna de la fiebre amarilla.

Cumplimiento del tratamiento.

Con motivo de garantizar el cumplimiento terapéutico, la medicación de estudio fue dispensada por el personal investigador en el hospital de día oncológico.

El investigador principal y subinvestigadores mantuvieron registros precisos de los suministros del ensayo recibidos, almacenados y dispensados en documentos destinados al respecto.

Todos los envases vacíos y parcialmente vacíos de la medicación del estudio se almacenaron en el Servicio de Farmacia Hospitalaria hasta que se realizaba la monitorización de la contabilidad, momento en el cual, podían ser desechados.

Al final del estudio, todos los envases de medicación no usada se devolvieron al promotor.

Análisis de laboratorio

Las muestras de sangre para las determinaciones analíticas extraídas durante el estudio se procesaron de forma centralizada en el laboratorio del HCSC. El análisis molecular se realizó en laboratorios Pharmamar.

Las siguientes determinaciones se realizaron durante la visita de selección, día 1 de todos los ciclos, día 8 y 15 de ciclos 1 y 2, día 15 a partir del ciclo 3 y la visita de seguridad (visita final):

Hemograma: hemoglobina, hematocrito, recuento de hematíes, volumen corpuscular medio, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, plaquetas

Bioquímica: sodio, potasio, BUN, LDH, magnesio, calcio, fósforo, albúmina, creatinina, proteínas totales, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, ALT, AST, glucosa, ácido úrico, filtrado glomerular.

Marcador tumoral: Ca 125

Examen físico

Se realizó un examen físico general en la visita de selección y el día 1 de todos los ciclos.

Constantes vitales

Las constantes vitales (frecuencia cardiaca, tensión arterial y temperatura) se realizaron en la visita de selección y el día 1 de todos los ciclos.

Idoneidad de las determinaciones

El estudio se realizó de acuerdo con las guías de Buena Práctica Clínica (BPC).

Garantía de la Calidad de Datos

Los datos recogidos han sido verificados frente a la historia clínica de las pacientes por la monitora del estudio, verificando también el cumplimiento de las BPC y la legislación vigente.

El estudio ha sido monitorizado según BPC, mediante visitas regulares al centro y conversaciones telefónicas. Durante las visitas al centro, la monitora ha revisado los datos originales del paciente, los impresos de contabilización de la medicación y los archivos de documentación. Además, la monitora ha observado los procedimientos del estudio y comentado cualquier problema con los investigadores.

Calendario del estudio

En la tabla 2 se muestra los procedimientos del estudio.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes.

CALENDARIO DEL PACIENTE	Basal		Fase de tratamiento					Fin de tratamiento	Seguimiento/ Supervivencia
			Ciclos 1 y 2			Ciclos 3+ (3 semanas)			Cada 12 semanas
	≤4 semanas (28d) antes del inicio del tratamiento	≤7d antes del inicio del tratamiento	Día 1	Día 8	Día 15	Día 1	Día 15		
Consentimiento informado ¹	X								
Criterios de selección	X								
Historia médica ²	X								
Historia oncológica: confirmación histológica, fecha de diagnóstico, estadiaje, tratamientos previos	X								
Medicación concomitante	X		X	X	X	X	X	X	
Examen físico, estatura, peso, signos vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura) y estado funcional (ECOG) ³	X		X			X			
Prueba de embarazo		X							
Hematología y bioquímica sanguínea ⁴	X		X	X	X	X	X	X	
Filtrado glomerular	X		X	X	X	X	X	X	
CA125 ⁵	X		X			X			
Extracción de sangre para estudio traslacional ⁶			X	X	X	X	X		
Evaluación enfermedad: TAC toraco-abdomino-pélvico ⁷	X					X			
Otras pruebas clínicamente indicadas: TAC o RNM cerebral, gammagrafía ósea, etc.	X		X			X			
Calidad de vida ⁸			X			X		X	
Revisión Efectos Adversos (NCI-CTCAE v 4.3) ⁹			X	X	X	X	X	X	
Tratamiento del estudio ¹⁰			X			X			
Supervivencia del paciente								X	
Tratamientos oncológicos posteriores								X	

Tabla 2. Calendario del estudio PR-Trab-PT.

1. El Consentimiento Informado debe obtenerse antes de realizar cualquier procedimiento específico del estudio.
2. Se registrarán patologías relevantes pasadas o activas. Se recogerán los tratamientos relevantes concomitantes o interrumpidos en los siete días previos a la fecha prevista de inicio del tratamiento del estudio.
3. El examen físico incluirá la estatura (solo basal), peso (basal y día 1 de cada ciclo), signos vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura), ascitis y ECOG.
4. Hematología: Hemoglobina, hematocrito, recuento de hematíes, volumen corpuscular medio, leucocitos con recuento diferencial y plaquetas. El día 1 del ciclo 1 no será necesario realizar de nuevo estas pruebas si se realizaron dentro de los 7 días previos al inicio del tratamiento. Bioquímica: Sodio, potasio, nitrógeno ureico en sangre (BUN) o urea (dependiendo de la práctica del centro), LDH, magnesio, calcio, fósforo, albúmina, creatinina, proteínas totales, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, alaninoaminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), glucosa y ácido úrico. El día 1 del ciclo 1 no será necesario realizar de nuevo estas pruebas si se realizaron dentro de los 7 días previos al inicio del tratamiento.
5. CA 125 se evaluará el día 1 de cada ciclo
6. Extracción de sangre para estudio traslacional. Se recogerán muestras antes de la administración de la trabectedina, a las 24 horas de la administración, así como los días 8 y 15 tras la infusión.
7. Debe usarse la misma prueba de imagen a lo largo del estudio para reducir al mínimo la variabilidad. Las pruebas de imagen se harán cada 12 semanas. Se recogerá la fecha de progresión al tratamiento posterior basado en carboplatino.
8. La calidad de vida se evaluará mediante el cuestionario QLQ-C30 y el módulo específico para cáncer de ovario QLQ-OV28
9. Los acontecimientos adversos se recogerán en cada visita siguiendo los criterios NCI-CTCAE V 4.3 y hasta 30 días después de la suspensión del producto en investigación.
10. Se recogerán las dosis y la fecha de administración del tratamiento, y se comenzará la administración el día 1 de cada ciclo siguiendo el esquema correspondiente.

12.- Planificación temporal del plan de investigación

El reclutamiento de las pacientes en el estudio PR-Trab-PT finalizó en diciembre 2017.

A partir de entonces:

- Seguimiento de las pacientes: Enero-agosto 2018.
- Cierre del seguimiento: agosto 2018
- Recogida de datos anatomopatológicos, moleculares, estudio traslacional: Enero-diciembre 2018.
- Diciembre 2018-diciembre 2019: Análisis estadístico de los resultados.
- Enero 2020-septiembre 2020: Escritura de la tesis.

13.- Resultados

Doce pacientes firmaron el consentimiento informado y realizaron la visita de selección del estudio. De ellas, diez pacientes se incluyeron en el estudio y recibieron tratamiento dentro del estudio. Los motivos de fallo de “screening” se especifican en la tabla 3.

Tabla 3. Fallos de “screening” estudio PR-TRAB-PT.

Código de sujeto	Razón principal del fallo de selección
02	La paciente es refractaria, no cumple los criterios de inclusión
12	La paciente ha recibido 5 líneas de tratamiento quimioterápico, no cumple los criterios de inclusión

De las diez pacientes incluidas en el estudio PR-TRAB-PT, 8 pacientes completaron el estudio. El motivo de no completar el estudio en las dos pacientes restantes fue por acontecimientos adversos no relacionados con toxicidad por Trabectedina tal y como se especifica en la tabla 4.

Tabla 4. Pacientes que discontinuaron el tratamiento.

Código de sujeto	Motivo para discontinuar el estudio
08	Neumonía por broncoaspiración
11	Neumonía bilateral

Cabe destacar que ninguna paciente incluida en el estudio decidió retirar su consentimiento.

Las características demográficas basales se describen en la tabla 5. Todas las pacientes eran de raza caucásica y tenían más de 50 años; siendo más de la mitad mayor de 70 años.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Tabla 5. Datos descriptivos demográficos de las pacientes incluidas en el estudio PR-Trab-PT.

	Total	
	N	%
	10	100
Edad		
18-49 años	0	0
50-69 años	5	50
≥70 años	5	50
Media (DS)	64,35 (8,55)	
Mediana (RIC)	67,92 (54,38;70,64)	
Raza		
Blanca	10	100
Negra	0	0
Asiática	0	0
Otro	0	0
Adecuada contracepción		
Si	0	0
No	0	0
NA	10	100
Test de embarazo		
No realizado	10	100

La mayoría de las pacientes contaban con histología seroso-papilar de alto grado o pobremente diferenciado y el estadio al diagnóstico fue IIIC de la FIGO. En el momento de su inclusión en el estudio PR-Trab-PT, la mayoría no presentaban ascitis a pesar de que en gran parte de las pacientes había enfermedad tumoral en el peritoneo y 3 de las pacientes tenían enfermedad a nivel hepático. Estos detalles están descritos en las tablas 6 y 7.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

	Total	
	N	%
Tiempo desde el primer diagnóstico hasta la fecha de inclusión (semanas)		
N	10	100
Media (DS)	148,86 (61,76)	
Mediana (RIC)	137,57 (116,57;155,57)	
Tiempo desde la última progresión hasta la fecha de inclusión (semanas)		
N	10	100
Media (DS)	21,14 (17,17)	
Mediana (RIC)	17,36 (11,54;23,56)	
Localización al diagnóstico		
Ovario	4	40
Carcinoma peritoneal	2	20
Ovario + Carcinoma peritoneal	3	30
Ovario + Trompa	1	10
Tipo Histológico		
Seroso/Papilar	7	70
Células claras	1	10
Mucinoso	0	0
Endometriode	1	10
Otro	1	10
Grado Histológico		
Bien diferenciado	1	10
Pobremente diferenciado	8	80
Indiferenciado	1	10
Estadio al diagnóstico		
Temprano	0	0
Localmente avanzado	8	80
Metastásico	2	20
Estado a la inclusión del estudio		
Localmente avanzado	8	80
Metastásico	2	20
Sitios de la enfermedad en la inclusión del estudio		
Hígado	2	20
Pulmón	2	20
Sistema linfático	5	50
Sistema vascular	0	0
Peritoneo	7	70
Hueso	2	20

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Estómago	0	0
Páncreas	1	10
Vesícula biliar	0	0
Piel	0	0
Ovarios	0	0
Trompa	0	0
Ascitis		
Si	2	20
No	8	80

Tabla 6. Descripción de antecedentes oncológicos.

Tabla 7. Enfermedad actual: Localización del tumor a fecha de inclusión.

	Total	
	N	%
Número de sitios involucrados		
1 sitio	1	10
2 sitios	4	40
3 sitios	4	40
> 3 sitios	1	10
Número de sitios involucrados		
N	10	100
Media (DS)	2,50 (0,85)	
Mediana (RIC)	2,50 (2,00;3,00)	
Sitios de enfermedad		
Hígado	3	30
Pulmón	3	30
Sistema linfático	5	50
Sistema vascular	0	0
Peritoneo	7	70
Hueso	2	20
Estómago	0	0
Páncreas	1	10
Vesícula biliar	0	0
Piel	0	0
Ovarios	0	0
Trompa	0	0

Al diagnóstico del cáncer de ovario, todas las pacientes fueron tratadas con cirugía primaria o de intervalo y quimioterapia complementaria. Ninguna paciente recibió radioterapia previa. Estos datos se describen en las tablas 8 y 9.

La media del número de líneas previas recibidas en las pacientes incluidas en el estudio PR-Trab-PT fue de 2.7 (1 – 4). La mayoría de las pacientes incluidas (4/10) habían recibido 2 líneas antes de la inclusión en el estudio PR-Trab-PT.

Tabla 8. Tratamientos oncológicos previos para la enfermedad actual.

Tipo de tratamiento	Total	
	N	%
Cirugía	0	0
Radioterapia	0	0
Quimioterapia	0	0
Cirugía + Radioterapia	0	0
Cirugía + Quimioterapia	10	100
Radioterapia + Quimioterapia	0	0
Cirugía + Radioterapia + Quimioterapia	0	0

Tabla 9. Cirugía previa para la enfermedad actual.

	Total	
	N	%
Cirugía		
Si	10	100
No	0	0
Intención		
Diagnóstico / Exploratorio	0	0
Curativa	10	100
Paliativa	0	0

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Tabla 10. Quimioterapia previa para la enfermedad actual según clasificación ATC.

Medicación	Total	
	N (pacientes)	%
1: L	10	100,00
2: L01	10	100,00
4: L01BC: gemcitabina / gemcitabina + bevacizumab	4	40,00
4: L01CD: paclitaxel / paclitaxel + bevacizumab / paclitaxel + trebananib	10	100,00
4: L01DB: doxorubicina / doxorubicina + farletuzumab/placebo	3	30,00
4: L01XA: oxaliplatino	10	100,00
4: L01XC: bevacizumab	4	40,00
4: L01XX: topotecan	1	10,00

En la tabla 11 se describen los tratamientos con trabectedina y con platino- post-trabectedina administrados en las pacientes incluidas en el estudio PR-Trab-PT.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Tabla 11. Descripción de los ciclos de tratamientos de estudio e intensidad de dosis.

	Trabectedina		Platino	
	N	%	N	%
Número de ciclos				
0	0	0,00	1	10,00
1	0	0,00	2	20,00
2	2	20,00	2	20,00
3	3	30,00	3	30,00
4	1	10,00	0	0,00
5	1	10,00	0	0,00
6	2	20,00	1	10,00
7	0	0,00	0	0,00
8	1	10,00	0	0,00
9	0	0,00	0	0,00
10	0	0,00	1	10,00
Número de ciclos				
N	10			
Media (DS)	4,20 (1,99)			
Mediana (RIC)	3,50 (3,00;5,75)			
Duración del tratamiento (semanas)				
N	10		8	
Media (DS)	16,80 (8,18)		15,43 (7,63)	
Mediana (RIC)	17,00 (10,32;20,93)		13,21 (11,29;20,32)	
Dosis programada (mg/m2)				
N	10		NA	
Media (DS)	1,22 (0,14)		NA	
Mediana (RIC)	1,30 (1,10;1,30)		NA	
Dosis administrada (mg)				
N	10		NA	
Media (DS)	2,21 (0,20)		NA	
Mediana (RIC)	2,13 (2,10;2,30)		NA	
Intensidad de dosis (mg/m2/sem)				
N	10		NA	
Media (DS)	0,37 (0,04)		NA	
Mediana (RIC)	0,38 (0,34;0,40)		NA	
Intensidad relativa de dosis (%)				
N	10		NA	
Media (DS)	85 (9,88)		NA	
Mediana (RIC)	87,5 (79,25;92)		NA	

La respuesta al tratamiento con trabectedina se analizó en las 10 pacientes incluidas en el estudio PR-Trab-PT que recibieron trabectedina.

El tratamiento con trabectedina en monoterapia en pacientes con enfermedad platino resistente indujo una respuesta parcial y 6 estabilizaciones de la enfermedad (n=10), lo que se traduce en una tasa de control de la enfermedad (respuestas completas + respuestas parciales + estabilizaciones) de un 70%. Los datos pormenorizados se exponen en las tablas 12 y 13.

La media de ciclos de trabectedina administrados fue de 4.2 y la mediana del tiempo hasta la progresión fue de 3,7 meses.

La reintroducción de terapia basada en platino 8 pacientes tras la progresión a trabectedina logró inducir una respuesta parcial y 2 estabilizaciones, lo que supone una re-sensibilización a platinos de un 37.5%, tal y como se expone en las tablas 13 y 14.

Tabla 12. Descriptivo de la mejor respuesta obtenida durante el tratamiento con trabectedina.

	Trabectedina		Platino	
	N	%	N	%
Respuesta Completa (RC)	0	0,00	0	0,00
Respuesta Parcial (RP)	1	10,00	1	12,50
Enfermedad Estable (EE)	6	60,00	2	25,00
Progresión de la Enfermedad (PE)	3	30,00	3	37,50
No Evaluable	0	0,00	2	25,00

Tabla 13. Tasa de beneficio clínico: análisis bayesiano.

	Estimador	95% IC región creíble
Trabectedina (10)		
RC+RP (1)	0,1667	(0,1156;0,2950)
RC+RP+EE (7)	0,6667	(0,5507;0,7299)
Platino (8)		
RC+RP (1)	0,2000	(0,1209;0,2760)
RC+RP+EE (3)	0,4000	(0,2958;0,4757)

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Tabla 14. Tasa de beneficio clínico: análisis frecuentista.

	Proporción	95% IC
Trabectedina (10)		
RC+RP (1)	0,1000	(0,0209;0,1791)
CR+PR+EE (7)	0,7000	(0,5791;0,8209)
Platino (8)		
RC+RP (1)	0,1250	(0,0274;0,2225)
CR+PR+EE (3)	0,3750	(0,2323;0,5178)

1. Tiempo a la progresión

a. Tiempo a la primera progresión (TTP1)

En la tabla 15 se describe la quimioterapia basada en platino en cada paciente previa a la inclusión en el ensayo clínico PR-Trab-PT, fecha de progresión y TTP en esta línea (TTP1 o TTP Pt1).

Tabla 15. Línea de quimioterapia basada en platino pre-trabectedina y TTP1.

LÍNEA QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO PRE-TRABECTEDINA (Pt1)									
PACIENTE	FÁRMACOS			FECHA DE INICIO PLATINO 1	FECHA DE FIN PLATINO 1	CICLOS	FECHA PROGRESIÓN	TTP Pt1 (días)	FECHA DE INICIO TRABECTEDINA
1	Carboplatino	Paclitaxel		22/10/14	25/3/15	UNK	13/7/15	264	7/9/15
3	Carboplatino	Gemcitabina		8/5/15	23/9/15	6	28/10/15	173	19/11/15
4	Oxaliplatino	Gemcitabina		4/3/15	24/6/15	6	20/10/15	230	13/11/15
5	Carboplatino	Gemcitabina		16/7/15	29/10/15	6	23/11/15	130	25/2/16
6	Carboplatino	Paclitaxel		17/4/15	11/9/15	6	17/2/16	306	2/3/16
7	Carboplatino	Gemcitabina	Bevacizumab	5/10/15	27/4/16	6	19/7/16	288	25/8/16
9	Carboplatino	Gemcitabina	Bevacizumab	15/8/16	1/12/16	6	17/4/17	245	4/5/17
10	Carboplatino	Paclitaxel		10/5/16	5/9/16	6	18/4/17	343	21/6/17

b. Tiempo a la segunda progresión (TTP2)

En la tabla 16 se describe el tratamiento con trabectedina en cada paciente incluida en el estudio PR-Trab-PT, fecha de progresión y TTP en esta línea.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Tabla 16. Línea con trabectedina y TTP de trabectedina.

LÍNEA TRABECTEDINA								
PACIENTE	FÁRMACOS			FECHA DE INICIO TRABECTEDINA	FECHA DE FIN TRABECTEDINA	CICLOS	FECHA PROGRESIÓN	TTP Trab (días)
1	Trabectedina			7/9/15	4/2/16	6	27/1/16	142
3	Trabectedina			19/11/15	15/6/16	8	15/6/16	209
4	Trabectedina			16/11/15	30/3/16	5	30/3/16	135
5	Trabectedina			26/2/16	12/5/16	3	28/4/16	62
6	Trabectedina			2/3/16	12/7/16	4	12/7/16	132
7	Trabectedina			25/8/16	7/10/16	2	29/9/16	35
8	Trabectedina			13/10/16	26/1/17	3	Interrumpe por AA	NA
9	Trabectedina			5/5/17	29/6/17	2	23/6/17	49
10	Trabectedina			21/6/17	10/11/17	6	2/11/17	134
11	Trabectedina			3/10/17	5/12/17	3	Mala tolerancia	NA

En la tabla 17 se describe el tratamiento basado en platino inmediatamente posterior a trabectedina, fecha de progresión y TTP en esta línea (TTP2 o TTP Pt2).

Tabla 17. Línea de quimioterapia basada en platino post-trabectedina y TTP2.

LÍNEA QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO POST-TRABECTEDINA (Pt2)									
PACIENTE	FÁRMACOS			FECHA DE INICIO PLATINO 2	FECHA DE FIN PLATINO 2	CICLOS	FECHA PROGRESIÓN	TTP Pt2 (días)	FECHA DE ÉXITUS
1	Carboplatino			4/2/16	8/4/16	3	22/4/16	78	18/10/16
3	Carboplatino			15/6/16	18/8/16	3	26/8/16	72	24/8/18
4	Carboplatino			22/4/16	14/7/16	4	25/7/16	94	17/10/16
5	Carboplatino	Doxorrubicina		19/5/16	20/10/16	6	21/11/16	186	18/1/17
6	Carboplatino	Doxorrubicina		7/9/16	20/10/16	1	17/12/16	101	22/6/17
7	Oxaliplatino			20/10/16	3/11/16	2	3/11/16	14	11/11/16
9	Carboplatino	Paclitaxel		29/6/17	16/11/17	5	23/11/17	147	24/1/18
10	Carboplatino			13/11/17	26/12/17	3	5/1/18	53	15/5/19

En la tabla 18 se comparan los TTP de trabectedina y platino post-trabectedina.

Tabla 18. Tiempo hasta la progresión desde el inicio de cada tratamiento (semanas).

	Trabectedina	Platino
N	10	8
Eventos	10	6
Censuras	0	2
Mediana (IC 95%)	15,000 (2,825;27,175)	19,857 (1,982;37,732)
TTP a 3 meses	4 (40,00%)	4 (50,00%)
TTP a 6 meses	9 (90,00%)	6 (75,00%)

c. Growth modulation index (GMI). $TTP2/TTP1 = GMI$

2. Tiempo de correlación entre Trabectedina y la ratio: Segunda terapia con platino (Pt2) / Primera terapia con platino (Pt1).

3. Tiempo de correlación entre Trabectedina y Pt2.

El Growth modulation index (GMI) fue superior a 1.33 en sólo una paciente. El GMI sólo se calculó en las pacientes que recibieron un retratamiento con platino tras trabectedina. Los datos pormenorizados se exponen en la tabla 19. Esta tabla también incluye el análisis de correlación entre trabectedina y el platino pre-trabectedina, así como con el platino post-trabectedina.

Tabla 19. Índice de modulación de crecimiento.

		N	%
Índice de modulación de crecimiento de TTP Pt2 / TTP Pt1			
< 1		7	87,50
1		0	0,00
> 1		1	12,50
Índice de modulación de crecimiento de TTP trabectedina / TTP Pt1			
< 1		7	87,50
1		0	0,00
> 1		1	12,50
Índice de modulación de crecimiento de TTP Pt2 / TTP trabectedina			
< 1		6	75,00
1		0	0,00
> 1		2	25,00
Código de paciente	Índice de modulación de crecimiento TTP Pt2 / TTP Pt1	Índice de modulación de crecimiento TTP trabectedina / TTP Pt1	Índice de modulación de crecimiento TTP Pt2 / TTP trabectedina
1	0,30	0,66	0,45
3	0,42	1,29	0,32
4	0,60	0,64	0,94
5	1,48	0,61	2,44
6	0,33	0,43	0,75
7	0,12	0,15	0,80
9	0,6	0,23	2,63
10	0,16	0,41	0,39

4. Supervivencia libre de progresión (SLP) con trabectedina + SLP con Pt2 (esto es, progresión en los pacientes con progresión platino-resistente).

5 pacientes presentaron progresión de la enfermedad tumoral en menos de 6 meses tras recibir el último ciclo de platino post-trabectedina. En sólo 1 paciente se consiguió ampliar el intervalo libre de platino a más de 6 meses. Dos pacientes no fueron evaluables por fallecimiento. Estos datos se exponen en la tabla 20.

Tabla 20. Tiempo hasta que las pacientes progresan desde inicio de platino hasta el momento de la progresión.

	N	%
Tiempo libre de progresión a platino (n=6)		
< 6 meses	5	83,33
≥ 6 meses	1	16,67

En los gráficos 3 y 4 se exponen la supervivencia global de las pacientes desde el inicio de trabectedina y desde la reintroducción de platino, respectivamente.

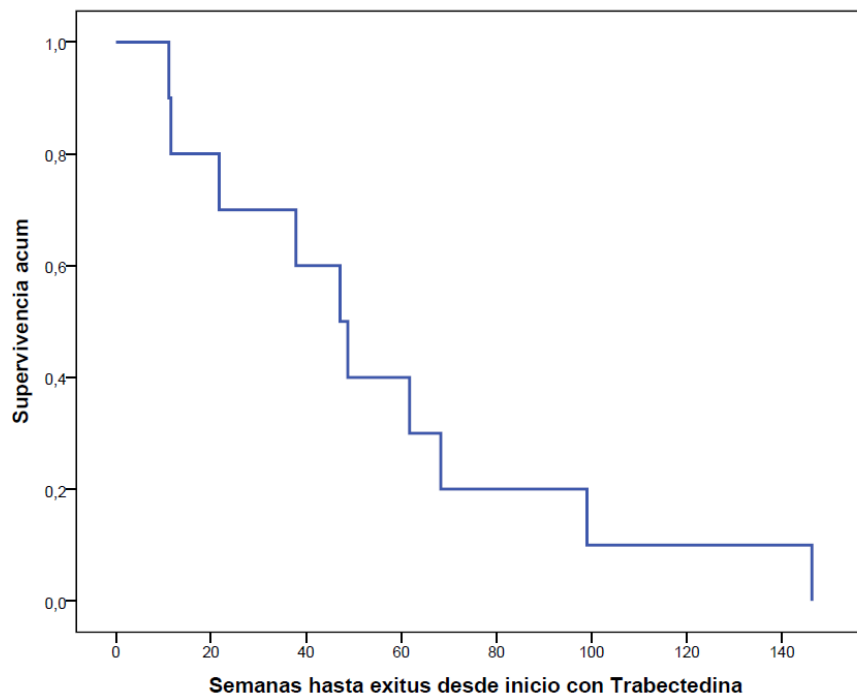


Gráfico 3. Supervivencia global desde el inicio con Trabectedina.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

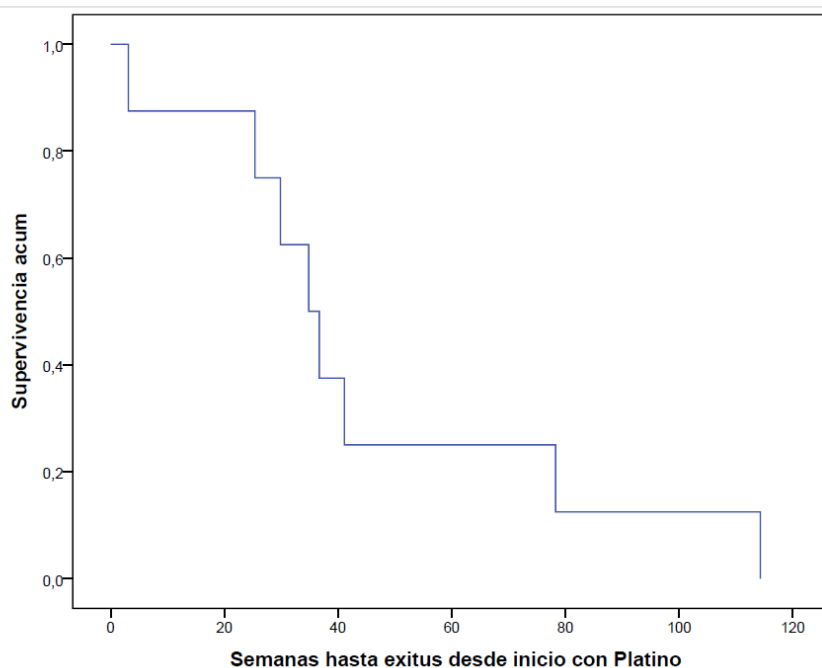


Gráfico 4. Supervivencia global desde la reintroducción de platino.

En las tablas 21 y 22 se expone las características de las pacientes que respondieron a trabectedina y a la reintroducción de platino, respectivamente.

Tabla 21. Listado de características de las pacientes respondedoras a trabectedina (RC + RP + EE).

Código de paciente	Edad	PS (sem)	Tipo Histológico	Estado al diagnóstico	Sitios afectados	Mejor Respuesta	TTP (sem)	OS*
1	53,24	20,14	seroso/papilar	metastásico	Sistema linfático/Peritoneo/Hueso	RP	21,85	Continua viva
3	70,74	6,00	adenocarcinoma mulleriano	localmente avanzado	Paraaórtica	EE	30,00	Continua viva
4	70,54	17,71	endometriode	metastásico	Hígado/Sistema linfático/Nódulos perivesicales	EE	19,71	Continua viva
6	60,50	24,57	seroso/papilar	metastásico	Pulmones/Sistema linfático/Peritoneo	EE	18,86	Continua viva
8	51,91	10,14	seroso/papilar	metastásico	Pulmones/Peritoneo	EE	15,00	Continua viva
10	65,82	30,14	seroso/papilar	temprano	Hígado/Peritoneo	EE	20,29	Continua viva
11	75,34	21,71	seroso/papilar	metastásico	Pulmones/Peritoneo/Hueso/Páncreas	EE	9,00	Continua viva

*OS: supervivencia global a fecha fin de tratamiento con trabectedina.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Tabla 22. Listado de características de las pacientes respondedoras a Platino (RC + RP + EE)

Código de paciente	Edad	PS (sem)	Tipo Histológico	Estado diagnóstico	Sitios afectados	Mejor Respuesta	TTP Pt2	OS*
4	70,54	17,71	seroso/papilar	metastásico	Sistema linfático /Peritoneo/Hueso	RP	32,86	Continua viva
5	70,02	15,71	seroso/papilar	metastásico	Sistema linfático /Peritoneo/Pleura	EE	18,57	Continua viva
10	65,82	30,14	seroso/papilar	metastásico	Pulmones/Peritoneo/Hueso/Páncreas	EE	49,00	Continua viva

*OS: supervivencia global a fecha fin de tratamiento con trabectedina.

5. Seguridad (con Trabectedina y Pt2).

Incluyó a las 10 pacientes que llegaron a recibir tratamiento con trabectedina.

Acontecimientos adversos (AA)

Por paciente sólo contabiliza el mayor grado que experimentó de cada clase de AA. 7 pacientes sufrieron trastornos gastrointestinales; 4 de ellas en un grado máximo grado 1; el grado máximo de AA gastrointestinal de otro paciente fue grado 2; y dos pacientes sufrieron un AA gastrointestinal de grado 3 como mayor grado. Ningún paciente sufrió un AA gastrointestinal de grado 4. Las 7 pacientes con AA gastrointestinales sufrieron náuseas y además alguna sufrió molestias abdominales y/o flatulencia y/o vómito.

En las tablas 23 a 29 se describen pormenorizadamente los AA.

Todos los AA que experimentaron las pacientes en el estudio PR-Trab-PT estaban descritos en ficha técnica.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Tabla 23. Resumen de acontecimientos adversos.

	Trabectedina	Platino
	N (%)	N (%)
Paciente con AA	10 (100,00)	4 (50,00%)
Paciente con AA relacionados con el tratamiento	10 (100,00)	1 (12,50)
Paciente con AA grado 3-4	10 (100,00)	1 (12,50)
Paciente con AA grado 3	10 (100,00)	1 (12,50)
Paciente con AA grado 4	3 (30,00)	0 (0,00)
Paciente con AA relacionados con el tratamiento grado 3-4	7 (70,00)	0 (0,00)
Paciente con AA relacionados con el tratamiento grado 3	7 (70,00)	0 (0,00)
Paciente con AA relacionados con el tratamiento grado 4	0 (0,00)	0 (0,00)
Paciente con SAE	5 (50,00)	1 (12,50)
Paciente con SAE relacionados con el tratamiento	1 (10,00)	0 (0,00)
Paciente con SAE grado 3-4	5 (50,00)	1 (12,50)
Paciente con SAE grado 3	5 (50,00)	1 (12,50)
Paciente con SAE grado 4	3 (30,00)	0 (0,00)
Paciente con SAE relacionados con el tratamiento grado 3-4	1 (10,00)	0 (0,00)
Paciente con SAE relacionados con el tratamiento grado 3	1 (10,00)	0 (0,00)
Paciente con SAE relacionados con el tratamiento grado 4	0 (0,00)	0 (0,00)
Muertes asociadas con AA	1 (10,00)	1 (12,50)
Muertes asociadas con AA relacionados con el tratamiento	0 (0,00)	0 (0,00)
Fin del tratamiento asociado con AA	1 (10,00)	0 (0,00)
Fin del tratamiento asociado con AA relacionados con el tratamiento	0 (0,00)	0 (0,00)

Tabla 24. Número de pacientes que experimentan AA relacionados con el tratamiento (según clasificación MedDRA), sólo teniendo en cuenta el mayor grado de cada clase de AA alcanzado por paciente.

Trabectedina N=10	Grado 0 N	Grado 1 N	Grado 2 N	Grado 3 N	Grado 4 N	Grado 1-4 N
SOC: Investigaciones	-	-	-	1	-	1
PT: Incremento GPT	-	-	-	1	-	1
SOC: Trastornos gastrointestinales	-	4	1	2	-	7
PT: Molestia abdominal	-	1	-	-	-	1
PT: Flatulencia	-	1	-	-	-	1
PT: Vómito	-	1	1	-	-	2
PT: Náuseas	-	3	2	2	-	7
SOC: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	-	1	4	2	-	7
PT: Astenia	-	1	4	2	-	7
SOC: Trastornos hepato biliares	-	-	-	1	-	1
PT: Hepatotoxicidad	-	-	-	1	-	1
SOC: Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	-	1	2	2	-	5
PT: Fiebre neutropénica	-	-	-	1	-	1
PT: Neutropenia	-	1	2	1	-	1
Platino N=8	0 N	1 N	2 N	3 N	4 N	1-4 N
SOC: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	-	-	1	-	-	1
PT: Astenia	-	-	1	-	-	1

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Tabla 25. Número de pacientes que experimentan AA relacionados con el tratamiento (según clasificación MedDRA), solo teniendo en cuenta el mayor grado alcanzado de cada clase de AA en cada ciclo.

Trabectedina N=10	Grado 0 N	Grado 1 N	Grado 2 N	Grado 3 N	Grado 4 N	Grado 1-4 N
SOC: Investigaciones	-	-	-	1	-	1
PT: Incremento GPT	-	-	-	1	-	1
SOC: Trastornos hepato biliares	-	-	-	2	-	2
PT: Hepatitis tóxica	-	-	-	1	-	1
PT: Hepatotoxicidad	-	-	-	1	-	1
SOC: Trastornos gastrointestinales	-	3	1	2	-	6
PT: Estreñimiento	-	1	-	-	-	1
PT: Náuseas	-	2	1	2	-	4
SOC: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	-	-	2	2	-	4
PT: Astenia	-	-	2	2	-	4
SOC: Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	-	-	2	2	-	4
PT: Neutropenia	-	-	2	1	-	1
PT: Fiebre neutropénica	-	-	-	1	-	1
Platino N=8	Grado 0 N	Grado 1 N	Grado 2 N	Grado 3 N	Grado 4 N	Grado 1-4 N
SOC: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	-	-	1	-	-	1
PT: Astenia	-	-	1	-	-	1

Tabla 26. Listado de acontecimientos adversos de grado 3-4 (el máximo grado alcanzado por cada paciente).

Código de sujeto	SOC	PT	Relacionado con el tratamiento	Grado
1	Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia	Desconocido	3
1	Trastornos gastrointestinales	Obstrucción intestinal	No	3
1	Trastornos gastrointestinales	Vómito	No	3
3	Trastornos gastrointestinales	Gastroenteritis	No	3
3	Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Neutropenia	No	3
4	Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Neutropenia	No	4
5	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Si	3
5	Trastornos hepato biliares	Hepatotoxicidad	Si	3
5	Trastornos gastrointestinales	Náusea	Si	3
6	Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Trombocitopenia	No	4
7	Trastornos gastrointestinales	Pseudo-obstrucción intestinal	No	3
7	Infecciones e infestaciones	Infección del tacto urinario	No	3
7	Trastornos gastrointestinales	Vómito	No	3

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Código de sujeto	SOC	PT	Relacionado con el tratamiento	Grado
7	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Infección del sitio de acceso vascular	No	3
7	Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Fiebre neutropénica	No	3
7	Investigaciones	Incremento de transaminasas	No	3
8	Trastornos hepato biliares	Hepatitis tóxica	Si	3
8	Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	No	3
8	Trastornos gastrointestinales	Diarrea	No	3
9	Trastornos gastrointestinales	Náusea	Si	3
10	Investigaciones	Incremento GPT	Si	3
10	Investigaciones	Incremento lipasa	No	3
11	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Influenza	No	4

Tabla 27. Listado de acontecimientos adversos de grado 3-4 (máximo grado alcanzado en cada ciclo por clase AA).

Código de sujeto	Ciclo	SOC	PT	Relacionado con el tratamiento	Grado
6	1	Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Trombocitopenia	No	4
4	2	Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Neutropenia	No	3
5	2	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Si	3
5	2	Trastornos hepato biliares	Hepatotoxicidad	Si	3
5	2	Trastornos gastrointestinales	Náusea	Si	3
6	2	Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Fiebre neutropénica	No	3
7	2	Trastornos gastrointestinales	Pseudo-obstrucción intestinal	No	3
7	2	Trastornos gastrointestinales	Vómito	No	3
7	2	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Infección del sitio de acceso vascular	No	3
8	2	Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	No	3
8	2	Trastornos gastrointestinales	Diarrea	No	3
9	2	Trastornos gastrointestinales	Náusea	Si	3
11	2	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Si	3
11	3	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Influenza	No	4
4	4	Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Neutropenia	No	4
3	5	Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Neutropenia	No	3
4	5	Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Fiebre neutropénica	Si	3
4	5	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	No	3
3	7	Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Neutropenia	No	3

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Tabla 28. Número de pacientes que experimentan AA serios relacionados con el tratamiento (según clasificación MedDRA), sólo teniendo en cuenta el mayor grado de cada clase de AA alcanzado por paciente.

Trabectedina N = 10	Grado						
	0 N	1 N	2 N	3 N	4 N	1-4 N	N
SOC: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	-	-	-	1	-	-	1
PT: Astenia	-	-	-	1	-	-	1
Platino N = 8	Grado						
	0 N	1 N	2 N	3 N	4 N	1-4 N	N
	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 29. Número de pacientes que experimentan AA serios relacionados con el tratamiento (según clasificación MedDRA), sol teniendo en cuenta el mayor grado de cada clase de AA alcanzado en cada ciclo.

Trabectedina N = 10	Grado						
	0 N	1 N	2 N	3 N	4 N	1-4 N	N
SOC: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	-	-	-	1	-	-	1
PT: Astenia	-	-	-	1	-	-	1
Platino N = 8	Grado						
	0 N	1 N	2 N	3 N	4 N	1-4 N	N
-	-	-	-	-	-	-	-

Muertes, otros acontecimientos adversos graves y otros acontecimientos adversos significativos.

Tres pacientes fallecieron durante el estudio, pero ninguna de ellas fue debido al tratamiento. Todas las pacientes sufrieron, al menos, un evento adverso a lo largo de su participación en el estudio, seis pacientes sufrieron eventos adversos serios pero ningún de ellos se pudo relacionar con el tratamiento del estudio (tablas 30 – 32).

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Tabla 30. Causas de muerte a fin de estudio.

Causa	Trabectedina	
	N	%
Progresión de la enfermedad	2	20,00
AA relacionado con el tratamiento	0	0,00
AA no relacionado con el tratamiento	1	10,00
Otras causas	0	0,00

Tabla 31. Descriptivo de los fallecimientos.

Código de sujeto	Fecha de muerte	Causa	Nº de ciclos administrados	Fecha última inclusión	Tiempo en tratamiento (semana)	Tiempo desde la última dosis (semanas)
5	18/01/2017	Progresión enfermedad	3	23/02/2016	11,29	38,86
7	11/11/2016	Progresión enfermedad	2	24/08/2016	6,29	8,14
11	16/12/2017	Enfermedad/evento NO relacionado: infección por Influenza B	3	26/09/2017	10,00	4,57

Tabla 32. Descriptivo de los acontecimientos adversos serios.

Código de sujeto	Ciclo	SOC	PT	Grado	Relación con el tratamiento	Acción tomada	Consecuencias
1	6	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	1	Desconocido	Ninguna	Recuperación total
1	3	Trastornos gastrointestinales	Obstrucción intestinal	3	No	Interrupción temporal	Recuperación total
4	5	Trastornos gastrointestinales	Ascitis	2	No	Ninguna	Recuperación total
6	1	Trastornos vasculares	Trombosis venosa yugular	2	No	Interrupción temporal	Recuperación total
6	2	Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Fiebre neutropénica	3	No	Interrupción temporal	Recuperación total
6	4	Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía motora periférica	2	No	Interrupción permanente	Recuperación total
7	2	Trastornos gastrointestinales	Pseudo-obstrucción intestinal	3	No	Interrupción temporal	Muerte
8	2	Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	3	No	Ninguna	Recuperación total
11	3	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	3	Si	Ninguna	No recuperado
11	3	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Influenza	4	No	Ninguna	Muerte

Evaluación de los análisis de laboratorio

La mayoría de las pacientes (70%) presentaron alteraciones en los parámetros analizados. No se encontraron alteraciones en los análisis de laboratorio que pusiesen en peligro la estabilidad de las pacientes. La información detallada de los diferentes parámetros se encuentra en las tablas 33 a 38.

Tabla 33. Número de pacientes que experimentan alguna alteración de parámetros hematológicos teniendo en cuenta el peor grado de cada paciente.

	Total, N (%)
Cualquier alteración (G1-4) del valor de laboratorio (Hema o bio)	7 (70,00%)
Cualquier alteración (G3-4) del valor de laboratorio (Hema o bio)	7 (70,00%)
Cualquier alteración (G3) del valor de laboratorio (Hema o bio)	7 (70,00%)
Cualquier alteración (G4) del valor de laboratorio (Hema o bio)	1 (10,00%)
Cualquier alteración (G1-4) del valor de Hematología	7 (70,00%)
Cualquier alteración (G3-4) del valor de Hematología	5 (50,00%)
Cualquier alteración (G3) del valor de Hematología	5 (50,00%)
Cualquier alteración (G4) del valor de Hematología	1 (10,00%)
Cualquier alteración (G1-4) del valor de Bioquímica	6 (60,00%)
Cualquier alteración (G3-4) del valor de Bioquímica	5 (50,00%)
Cualquier alteración (G3) del valor de Bioquímica	5 (50,00%)
Cualquier alteración (G4) del valor de Bioquímica	0 (0,00%)

Tabla 34. Número de pacientes que experimentan alguna alteración de parámetros hematológicos teniendo en cuenta el peor grado de cada paciente descrito por grado.

Problemas Hematológicos.	Grado 0 N	Grado 1 N	Grado 2 N	Grado 3 N	Grado 4 N	Grado 1-4 N
Anemia	-	3	2	1	-	6
Leucocitosis	-	-	-	-	-	-
Leucopenia	-	-	1	-	-	1
Neutropenia	-	1	2	2	1	6
Linfopenia	-	1	-	-	-	1
Trombocitopenia	-	1	-	-	1	2

Tabla 35. Número de pacientes que experimenten alguna alteración de parámetros hematológicos teniendo en cuenta la alteración con peor grado en cada ciclo, descrito por grado.

Problemas Hematológicos.	Grado 0 N	Grado 1 N	Grado 2 N	Grado 3 N	Grado 4 N	Grado 1-4 N
Anemia	-	-	2	1	-	3
Leucocitosis	-	-	-	-	-	-
Leucopenia	-	-	1	-	-	1
Neutropenia	-	-	-	2	1	2
Linfopenia	-	1	-	-	-	1
Trombocitopenia	-	2	1	-	1	2

Analizando el ciclo y dentro del ciclo, centrándonos en el peor grado acontecido, encontramos que la anemia sufrida por tres pacientes fue el acontecimiento de peor grado en un ciclo, dos pacientes la experimentaron de grado 2 y una de grado 3. También hay

dos pacientes con neutropenia de grado 3 y una de grado 4. Observamos que una paciente desarrollo trombocitopenia con grado 4. De forma análoga se expresa en la tabla la gravedad del resto de parámetros hematológicos.

Tabla 36. Número de pacientes que experimentan alguna alteración de parámetros hematológicos teniendo en cuenta el peor grado de cada paciente descrito por grado de la alteración y grado inicial.

Problemas Hematológicos.	Grado Basal	Grado				
		0 N	1 N	2 N	3 N	4 N
Anemia	0	4	3	2	1	-
	1	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-
Leucocitosis	0	-	-	-	-	-
	1	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-
Neutropenia	0	4	1	2	2	1
	1	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-
Linfopenia	0	9	1	-	-	-
	1	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-
Trombocitopenia	0	8	1	-	-	1
	1	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-

Ninguna alteración estaba presente al inicio del estudio, en 4 pacientes la anemia no fue el acontecimiento de peor grado, en tres pacientes lo fue con una graduación de 1, en 2 con grado 2 y en 1 paciente alcanzó grado 3. De forma análoga se expresa en la tabla 38 la gravedad del resto de parámetros hematológicos.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Tabla 37. Número de pacientes que experimentan alguna alteración de parámetros bioquímicos teniendo en cuenta el peor grado de cada paciente descrito por grado.

Problemas bioquímicos	Grado 0 N	Grado 1 N	Grado 2 N	Grado 3 N	Grado 4 N	Grado 1-4 N
Hipernatremia	-	-	-	-	-	-
Hiponatremia	-	2	1	-	-	3
Hiperpotasemia	-	-	-	-	-	-
Hipopotasemia	-	2	-	-	-	2
Hiperuricemia	-	-	-	-	-	-
Hipermagnesemia	-	-	-	-	-	-
Hipomagnesemia	-	3	-	-	-	3
Hipercalcemia	-	-	-	-	-	-
Hipocalcemia	-	-	-	-	-	-
Hipofosfatemia	-	-	-	1	-	1
Hipoalbuminemia	-	-	-	-	-	-
Creatinina elevada	-	-	-	-	-	-
Bilirrubina elevada	-	-	-	-	-	-
ALKP elevada	-	-	1	1	-	2
ALT elevada	-	-	1	1	-	2
AST elevada	-	-	-	-	-	-
Hiperglucemia	-	-	-	1	-	1
Hipoglucemia	-	-	-	-	-	-
Hiperuricemia	-	-	-	-	-	-

Tabla 38. Número de pacientes que experimentan alguna alteración de parámetros bioquímicos teniendo en cuenta la alteración con peor grado en cada ciclo, descrito por grado.

Problemas bioquímicos	Grado 0 N	Grado 1 N	Grado 2 N	Grado 3 N	Grado 4 N	Grado 1-4 N
Hipernatremia	-	-	-	-	-	-
Hiponatremia	-	2	1	-	-	3
Hiperpotasemia	-	-	-	-	-	-
Hipopotasemia	-	2	-	-	-	2
Hiperuricemia	-	-	-	-	-	-
Hipermagnesemia	-	-	-	-	-	-
Hipomagnesemia	-	3	-	-	-	3
Hipercalcemia	-	-	-	-	-	-
Hipocalcemia	-	-	-	-	-	-
Hipofosfatemia	-	-	-	1	-	1
Hipoalbuminemia	-	-	-	-	-	-
Creatinina elevada	-	-	-	-	-	-
Bilirrubina elevada	-	-	-	-	-	-
ALKP elevada	-	-	1	1	-	2
ALT elevada	-	-	1	1	-	2
AST elevada	-	-	-	-	-	-
Hiperglucemia	-	1	-	1	-	1
Hipoglucemia	-	-	-	-	-	-
Hiperuricemia	-	-	-	-	-	-

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Hallazgos en las constantes vitales, el examen físico y otras observaciones relacionadas con la seguridad

No se encontraron alteraciones significativas en el examen físico o en la toma de constantes vitales. Los detalles de cada paciente y ciclo se detallan en las tablas 39-45.

Tabla 39. Exploración física por ciclo.

		Basal	1	2	3	4	5	6	7	8
Fase	Sujeto	Examen Físico	Examen Físico	Examen Físico	Examen Físico	Examen Físico	Examen Físico	Examen Físico	Examen Físico	Examen Físico
Trab	01	normal	normal	Adenopatía inguinal	normal	normal	normal	normal	-	-
Trab	03	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	Normal
Trab	04	normal	normal	normal	normal	normal	normal	-	-	-
Trab	05	normal	normal	normal	normal	-	-	-	-	-
Trab	06	normal	normal	normal	normal	normal	-	-	-	-
Trab	07	normal	normal	normal	-	-	-	-	-	-
Trab	08	normal	normal	normal	normal	-	-	-	-	-
Trab	09	normal	normal	normal	-	-	-	-	-	-
Trab	10	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	-	-
Trab	11	normal	normal	normal	normal	-	-	-	-	-

Tabla 40. Estado del paciente (PS-ECOG) por ciclo.

		Basal	1	2	3	4	5	6	7	8
Fase	Sujeto	PS-ECOG	PS-ECOG	PS-ECOG	PS-ECOG	PS-ECOG	PS-ECOG	PS-ECOG	PS-ECOG	PS-ECOG
Trab	01	1	1	0	0	1	-	-	-	-
Trab	03	1	1	0	ND	1	1	ND	0	1
Trab	04	0	0	0	0	0	1	-	-	-
Trab	05	1	1	1	1	-	-	-	-	-
Trab	06	1	ND	1	1	1	-	-	-	-
Trab	07	1	1	1	-	-	-	-	-	-
Trab	08	1	1	1	1	-	-	-	-	-
Trab	09	0	0	1	-	-	-	-	-	-
Trab	10	0	0	1	1	1	1	1	-	-
Trab	11	0	0	1	1	-	-	-	-	-

Todas las pacientes mantuvieron PS-ECOG en valores 0-1.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Tabla 41. Pérdida de peso por ciclo.

		Basal	1	2	3	4	5	6	7	8
Fase	Sujeto	Peso (Kg)	% pérdida	% pérdida	% pérdida	% pérdida	% pérdida	% pérdida	% pérdida	% pérdida
Trab	01	72,9	aum 0,27	5,49	8,64	15,64	14,81	16,87	-	-
Trab	03	65	aum 1,54	aum 0,77	aum 1,23	0,46	3,38	0,46	0,46	1,54
Trab	04	55	0	aum 2,36	aum 1,27	aum 2,91	aum 4,36	-	-	-
Trab	05	64,5	0	0,62	2,33	-	-	-	-	-
Trab	06	109	0	0,92	1,83	1,83	-	-	-	-
Trab	07	61	0	0	-	-	-	-	-	-
Trab	08	89	0	0	7,64	-	-	-	-	-
Trab	09	59	0	aum 0,34	-	-	-	-	-	-
Trab	10	71,7	0	1,67	1,67	3,07	4,60	1,26	-	-
Trab	11	63,9	aum 0,31	aum 0,94	0,16	-	-	-	-	-

*aum = aumento de peso.

Tabla 42. Pulso por ciclo.

		basal	1	2	3	4	5	6	7	8
Fase	Sujeto	Pulso (xmin)	Pulso (xmin)	Pulso (xmin)	Pulso (xmin)	Pulso (xmin)	Pulso (xmin)	Pulso (xmin)	Pulso (xmin)	Pulso (xmin)
Trab	01	80	106	85	97	102	100	96	-	-
Trab	03	101	101	107	93	85	113	96	97	94
Trab	04	59	62	67	80	78	83	-	-	-
Trab	05	87	87	82	91	-	-	-	-	-
Trab	06	106	106	103	97	116	-	-	-	-
Trab	07	73	73	85	-	-	-	-	-	-
Trab	08	95	95	60	82	-	-	-	-	-
Trab	09	99	99	90	-	-	-	-	-	-
Trab	10	69	69	97	80	89	75	70	-	-
Trab	11	71	63	76	61	-	-	-	-	-

Tabla 43. Temperatura por ciclo.

		basal	1	2	3	4	5	6	7	8
Fase	Sujeto	Temp (°C)	Temp (°C)	Temp (°C)	Temp (°C)	Temp (°C)	Temp (°C)	Temp (°C)	Temp (°C)	Temp (°C)
Trab	01	36,4	36,4	36,5	36,6	36,7	36,6	36,5	-	-
Trab	03	36,4	36,4	36,3	36,5	36,6	36,3	36,2	36,3	36,3
Trab	04	36,6	36,3	36,3	36,3	36,9	36,7	-	-	-
Trab	05	36,4	36,4	36,3	36,5	-	-	-	-	-
Trab	06	36,4	36,4	36,5	36,3	36,7	-	-	-	-
Trab	07	36,3	36,3	36,2	-	-	-	-	-	-
Trab	08	36,0	36,0	36,8	35,9	-	-	-	-	-
Trab	09	37,2	37,2	37,0	-	-	-	-	-	-
Trab	10	36,6	36,6	36,9	36,8	36,7	36,7	36,1	-	-
Trab	11	35,1	36,7	36,0	36,7	-	-	-	-	-

Tabla 44. Tensión arterial sistólica (TAS) por ciclo.

		basal	1	2	3	4	5	6	7	8
Fase	Sujeto	TAS (mmHg)	TAS (mmHg)	TAS (mmHg)	TAS (mmHg)	TAS (mmHg)	TAS (mmHg)	TAS (mmHg)	TAS (mmHg)	TAS (mmHg)
Trab	01	133	135	131	115	127	111	118	-	-

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Trab	03	138	138	128	128	121	135	132	128	132
Trab	04	175	145	136	128	150	147	-	-	-
Trab	05	152	152	141	146	-	-	-	-	-
Trab	06	120	120	130	121	137	-	-	-	-
Trab	07	97	97	116	-	-	-	-	-	-
Trab	08	106	106	110	136	-	-	-	-	-
Trab	09	143	143	141	-	-	-	-	-	-
Trab	10	132	132	121	132	107	128	131	-	-
Trab	11	112	145	120	121	-	-	-	-	-

Tabla 45. Tensión arterial diastólica (TAD) por ciclo.

		basal	1	2	3	4	5	6	7	8
Fase	Sujeto	TAD (mmHg)	TAD (mmHg)	TAD (mmHg)	TAD (mmHg)	TAD (mmHg)	TAD (mmHg)	TAD (mmHg)	TAD (mmHg)	TAD (mmHg)
Trab	01	78	87	75	76	78	75	79	-	-
Trab	03	88	88	87	75	73	81	75	89	80
Trab	04	85	68	74	72	79	77	-	-	-
Trab	05	69	69	60	64	-	-	-	-	-
Trab	06	85	85	77	58	65	-	-	-	-
Trab	07	53	53	63	-	-	-	-	-	-
Trab	08	82	82	60	92	-	-	-	-	-
Trab	09	89	89	71	-	-	-	-	-	-
Trab	10	78	78	66	73	69	80	87	-	-
Trab	11	80	76	81	86	-	-	-	-	-

El tratamiento con trabectedina en monoterapia fue bien tolerado. EL 70% de las pacientes presentaron algún tipo de toxicidad, en su mayor parte grado 1-2. Las toxicidades más frecuentemente observadas fueron astenia, trastornos gastrointestinales y alteraciones hematológicas. Las únicas toxicidades grado 4 reportadas fueron alteraciones analíticas hematológicas (trombocitopenia, neutropenia). Fue reportada una fiebre neutropénica grado 3. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento y no se observaron toxicidades no recogidas en la ficha técnica de trabectedina.

6. Calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-OV28).

La adherencia de las participantes para responder a los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-OV28 fue adecuada tal y como se expone en las tablas 46 y 48.

En las tablas 47 y 49 se detalla el cambio en el cuestionario EORTC QLQ-30 y EORTC QLQ-OV28 presentado en el primer ciclo de trabectedina, respectivamente.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Tabla 46. Calidad de Vida. Cumplimiento del cuestionario EORTC QLQ-C30.

Ítem	Ciclo	Trabectedina	
		En blanco N (%)	Completado N (%)
Ítem 1	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 2	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 3	Ciclo 1	3 (30,00%)	7 (70,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 4	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 5	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 6	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 7	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 8	Ciclo 1	3 (30,00%)	7 (70,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 9	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 10	Ciclo 1	3 (30,00%)	7 (70,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 11	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 12	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 13	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 14	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 15	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 16	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 17	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 18	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 19	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 20	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 21	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 22	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 23	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 24	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 25	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 26	Ciclo 1	3 (30,00%)	7 (70,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Ítem	Ciclo	Trabectedina	
		En blanco N (%)	Completado N (%)
Ítem 27	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 28	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 29	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 30	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)

Tabla 47. Calidad de vida. Cuestionario EORTC QLQ-C30, cambio desde el ciclo 1.

Ítem	Ciclo	Trabectedina	
		N	Media (DS)
Ítem 1	Ciclo 3	6	5,83 (3,43)
Ítem 2	Ciclo 3	6	-0,50 (1,05)
Ítem 3	Ciclo 3	6	0,17 (0,75)
Ítem 4	Ciclo 3	6	-0,17 (0,75)
Ítem 5	Ciclo 3	6	0,00 (0,00)
Ítem 6	Ciclo 3	6	0,33 (0,82)
Ítem 7	Ciclo 3	6	0,33 (0,82)
Ítem 8	Ciclo 3	6	0,17 (0,98)
Ítem 9	Ciclo 3	6	-0,67 (1,21)
Ítem 10	Ciclo 3	5	0,00 (0,71)
Ítem 11	Ciclo 3	6	0,00 (1,41)
Ítem 12	Ciclo 3	6	0,00 (1,10)
Ítem 13	Ciclo 3	6	0,67 (0,82)
Ítem 14	Ciclo 3	6	-0,33 (1,03)
Ítem 15	Ciclo 3	6	0,00 (0,00)
Ítem 16	Ciclo 3	6	0,00 (0,63)
Ítem 17	Ciclo 3	6	-0,50 (0,84)
Ítem 18	Ciclo 3	6	0,00 (0,89)
Ítem 19	Ciclo 3	6	-0,17 (1,33)
Ítem 20	Ciclo 3	6	0,33 (0,52)
Ítem 21	Ciclo 3	6	-0,33 (1,03)
Ítem 22	Ciclo 3	6	-0,17 (0,75)
Ítem 23	Ciclo 3	6	-0,17 (0,75)
Ítem 24	Ciclo 3	6	0,00 (0,63)
Ítem 25	Ciclo 3	6	-0,67 (1,37)
Ítem 26	Ciclo 3	6	0,33 (0,51)
Ítem 27	Ciclo 3	6	0,33 (0,51)
Ítem 28	Ciclo 3	6	0,17 (1,17)
Ítem 29	Ciclo 3	6	-0,17 (2,32)
Ítem 30	Ciclo 3	6	-0,67 (2,25)

Tabla 48. Calidad de vida. Cumplimiento del cuestionario QLQ-OV28.

Ítem	Ciclo	Trabectedina	
		En blanco N (%)	Completado N (%)
Ítem 31	Ciclo 1	1 (10,00%)	9 (90,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 32	Ciclo 1	1 (10,00%)	9 (90,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Ítem	Ciclo	Trabectedina	
		En blanco N (%)	Completado N (%)
Ítem 33	Ciclo 1	1 (10,00%)	9 (90,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 34	Ciclo 1	1 (10,00%)	9 (90,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 35	Ciclo 1	1 (10,00%)	9 (90,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 36	Ciclo 1	1 (10,00%)	9 (90,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 37	Ciclo 1	1 (10,00%)	9 (90,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 38	Ciclo 1	1 (10,00%)	9 (90,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 39	Ciclo 1	7 (70,00%)	3 (30,00%)
	Ciclo 3	6 (75,00%)	2 (25,00%)
Ítem 40	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 41	Ciclo 1	1 (10,00%)	9 (90,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 42	Ciclo 1	1 (10,00%)	9 (90,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 43	Ciclo 1	1 (10,00%)	9 (90,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 44	Ciclo 1	1 (10,00%)	9 (90,00%)
	Ciclo 3	1 (12,50%)	7 (87,50%)
Ítem 45	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	1 (12,50%)	7 (87,50%)
Ítem 46	Ciclo 1	1 (10,00%)	9 (90,00%)
	Ciclo 3	1 (12,50%)	7 (87,50%)
Ítem 47	Ciclo 1	1 (10,00%)	9 (90,00%)
	Ciclo 3	1 (12,50%)	7 (87,50%)
Ítem 48	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 49	Ciclo 1	1 (10,00%)	9 (90,00%)
	Ciclo 3	0 (0,00%)	8 (100,00%)
Ítem 50	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	1 (12,50%)	7 (87,50%)
Ítem 51	Ciclo 1	1 (10,00%)	9 (90,00%)
	Ciclo 3	1 (12,50%)	7 (87,50%)
Ítem 52	Ciclo 1	1 (10,00%)	9 (90,00%)
	Ciclo 3	1 (12,50%)	7 (87,50%)
Ítem 53	Ciclo 1	1 (10,00%)	9 (90,00%)
	Ciclo 3	1 (12,50%)	7 (87,50%)
Ítem 54	Ciclo 1	1 (10,00%)	9 (90,00%)
	Ciclo 3	1 (12,50%)	7 (87,50%)
Ítem 55	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	2 (25,00%)	6 (75,00%)
Ítem 56	Ciclo 1	2 (20,00%)	8 (80,00%)
	Ciclo 3	2 (25,00%)	6 (75,00%)
Ítem 57	Ciclo 1	8 (80,00%)	2 (20,00%)
	Ciclo 3	6 (75,00%)	2 (25,00%)
Ítem 58	Ciclo 1	8 (80,00%)	2 (20,00%)
	Ciclo 3	6 (75,00%)	2 (25,00%)

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Tabla 49. Calidad de vida. Cuestionario QLQ-OV28, cambio desde ciclo 1.

Ítem	Ciclo	Trabectedina	
		N	Media (DS)
Ítem 31	Ciclo 3	7	-0,5714 (0,7868)
Ítem 32	Ciclo 3	7	-0,5714 (0,7868)
Ítem 33	Ciclo 3	7	-0,8571 (0,8997)
Ítem 34	Ciclo 3	7	0,0000 (1,0000)
Ítem 35	Ciclo 3	7	-0,1429 (0,6901)
Ítem 36	Ciclo 3	7	0,4286 (0,9759)
Ítem 37	Ciclo 3	7	0,1429 (1,0690)
Ítem 38	Ciclo 3	7	0,0000 (0,0000)
Ítem 39	Ciclo 3	2	0,0000 (0,0000)
Ítem 40	Ciclo 3	7	0,8571 (0,8997)
Ítem 41	Ciclo 3	7	0,4286 (0,9759)
Ítem 42	Ciclo 3	7	0,2857 (0,7559)
Ítem 43	Ciclo 3	7	0,0000 (1,0000)
Ítem 44	Ciclo 3	6	0,0000 (1,0954)
Ítem 45	Ciclo 3	5	-0,2000 (0,4472)
Ítem 46	Ciclo 3	6	-0,1667 (1,1690)
Ítem 47	Ciclo 3	6	0,3333 (1,0328)
Ítem 48	Ciclo 3	7	-0,5714 (1,1339)
Ítem 49	Ciclo 3	7	-0,1429 (0,3780)
Ítem 50	Ciclo 3	6	-0,3333 (1,3662)
Ítem 51	Ciclo 3	6	-0,5000 (1,7607)
Ítem 52	Ciclo 3	6	-0,3333 (0,8165)
Ítem 53	Ciclo 3	6	0,1667 (0,9832)
Ítem 54	Ciclo 3	6	-0,5000(0,5477)
Ítem 55	Ciclo 3	6	-0,2000 (0,4472)
Ítem 56	Ciclo 3	5	-0,2000 (0,4472)
Ítem 57	Ciclo 3	1	0
Ítem 58	Ciclo 3	1	-2

Cada uno de los scores son calculados a partir de los “ítems” de la encuesta original. Cada score se puntúa de 0 a 100. En el caso de "Global health status" cuanto mayor sea la puntuación y más cercana a 100, mejor será el estado de la paciente. En el caso de "Cognitive function" pasa lo mismo, cuanto más cercana sea la puntuación a 100, mejor se considerará que están en su función cognitiva. Al contrario que los síntomas, que una puntuación más cercana a 100 significa que tienen el síntoma más agravado.

Tabla 50. Media de la puntuación arrojada por el cuestionario QLQ-OV28 en cada área.

Área	Área	Ciclo 1 (n=8)	Ciclo 2 (n=8)	Ciclo 3 (n=8)	Fin Tratamiento (n=7)
Funcionamiento	Global health status/QoL	55,21	57,29	52,08	23,81
	Physical Function	67,5	62,71	73,33	58,1
	Role Function	68,75	64,58	62,5	50
	Emotional Function	64,58	65,63	71,88	58,33
	Cognitive Function	83,33	83,33	89,58	71,43
	Social Function	75	70,83	66,67	42,86

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

	Área	Ciclo 1 (n=8)	Ciclo 2 (n=8)	Ciclo 3 (n=8)	Fin Tratamiento (n=7)
Área Síntomas	Fatigue	43,06	52,78	48,61	59,52
	Nausea / vomiting	6,25	31,25	6,25	23,81
	Pain	29,17	33,33	16,67	52,38
	Dyspnoea	19,65	16,67	25	33,33
	Insomnia	20,83	20,83	25	33,33
	Appetite loss	12,5	29,17	37,5	61,9
	Constipation	29,17	45,83	29,17	33,33
	Diarrhoea	14,29	4,17	0	0
	Financial problems	37,5	25	41,67	23,81
Área Global de Salud	OV Body image	33,33	33,33	23,81	47,22
	OV Sexuality	17,71	16,67	5,56	0
	OV Attitude to disease/treatment	66,05	74,07	57,14	77,78
	OV Abdominal/GI symptoms	28,57	39	17,86	46,26
	OV Peripheral Neuropathy	27,16	39,68	38,89	41,27
	OV Hormonal/menopausal symptoms	18,52	14,29	12,5	26,19
	OV Other chemotherapy side-effects	26,67	23,81	28,61	42,86
	OV Hair loss	3,7	0	0	4,76

No se observaron cambios significativos en las variables de calidad de vida a lo largo del tratamiento con trabectedina. Los resultados de las diferentes áreas analizadas en el cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-OV28 se exponen gráficamente en los gráficos 5 a 7.

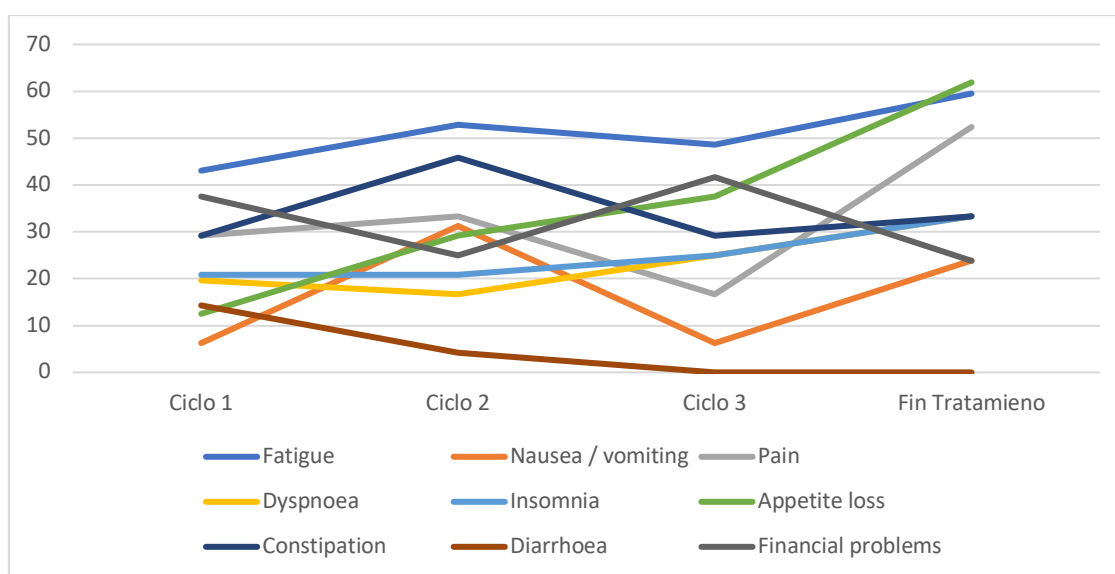


Gráfico 5: Cuestionario QLQ-OV28, área síntomas.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

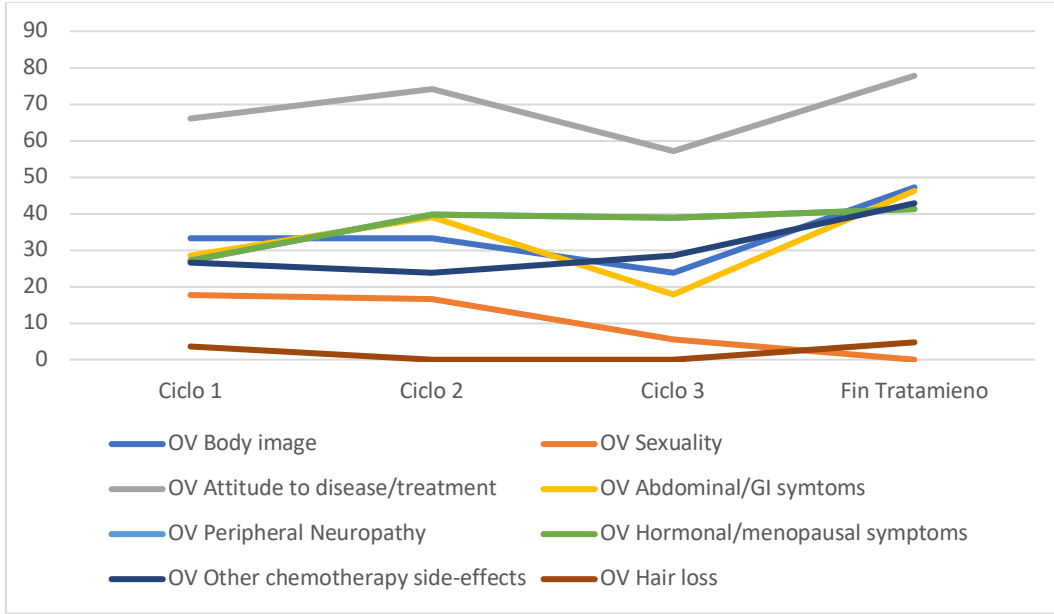


Gráfico 6. Cuestionario QLQ-OV28, estado global de salud.

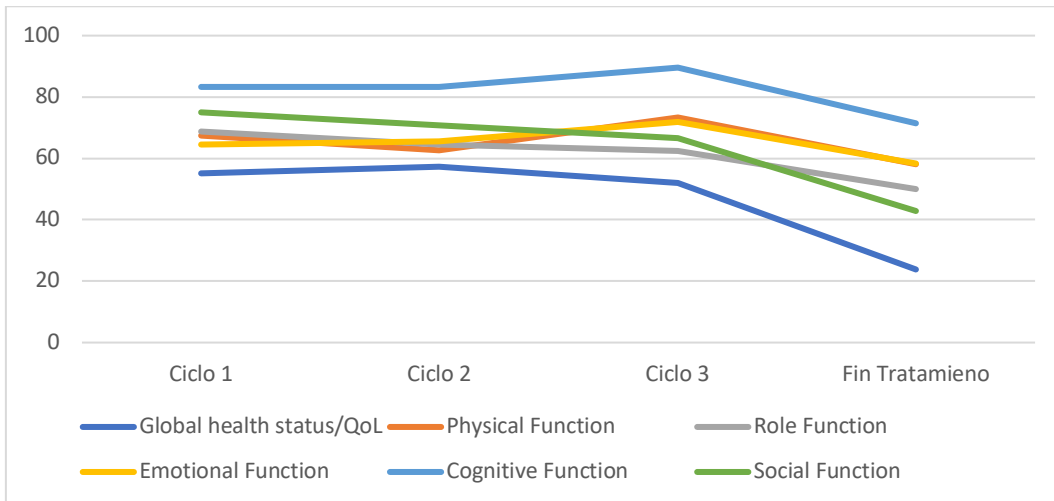


Gráfico 7. Cuestionario QLQ-OV28, área de funcionamiento.

7. Investigación traslacional.

Estudio traslacional: monocitos

En las tablas 51 y 52 se exponen las fechas de extracción de muestras para realización de análisis monocitos y el resultado de las poblaciones de monocitos en cada paciente durante la administración de trabectedina.

Tabla 51. Fechas citometrías PR-TRAB-PT.

PACIENTE	01	03	04	05	06	07	08	09	10	11
BASAL			10-11-15							
CICLO 1 D1	07-09-15	19-11-15	16-11-15	25-02-16	02-03-16	25-08-16	13-10-16	05-05-17	21-06-17	03-10-17
CICLO 1 D8	14-09-15	27-11-15	23-11-15	03-03-16	09-03-16	01-09-16	20-10-16	11-05-17	29-06-17	10-10-17
CICLO 1 D15	21-09-15	04-12-15	30-11-15	10-03-16		08-09-16	27-10-16	18-05-17	06-07-17	17-10-17
CICLO 2 D1	28-09-15	11-12-15	23-12-15	18-03-16	07-04-16	15-09-16	03-11-16	26-05-17	13-07-17	24-10-17
CICLO 2 D8	05-10-15	18-12-15	29-12-15		14-04-16	21-09-16	10-11-16		20-07-17	31-10-17
CICLO 2 D15	13-10-15	23-12-15	05-01-16			30-09-16	17-11-16	07-06-17	27-07-17	07-11-17
CICLO 3 D1	22-10-15	04-01-16	20-01-16	21-04-16	19-05-16		05-01-17		03-08-17	14-11-17
CICLO 3 D8	30-10-15			28-04-16	26-05-16		13-01-17			
CICLO 3 D15			03-02-16	05-05-16	01-06-16		19-01-17		16-08-17	29-11-17
CICLO 4 D1	01-12-15	03-02-16	15-02-16		09-06-16					
CICLO 4 D8					16-06-16					
CICLO 4 D15	14-12-15	17-02-16	29-02-16		23-06-16				14-09-17	
CICLO 5 D1	21-12-15	24-02-16	09-03-16						21-09-17	
CICLO 5 D8										
CICLO 5 D15	04-01-16	09-03-16							05-10-17	
CICLO 6 D1	11-01-16	16-03-16							19-10-17	
CICLO 6 D8	18-01-16									
CICLO 6 D15	25-01-16								02-11-17	
CICLO 7 D1		06-04-16								
CICLO 7 D8										
CICLO 7 D15		20-04-16								
CICLO 8 D1		27-04-16								
CICLO 8 D8										
CICLO 8 D15		11-05-16								

Tabla 52. Descripción de los valores de citometría de flujo obtenidos en las pacientes del estudio.

Paciente 1					
TTP	25,00 semanas				
Ciclo, Visita	% Monocitos	Número absoluto monocitos	% de CD14++CD16-	% CD14++CD16+	% CD14+CD16++
1	5,21	208,4	91,54	6,66	1,84
2	3,00	99,00	89,18	5,22	5,38
3	15,56	700,20	83,36	6,02	7,48
4	4,13	161,07	68,40	12,44	18,22
5	2,14	74,90	68,13	9,33	22,54
6	1,98	67,32	68,82	14,51	12,55

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Paciente 3					
TTP	31,86 semanas				
Ciclo, Visita	% Monocitos	Número absoluto de monocitos	% de CD14++CD16-	% CD14++CD16+	% CD14+CD16++
1	9,60	614,40	51,23	35,82	12,95
2	12,45	597,60	51,08	25,73	21,75
3	13,73	727,69	44,04	35,70	20,26
4	13,77	798,66	41,42	39,47	19,11
5	15,42	1619,10	63,86	16,01	20,13
6	2,91	177,51	59,41	18,26	22,32
7	17,58	791,10	59,67	22,93	17,40
8	19,56	684,60	63,74	17,16	19,01
Paciente 4					
TTP	21.14 semanas				
Ciclo, Visita	% Monocitos	Número absoluto de monocitos	% de CD14++CD16-	% CD14++CD16+	% CD14+CD16++
1	2,24	62.72	50,57	7,49	41,21
2	2,84	306.72	83,78	2,82	7,93
3	3,81	114.30	85,01	14,07	0,91
4	2,81	67.44	79,78	12,51	7,71
5	3,09	296.64	84,01	9,79	6,20
Paciente 5					
TTP	11,29 semanas				
Ciclo, Visita	% Monocitos	Número absoluto de monocitos	% de CD14++CD16-	% CD14++CD16+	% CD14+CD16++
1	5,45	594,05	79,05	8,02	12,85
2	13,27	490,99	80,88	6,96	12,15
3	0,74	48,1	63,98	16,29	19,73
Paciente 6					

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

TTP		19,00 semanas			
Ciclo, Visita	% Monocitos	Número absoluto de monocitos	% de CD14++CD16-	% de CD14++CD16+	% de CD14+CD16++
1	7,73	456,07	74,10	8,02	17,97
2	5,75	235,75	77,43	12,73	9,83
3	8,13	325,20	61,33	20,20	18,47
4	7,89	410,28	77,38	10,46	12,13
Paciente 7					
TTP		6,29 semanas			
Ciclo, Visita	% Monocitos	Número absoluto de monocitos	% de CD14++CD16-	% de CD14++CD16+	% de CD14+CD16++
1	8,05	450,80	84,60	6,80	8,60
2	6,52	482,48	91,06	2,30	6,64
Paciente 8					
TTP		15,00 semanas			
Ciclo, Visita	% Monocitos	Número absoluto de monocitos	% de CD14++CD16-	% de CD14++CD16+	% de CD14+CD16++
1	6,46	775,2	82,47	14,77	2,48
2	-	-	-	-	-
3	1,20	159,60	91,16	8,61	0
Paciente 9					
TTP		8,00 semanas			
Ciclo, Visita	% Monocitos	Número absoluto de monocitos	% de CD14++CD16-	% de CD14++CD16+	% de CD14+CD16++
1	7,15	71,5	96,76	2,74	0,48
2	-	-	-	-	-
Paciente 10					
TTP		20,29 semanas			

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Ciclo, Visita	% Monocitos	Número absoluto de monocitos	% de CD14++CD16-	% CD14++CD16+	% CD14+CD16++
1	6,69	307,00	69,09	12,33	16,96
2	7,12	227,00	76,17	15,80	8,03
3	5,77	155,00	74,94	17,89	7,16
4	-	-	-	-	-
5	8,00	288,00	78,26	9,32	12,43
6	8,41	344,00	67,47	19,39	13,14
Paciente 11					
TTP	10,00 semanas				
Ciclo, Visita	% Monocitos	Número absoluto de monocitos	% de CD14++CD16-	% CD14++CD16+	% CD14+CD16++
1	7,38	531,00	76,04	15,64	8,32
2	4,74	260,00	71,25	27,36	1,39
3	5,68	391,00	81,66	16,02	2,28

Estudio traslacional: citoquinas

Las citoquinas analizadas en el estudio PR-Trab-PT tienen actividad proinflamatoria excepto IL-4, que es antiinflamatoria. Se tomaron muestras de sangre en cada ciclo antes de comenzar el tratamiento y a las 24 h; en algún caso puntual se tomó una muestra a los 7 y 15 días post-tratamiento. Los resultados se resumen en la tabla 53 y gráficos (las gráficas están ordenadas en función de la respuesta clínica: 1 RP, 6 EE y 3 PE).

Tabla 53: Valores de citoquinas inflamatorias.

Paciente	Ciclo Día	Días post-tratam.	IL-17A (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	MCP-1 (pg/ml)	TNFa (pg/ml)	VEGF (pg/ml)
1	C1D01	0	7,26	46,31	<2,94	3,04	151,05	13,93	86,23
1	C1D02	1	14,46	14,36	<2,94	22,05	549,36	36,98	123,49
1	C1D07	7	10,89	6,51	<2,94	6,56	420,21	38,84	109,99
1	C1D15	14	9,49	<2,70	<2,94	7,13	295,99	23,14	98,17

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Paciente	Ciclo Día	Días post-tratam.	IL-17A (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	MCP-1 (pg/ml)	TNFa (pg/ml)	VEGF (pg/ml)
1	C2D01	21	11,54	10,29	<2,94	5,04	153,42	21,74	103,72
1	C2D02	22	8,9	<2,70	<2,94	5,65	220,69	23,38	86,8
1	C3D01	46	12,71	84,05	<2,94	14,35	216,33	30,85	116,45
1	C4D01	85	11,11	81,72	<2,94	8,21	171,56	24,19	110,93
1	C4D02	86	9,04	54,6	<2,94	8,95	190,15	21,74	116,45
1	C5D01	105	14,89	81,72	<2,94	17,63	240,71	29,15	120,01
1	C5D02	106	18,49	138,22	<2,94	9,04	157,74	35,77	152,98
1	C6D01	126	16,19	43,95	<2,94	17,49	195,35	35,22	115,54
1	C6D02	127	12,13	<2,70	<2,94	11,99	209,59	20,92	91,81
3	C1D01	0	15,04	189,77	<2,94	8,47	360,29	49,76	137,48
3	C1D02	1	16,69	180,57	<2,94	5,96	226,57	38,08	137,09
3	C2D01	22	5,61	14,36	<2,94	5,51	351,54	29,15	55,41
3	C3D01	49	15,61	146,89	<2,94	5,42	339,83	44,01	131,45
3	C3D02	50	<2,18	<2,70	<2,94	10,75	502,37	23,26	<4,63
3	C4D01	76	4,85	<2,70	<2,94	3,91	532,7	30,28	16,06
3	C4D02	77	<2,18	<2,70	<2,94	17,18	316,2	15,59	77,9
3	C5D01	97	14,02	133,84	<2,94	15,63	227,72	48,63	127,73
3	C5D02	98	5,45	62,9	<2,94	12,9	306,64	21,97	77,9
3	C6D01	118	13,44	155,45	<2,94	5,56	222,49	36,32	105,68
3	C6D02	119	7,41	41,59	<2,94	8,47	328,4	25,35	80,35
3	C7D01	140	23,05	260,49	<2,94	23,37	425,18	62,39	156,93
3	C7D02	141	11,98	111,59	<2,94	9,42	317,76	30,51	116,45
3	C8D01	161	20,63	231,26	<2,94	12,53	581,97	57,47	147,46
3	C8D02	162	23,12	267,86	<2,94	12,34	392,74	54,66	165,63
4	C1D01	0	34,3	186,72	15,38	10,75	192,02	44,54	224,09
4	C1D02	1	8,82	52,23	<2,94	4,73	143,47	16,07	114,63
4	C2D01	37	21,13	84,05	<2,94	5,56	172,67	30,28	149,69
4	C3D01	65	17,49	<2,70	<2,94	4,57	212,94	10,4	139,84
4	C3D02	66	18,63	<2,70	<2,94	8,28	253,59	13,58	128,57
4	C4D01	91	9,78	<2,70	<2,94	3,41	178,82	11,1	99,2
4	C4D02	92	21,56	153,32	<2,94	10,91	283,39	40,26	147,46
4	C5D01	114	9,86	18,65	<2,94	1,79	175,82	24,08	96,09
4	C5D02	115	13,08	<2,70	<2,94	4,52	261,31	17,61	111,87
5	C1D01	0	10,67	39,23	5,76	8,04	352,34	19,15	116,45
5	C2D01	21	10,37	43,95	<2,94	6,85	514,82	23,84	92,89
5	C3D01	55	42,77	88,7	9,03	16,33	267,09	32,65	259,05
5	C3D02	56	34,72	116,09	7,44	18,67	420,11	38,74	226,23
6	C1D01	0	15,76	41,59	<2,94	8,52	612,32	52,64	101,23
6	C1D02	1	3,46	<2,70	<2,94	4,8	390,66	17,96	11,2
6	C2D01	36	36,88	419,03	11,12	15,24	253,28	83,21	232,3
6	C2D02	37	34,72	292,26	6,24	12,37	302,07	74,88	206,65
6	C3D01	78	25,53	284,21	3,48	19,15	660,15	63,94	177,23

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Paciente	Ciclo Día	Días post-tratam.	IL-17A (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)	MCP-1 (pg/ml)	TNFa (pg/ml)	VEGF (pg/ml)
6	C3D02	79	18,7	185,69	<2,94	8,64	306,67	46,01	142,93
6	C4D01	100	36,39	253,98	5,38	15,06	331,36	77,99	214,82
7	C1D01	0	14,67	163,92	<2,94	5,08	488,97	38,52	122,62
7	C2D01	21	10,52	140,39	<2,94	1,46	286,65	24,66	111,87
8	C1D01	0	16,05	131,65	5,51	7,49	405,78	44,43	136,29
8	C1D02	1	17,63	104,79	<2,94	11,17	538,09	56,57	131,04
8	C2D01	21	4,54	31,06	<2,94	4,9	206,35	20,56	91,81
8	C2D02	22	5,3	67,62	<2,94	10,89	408,4	23,03	81,55
9	C1D01	0	11,25	91,01	<2,94	5,7	253,5	33,44	110,46
9	C2D01	22	9,34	41,59	<2,94	7,47	210,48	23,38	91,81
10	C1D01	0							
10	C2D01	21	6,21	60,53	<2,94	5,58	346,68	20,45	88,49
10	C3D01	42	9,64	84,05	<2,94	5,56	334,25	25,47	111,87
10	C3D15	55	8,75	67,62	<2,94	6,85	539,4	28,23	100,22
10	C4D01	70	14,89	133,84	<2,94	7,23	635,19	37,75	131,04
10	C5D01	91	11,25	102,5	<2,94	7,18	460,26	29,94	115,99
10	C6D01	119	5,15	48,68	<2,94	4,57	382,23	20,21	87,37
11	C1D01	0	11,4	67,62	<2,94	3,18	379,72	26,39	118,24
11	C2D01	21	13,08	91,01	<2,94	5,84	476,88	40,69	127,31
11	C3D01	41	10,96	58,16	<2,94	14,03	439,11	30,96	108,57

* Los valores indicados como "<" indican que no se ha alcanzado el nivel mínimo de detección del ensayo.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

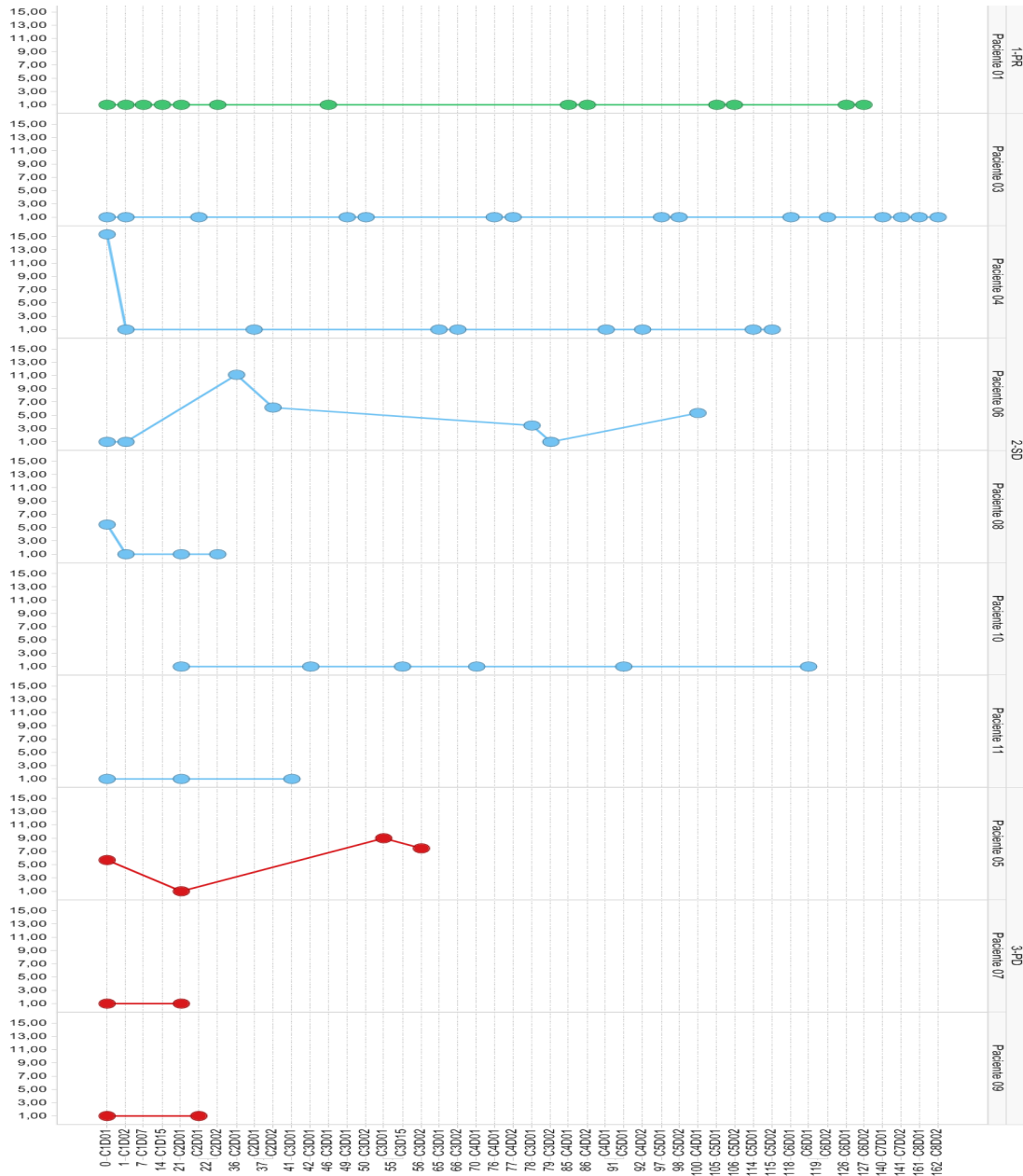


Gráfico 9. Valores de IL-6 (pg/ml) por paciente.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

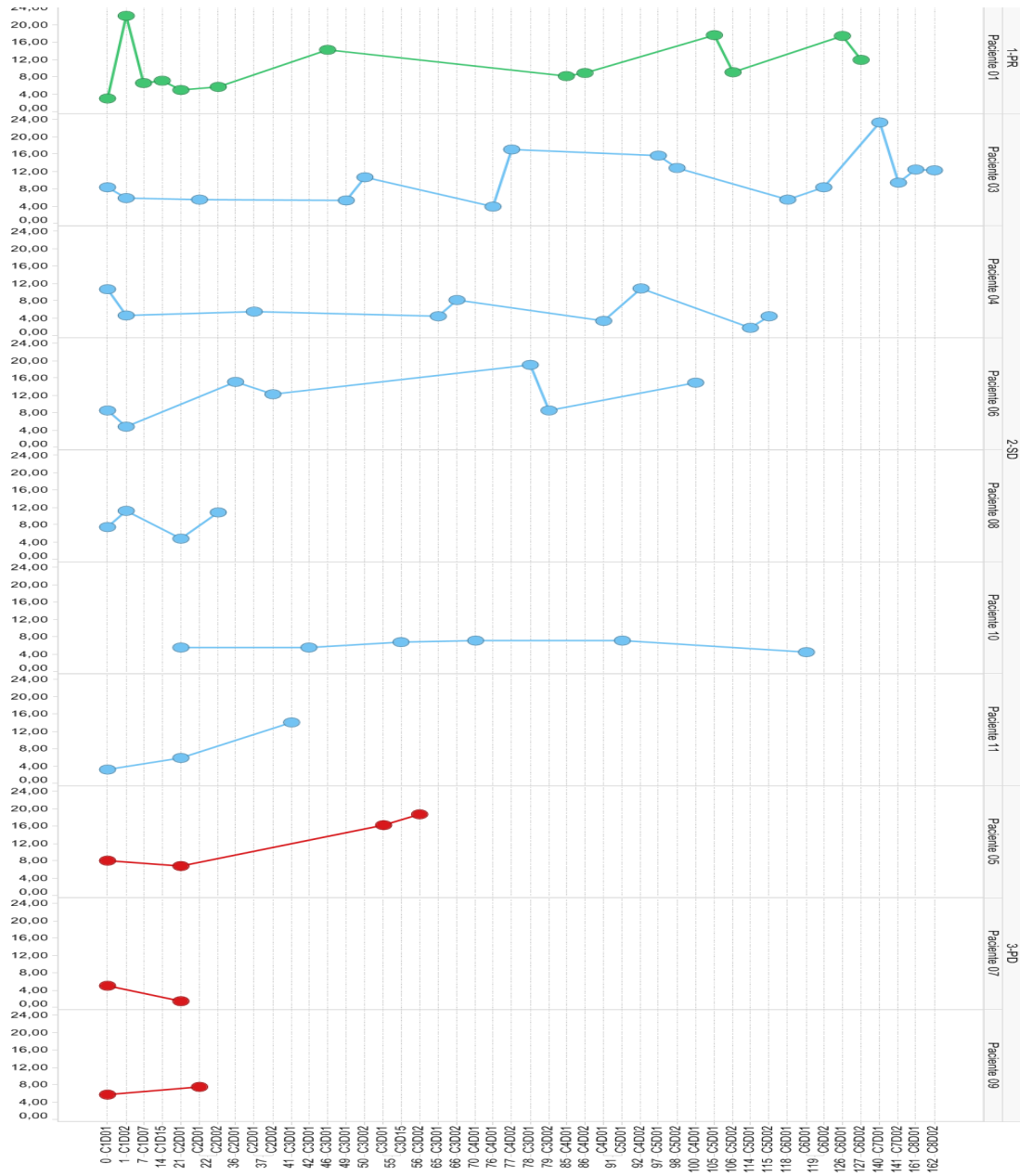


Gráfico 10. Valores de IL-8 (pg/ml) por paciente.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

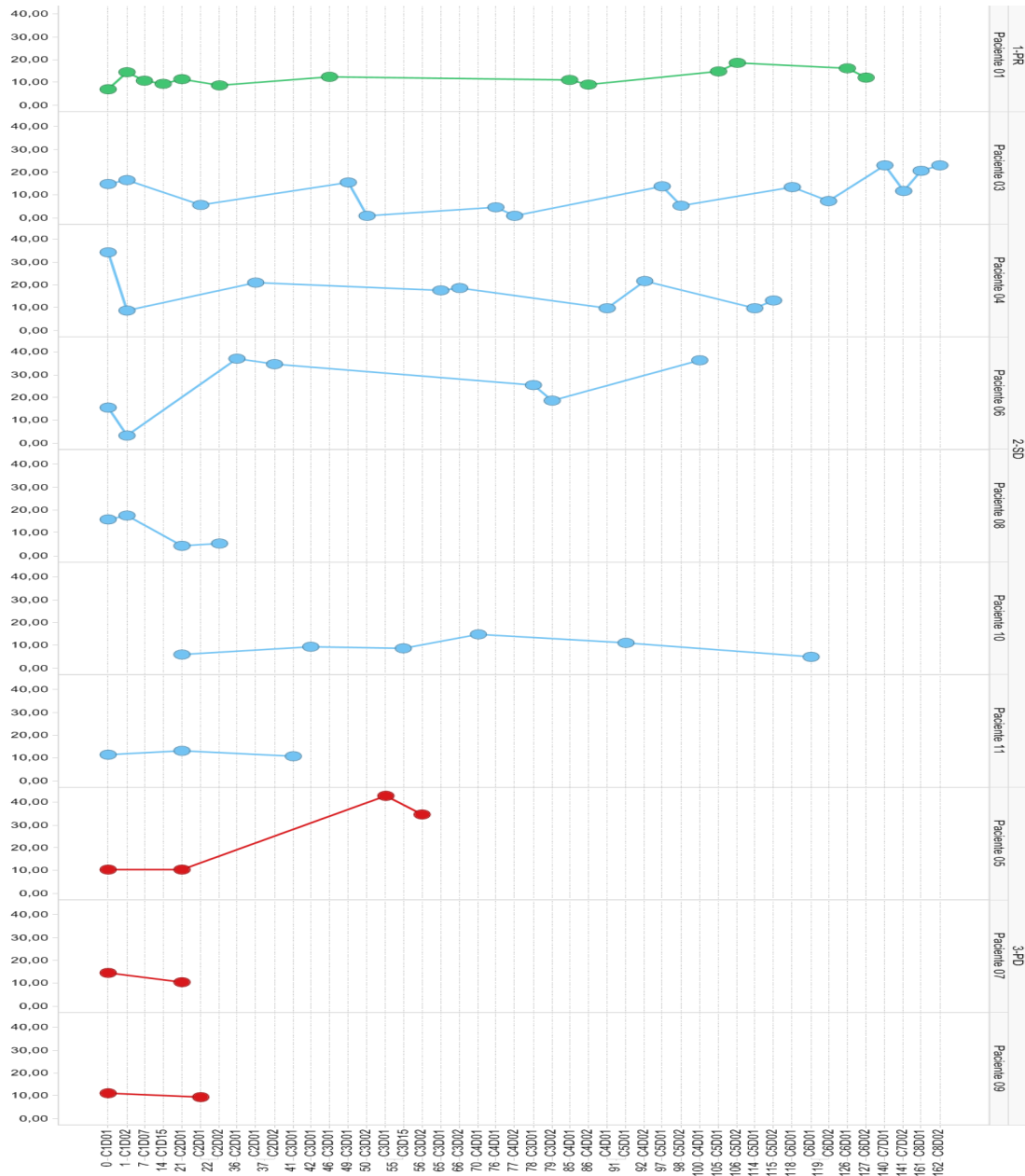


Gráfico 11. Valores de IL-17A (pg/ml) por paciente.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

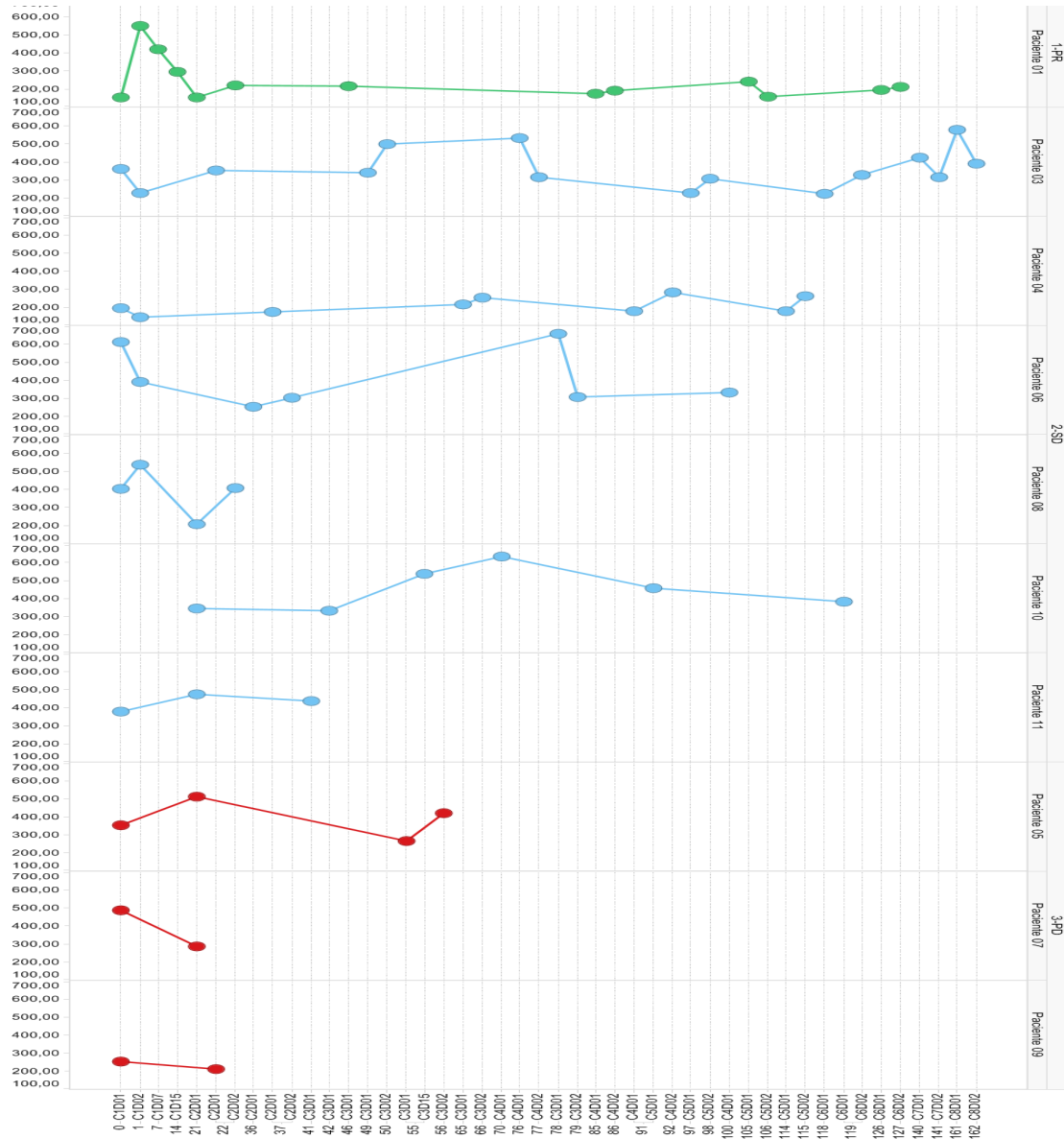


Gráfico 12. Valores MPC-1 (pg/ml) por paciente.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

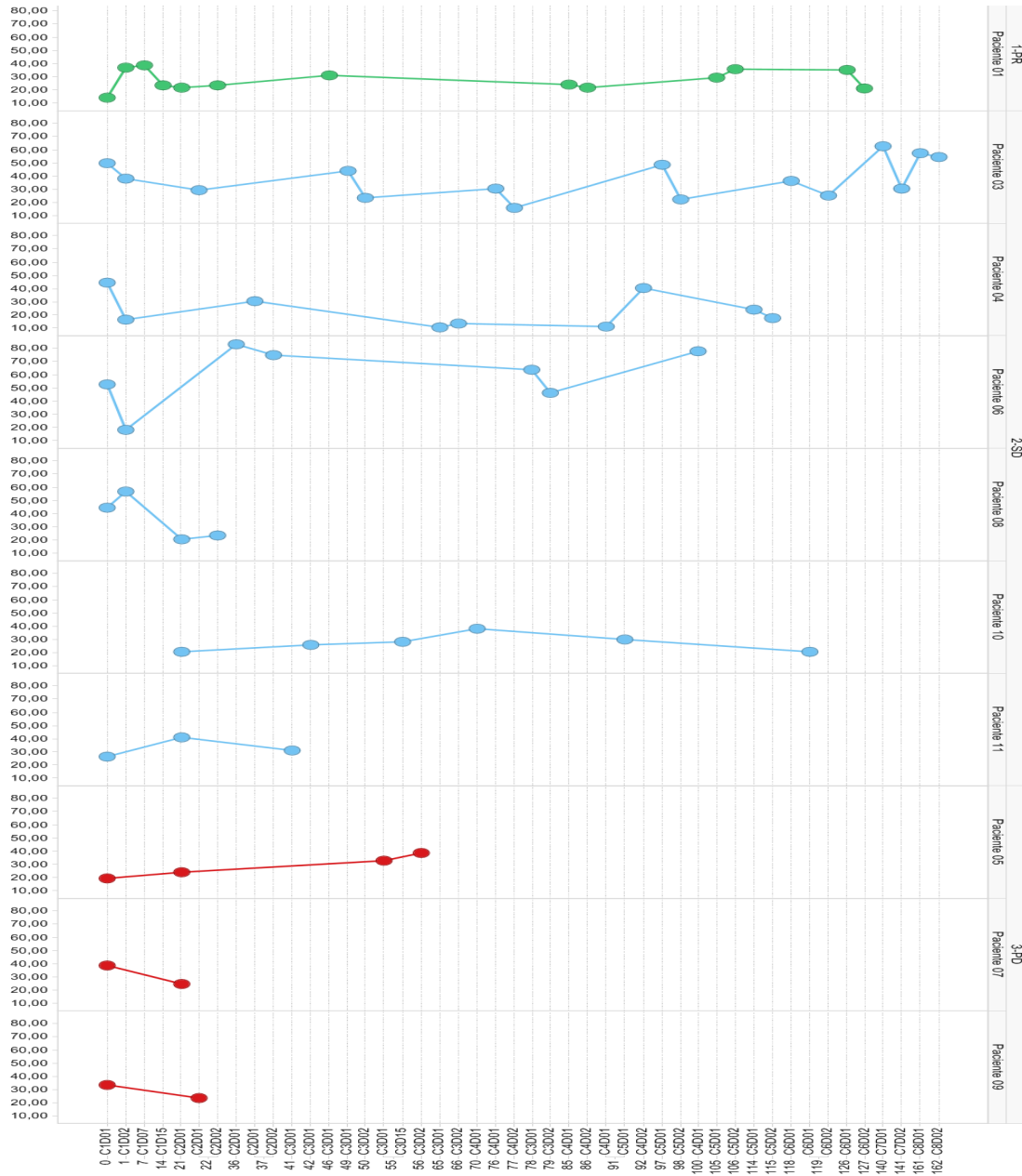


Gráfico 13. Valores de TNFa (pg/ml) por paciente.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

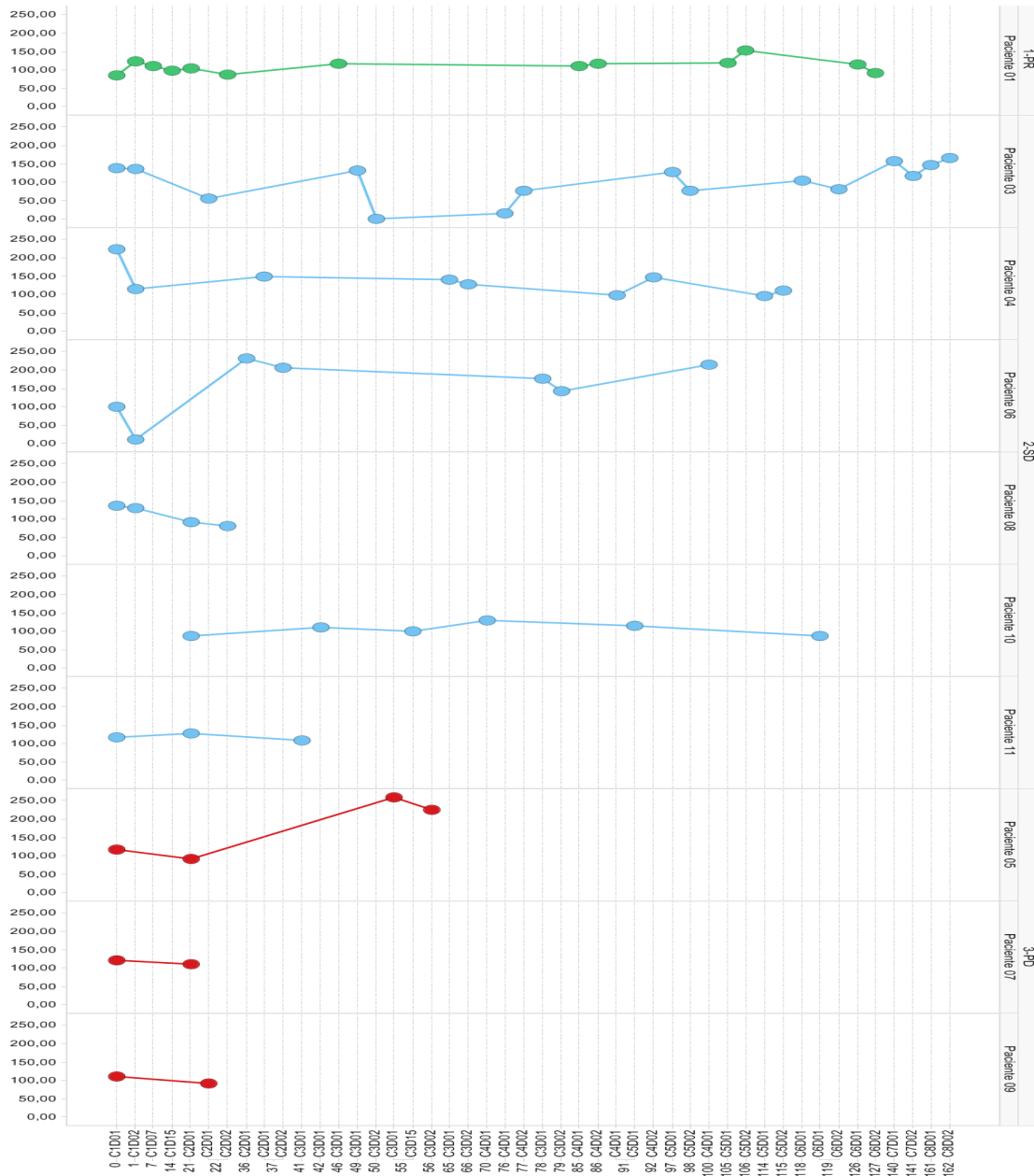


Gráfico 14. Valores de VEGF (pg/ml) por paciente.

Los resultados obtenidos para IL-6 no son significativos al estar la mayoría de las muestras por debajo del umbral de detección del ensayo.

Cabe destacar que la única paciente respondedora (paciente 1) es la única que muestra un incremento en los niveles plasmáticos de todas las citoquinas (excepto la citoquina antiinflamatoria IL-4) a las 24 h del primer ciclo de tratamiento.

Es difícil extraer conclusiones de los resultados obtenidos dado el bajo número de participantes (algunas de ellos con muestras incompletas).

Estudio traslacional: genes

Se analizaron mutaciones deletéreas en cada paciente incluida en el estudio.

Tabla 53. Listado de mutaciones somáticas detectadas en las pacientes del estudio PR-Trab-PT.

Paciente	Gen	Mutación deletérea
004	ARID1A	p.Tyr560Ter
006	ARID1A	p.Tyr560Ter
007	ASXL1	p.Pro560fs
007	BRCA1	p.Ala302fs
006	BRCA1	p.Gln563Ter
007	BRCA1	p.Thr557fs
008	BRCA2	p.Thr587fs
004	CDK12	p.Ser80fs
007	CUL4B	p.Asn295fs
006	EP300	p.Leu1062fs
003	EP300	p.Ser1497Arg
011	ERCC2	p.Val536Met
007	FANCD2	p.His1320fs
004	FGFR3	p.Pro573fs
008	FGFR3	p.Pro573fs
001	GEN1	p.Lys839fs
006	GEN1	p.Lys839fs
008	GEN1	p.Lys839fs
011	GEN1	p.Lys839fs
007	GTF2H1	p.Ala61fs
006	KIT	p.Trp853Cys
007	KMT2C	p.Gln3876fs
003	KMT2D	p.Gln3607Ter
007	MLH1	p.Ala165fs
007	MLH1	p.Ala275fs
007	MSH2	p.Gln910fs
006	NEIL3	p.Thr383fs
007	NEIL3	p.Thr383fs
007	NF1	p.Ala198fs
008	NF1	p.Ala198fs
001	PARP1	p.Gln353fs
004	PARP1	p.Gln353fs
011	PARP1	p.Gln353fs

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

007	PMS1	p.Gln713fs
007	POLH	p.Gln543fs
007	POLH	p.Gly209Val
007	POLQ	p.Gln1689fs
007	POLQ	p.Leu1430Ter
007	REV3L	p.Leu2829fs
004	TDG	p.Ile98fs
011	TDG	p.Ile98fs
007	TET1	p.Asn788fs
004	TP53	p.Arg175His
008	TP53	p.Arg181Pro
007	TP53	p.Arg273His
011	TP53	p.Arg282Gly
001	TP53	p.Gly245fs
006	TP53	p.Gly279Glu
003	VHL	p.Leu63fs
007	WT1	p.Pro481fs
007	XRCC4	p.Asn118fs

Tasa de respuesta según el gen alterado

En la tabla 52 se exponen todas las variantes genéticas encontradas y su correlación con la respuesta

Las variantes no están individualizadas por paciente porque es un análisis estadístico de su correlación con el resultado del tratamiento, y estos datos son agregados.

Cada una de las variantes genéticas encontradas (en este caso tanto deletéreas como no deletéreas) se cruzaron con la respuesta obtenida al tratamiento. La “n” es el número de pacientes que tienen esa variante genética (o no), y su correlación con la respuesta. En la columna “Significativo” están marcadas con un asterisco aquellas variantes genéticas que correlacionaron significativamente con la respuesta (GEN1-p.Ser92Thr, GEN1-p.Thr680Ile y TET1-p.Asp162Gly), aunque con las reservas necesarias teniendo en cuenta el reducido número de pacientes en el ensayo y siendo este análisis retrospectivo.

Tabla 54. Variantes genéticas y correlación con la respuesta radiológica.

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

Variante genética	Respuesta	Mutación presente		No mutación		pvalue	Significativo
		Número de pacientes con la variante genética	Porcentaje de pacientes con variante según la respuesta	Número de pacientes sin la variante genética	Porcentaje de pacientes sin variante según la respuesta		
ALKBH3-p.Asp228Glu	PR-SD	4.0	100.0	3.0	50.0	0.2000	
	PD	0.0	0.0	3.0	50.0	.	
APEX1-p.Asp148Glu	PR-SD	4.0	80.0	3.0	60.0	1.0000	
	PD	1.0	20.0	2.0	40.0	.	
APTX-p.Gln338Leu	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
ARID1A-p.Tyr560Ter	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
ARID5B-p.Met744Thr	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
ASXL1-p.Leu815Pro	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
ASXL1-p.Pro560fs	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
ATM-p.Arg832Cys	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
ATM-p.Asn1983Ser	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
ATM-p.Asp1853Asn	PR-SD	2.0	66.7	5.0	71.4	1.0000	
	PD	1.0	33.3	2.0	28.6	.	
ATM-p.Leu2332Pro	PR-SD	1.0	50.0	6.0	75.0	1.0000	
	PD	1.0	50.0	2.0	25.0	.	
ATM-p.Leu546Val	PR-SD	1.0	50.0	6.0	75.0	1.0000	
	PD	1.0	50.0	2.0	25.0	.	
ATM-p.Pro604Ser	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

ATM- p.Pro872Ser	PR-SD	1.0	50.0	6.0	75.0	1.0000	
	PD	1.0	50.0	2.0	25.0	.	
ATM- p.Ser707Pro	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
ATM- p.Val182Leu	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
ATR- p.Arg2425Gln	PR-SD	4.0	100.0	3.0	50.0	0.2000	
	PD	0.0	0.0	3.0	50.0	.	
ATR- p.Met211Thr	PR-SD	5.0	83.3	2.0	50.0	0.5000	
	PD	1.0	16.7	2.0	50.0	.	
ATRIP- p.Arg527Lys	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
ATRX- p.Asn1860Ser	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
ATRX- p.Gln929Glu	PR-SD	4.0	80.0	3.0	60.0	1.0000	
	PD	1.0	20.0	2.0	40.0	.	
ATRX- p.His865Gln	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
BRCA1- p.Ala302fs	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
BRCA1- p.Asp693Asn	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
BRCA1- p.Gln356Arg	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
BRCA1- p.Gln563Ter	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
BRCA1- p.Glu1038Gly	PR-SD	5.0	83.3	2.0	50.0	0.5000	
	PD	1.0	16.7	2.0	50.0	.	
BRCA1- p.Lys1183Arg	PR-SD	5.0	83.3	2.0	50.0	0.5000	
	PD	1.0	16.7	2.0	50.0	.	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

BRCA1- p.Pro871Leu	PR-SD	5.0	83.3	2.0	50.0	0.5000	
	PD	1.0	16.7	2.0	50.0	.	
BRCA1- p.Ser1634Gly	PR-SD	5.0	83.3	2.0	50.0	0.5000	
	PD	1.0	16.7	2.0	50.0	.	
BRCA1- p.Thr557fs	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
BRCA2- p.Asn372His	PR-SD	4.0	100.0	3.0	50.0	0.2000	
	PD	0.0	0.0	3.0	50.0	.	
BRCA2- p.Asp1420Tyr	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
BRCA2- p.Cys1958Arg	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
BRCA2- p.Leu1545Pro	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
BRCA2- p.Thr1915Met	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
BRCA2- p.Thr587fs	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
BRCA2- p.Val2466Ala	PR-SD	5.0	83.3	2.0	50.0	0.5000	
	PD	1.0	16.7	2.0	50.0	.	
BRIP1- p.Ser919Pro	PR-SD	5.0	83.3	2.0	50.0	0.5000	
	PD	1.0	16.7	2.0	50.0	.	
CCNH- p.Val270Ala	PR-SD	1.0	50.0	6.0	75.0	1.0000	
	PD	1.0	50.0	2.0	25.0	.	
CDK12- p.Ser80fs	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
CDK7- p.Thr285Met	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
CDKN1A- p.Ser31Arg	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

CDKN2A- p.Ala148Thr	PR-SD	1.0	50.0	6.0	75.0	1.0000	
	PD	1.0	50.0	2.0	25.0	.	
CHEK1- p.Ile471Val	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
CREBBP- p.Asn1978Ser	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
CREBBP- p.Val238Leu	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
CUL4A- p.Lys644Arg	PR-SD	3.0	100.0	4.0	57.1	0.4750	
	PD	0.0	0.0	3.0	42.9	.	
CUL4B- p.Asn295fs	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
DCLRE1A- p.Asp317His	PR-SD	5.0	83.3	2.0	50.0	0.5000	
	PD	1.0	16.7	2.0	50.0	.	
DCLRE1A- p.Ile859Phe	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
DCLRE1C- p.His243Arg	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
DCLRE1C- p.Pro171Arg	PR-SD	1.0	50.0	6.0	75.0	1.0000	
	PD	1.0	50.0	2.0	25.0	.	
DNMT3A- p.Glu285Lys	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
DNMT3A- p.Glu30Ala	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
EGFR- p.Arg521Lys	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
EME1- p.Glu69Asp	PR-SD	5.0	83.3	2.0	50.0	0.5000	
	PD	1.0	16.7	2.0	50.0	.	
EME1- p.Ile350Thr	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

EME1- p.Lys137 Pro 138insGln	PR-SD	4.0	80.0	3.0	60.0	1.0000	
	PD	1.0	20.0	2.0	40.0	.	
EME1- p.Phe63Leu	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
EP300- p.Gly211Ser	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
EP300- p.Ile997Val	PR-SD	4.0	80.0	3.0	60.0	1.0000	
	PD	1.0	20.0	2.0	40.0	.	
EP300- p.Leu1062fs	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
EP300- p.Leu1495Ile	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
EP300- p.Ser1497Arg	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
EPHA3- p.Arg914His	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
EPHA3- p.Trp924Arg	PR-SD	4.0	100.0	3.0	50.0	0.2000	
	PD	0.0	0.0	3.0	50.0	.	
EPHB6- p.Pro165 Ser1 66insSer	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
EPHB6- p.Ser324Ala	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
ERBB2- p.Ile655Val	PR-SD	1.0	50.0	6.0	75.0	1.0000	
	PD	1.0	50.0	2.0	25.0	.	
ERBB2- p.Pro1170Ala	PR-SD	5.0	100.0	2.0	40.0	0.1667	
	PD	0.0	0.0	3.0	60.0	.	
ERBB3- p.Leu1177Ile	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
ERBB3- p.Ser1097Pro	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
ERBB3- p.Ser1119Cys	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
ERBB4- p.Ile1048Val	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
ERCC2- p.Asp312Asn	PR-SD	4.0	80.0	3.0	60.0	1.0000	
	PD	1.0	20.0	2.0	40.0	.	
ERCC2- p.Leu383Pro	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
ERCC2- p.Lys751Gln	PR-SD	4.0	80.0	3.0	60.0	1.0000	
	PD	1.0	20.0	2.0	40.0	.	
ERCC2- p.Val536Met	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
ERCC4- p.Arg415Gln	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
ERCC5- p.Asp1104His	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
ERCC5- p.Cys529Ser	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
ERCC5- p.Gly1053Arg	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
ERCC5- p.Gly1080Arg	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
ERCC5- p.Met254Val	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
ERCC5- p.Ser1132Ala	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
ERCC6- p.Arg1213Gly	PR-SD	3.0	100.0	4.0	57.1	0.4750	
	PD	0.0	0.0	3.0	42.9	.	
ERCC6- p.Asn1131Asp	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
ERCC6- p.Gln1413Arg	PR-SD	3.0	100.0	4.0	57.1	0.4750	
	PD	0.0	0.0	3.0	42.9	.	
ERCC6- p.Gly399Asp	PR-SD	3.0	100.0	4.0	57.1	0.4750	
	PD	0.0	0.0	3.0	42.9	.	
ERCC6- p.Met1097Val	PR-SD	3.0	100.0	4.0	57.1	0.4750	
	PD	0.0	0.0	3.0	42.9	.	
EXO1- p.Arg723Cys	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
EXO1- p.Glu589Lys	PR-SD	4.0	100.0	3.0	50.0	0.2000	
	PD	0.0	0.0	3.0	50.0	.	
EXO1- p.Glu670Gly	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
EXO1- p.His354Arg	PR-SD	5.0	83.3	2.0	50.0	0.5000	
	PD	1.0	16.7	2.0	50.0	.	
EXO1- p.Pro757Leu	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
EXO1- p.Val458Met	PR-SD	2.0	66.7	5.0	71.4	1.0000	
	PD	1.0	33.3	2.0	28.6	.	
EZH2- p.Asp185His	PR-SD	1.0	50.0	6.0	75.0	1.0000	
	PD	1.0	50.0	2.0	25.0	.	
FANCA- p.Gln1128Glu	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
FANCA- p.Gly501Ser	PR-SD	3.0	75.0	4.0	66.7	1.0000	
	PD	1.0	25.0	2.0	33.3	.	
FANCA- p.Gly809Asp	PR-SD	1.0	50.0	6.0	75.0	1.0000	
	PD	1.0	50.0	2.0	25.0	.	
FANCA- p.Thr266Ala	PR-SD	2.0	66.7	5.0	71.4	1.0000	
	PD	1.0	33.3	2.0	28.6	.	
FANCB- p.Gly335Glu	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
FANCD2- p.Asn405Ser	PR-SD	5.0	83.3	2.0	50.0	0.5000	
	PD	1.0	16.7	2.0	50.0	.	
FANCD2- p.His1320fs	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
FANCD2- p.Pro714Leu	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
FANCF- p.Pro320Leu	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
FANCI- p.Ala86Val	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
FANCI- p.Cys742Ser	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
FANCI- p.Leu605Phe	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
FANCI- p.Pro55Leu	PR-SD	2.0	66.7	5.0	71.4	1.0000	
	PD	1.0	33.3	2.0	28.6	.	
FANCM- p.Ile1460Val	PR-SD	3.0	100.0	4.0	57.1	0.4750	
	PD	0.0	0.0	3.0	42.9	.	
FANCM- p.Lys953Asn	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
FANCM- p.Pro1812Ala	PR-SD	3.0	100.0	4.0	57.1	0.4750	
	PD	0.0	0.0	3.0	42.9	.	
FANCM- p.Ser175Phe	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
FGFR3- p.Ala634Thr	PR-SD	5.0	83.3	2.0	50.0	0.5000	
	PD	1.0	16.7	2.0	50.0	.	
FGFR3- p.Pro573fs	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
FLT3- p.Thr227Met	PR-SD	5.0	100.0	2.0	40.0	0.1667	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

	PD	0.0	0.0	3.0	60.0	.	
GEN1- p.Asn143Ser	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
GEN1- p.Lys839fs	PR-SD	4.0	100.0	3.0	50.0	0.2000	
	PD	0.0	0.0	3.0	50.0	.	
GEN1- p.Lys882Glu	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
GEN1- p.Ser310Asn	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
GEN1- p.Ser92Thr	PR-SD	6.0	100.0	1.0	25.0	0.0333	*
	PD	0.0	0.0	3.0	75.0	.	
GEN1- p.Thr680Ile	PR-SD	6.0	100.0	1.0	25.0	0.0333	*
	PD	0.0	0.0	3.0	75.0	.	
GTF2H1- p.Ala61fs	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
IDH2- p.Thr435Met	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
KDM6A- p.Thr726Lys	PR-SD	2.0	66.7	5.0	71.4	1.0000	
	PD	1.0	33.3	2.0	28.6	.	
KIT- p.Met541Leu	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
KIT- p.Trp853Cys	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
KMT2C- p.Asp348Asn	PR-SD	3.0	100.0	4.0	57.1	0.4750	
	PD	0.0	0.0	3.0	42.9	.	
KMT2C- p.Gln3876fs	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
KMT2C- p.Ile455Met	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
KMT2C- p.Leu291Phe	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
KMT2C- p.Tyr816Ter	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
KMT2D- p.Arg746Gln	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
KMT2D- p.Arg83Gln	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
KMT2D- p.Gln3607Ter	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
KMT2D- p.Pro1152Leu	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
KMT2D- p.Pro801Ser	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
KMT2D- p.Ser4010Pro	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
LIG4- p.Lys424Asn	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
LIG4- p.Thr9Ile	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
MDC1- p.Ala1555Thr	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MDC1- p.Arg179Cys	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MDC1- p.Arg268Lys	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MDC1- p.Arg917Ser	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MDC1- p.Asp1855Glu	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MDC1- p.Gln1824Arg	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MDC1- p.Glu1509Asp	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MDC1- p.Glu77Asp	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MDC1- p.Leu1207Pro	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MDC1- p.Pro1100Ala	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MDC1- p.Pro1745Arg	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MDC1- p.Ser1112Phe	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MDC1- p.Ser1148Cys	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
MDC1- p.Ser1540Pro	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MDC1- p.Thr1201Pro	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MDC1- p.Val1791Glu	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MDC2- p.Ala1555Thr	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MDC3- p.Ala1555Thr	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MDC4- p.Ala1555Thr	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
MDC5- p.Ala1555Thr	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MDC6- p.Ala1555Thr	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MED12- p.Gln2094Pro	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MED12- p.Gln2095His	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MGMT- p.Leu115Phe	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
MLH1- p.Ala165fs	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
MLH1- p.Ala275fs	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
MLH1- p.Ile219Val	PR-SD	2.0	66.7	5.0	71.4	1.0000	
	PD	1.0	33.3	2.0	28.6	.	
MLH3- p.Asn826Asp	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
MLH3- p.Asp1073Asn	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MLH3- p.Pro844Leu	PR-SD	3.0	75.0	4.0	66.7	1.0000	
	PD	1.0	25.0	2.0	33.3	.	
MLH3- p.Ser845Gly	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MLH3- p.Val741Phe	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MMS19- p.Ala558Val	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MMS19- p.Ala68Gly	PR-SD	5.0	83.3	2.0	50.0	0.5000	
	PD	1.0	16.7	2.0	50.0	.	
MMS19- p.Gly790Asp	PR-SD	4.0	80.0	3.0	60.0	1.0000	
	PD	1.0	20.0	2.0	40.0	.	
MMS19- p.Val526Ile	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MSH2- p.Gln910fs	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
MSH3- p.Ala1045Thr	PR-SD	5.0	83.3	2.0	50.0	0.5000	
	PD	1.0	16.7	2.0	50.0	.	
MSH3- p.Ala51_Ala5 3del	PR-SD	1.0	50.0	6.0	75.0	1.0000	
	PD	1.0	50.0	2.0	25.0	.	
MSH3- p.Ala61 Ala6 2insAlaProPro	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MSH3- p.Gln949Arg	PR-SD	5.0	83.3	2.0	50.0	0.5000	
	PD	1.0	16.7	2.0	50.0	.	
MSH3- p.Ile79Val	PR-SD	4.0	80.0	3.0	60.0	1.0000	
	PD	1.0	20.0	2.0	40.0	.	
MSH3- p.Pro66 Ala6 8del	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
MSH4- p.Ala97Thr	PR-SD	4.0	100.0	3.0	50.0	0.2000	
	PD	0.0	0.0	3.0	50.0	.	
MSH4- p.Arg89Gly	PR-SD	5.0	83.3	2.0	50.0	0.5000	
	PD	1.0	16.7	2.0	50.0	.	
MSH4- p.Asn180Lys	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
MSH5- p.Ala2Val	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
MSH5- p.Ser3Phe	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
MSH6- p.Gly39Glu	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
MTOR- p.Thr600Ala	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

MUS81- p.Arg180Pro	PR-SD	4.0	80.0	3.0	60.0	1.0000	
	PD	1.0	20.0	2.0	40.0	.	
MUS81- p.Arg37His	PR-SD	4.0	80.0	3.0	60.0	1.0000	
	PD	1.0	20.0	2.0	40.0	.	
MUTYH- p.Gln338His	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
NBN- p.Val210Phe	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
NEIL3- p.Arg38Cys	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
NEIL3- p.Gln471His	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
NEIL3- p.Gly520Arg	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
NEIL3- p.His286Arg	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
NEIL3- p.Pro443Leu	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
NEIL3- p.Thr383fs	PR-SD	1.0	50.0	6.0	75.0	1.0000	
	PD	1.0	50.0	2.0	25.0	.	
NF1- p.Ala198fs	PR-SD	1.0	50.0	6.0	75.0	1.0000	
	PD	1.0	50.0	2.0	25.0	.	
NFE2L2- p.Leu309Phe	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
NOTCH1- p.Glu1143Lys	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
NSD1- p.Ala2546Thr	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
NSD1- p.His859Arg	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

NSD1- p.Met2250Ile	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
NSD1- p.Met2261Thr	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
NSD1- p.Ser726Pro	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
NSD1- p.Val614Leu	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
OGG1- p.Ala288Val	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
OGG1- p.Gly308Glu	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
OGG1- p.Pro332Ala	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
PALB2- p.Gln559Arg	PR-SD	1.0	50.0	6.0	75.0	1.0000	
	PD	1.0	50.0	2.0	25.0	.	
PARP1- p.Gln353fs	PR-SD	3.0	100.0	4.0	57.1	0.4750	
	PD	0.0	0.0	3.0	42.9	.	
PARP1- p.Val762Ala	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
PARP2- p.Arg296Gln	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
PER1- p.Ala962Pro	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
PER1- p.Pro37Ser	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
PIK3CA- p.Ile391Met	PR-SD	2.0	66.7	5.0	71.4	1.0000	
	PD	1.0	33.3	2.0	28.6	.	
PIK3R1- p.Arg562Pro	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

PIK3R1- p.Met326Ile	PR-SD	2.0	66.7	5.0	71.4	1.0000	
	PD	1.0	33.3	2.0	28.6	.	
PMS1- p.Gln713fs	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
PMS2- p.Lys541Glu	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
PMS2- p.Pro470Ser	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
POLD1- p.Arg119His	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
POLD1- p.Gly114Arg	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
POLE- p.Ala252Val	PR-SD	2.0	66.7	5.0	71.4	1.0000	
	PD	1.0	33.3	2.0	28.6	.	
POLE- p.Ala31Ser	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
POLE- p.Asn1396Ser	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
POLH- p.Gln543fs	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
POLH- p.Gly209Val	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
POLH- p.Met647Leu	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
POLL- p.Arg438Trp	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
POLL- p.Thr221Pro	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
POLQ- p.Ala2304Val	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

POLQ- p.Ala581Val	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
POLQ- p.Arg66Ile	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
POLQ- p.Asn1130Tyr	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
POLQ- p.Gln1689fs	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
POLQ- p.Gln2513Arg	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
POLQ- p.Leu1430Ter	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
POLQ- p.Leu2538Val	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
POLQ- p.Lys1025del	PR-SD	1.0	50.0	6.0	75.0	1.0000	
	PD	1.0	50.0	2.0	25.0	.	
POLQ- p.Pro1381Thr	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
POLQ- p.Thr982Arg	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
PRKDC- p.Arg1253His	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
PRKDC- p.Arg2898Cys	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
PRKDC- p.Ile3433Thr	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
PRKDC- p.Phe1244fs	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
PRKDC- p.Ser847Tyr	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

PTEN- p.Leu140_Lys 144del	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
RAD1- p.Glu281Gly	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
RAD1- p.Gly114Asp	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
RAD1- p.Thr104Ser	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
RAD17- p.Leu557Arg	PR-SD	4.0	80.0	3.0	60.0	1.0000	
	PD	1.0	20.0	2.0	40.0	.	
RAD18- p.Arg302Gln	PR-SD	4.0	80.0	3.0	60.0	1.0000	
	PD	1.0	20.0	2.0	40.0	.	
RAD23B- p.Ala249Val	PR-SD	2.0	66.7	5.0	71.4	1.0000	
	PD	1.0	33.3	2.0	28.6	.	
RAD23B- p.Ser168Leu	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
RAD50- p.Arg1069Ile	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
RAD51D- p.Arg53Gln	PR-SD	2.0	66.7	5.0	71.4	1.0000	
	PD	1.0	33.3	2.0	28.6	.	
RAD54B- p.Pro266Leu	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
RB1- p.Arg254Lys	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
RECQL- p.Asp495His	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
RECQL4- p.Arg1005Gln	PR-SD	2.0	66.7	5.0	71.4	1.0000	
	PD	1.0	33.3	2.0	28.6	.	
RECQL4- p.Glu267Asp	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

RECQL4- p.Glu71Gly _i	PR-SD	2.0	66.7	5.0	71.4	1.0000	
	PD	1.0	33.3	2.0	28.6	.	
RECQL4- p.Gly1105Asp	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
RECQL4- p.Ser92Pro	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
RECQL5- p.Asp480Gly	PR-SD	5.0	83.3	2.0	50.0	0.5000	
	PD	1.0	16.7	2.0	50.0	.	
REV3L- p.Leu2829fs	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
REV3L- p.Thr1224Ile	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
REV3L- p.Tyr1156Cys	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
REV3L- p.Val3064Ile	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
SETBP1- p.Pro1130Thr	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
SETBP1- p.Val231Leu	PR-SD	2.0	66.7	5.0	71.4	1.0000	
	PD	1.0	33.3	2.0	28.6	.	
SETD2- p.Leu358Ser	PR-SD	3.0	75.0	4.0	66.7	1.0000	
	PD	1.0	25.0	2.0	33.3	.	
SETD2- p.Lys303Glu	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
SETD2- p.Pro1962Leu	PR-SD	5.0	83.3	2.0	50.0	0.5000	
	PD	1.0	16.7	2.0	50.0	.	
STK11- p.His168Tyr	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
TDG- p.Ala46Val	PR-SD	4.0	100.0	3.0	50.0	0.2000	
	PD	0.0	0.0	3.0	50.0	.	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

TDG-p.Ile98fs	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
TET1-p.Ala256Val	PR-SD	4.0	100.0	3.0	50.0	0.2000	
	PD	0.0	0.0	3.0	50.0	.	
TET1-p.Asn1018Ser	PR-SD	4.0	100.0	3.0	50.0	0.2000	
	PD	0.0	0.0	3.0	50.0	.	
TET1-p.Asn788fs	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
TET1-p.Asp162Gly	PR-SD	6.0	100.0	1.0	25.0	0.0333	*
	PD	0.0	0.0	3.0	75.0	.	
TET1-p.Ile1123Met	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
TET1-p.Lys1019Glu	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
TET1-p.Ser193Thr	PR-SD	4.0	100.0	3.0	50.0	0.2000	
	PD	0.0	0.0	3.0	50.0	.	
TET1-p.Ser701Asn	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
TET2-p.Gln652His	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
TET2-p.Ile1762Val	PR-SD	4.0	100.0	3.0	50.0	0.2000	
	PD	0.0	0.0	3.0	50.0	.	
TET2-p.Leu1721Trp	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
TET2-p.Pro29Arg	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
TET2-p.Pro363Leu	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
TOPBP1-p.Arg309Cys	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

TOPBP1- p.Asn1042Ser	PR-SD	4.0	80.0	3.0	60.0	1.0000	
	PD	1.0	20.0	2.0	40.0	.	
TOPBP1- p.Lys457Gln	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
TOPBP1- p.Ser817Leu	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
TP53- p.Arg175His	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
TP53- p.Arg181Pro	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
TP53- p.Arg273His	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
TP53- p.Arg282Gly	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
TP53- p.Gly245fs	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
TP53- p.Gly279Glu	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
TP53- p.Met160_Ala 161delinsIleSe r	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
TP53- p.Pro72Arg	PR-SD	5.0	83.3	2.0	50.0	0.5000	
	PD	1.0	16.7	2.0	50.0	.	
UNG- p.Val283Glu	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
VHL- p.Leu63fs	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
VRK2- p.Ter509Trp	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
WRN- p.Cys1367Arg	PR-SD	2.0	66.7	5.0	71.4	1.0000	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

	PD	1.0	33.3	2.0	28.6	.	
WRN- p.Leu1074Phe	PR-SD	5.0	83.3	2.0	50.0	0.5000	
	PD	1.0	16.7	2.0	50.0	.	
WRN- p.Val114Ile	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
WT1- p.Pro481fs	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
XPC- p.Ala499Val	PR-SD	3.0	100.0	4.0	57.1	0.4750	
	PD	0.0	0.0	3.0	42.9	.	
XPC- p.Arg492His	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
XPC- p.Gln939Lys	PR-SD	4.0	100.0	3.0	50.0	0.2000	
	PD	0.0	0.0	3.0	50.0	.	
XPC- p.Leu48Phe	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
XRCC1- p.Arg280His	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
XRCC1- p.Asn576Tyr	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
XRCC1- p.Gln399Arg	PR-SD	4.0	80.0	3.0	60.0	1.0000	
	PD	1.0	20.0	2.0	40.0	.	
XRCC2- p.Arg188His	PR-SD	1.0	100.0	6.0	66.7	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	33.3	.	
XRCC3- p.Thr241Met	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	
	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
XRCC4- p.Asn118fs	PR-SD	0.0	0.0	7.0	77.8	0.3000	
	PD	1.0	100.0	2.0	22.2	.	
XRCC4- p.Ile134Thr	PR-SD	2.0	100.0	5.0	62.5	1.0000	
	PD	0.0	0.0	3.0	37.5	.	
XRCC5- p.Ser526fs	PR-SD	6.0	85.7	1.0	33.3	0.1833	

Valor de la Trabectedina en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario platino-resistente para la reversión de la resistencia a platinos. Reintroducción del tratamiento basado en platinos tras tratamiento con Trabectedina en esta subpoblación de pacientes

	PD	1.0	14.3	2.0	66.7	.	
--	----	-----	------	-----	------	---	--

14.- Discusión

El estudio PR-Trab-PT es un estudio único en cáncer de ovario. Este estudio ha incluido una población de pacientes, cáncer de ovario con progresión/recaída platino-resistente, que suelen ser excluidas de los estudios de investigación por su pobre pronóstico vital y la escasez de respuesta a los tratamientos. El estudio PR-Trab-PT ha testado de manera prospectiva el valor de un fármaco no-platino, trabectedina, en la re-sensibilización del cáncer de ovario platino-resistente a platino con un valor añadido más: el estudio traslacional en las muestras en sangre a lo largo del desarrollo del estudio y en tejido tumoral.

El tratamiento con trabectedina en monoterapia en el estudio PR-Trab-PT se administró en 10 pacientes con recaída/progresión platino-resistente alcanzando un 70% de tasa de control de la enfermedad o beneficio clínico: 6/10 pacientes consiguieron estabilización de la enfermedad tumoral (60%) y 1/10 paciente consiguió respuesta parcial (10%). Tras el tratamiento con trabectedina, ocho pacientes continuaron en el estudio administrando terapia con platino, obteniendo 2/8 estabilizaciones de la enfermedad tumoral y 1/8 respuesta parcial. Trabectedina indujo una re-sensibilización a platino en un 37.5% de las pacientes.

En el estudio se incluyeron diez pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario con recaída/progresión platino-resistente que habían recibido hasta cuatro líneas previas con platino de las cuales sólo ocho recibieron terapia con platino tras el tratamiento con trabectedina. Los estudios retrospectivos en los que se evaluó el valor de una terapia no-platino con taxanos en la prolongación del PFI incluyeron a un mayor número de pacientes: ochenta y dos en el estudio de Markman³², treinta y tres en el estudio de Kavanagh⁵⁰ así como pacientes con menos número de líneas previas de tratamiento: en el estudio de Markman se incluyeron setenta pacientes que habían recibido dos líneas previas con platino y once tres líneas previas con platino; en el estudio de Kavanagh la mediana de tratamientos recibidos por las pacientes fue de tres y el rango entre dos y ocho líneas previas. La inclusión de pacientes mucho más poli tratadas en el estudio PR-Trab-PT, así como incluir menor número de pacientes comparado con los estudios

retrospectivos publicados previamente, podría explicar la re-sensibilización a platino de un 37.5% de las pacientes tras un tiempo libre de platino con trabectedina.

La mediana de PFI en las pacientes que respondieron a trabectedina fue de 19.24 semanas (rango 9-30 semanas), esto es, trabectedina consiguió un PFI de 4.8 meses. En el estudio PR-Trab-PT se utilizó el TTP1 y TTP2 para calcular el GMI, no consiguiendo demostrar que trabectedina indujese una re-sensibilización a platino puesto que en sólo una paciente se consiguió que GM fuese superior a 1.33. En el estudio de Sessa y colaboradores, en el que se testó trabectedina en pacientes con recaída/progresión platino-resistente y platino-sensible, se analizaron 28 pacientes con enfermedad tumoral platino-resistente. No se especificó en este estudio cuántas líneas previas habían recibido estas pacientes. De las 28 pacientes con enfermedad platino-resistente incluidas 2/28 obtuvieron una respuesta parcial con PFI de 4 y 4.6 meses respectivamente y 8/28 pacientes obtuvieron estabilización de la enfermedad tumoral⁶⁹. No disponemos de datos de PFI en las pacientes con estabilización de la enfermedad con trabectedina. Según estos datos, los resultados obtenidos de PFI en la población que obtuvo beneficio clínico con trabectedina en el ensayo PR-Trab-PT, a pesar del escaso número de pacientes incluidas, están en línea con los datos de trabectedina publicados previamente en esta población.

Los resultados obtenidos en el estudio PR-Trab-PT no difieren de otras estrategias en la recaída/progresión platino-resistente, como la reintroducción de la combinación de carboplatino y taxol semanal⁷⁹, carboplatino y un “sensibilizador” a platino⁸⁰, o “inducción” con carboplatino y taxol semanales para, posteriormente, a las 6 semanas, administrar carboplatino y taxol trisemanales⁸¹.

En el HCSC publicamos en el año 2019 los datos de un estudio retrospectivo sobre nuestras pacientes con cáncer de ovario platino-resistente y platino-sensibles que fueron tratadas con trabectedina en monoterapia. En las pacientes que tratamos con esta terapia observamos una tasa de respuestas de 18.2% y una mediana de supervivencia global de 21.3 meses a pesar de ser una población muy pretratada, con más de 5 líneas de terapia previa a la administración de trabectedina⁷⁴. Los resultados de este estudio retrospectivo basado en datos de práctica clínica real sugirieron que el tratamiento secuencial de trabectedina seguido de platino podría re-sensibilizar a las células tumorales a platino. Este estudio fue la antesala del diseño y desarrollo del estudio prospectivo PR-Trab-PT.

La población incluida en el estudio, a pesar de que se trata de pacientes con recaída/progresión de cáncer de ovario platino-resistente que cumplían los criterios de elegibilidad del estudio PR-Trab-PT, es muy heterogénea. Veamos, paciente por paciente, la historia oncológica de cada una de las pacientes con datos individualizados:

Paciente 1:

Diagnosticada de un adenocarcinoma seroso de alto grado estadio IIIC en julio 2011 tratada con cirugía oncológica óptima el 21 de julio de 2011. Recibió tratamiento con carboplatino y taxol a dosis estándar, 6 ciclos dentro del ensayo clínico internacional TRINOVA-3, añadiéndose AMG 386 (trebananib)/placebo al tratamiento con quimioterapia y como terapia de mantenimiento posterior. Recibió mantenimiento hasta diciembre 2012, momento en el que se detectó recaída de la enfermedad tumoral en cúpula vaginal (PFI 12 meses).

Recibió 2ª línea de tratamiento con carboplatino y paclitaxel hasta abril de 2013. Posteriormente prosiguió revisiones.

En diciembre 2013, nueva progresión ganglionar y peritoneal con PFI 8 meses. Inició carboplatino y caelyx en 3ª línea hasta mayo 2014 y participó en un ensayo clínico internacional de mantenimiento con Pankomab/placebo. Recibió la terapia de mantenimiento hasta octubre 2014, cuando se detectó nueva progresión peritoneal. PFI 5 meses.

En octubre 2014 inició tratamiento con carboplatino y taxol semanal (4ª línea, primera para enfermedad platino-resistente) hasta julio 2015 y continuó revisiones.

En septiembre 2015 inició tratamiento en el ensayo clínico PR-Trab-PT (5ª línea) recibiendo un total de 6 ciclos de tratamiento con trabectedina y 3 ciclos posteriores con carboplatino.

Tras este tratamiento recibió topotecan-bevacizumab como última terapia antes de su fallecimiento.

Paciente 2:

No fue elegible por tener enfermedad platino-refractaria (fallo de “screening”).

Paciente 3:

Diagnosticada en mayo 2013 de un adenocarcinoma endometrioide de alto grado estadio IIIIC de la FIGO tratada con cirugía oncológica (con enfermedad residual) y posterior tratamiento con carboplatino y taxol, 6 ciclos, hasta septiembre 2013.

En marzo 2014 presentó progresión ganglionar y peritoneal. PFI 6 meses. Inició 1ª línea de tratamiento con PLD en monoterapia (1ª línea también para la enfermedad platino-resistente), 5 ciclos, con progresión peritoneal en abril 2015.

En esos momentos inició 2ª línea con carboplatino y gemcitabina hasta septiembre 2015. En noviembre 2015 se detectó nueva progresión de la enfermedad (PFI 2 meses) y fue incluida en el estudio PR-Trab-PT. Recibió 8 ciclos de trabectedina (3ª línea) hasta abril 2016, momento en el que se realiza cambio de tratamiento a carboplatino en monoterapia por progresión clínica y serológica. Recibió sólo dos ciclos de tratamiento con progresión peritoneal en agosto 2016.

En septiembre 2016 inició tratamiento con taxol y bevacizumab recibiendo un total de 15 ciclos de tratamiento hasta febrero 2017.

En marzo 2017 inició topotecan en monoterapia, recibiendo 7 semanas hasta mayo 2017. En mayo 2017 se realizó retratamiento con Caelyx recibiendo 4 ciclos hasta agosto 2017 parando el tratamiento por toxicidad cutánea.

En octubre 2017 inició tratamiento con carboplatino y taxol semanales (régimen de Leuven), recibiendo 18 semanas de tratamiento parando el mismo por progresión clínica y radiológica, a partir de lo cual se optó por seguimiento sintomático exclusivo hasta el momento de su fallecimiento.

Paciente 4:

Diagnosticada en 2010 de un carcinoma de ovario seroso papilar de alto grado estadio IIIIC muy voluminoso, de la FIGO, recibió 6 ciclos de carboplatino y taxol a dosis estándar sin conseguir que la enfermedad fuese resecable a criterio de los ginecólogos oncólogos. En enero 2011 (PFI 5 meses) presentó progresión pélvica recibiendo 2ª línea con topotecan y bevacizumab hasta que en febrero 2012 se procedió a cirugía oncológica, que fue completa y óptima.

Continuó bevacizumab de mantenimiento hasta diciembre 2014.

En marzo 2015 se objetivó recaída peritoneal, inició 3ª línea con gemcitabina y oxaliplatino (GEMOX), 6 ciclos hasta julio 2015.

En octubre 2015 presentó recaída peritoneal por lo que fue incluida en el ensayo PR-Trab-PT. Recibió 5 ciclos de trabectedina hasta marzo 2016, momento en el que presentó progresión peritoneal e inició tratamiento con carboplatino, 3 ciclos hasta junio 2016.

En agosto 2016 inició nueva línea con topotecan y bevacizumab, recibiendo escasos ciclos antes de su fallecimiento.

Paciente 5:

Diagnosticada en febrero 2014 de un cáncer de ovario seroso de alto grado estadio IIIC de la FIGO. Inició tratamiento neoadyuvante con carboplatino, taxol y bevacizumab a dosis estándar hasta mayo 2014. El 23.6.2014 se procedió a cirugía oncológica, dejando enfermedad miliar residual en cúpula diafragmática. Continuó carboplatino, taxol y bevacizumab hasta completar un total de 7 ciclos en septiembre 2014 y, posteriormente continuó mantenimiento con bevacizumab hasta julio 2015.

En julio 2015, progresión peritoneal (PFI 10 meses), recibió 2ª línea con carboplatino y gemcitabina, 6 ciclos, hasta octubre 2015.

En febrero 2016, nueva progresión peritoneal (PFI 4 meses), momento en el que se incluye a la paciente en el estudio PR-Trab-PT (3ª línea). Recibe 3 ciclos de tratamiento con muy mala tolerancia por astenia grado 3 y transaminitis grado 3 por lo que se realizó cambio de tratamiento a carboplatino y Caelyx recibiendo 6 ciclos hasta octubre 2016.

En noviembre 2016 inició nueva línea (5ª línea) con topotecan y bevacizumab, recibiendo tan sólo 2 ciclos de tratamiento por progresión clínica y serológica.

En diciembre 2016 inició tratamiento con carboplatino y taxol semanal (6ª línea), recibiendo 3 semanas de tratamiento.

Finalmente, falleció el 18 de enero de 2017.

Paciente 6:

Diagnosticada en septiembre de 2013 de un adenocarcinoma seroso de alto grado de ovario estadio IIIC. En octubre 2013 se realizó cirugía oncológica primaria, subóptima por enfermedad residual macroscópica. Recibió tratamiento con carboplatino y taxol a dosis estándar, 6 ciclos dentro del ensayo clínico TRINOVA-3, añadiéndose AMG 386/placebo al tratamiento con quimioterapia y como terapia de mantenimiento posterior. Recibió mantenimiento hasta marzo 2015.

En marzo 2015 se detectó progresión de la enfermedad (PFI 10 meses) iniciando 2ª línea con carboplatino y taxol, 6 ciclos.

Progresión peritoneal y ganglionar en febrero 2016 (PFI 5 meses), es incluida en el ensayo clínico PR-Trab-PT. Recibe 4 ciclos de tratamiento con trabectedina, radioterapia sobre psoas izquierdo con objetivo paliativo (paliar dolor) y posteriormente sólo 1 ciclo de tratamiento con la combinación carboplatino y Caelyx por pésima tolerancia hematológica.

Inició 5ª línea de tratamiento con olaparib en octubre 2016, finalizando en febrero 2017. En febrero 2017 inició 6ª línea con carboplatino y taxol semanal, recibiendo 3 semanas hasta marzo 2017.

Continuó seguimiento sintomático exclusivo hasta su fallecimiento poco tiempo después.

Paciente 7:

Diagnosticada en agosto 2013 de un adenocarcinoma seroso de alto grado estadio IIIC de la FIGO. Inició tratamiento neoadyuvante en septiembre 2013 con carboplatino y taxol a dosis estándar, 3 ciclos. Cirugía de intervalo el 27 de noviembre de 2013, subóptima (R1) por implantes miliares como enfermedad residual en peritoneo parietal, plica vesico-uterina y ángulos hepático y esplénico. Recibió 5 ciclos más de carboplatino y taxol (total: 8 ciclos).

Progresión peritoneal en agosto 2014 (PFI 5 meses). Inició tratamiento con carboplatino y taxol semanal (2ª línea, 1ª para enfermedad platino-resistente), recibiendo 23 semanas hasta febrero 2015. A continuación, fue incluida en ensayo clínico de mantenimiento con Pankomab/placebo, recibiendo 8 dosis hasta septiembre 2015.

Nueva progresión en septiembre 2015 (PFI 7 meses), inició tratamiento con carboplatino, gemcitabina y bevacizumab (3ª línea) hasta marzo 2016, prosiguiendo bevacizumab de mantenimiento hasta julio 2016.

Progresión peritoneal en julio 2016 (PFI 4 meses), es incluida en el ensayo clínico PR-Trab-PT recibiendo 2 ciclos de trabectedina entre agosto y septiembre 2016. Progresión clínica con obstrucción intestinal que requirió ingreso, se realiza cambio de tratamiento a oxaliplatino, recibiendo dos ciclos en octubre y noviembre 2016.

La paciente fallece por progresión de la enfermedad tumoral el 11 de noviembre de 2016.

Paciente 8:

Diagnosticada en enero 2014 de un carcinoma de ovario pobremente diferenciado estadio IV de la FIGO (enfermedad ganglionar inguinal y mediastínica). Recibió tratamiento con carboplatino y taxol a dosis estándar, 3 ciclos neoadyuvantes y 3 ciclos postoperatorios

hasta junio 2014 dentro del ensayo clínico TRINOVA-3, añadiéndose AMG 386/placebo al tratamiento con quimioterapia y como terapia de mantenimiento posterior. Recibió mantenimiento hasta mayo 2015.

Cirugía de intervalo en abril 2014, óptima sin objetivar enfermedad residual.

En febrero 2016, recaída peritoneal detectada en una cirugía no oncológica (eventroplastia). PFI 20 meses. Inició tratamiento con carboplatino y taxol en marzo 2016, recibiendo 6 ciclos hasta agosto 2016.

En octubre 2016, progresión peritoneal (PFI 2 meses). La paciente es incluida en el ensayo clínico PR-Trab-PT recibiendo 3 ciclos de trabectedina hasta enero 2017. Se realizó cambio a carboplatino, taxol y bevacizumab (4ª línea), recibiendo sólo 1 ciclo de tratamiento.

Fallecimiento por sepsis respiratoria (confirmada con autopsia) no relacionada con el tratamiento quimioterápico recibido el 14 de marzo de 2017.

Paciente 9:

Diagnosticada en mayo 2014 de un cáncer de ovario de células claras estadio IV (adenopatía inguinal derecha patológica). Recibió 7 ciclos de tratamiento con carboplatino, taxol y bevacizumab a dosis estándar (5 ciclos de bevacizumab). A continuación, se procedió a realizar cirugía oncológica en octubre 2014, óptima, sin dejar enfermedad residual y posteriormente continuó bevacizumab de mantenimiento hasta octubre 2015.

Recaída peritoneal en agosto 2016 (PFI 23 meses), inició tratamiento de 2ª línea con carboplatino, gemcitabina y bevacizumab recibiendo 6 ciclos hasta diciembre 2016 y continuando gemcitabina y bevacizumab hasta abril 2017.

Progresión peritoneal, hepática y adenopática en abril 2017 (PFI 4 meses). La paciente fue incluida en el estudio PR-Trab-PT recibiendo 3ª línea con trabectedina, 2 ciclos con progresión clínica, hepática y peritoneal. Dada la progresión presentada, inició 4ª línea con carboplatino y taxol semanal, recibiendo 10 semanas de tratamiento hasta noviembre 2017.

Nueva progresión hepática y peritoneal, recibió 2 ciclos de topotecan y bevacizumab (5ª línea).

Finalmente, falleció por progresión de la enfermedad el 21 de enero de 2018.

Paciente 10:

Diagnosticada en febrero de 2016 de un carcinoma seroso de alto grado peritoneal primario estadio IIIC de la FIGO. Recibió tratamiento neoadyuvante con carboplatino y taxol neoadyuvantes, 4 ciclos con respuesta completa peritoneal salvo un nódulo de 1 mm. Cirugía de intervalo en septiembre 2016. Continuó tratamiento con carboplatino y taxol postoperatorios, 2 ciclos más hasta noviembre 2016.

En abril 2017 (PFI 5 meses), presentó recaída peritoneal, momento en el que es incluida en el ensayo clínico PR-Trab-PT, recibiendo 2ª línea con trabectedina, 6 ciclos hasta octubre 2017, se detectó progresión peritoneal y se realizó cambio de tratamiento a carboplatino (3ª línea), recibiendo 3 ciclos hasta diciembre 2017.

Progresión peritoneal en enero 2018, inició 4ª línea de tratamiento con gemcitabina y oxaliplatino (GEMOX) y bevacizumab, recibiendo 6 ciclos de tratamiento hasta junio 2018 y continuó bevacizumab de mantenimiento, 6 administraciones hasta noviembre 2018.

Nueva progresión peritoneal, recibe 5ª línea de tratamiento con carboplatino y taxol semanales, 13 semanas entre diciembre 2018 y marzo 2019.

Por deterioro clínico debido a nueva progresión peritoneal, la paciente continuó seguimiento sintomático exclusivo desde entonces hasta su fallecimiento.

Paciente 11:

Diagnosticada en agosto 2015 de un cistoadenocarcinoma seroso papilar de alto grado de ovario estadio IIIC de la FIGO. Cirugía oncológica primaria en octubre 2015, óptima, sin dejar enfermedad residual. Recibió tratamiento con carboplatino y taxol postoperatorios a dosis estándar, 6 ciclos hasta marzo 2016.

En noviembre 2016 se objetivó recaída peritoneal (PFI 8 meses). Inició tratamiento con carboplatino, caelyx y farletuzumab/placebo dentro del ensayo clínico MORAB-003-011, recibiendo 4 ciclos de tratamiento entre enero y abril de 2017, suspendiendo tratamiento por toxicidad inaceptable por el tratamiento con farletuzumab/placebo.

En agosto 2017 presentó progresión peritoneal (PFI 4 meses) y fue incluida en el ensayo clínico PR-Trab-PT. Recibió 3 ciclos de tratamiento con trabectedina (3ª línea) hasta noviembre 2017 con astenia G3 intolerable que obligó a parar el tratamiento con trabectedina.

En el momento que se iba a realizar cambio a tratamiento con carboplatino, la paciente ingresó en diciembre 2017 por sepsis grave respiratoria por virus influenza B, La paciente

por instrucciones previas rechazó soporte ventilatorio falleciendo por esa causa el 16 de diciembre 2017.

Paciente 12:

No fue elegible por haber recibido 5 líneas previas (fallo de “screening”).

Como podemos observar, las pacientes incluidas en el estudio PR-Trab-PT no presentan historias oncológicas similares. Al diagnóstico todas ellas presentaban mal pronóstico por contar con diagnóstico de cáncer de ovario seroso de alto grado estadio IIIIC de la FIGO excepto dos que contaban con un especial mal pronóstico por su estadio al diagnóstico (estadio IV de la FIGO) y por la histología: paciente 8 (estadio IV, histología pobremente diferenciado) y paciente 9 (estadio IV, histología células claras). La paciente 8 apenas podemos determinar el beneficio que obtuvo el tratamiento con trabectedina en la reversión de la resistencia a platino por una enfermedad infecciosa intercurrente (sepsis grave respiratoria, confirmada por autopsia) que acortó su pronóstico vital. Por su parte, la paciente 9 recibió 10 ciclos de carboplatino y taxol semanales, cabe destacar que esta paciente contaba ya con metástasis hepáticas al inicio del tratamiento con trabectedina.

De las 10 pacientes incluidas, cuatro de ellas (paciente 3, paciente 4, paciente 7, paciente 10) eran pacientes sin mutación germinal en BRCA y con recaída/progresión tumoral resistente primaria, esto es, desarrollaron esta recaída/progresión en los meses posteriores a finalizar su primer tratamiento basado en platino. Estas pacientes, según las medianas de supervivencia publicadas, contarían con una mediana de supervivencia en torno a 12 meses o inferior y, sin embargo, tienen una supervivencia superior a lo esperable. La paciente 3 fue diagnosticada de platino-resistencia en marzo 2014 y falleció en abril 2018 (más de 2 años desde el diagnóstico de platino-resistencia); la paciente 4 fue diagnosticada de platino-resistencia en enero 2011 y no falleció hasta finales de 2016 (más de 5 años tras el diagnóstico de platino-resistencia); la paciente 7 fue diagnosticada de platino-resistencia en agosto 2014 y no falleció hasta noviembre de 2016 (más de 2 años desde el diagnóstico de platino-resistencia) y la paciente 10 fue diagnosticada de platino-resistencia en abril 2017 y no fallece hasta mediados de 2019 (esto es, 2 años desde el diagnóstico de platino-resistencia). Este hecho puede indicar enfermedades biológicamente diferentes. En el estudio de Alsop et al, también se mostró como pacientes

sin mutación germinal en BRCA y que presentaban recaída resistente primaria, respondían posteriormente a platinos con la consecuente mejor mediana de supervivencia³⁷.

La dosis de trabectedina en las 10 pacientes incluidas en el estudio PR-Trab-PT recibieron trabectedina a dosis 1.3 mg/m², siendo, por lo general, bien tolerado; tan sólo dos pacientes requirieron reducción de dosis por toxicidad (paciente 5 y paciente 11). Trabectedina fue administrada en infusión continua de 3 horas, esquema que se testó en el estudio de Sessa y colaboradores como el que mejor tolerancia y mejor perfil de toxicidad podría presentar en las pacientes, sobre esquemas de administración en 1 hora o en 24 horas⁶⁹. La dosis de trabectedina utilizada en este estudio fue inferior a la que se utilizó en estudios publicados previamente ^{70,71}, pero que se testó en el estudio de Del Campo y colaboradores, demostrando que no era inferior en términos de eficacia y era bien tolerada respecto a 1.5 mg/m² ⁷¹. Por lo tanto, la dosis en el estudio PR-Trab-PT fue la adecuada para responder a la hipótesis del estudio.

A la progresión a trabectedina, las pacientes recibieron los siguientes tratamientos con platino:

Paciente 1: 3 ciclos carboplatino en monoterapia

Paciente 2: 2 ciclos carboplatino en monoterapia

Paciente 4: 3 ciclos carboplatino en monoterapia

Paciente 5: 6 ciclos carboplatino en combinación con Caelyx

Paciente 6: Radioterapia sobre psoas izquierdo y 1 ciclo carboplatino en combinación con caelyx

Paciente 7: 2 ciclos oxaliplatino en monoterapia

Paciente 8: 1 ciclo carboplatino en combinación con taxol y bevacizumab

Paciente 9: 10 ciclos carboplatino en combinación con taxol. Esquema semanal.

Paciente 10: 3 ciclos carboplatino en monoterapia. Tras este tratamiento recibe otra combinación de platino: oxaliplatino y gemcitabina, 6 ciclos trisemanales.

Paciente 11: No llega a recibir tratamiento con platino.

La mitad de las pacientes recibieron carboplatino en monoterapia (total: 4). La otra mitad de pacientes: una paciente recibió oxaliplatino en monoterapia, dos pacientes combinación con carboplatino y Caelyx y 1 paciente combinación de carboplatino, taxol

y bevacizumab. La dosis de platino en el estudio PR-Trab-PT no fue preespecificada como en el estudio de Kavanagh et al, donde obligaba a que el tratamiento tras la terapia no-platino fuese carboplatino 300 mg/m² en ciclos de 28 días⁵⁰. Además, de las 8 pacientes que recibieron platino tras trabectedina en el estudio PR-Trab-PT, tan sólo la mitad recibieron platino en monoterapia. El bajo número de pacientes incluidas en el estudio, el hecho de que recibieron platino tras trabectedina tan sólo 8 de las 10 pacientes incluidas y que el tratamiento con carboplatino fuese heterogéneo hace que sea complicado extraer conclusiones fidedignas del beneficio real del tratamiento con trabectedina en términos de re-sensibilización a platinos en esta población de pacientes.

Llama la atención que dos de las pacientes incluidas (paciente 3 y paciente 10) recibieron más de 4 ciclos de trabectedina. Ambas pacientes apenas se beneficiaron de carboplatino pues recibieron tan sólo 2 y 3 ciclos de carboplatino, respectivamente; sin embargo, la paciente 10 se benefició de otro platino a la progresión: oxaliplatino (6 ciclos) y, posteriormente, de carboplatino (10 semanas) y la paciente 3 recibió otras terapias, incluyendo carboplatino semanal (10 semanas). Son sólo 2 pacientes, no se beneficiaron inmediatamente, aparentemente, del tratamiento con carboplatino, pero sí podríamos entrever que podrían haber obtenido un beneficio frente al resto de pacientes.

Trabectedina es un fármaco con una actividad diferente a otros citostáticos, consiguiendo estabilizaciones duraderas o un descenso en el crecimiento tumoral. Esta actividad tan característica ha sido más profundamente estudiada en sarcomas de partes blandas, proponiendo GMI como uno de los objetivos a considerar a la hora de estudiar la eficacia de trabectedina puesto que tiene en cuenta la velocidad de crecimiento de la línea de tratamiento en cuestión, con el tratamiento inmediatamente anterior. Se ha determinado que el GMI es positivo si es mayor de 1.33⁷⁸. En el estudio PR-Trab-PT el GMI se utilizó para comparar si el tratamiento con trabectedina inducía una re-sensibilización a platino produciendo un “enlentecimiento” a la hora de la progresión a una nueva terapia con platino. Esta hipótesis no fue demostrada dado que el GMI comparando el tiempo a la progresión con la terapia con platino pre-trabectedina y el tiempo a la progresión con la terapia con platino post-trabectedina fue superior a 1.33 en sólo una paciente, la paciente 5. Esta paciente, precisamente, presentó toxicidad G3 por trabectedina y tuvo que cambiar a terapia con platino a los 3 ciclos de trabectedina por

la toxicidad experimentada. En el resto de las pacientes respondedoras a la reintroducción platino (paciente 4 y paciente 10) no se objetivó un GMI superior a 1.33.

El tratamiento con trabectedina en monoterapia fue, en términos generales, bien tolerado con toxicidades ya recogidas en la ficha técnica. Las principales toxicidades fueron astenia, alteraciones gastrointestinales y toxicidad hematológica, en su mayor parte grado 1-2. La única toxicidad grado 4 observada fue por un trastorno hematológico, trombocitopenia grado 4 (plaquetas $< 25 \times 10^3/uL$), toxicidad habitual en pacientes poli tratadas. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento con trabectedina o carboplatino. La toxicidad del retratamiento con carboplatino fue leve-moderada, sin nuevas toxicidades o efectos secundarios de los ya conocidos con carboplatino en monoterapia o sus combinaciones.

Es fundamental tener en cuenta que las terapias en las pacientes con cáncer de ovario con recaída/progresión platino-resistente, previamente tratadas y con objetivo del tratamiento no curativo, deben contar con un perfil de toxicidad aceptable preservando, en la medida de lo posible, la calidad de vida.

En línea con la toxicidad, el estudio PR-Trab-PT fue ambicioso al incluir en el protocolo la realización de estudios de calidad de vida de referencia en cáncer. El primero, el cuestionario EORTC QLQ-C30 fue desarrollado desde 1986 por el grupo de calidad de vida de la “European Organisation for the Treatment and Research of Cancer” y publicado en 1993. Este cuestionario es considerado el “referente” de todos los estudios de calidad de vida en cáncer⁸². El segundo cuestionario de calidad de vida que se utilizó en el estudio PR-Trab-PT fue el QLQ-OV28, un cuestionario de calidad de vida validado y específico para pacientes con cáncer de ovario⁸³.

Los cuestionarios de calidad de vida realizados en el estudio PR-Trab-PT durante el tratamiento con trabectedina no detectaron un deterioro de la calidad de vida en las pacientes. Trabectedina, por tanto, no fue detrimental en términos de calidad de vida en las pacientes con cáncer de ovario platino-resistente.

Los estudios traslacionales no demostraron ningún factor predictivo de respuesta. En la literatura está descrito que trabectedina inhibe la secreción de citoquinas inflamatorias en modelos murinos de xenoinjerto de liposarcoma mixoide humano^{63, 64}. El presente

estudio no puede concluir nada al respecto debido al bajo número de pacientes y muestras.

En cuanto al estudio en los 206 genes en tejido tumoral, las variantes encontradas en la paciente que obtuvo respuesta a trabectedina: dos variantes en GEN1 y la variante en TET1, son muy comunes en la población. Las dos variantes en GEN1 tienen frecuencias casi idénticas en la población europea. Es probable que estén ligadas (las dos en un mismo alelo). Investigando cada una de ellas en la plataforma ClinVar⁸⁴ y analizando los datos con el equipo del laboratorio de oncología molecular del HCSC (Dr. Miguel de la Hoya, experto en mutaciones en cáncer de mama y ovario):

- GEN1-p.Ser92Thr: variante NM_001130009.2(GEN1):c.274T>A p.(Ser92Thr) rs1812152

Es una variante muy común en la población MAF en NFE: 62.43%

Los estudios filogenéticos in silico sugieren que la variante no tiene mucho efecto en la proteína y/o el “splicing”.

“Weakly conserved nucleotide” (phyloP: 0.55 [-20.0;10.0])

“Weakly conserved amino acid (considering 13 species)”

“Small physicochemical difference between Ser and Thr” (Grantham dist.: 58 [0-215])

“This variant is in protein domains”:

XPG N-terminal

PIN domain-like

Align GVGD (v2007): C0 (GV: 163.10 - GD: 0.00)

SIFT (v6.2.0): Tolerated (score: 0.84, median: 2.88)

MutationTaster (v2013): polymorphism (prob: 1)”

- GEN1-p.Thr680Ile: variante

NM_001130009.2(GEN1):c.2039C>T p.(Thr680Ile) rs300169

Los estudios filogenéticos in silico sugieren que la variante no tiene mucho efecto en la proteína y/o el “splicing”.

“Weakly conserved nucleotide (phyloP: 0.08 [-20.0;10.0])

Weakly conserved amino acid (considering 13 species)

Moderate physicochemical difference between Thr and Ile (Grantham dist.: 89 [0-215])

Align GVGD (v2007): C0 (GV: 353.86 - GD: 0.00)

SIFT (v6.2.0): Tolerated (score: 1, median: 3.03)

MutationTaster (v2013): polymorphism (prob: 1)”

- TET1-p.Asp162Gly:

variante NM_030625.2(TET1):c.485A>G p.(Asp162Gly) rs10823229

Es una variante muy común en la población MAF en NFE:38.47%

Los estudios filogenéticos in silico sugieren que la variante no tiene mucho efecto en la proteína y/o el “splicing”.

“Weakly conserved nucleotide (phyloP: 0.67 [-20.0;10.0])

Weakly conserved amino acid (considering 12 species)

Moderate physicochemical difference between Asp and Gly (Grantham dist.: 94 [0-215])

Align GVGD (v2007): C0 (GV: 353.86 - GD: 0.00)

SIFT (v6.2.0): Tolerated (score: 0.24, median: 2.85)

MutationTaster (v2013): polymorphism (prob: 1)”

Dado que ninguna de las 3 variantes es probable que tenga impacto funcional, lo más probable es que si realmente se asocian con respuesta, estas variantes en concreto no sean las responsables de la asociación, sino más bien marcadores en LD con la variante realmente responsable.

Cabe destacar que las pacientes respondedoras al re-tratamiento con platino tras el tratamiento con trabectedina en el estudio PR-Trab-PT no fueron, precisamente, las pacientes que contaron con mutaciones somáticas en BRCA1 o 2, ni siquiera se detectó una mutación deletérea en ninguno de los 206 genes analizados exceptuando la paciente 4 (respondedora) en la que se detectó una mutación patogénica en ARID1A, uno de los genes implicados en la recombinación homóloga que pueden implicar una mayor sensibilidad a las terapias con platino 19, 22. En el resto de las pacientes respondedoras al retratamiento con platino: pacientes 5 y 10, no se detectaron mutaciones somáticas que explicasen un perfil genético que confiriese una mayor “sensibilidad” a la terapia con platino.

Por último, el análisis de la variación de monocitos en la sangre de las pacientes incluidas en el estudio PR-Trab-PT como método indirecto para testar el

comportamiento del microambiente tumoral durante el tratamiento con trabectedina, no consiguió detectar ninguna diferencia sustancial entre las pacientes incluidas como para sugerir un “patrón” de comportamiento de monocitos en aquellas pacientes que respondieron a trabectedina o que pudieron tener un beneficio del re-tratamiento con platino.

15.- Conclusiones

1. El estudio PR-Trab-PT demostró que el tratamiento con trabectedina en monoterapia en pacientes con enfermedad platino-resistente consiguió una tasa de control de la enfermedad del 70% en el momento de reevaluación.
2. La mediana de tiempo hasta la progresión con trabectedina fue de 3.7 meses y el PFI 4.8 meses.
3. La reintroducción de terapia basada en platino en 8 pacientes tras el tratamiento con trabectedina logró una re-sensibilización a platino de 37.5% (3/8 pacientes).
4. No se consiguió el objetivo de GMI mayor o igual a 1.3.
5. Con estos datos, el tratamiento con trabectedina no aumenta sustancialmente el PFI y no consigue una re-sensibilización mayoritaria de las pacientes con recaída/progresión de cáncer de ovario platino-resistente a platino.

Los motivos por los cuales este estudio ha mostrado un beneficio modesto, a mi juicio, son que la muestra estudiada es muy pequeña (10 pacientes incluidas y sólo en 8 se realizó un cambio a tratamiento con platino administrándose más de 1 ciclo), la muestra de pacientes es muy heterogénea y los tratamientos con platino no son homogéneos en toda la población estudiada.

6. La toxicidad del tratamiento con trabectedina en el estudio PR-Trab-PT fue la esperable y la descrita en ficha técnica. Dos pacientes requirieron reducción de dosis de trabectedina por toxicidad.
7. El tratamiento con trabectedina no supuso una merma en la calidad de vida de las pacientes según los estudios con cuestionarios de calidad de vida realizados durante el estudio PR-Trab-PT, preespecificados en el protocolo.

8. El estudio traslacional de citoquinas proinflamatorias tan sólo detectó una disminución de las citoquinas proinflamatorias en la única paciente respondedora, pero es difícil extraer conclusiones de los resultados obtenidos dado el bajo número de participantes (algunos de ellos con muestras incompletas). El estudio realizado sobre genes en las muestras tumorales no demostró ninguna variante predictora de respuesta.

9. El estudio PR-Trab-PT a pesar de su pequeño tamaño, es único por realizar un análisis prospectivo sobre la prolongación del PFI en pacientes con cáncer de ovario platino-resistente, una población muy pre tratada, en la que es difícil realizar estudios clínicos por la diseminación y alta carga tumoral de la enfermedad, así como al realizar un valioso estudio exploratorio traslacional sobre muestras tumorales, estudio de citoquinas pro-inflamatorias y estudio de microambiente tumoral con monocitos en sangre periférica.

Dados los resultados de los que disponemos en el momento actual de trabectedina en cáncer de ovario en enfermedad platino-sensible a los que se añade este estudio en enfermedad platino-resistente, donde constatamos que la trabectedina extiende el PFI unos 4.8 meses, y el impacto del cruce a platino o sus combinaciones es limitado, aunque no desdeñable, en mi opinión, el estudio de la estrategia de prolongación de PFI con trabectedina en cáncer de ovario, no tendrá un mayor impacto en la práctica clínica.

Por todo esto, la tesis propuesta inicialmente de que la reintroducción de terapias basadas en platino, tras la exposición a trabectedina, puede inducir respuesta o estabilización de la enfermedad tumoral y puede contribuir a inducir un mayor beneficio clínico en comparación con las terapias estándar aprobadas actualmente en cáncer de ovario con progresión/recaída platino-resistente (monoterapia +/- bevacizumab) no se ha confirmado.

16.- Bibliografía

-
- 1 GLOBOCAN 2018 <https://gco.iarc.fr/today/home>. Último acceso 20 de septiembre 2020.
 - 2 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics.CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2): 69-90.
 - 3 Las cifras del Cáncer en España 2020. SEOM https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf. Último acceso 20 de septiembre 2020.
 - 4 Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, González-Martín A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct;24 Suppl 6.vi24-32.
 - 5 N Colombo, C Sessa, A du Bois, J Ledermann, W G McCluggage, I McNeish, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Ann Oncol. 2019 May 1;30(5):672-705.
 - 6 Singh N, Gilks CB, Wilkinson N, McCluggage WG. The secondary Müllerian system, field effect, BRCA, and tubal fimbria: our evolving understanding of the origin of tubo-ovarian high-grade serous carcinoma and why assignment of primary site matters. Pathology. 2015;47(5): 423–431.
 - 7 McCluggage WG, Hirschowitz L, Gilks CB, Wilkinson N, Singh N. The fallopian tube origin and primary site assignment in extrauterine high-grade serous carcinoma: findings of a survey of pathologists and clinicians. Int J Gynecol Pathol 2017;36(3): 230–239.

8 Información sobre el Cáncer de Ovario (SEOM). Causas y factores de riesgo. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/ovario?start=2>. Último acceso 20 de septiembre 2020.

9 De Angelis, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):23-34.

10 Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Firedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143 Suppl 2:59-78.

11 Gonzalez Martin A, Redondo A, Jurado M, De Juan A, Romero I, Bover I, et al. GEICO (Spanish Group for Investigation on Ovarian Cancer) treatment guidelines in ovarian cancer 2012. *Clin Transl Oncol*. 2013 Jul;15(7):509-25.

12 Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2003 Sep 1;21(17):3194-200.

13 Du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Sep 3;95(17):1320-9.

14 Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010 Sep 2;363(10):943-53.

15 Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):249-57.

16 A Karam, J A Ledermann, J-W Kim, J Sehouli, K Lu, C Gourley, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: first-line interventions. *Ann Oncol.* 2017 Apr 1;28(4):711-717.

17 Burguer RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011 Dec 29;365(26):2473-83.

18 Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON-7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):928-36.

19 Konstantinopoulos P, Ceccaldi R, Shapiro G, D'Andrea AD. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov.* 2015 Nov;5(11):1137-54.

20 Walsh C. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecol Oncol.* 2015 May;137(2):343-50.

21 Konecny GE, Kirsteilit RS. PARP inhibitors for BRCA1/2-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. *Br J Cancer.* 2016 Nov 8;115(10):1157-1173.

22 O'Connor MJ. Targeting the DNA Damage Response in Cancer. *Mol Cell.* 2015 Nov 19;60(4):547-60.

23 Kathleen Moore, Nicoletta Colombo, Giovanni Scambia, Byoung-Gie Kim, Ana Oaknin, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Dec 27;379(26):2495-2505.

24 González-Martin A, Pothuri B, Vergote I, Christensen RD, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2391-2402.

25 Giornelli GH, Mandó P. A theoretical view of ovarian cancer relapse. *EMJ*. 2017;2[3]:128-135.

26 Rustin GJS, Van der Burg MEL, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1155-63.

27 Dubois A, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 6000-6000.

28 Friedlander M, Trimble E, Tinker A, Alberts D, Avall-Lundqvist E, Brady M, et al. Gynecologic Cancer Inter Group. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 771–775.

29 Hall M, Rustin G. Recurrent ovarian cancer: when and how to treat. *Curr Oncol Rep*. 2011 Dec;13(6):459-71.

30 Blackledge G, Lawton F, Redman C, Kelly K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. *Br J Cancer*. 1989;59:650-653.

31 Gore ME, Fryatt I, Wiltshaw E, Dawson T. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. *Gynecol Oncol*. 1990;36:207-211.

32 Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B. Second line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol*. 1991 Mar;9(3):389-93.

33 Eisenhauer EA, Vermorken JB, Van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients. *Ann Oncol.* 1997 Oct;8(10):963-8.

34 Stuart GCE, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GFIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer.* 2011 May;21(4):750-5.

35 Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, Mirza MR, Lorusso D, Oza AM, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol.* 2017 Apr 1;28(4):727-732.

36 Pujade-Lauraine E, Alexandre J. Update of randomized trials in recurrent disease. *Ann Oncol.* 2011, 22 (Supplement 8): viii61–viii64.

37 Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2654-63.

38 Pujade-Lauraine E. How to approach patients in relapse. *Ann Oncol.* 2012 Sep;23 Suppl 10:128.

39 Eisenhauer E, Vermorken J, Van Glabbeke M et al. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients. *Ann Oncol.* 1997;8: 963–968.

40 Pujade-Lauraine E, Combe P. Recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2016;27 (Supplement 1): i63–i65.

41 Shen D-W, Pouliot LM, Hall MD, Gottesman MM. Cisplatin resistance: a cellular self-defense mechanism resulting from multiple epigenetic and genetic changes.

Pharmacol Rev. 2012 Jul;64(3):706-21.

42 Davis A, Tinker AV, Fiedlander M. "Platinum resistant" ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? Gynecol Oncol. 2014 Jun;133(3):624-31.

43 Markman M, Blessing J, Rubin SC, Connor J, Hanjani P, Waggoner S. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2006 Jun;101(3):436-40.

44 Lortholary A, Largillier R, Weber B, Gladieff L, Alexandre J, Durando X, et al. Weekly paclitaxel as a single agent or in combination with carboplatin or weekly topotecan in patients with resistant ovarian cancer: the CARTAXHY randomized Phase II trial from Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO). Ann Oncol. 2012 Feb;23(2):346-52.

45 Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. J Clin Oncol. 2001 Jul 15;19(14):3312-22.

46 Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol. 2007 Jul 1;25(19):2811-8.

47 Lihua P, Chen XY, Wu TX. Topotecan for ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;2008(2):CD005589.

48 Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 1998 Feb;16(2):405-10.

49 Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014 May 1;32(13):1302-8.

50 Kavanagh J, Tresukosol D, Edwards C, Freedman R, Gonzalez de Leon C, Fishman A, Mante R, Hord M, Kudelka A. Carboplatin reinduction after taxane in patients with platinum-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1995 Jul;13(7): 1584-8.

51 Bookman MA. Extending the platinum-free interval in recurrent ovarian cancer: the role of topotecan in second-line chemotherapy. *Oncologist*. 1999;4(2):87-94.

52 Pignata S, Scambia G, Bologna A, Signoriello S, Vergote IB, Wagner U, et al. Randomized Controlled Trial Testing the Efficacy of Platinum-Free Interval Prolongation in Advanced Ovarian Cancer: The MITO-8, MaNGO, BGOG-Ov1, AGO-Ovar2.16, ENGOT-Ov1, GCIG Study. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 10;35(29):3347-3353.

53 Colombo N, Gadducci A, Sehouli J, Biagioli E, Nyvang G, Riniker S, et al. INOVATYON study: Randomized phase III international study comparing trabectedin/PLD followed by platinum at progression vs carboplatin/PLD in patients with recurrent ovarian cancer progressing within 6-12 months after last platinum line. *Ann Oncol*. 2020, 31 (Supplement 4): S1142-S1215.

54 Guan Y, Sakai R, Rinehart KL, Wang AH. Molecular and crystal structures of ecteinascidins: potent antitumor compounds from the Caribbean tunicate *Ecteinascidia turbinata*. *Biomol Struct Dyn*. 1993 Apr;10(5):793-818.

55 Zewail-Foote M, Hurley LH. Ecteinascidin 743: a minor groove alkylator that bends DNA toward the major groove. *J Med Chem*. 1999 Jul 15;42(14):2493-7.

56 Minuzzo M, Marchini S, Broggin M, Faircloth G, D'Incalci M, Mantovani R. Interference of transcriptional activation by the antineoplastic drug ecteinascidin-743. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Jun 6;97(12):6780-4.

57 Jin S, Gorfajn B, Faircloth G, Scotto KW. Ecteinascidin 743, a transcription-targeted chemotherapeutic that inhibits MDR1 activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Jun 6;97(12):6775-9.

58 Marchini S, Marrazzo E, Bonomi R, Chiorino G, Zaffaroni M, Weissbach L, et al. Molecular characterisation of two human cancer cell lines selected in vitro for chemotherapeutic drug resistance to ET-743. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(2):323-33.

59 Erba E, Bergamaschi D, Bassano L, Damia G, Ronzoni S, Faircloth GT, et al. Ecteinascidin-743 (ET-743), a natural marine compound, with a unique mechanism of action. *Eur J Cancer*. 2001 Jan;37(1):97-105.

60 Damia G, Silvestri S, Carrassa L, Filiberti L, Faircloth GT, Liberi G, et al. Unique pattern of ET-743 activity in different cellular systems with defined deficiencies in DNA-repair pathways. *Int J Cancer*. 2001 May 15;92(4):583-8.

61 Takebayashi Y, Pourquier P, Zimonjic DB, Nakayama K, Emmert S, Ueda T, et al. Antiproliferative activity of ecteinascidin 743 is dependent upon transcription-coupled nucleotide-excision repair. *Nat Med*. 2001 Aug;7(8):961-6.

62 Larsen A, Galmarini CM, D'Incalci M. Unique features of trabectedin mechanism of action. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77:663-671.

63 Germano G, Frapolli R, Simone M, et al. Anti-tumor and antiinflammatory effects of trabectedin on human myxoid liposarcoma cells. *Cancer Res*. 2010;70:2235-2244.

64 Allavena P, Signorelli M, Chieppa M, et al. Anti-inflammatory properties of the novel antitumor agent Yondelis (trabectedin): inhibition of macrophage differentiation and cytokine production. *Cancer Res*. 2005;65:2964-2971.

65 Germano G, Frapolli R, Belgiovine C, et al. Role of macrophage targeting in the anti-tumor activity of trabectedin. *Cancer Cell*. 2013;23:249-262.

66 Tornaio F, D'Incalci M, Biagioli E, Peccatori FA, Colombo N. Restoring Platinum Sensitivity in Recurrent Ovarian Cancer by Extending the Platinum-Free Interval: Myth or Reality? *Cancer*. 2017 Sep 15;123(18):3450-3459.

67 Colmegna B, Uboldi S, Frapolli R, Licandro SA, Panini N, Galmarini CM, et al. Increased sensitivity to platinum drugs of cancer cells with acquired resistance to trabectedin. *Br J Cancer*. 2015 Dec 22;113(12):1687-93.

68 Valoti G, Nicoletti MI, Pellegrino A, Jimeno J, Hendriks H, D'Incalci M, et al: Ecteinascidin-743, a new marine natural product with potent antitumor activity on human ovarian carcinoma xenografts. *Clin Cancer Res*. 1998 Aug;4(8):1977-83.

69 Sessa C, De Braud F, Perotti A, Bauer J, Curigliano G, Noberasco C, et al. Trabectedin for women with ovarian carcinoma after treatment with platinum and taxanes fails. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 20;23(9):1867-74.

70 Krasner CN, McMeekin DS, Chan S, Braly PS, Renshaw FG, Kaye S, et al. A Phase II study of trabectedin single agent in patients with recurrent ovarian cancer previously treated with platinum-based regimens. *Br J Cancer*. 2007 Dec 17;97(12): 1618–1624.

71 Del Campo JM, Roszak A, Bidzinski M, Ciuleanu TE, Hogberg T, Wojtukiewicz MZ, et al. Phase II randomized study of trabectedin given as two different every 3 weeks dose schedules (1.5 mg/m² 24 h or 1.3 mg/m² 3 h) to patients with relapsed, platinum-sensitive, advanced ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2009 Nov;20(11):1794-802.

72 Callata H, Manzano A, Sanchiz B, Alonso T, Gajate P, Sotelo M, et al. Trabectedin allows retreatment with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-resistant/refractory (PRR) and partially platinum-sensitive (PPS) recurrent ovarian cancer (ROC). 18th International meeting of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) 2013. Liverpool, UK 18-22 October 2013 (Poster session).

73 Casado A, Callata H, Manzano A, Coronado P, Alonso T, Sanchiz B, et al. Prolonging the platinum Free interval (PFI) with trabectedin to allow retreatment with

platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory and resistant recurrent ovarian cancer (PROC). *J Clin Oncol*. 2013;31 (Suppl): abstract e16543.

74 Casado A, Callata HR, Manzano A, Marquina G, Alonso T, Gajate P, et al. Trabectedin for reversing platinum resistance and resensitization to platinum in patients with recurrent ovarian cancer. *Future Oncol*. 2019 Jan;15(3):271-280.

75 Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, Kong B, Roy M, Chan S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol*. 2011 Jan;22(1):39-48.

76 N. Colombo, C. Fernández, A. Casado, I. Vergote. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) prior to subsequent platinum chemotherapy in patients with platinum-resistant (PR) recurrent ovarian cancer (ROC): Results from OVA-301 follow-up. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Issue 15S): abstract 5551.

77 Ficha técnica de Trabectedina (Yondelis).

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yondelis-epar-product-information_es.pdf. Último acceso 20 de septiembre 2020.

78 Penel N, Demetri GD, Blay JY, Cousin S, Maki RG, Chawla SP, et al. Growth modulation index as metric of clinical benefit assessment among advanced soft tissue sarcoma patients receiving trabectedin as a salvage therapy. *Ann Oncol*. 2013 Feb;24(2):537-542.

79 Vergote, I, Debruyne P, Kridelka F, Berteloot P, Amant F, Honhon Brigitte, et al. Phase II study of weekly paclitaxel/carboplatin in combination with prophylactic G-CSF in the treatment of gynecologic cancers: A study in 108 patients by the Belgian Gynaecological Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2015 Aug;138(2):278-84.

80 Fotopoulou C, Vergote I, Mainwaring P, Bidzinski M, Vermorken JB, Ghamande SA, et al. Weekly AUC2 carboplatin in acquired platinum-resistant ovarian cancer with

or without oral phenoxodiol, a sensitizer of platinum cytotoxicity: the phase III OVATURE multicenter randomized study. *Ann Oncol.* 2014 Jan;25(1):160-5.

81 Van der Burg MEL, Vergote I, Onstenk W, Boere IA, Leunen K, van Montfort CAGM, et al. Long-term results of weekly paclitaxel carboplatin induction therapy: an effective and well-tolerated treatment in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2013 Apr;49(6):1254-63.

82 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Mar 3;85(5):365-76.

83 Greimel E, Bottomley A, Cull A, Waldenstrom AC, Arraras J, Chauvenet L, et al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-OV28) in assessing the quality of life of patients with ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2003 Jul;39(10):1402-8.

84 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>. Último acceso 20 de septiembre 2020.