

**USO DE TRABECTEDINA EN EL TRATAMIENTO DE SARCOMAS  
DE TEJIDOS BLANDOS: EXPERIENCIA DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**AUTORES**

**Juan Carlos Velásquez Velásquez  
Carlos Eduardo Bonilla González  
David López Daza**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIZACIÓN EN ONCOLOGÍA CLÍNICA  
Bogotá D.C, mayo de 2015**

**USO DE TRABECTEDINA EN EL TRATAMIENTO DE SARCOMAS  
DE TEJIDOS BLANDOS: EXPERIENCIA DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: Diagnóstico y tratamiento del cáncer en Colombia**

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA CLÍNICA \***

**AUTORES**

**Juan Carlos Velásquez Velásquez\*  
Carlos Eduardo Bonilla González  
David López Daza**

**ASESOR METODOLÓGICO**

**Lina María Prieto Garzón**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIZACIÓN EN ONCOLOGÍA CLÍNICA  
Bogotá D.C, mayo de 2015**

**Página de aprobación**

(Adjuntar aquí página de aprobación entregada por la División de Investigaciones)

### **Nota de salvedad de responsabilidad institucional**

La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los Investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

## **Agradecimiento**

Los autores queremos expresar nuestro especial agradecimiento al Sr. Juan Pablo Osorio, químico farmacéutico coordinador del Área de Farmacia del Instituto Nacional de Cancerología y a la Enfermera Jefe Jenni Andrea Quevedo, quienes con su colaboración facilitaron la identificación de los pacientes candidatos para este estudio y así mismo la revisión de sus historias clínicas. También, agradecemos al personal del área de archivo del instituto, quienes facilitaron la consecución de las historias antiguas de algunos pacientes de este estudio.

### **Dedicatoria**

A los pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, quienes con su vida, su lucha, su esperanza y su camino por esta enfermedad, nos enseñan diariamente el valor de la voluntad, del arraigo y de la fe.

A nuestras familias, quienes han tenido la paciencia necesaria para ver por fin, nuestro amanecer.

## Guía de contenido

1. Resumen del proyecto.....	9
2. Introducción .....	11
3. Marco Teórico.....	12
3.1 Generalidades de los sarcomas .....	12
3.2 Tipos más importantes de sarcomas de tejidos blandos (STB).....	12
3.3 Etiología de los sarcomas .....	13
3.4 Manifestaciones clínicas de los STB.....	14
3.5 Diagnóstico Clínico .....	15
3.6 Recursos Imagenológicos: .....	15
3.7 Biopsia .....	16
3.8 Estadificación de los STB .....	16
3.9 Tratamiento.....	18
4. Problema .....	26
5. Justificación .....	27
6. Objetivos .....	29
6.1 Objetivo General: .....	29
6.2 Objetivos Específicos .....	29
7. Propósitos.....	30
8. Aspectos metodológicos .....	31
9. Materiales y Métodos.....	39
10. Aspectos Estadísticos o Plan de Análisis .....	40
11. Aspectos Éticos .....	41
12. Cronograma.....	42
13. Presupuesto .....	44
14. Resultados .....	45
15. Discusión.....	53
16. Conclusiones .....	58
Referencias bibliográficas.....	60
Anexos .....	74

### Lista de figuras

Figura 1. <i>Cronograma de actividades</i> .....	42
Figura 2. <i>Presupuesto de estudio de investigación</i> .....	44
Figura 3. <i>Causas de ajuste en la dosis de trabectedina</i> .....	48
Figura 4. <i>Supervivencia libre de progresión</i> .....	50
Figura 5. <i>Supervivencia global</i> .....	51

### Lista de tablas

Tabla 1. <i>Clasificación TNM 2010 de los sarcomas de tejidos blandos</i> .....	16
Tabla 2. <i>Variables a estudio</i> .....	32
Tabla 3. <i>Características de los pacientes tratados con trabectedina.</i> .....	45
Tabla 4. <i>Tratamiento previo recibido por los pacientes.</i> .....	47
Tabla 5. <i>Características de la administración de trabectedina en los pacientes del estudio</i> .....	47
Tabla 6. <i>Eventos adversos reportados por ciclo y por paciente (NCI versión 4.0)</i> .....	49
Tabla 7. <i>Mejor respuesta alcanzada con la trabectedina</i> .....	49

**Objetivo:** Describir la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología (INC), en el tratamiento de pacientes con sarcomas de tejidos blandos (STB) en estado metastásico o inoperable con trabectedina.

**Diseño de estudio:** Retrospectivo de tipo serie de casos.

**Materiales y métodos:** Se revisaron los registros de farmacia entre junio 01 de 2008 y mayo 31 de 2014, se identificaron los pacientes que iniciaron tratamiento con trabectedina para STB. La información fue almacenada en una base de datos de Microsoft Excel y exportada al software STATA 11.0.

**Resultados:** Se incluyeron 16 pacientes quienes recibieron una mediana de 5 ciclos (rango 25% – 75%: 1,5 – 6). En 4 pacientes se obtuvo estabilidad de la enfermedad (25,0%), en 9 hubo progresión (56,3%) y hubo 3 pérdidas de seguimiento (18,8%). La dosis media por ciclo fue  $1,39 \pm 0,16$  mg/m<sup>2</sup>, y la intensidad de dosis 0,26 mg/m<sup>2</sup>/semana. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue 4,5 meses (IC95% 2,4 a 7,1) con una supervivencia acumulada a 6 y 12 meses de 31% y 0%. La mediana de supervivencia global (SG) fue 5,8 meses (IC95% 2,4 a 32,7). Los eventos adversos grado 3 o 4 más frecuentes fueron los gastrointestinales (vómito 4,0% y náuseas 2,7%), seguidos de mialgias y artralgias, astenia y adinamia y anemia (2,7% cada uno).

**Conclusión:** La SLP con trabectedina para STB en el INC es similar a la descrita; sin embargo la mediana de SG parece inferior. Es posible que haya una relación con la baja intensidad de dosis.

**Palabras clave:** Trabectedina, sarcomas, leiomiomasarcoma, supervivencia libre de progresión, supervivencia global.

## Abstract

**Objective:** To describe the experience with trabectedin at Instituto Nacional de Cancerología (INC), for the treatment of patients with metastatic or inoperable soft tissue sarcomas (STS).

**Design:** Retrospective, case series.

**Materials y methods:** We reviewed the pharmacy records of our institution from 01 June 2008 to 31 may 2014, looking for patients who started trabectedin for STS. The information was stored in a Microsoft Excel database and then it was migrated to STATA 11.0.

**Results:** Sixteen patients were included. They were 55,5 year-old (25%-75% range: 27 – 68). They received a mean of 5 cycles per patient (25%-75% range: 1,5 – 6). Four (25,0%) had stable disease while 9 progressed (56,3%); 3 were lost during follow-up (18,8%). The mean dose per cycle was  $1,39 \pm 0,16$  mg/m<sup>2</sup> and dose intensity was 0,26 mg/m<sup>2</sup>/week. The mean of the progression free survival (PFS) was 4,5 months (IC95% 2,4 to 7,1) and the cumulated survivals were 31% and 0% at 6 and 12 months. The mean overall survival (OS) was 5,8 months (IC95% 2,4 a 32,7). The most common grade 3 and/or 4 adverse events were gastrointestinal (vomit 4,0%, nauseas 2,7%) followed by myalgias, and arthralgias, asthenia, adynamia and anemia (2,7% each).

**Conclusions:** The PFS with trabectedin for STS patients treated at INC is similar to previous reports; however the OS seems to be inferior. It is possible that a correlation with the lower dose intensity may exist.

**MeSH terms:** Trabectedin, sarcomas, leiomyosarcoma, progression free survival, survival rate.

## 2. Introducción

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) son un grupo heterogéneo de neoplasias de origen mesenquimatoso, que abarca diferentes tipos histológicos como liposarcomas, leiomiomas, rhabdomiomas, fibrosarcomas, angiosarcomas, tumores de la vaina neural, y otros no bien definidos como el sarcoma pleomórfico o el mixofibrosarcoma (1).

Estos tumores, si bien constituyen menos del 1% de las enfermedades neoplásicas del adulto tienen importancia por su baja tasa de respuesta a tratamientos convencionales y por su alta mortalidad. Con frecuencia la enfermedad se diagnostica en fases avanzadas y solo unos pocos fármacos tienen algún impacto en su curso, logrando medianas de supervivencia global de tan solo 8 a 12 meses (2).

Debido a esto, cada vez cobra más importancia el estudio de nuevas terapias que permitan mejorar el tiempo de vida libre de progresión así como disminuir la mortalidad. En este contexto, la trabectedina viene ganando terreno como medicamento útil en pacientes que han progresado a pesar de regímenes previos, usualmente de doxorubicina y/o ifosfamida (3-5).

Este medicamento viene siendo empleado para esta indicación en el Instituto Nacional de Cancerología desde el 2009, pero a la fecha no se tienen datos tabulados ni publicados de esta experiencia. El objeto de la presente investigación es recopilar esta casuística y conocer cuál ha sido el curso de los pacientes con STB sometidos a esta terapia.

### 3. Marco Teórico

#### 3.1 Generalidades de los sarcomas

Los sarcomas son un grupo heterogéneo de tumores malignos de origen mesenquimal que corresponde al 1% de todos los tumores del adulto y el 12% de las neoplasias pediátricas. Cerca de un 80% se originan en los tejidos blandos (tejido muscular, articular, graso, neural, vascular y cutáneo), y el porcentaje restante lo hace a partir del hueso (osteosarcoma). Su localización es ubicua, dada la amplia presencia del tejido conectivo en los diferentes órganos y sistemas (1-10). Existen más de 50 variedades de sarcomas y su pronóstico depende en gran medida de la extensión de la enfermedad y el estadio tumoral al momento del diagnóstico que con frecuencia es tardío. Su tratamiento es principalmente quirúrgico y la eficacia de la radioterapia y de la quimioterapia es modesta.

#### 3.2 Tipos más importantes de sarcomas de tejidos blandos (STB)

Los STB se derivan de diferentes tipos celulares: los liposarcomas se originan del lipoblasto, el cual procede a su vez de un progenitor de tipo *stem cell*. Se dividen en 4 tipos según su mayor o menor grado de diferenciación: el lipoma atípico/liposarcoma bien diferenciado, el liposarcoma mixoide, el liposarcoma pleomórfico y el liposarcoma mixto.

Los leiomiomas son tumores originados en células del músculo liso y pueden presentarse en diversos sitios como por ejemplo en el retroperitoneo, en cualquier zona del cuerpo que posea venas y en el útero. El origen de los sarcomas sinoviales no está aún muy claro. Tienen dos subtipos morfológicos: los tumores monofásicos y los bifásicos. Son por

lo general un tumor de extremidades y se presentan con mayor frecuencia en pacientes jóvenes. Los tumores malignos de la vaina neural periférica se originan en el ectodermo a partir de los nervios periféricos; la mitad se presentan en pacientes con neurofibromatosis tipo I y su localización más frecuente es el tronco, las extremidades y la cabeza y el cuello.

El tumor desmoplásico de célula pequeña y redonda es un tumor poco frecuente que se presenta como una masa abdominal multifocal, en hombres entre los 15 y los 35 años (11). Las células redondas, pequeñas y azules representan la menor proporción del tumor, el cual muestra un entorno de fibrosis reactiva. En esta neoplasia es característica translocación (t11; 22) (p13;q12) EWSR1-WT1, que la diferencia del sarcoma de Ewing, el cual tiene un aspecto histopatológico muy similar. Los angiosarcomas son poco frecuentes, se originan en tejidos subcutáneos de la cabeza, el cuello o la mama; pueden asociarse a radiación previa (8 a 10 años antes) y por su origen vascular, en la inmunohistoquímica puede haber positividad para marcadores como el factor VIII y CD31, o mutaciones del receptor 2 del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGFR2). Los tumores fibrosos solitarios son neoplasias de crecimiento lento que surgen en la pleura, la pelvis o la dura y que pueden alcanzar tamaños realmente grandes antes de ser detectados debido a su lento crecimiento. Por último, algunos sarcomas no pueden ser clasificados en estos grupos por lo que se denominan “sarcoma no especificado de otra manera” y en esta categoría se incluyen los subtipos pleomórfico, de célula redonda y espinocelular.

### *3.3 Etiología de los sarcomas*

En la mayoría de casos no suele haber una noxa identificable, pero hay una asociación clara con factores como la radiación previa, la exposición a algunos agentes de

quimioterapia, la irritación crónica, el linfedema o algunas anomalías genéticas como el síndrome Li-Fraumeni o la neurofibromatosis tipo I. En el caso del sarcoma de Kaposi, el Herpes virus 8 sí está reconocido como el agente causal en los casos asociados a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

Se ha descrito una asociación entre los sarcomas y ciertas ocupaciones como la jardinería (OR 4.1; IC 95% 1.00 – 14.00) o la administración de granjas (OR 1.7, IC 95% 1.00– 2.88), pero curiosamente no con el trabajo directo como granjero (12).

### *3.4 Manifestaciones clínicas de los STB*

La forma más común de presentación (46%) es la de masa, usualmente localizada en muslos, glúteos e ingles, seguidos por el dorso (18%), los miembros superiores (13%), el retroperitoneo (13%) y la cabeza y el cuello (9%) (13). Algunos sarcomas son más comunes ciertos sitios, como por ejemplo los sarcomas epitelioides, que en la mitad de los casos afectan los antebrazos y los dedos (14). Su velocidad de crecimiento es variable y usualmente con el tiempo producen cierto dolor, edema y manifestaciones derivadas de la compresión de estructuras vecinas como parestesias. Los síntomas constitucionales como fiebre, sudoración y pérdida de peso no son frecuentes. Su forma de diseminación más común es la hematógena y cerca del 85% de las metástasis son pulmonares (15), mientras que aquellas a la piel, los tejidos blandos, el hueso, y el hígado o el cerebro son mucho más raras (16, 17). La migración linfática no es frecuente salvo en los rhabdiosarcomas, los sarcomas sinoviales, vasculares, el sarcoma epitelioides, y el sarcoma de células claras (18) (19). Luego del tratamiento, cerca de un 25% de los pacientes presentarán metástasis a distancia aún luego de un tratamiento exitoso del tumor primario. Este riesgo se incrementa a un 50% cuando dicho primario tiene un diámetro mayor a 5 cm, compromete la fascia

profunda o tiene grado histológico intermedio o alto (20). Los liposarcomas de células redondas y mixoides usualmente recaen más localmente, hacia el retroperitoneo, el abdomen, el hueso y el tejido paraespinal. Los tumores retroperitoneales, sobre todo los leiomiomas, suelen producir metástasis hepáticas tan frecuentemente como las pulmonares.

### *3.5 Diagnóstico Clínico*

La anamnesis debe precisar tiempo de evolución, síntomas asociados, dolor, irradiación del mismo, y síntomas sugestivos de metástasis. En el examen físico es importante determinar tamaño, profundidad de la lesión, fijación a estructuras vecinas, edema o signos de compromiso neurovascular. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con masas benignas de tejidos blandos como los lipomas, a la vez que deben identificarse otros tumores malignos como metástasis de carcinomas, melanomas o linfomas. Un tamaño mayor a 5 cm, el dolor, el crecimiento progresivo, y la profundidad sobrepasando la fascia o la recurrencia de la lesión luego de su retiro deben hacer pensar en malignidad (21).

### *3.6 Recursos Imagenológicos:*

La radiografía simple tiene una utilidad limitada, pero sirve para detectar calcificaciones extraesqueléticas (en los tejidos blandos), metástasis pulmonares y sarcomas sinoviales. La resonancia nuclear magnética (RNM) es el método diagnóstico de elección, permite diferenciar los liposarcomas de los lipomas (los bordes mal definidos, el compromiso neurovascular, o unos septos gruesos y nodulares al interior de la masa son muy sugestivos de etiología maligna;  $p < 0.0001$  y en particular OR de 69.3, con IC 95% entre 5.2 y 3.18) (22). La tomografía axial computarizada (TAC) es el método más usado en el abdomen

debido a su particular conveniencia en la evaluación del retroperitoneo. El PET y el PET/CT por su parte, parecen tener utilidad solamente en los sarcomas de alto grado y pueden ser de utilidad por ejemplo en la diferenciación entre neurofibromas y tumores malignos de la vaina neural periférica(23).

### 3.7 Biopsia

La biopsia es una herramienta fundamental en el diagnóstico de los STB. La más usada hoy en día es la biopsia de tipo Tru-Cut o biopsia central con aguja, pero si llega a necesitarse la citometría de flujo, o la citogenética o el análisis molecular de alguna translocación, puede hacerse necesaria la obtención de una biopsia incisional. La biopsia central con aguja permite diferenciar los tumores malignos de los benignos en el 97.6% de los casos y además discrimina el grado histopatológico en el 88% de veces (24).

### 3.8 Estadificación de los STB

Los STB se estadifican de acuerdo con el sistema TNM, de acuerdo con la tabla 1:

**Tabla 1. Clasificación TNM 2010 de los sarcomas de tejidos blandos**

<b>Tumor Primario</b>	
<b>TX</b>	No se puede establecer el tamaño del tumor primario
<b>T0</b>	No hay evidencia de tumor primario
<b>T1</b>	Tumor de 5 cm o menos en su diámetro mayor
<b>T1a</b>	Tumor superficial
<b>T1b</b>	Tumor profundo
<b>T2</b>	Tumor de más de 5 cm en su diámetro mayor

<b>T2a</b>	Tumor superficial
<b>T2b</b>	Tumor profundo
<b>Nodos linfáticos regionales</b>	
<b>NX</b>	No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales
<b>N0</b>	No hay metástasis linfáticas
<b>N1</b>	Metástasis a ganglios linfáticos regionales
<b>Grado histopatológico</b>	
<b>GX</b>	No es posible evaluar el grado histopatológico
<b>G1</b>	Grado 1
<b>G2</b>	Grado 2
<b>G3</b>	Grado 3

---

### Estadio anatómico/grupos

<b>Estadio IA</b>	T1a	N0	M0	G1,GX
	T1b	N0	M0	G1,GX
<b>Estadio IB</b>	T2a	N0	M0	G1,GX
	T2b	N0	M0	G1,GX
<b>Estadio IIA</b>	T1a	N0	M0	G2,G3
	T1b	N0	M0	G2,G3
<b>Estadio IIB</b>	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
<b>Estadio III</b>	T2a,T2b	N0	M0	G3
	Cualquier T	N1	M0	G3
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G

**Nota:** cTNM es la clasificación clínica; pTNM es la clasificación patológica. La distinción entre tumor superficial y profundo corresponde a si la lesión penetra o no la fascia superficial.

### 3.9 Tratamiento

- *Tratamiento quirúrgico*

La intervención más importante en los sarcomas localizados es la cirugía, la cual debe intentar reseca la totalidad de la lesión sin hacer cortes a través del tumor ni dejar residuos, so pena de empeorar la posibilidad de recaída local (25). Idealmente se recomienda buscar márgenes de resección de por lo menos 1 cm, pero esto no es posible siempre (26). Mínimo debe haber 1 o 2 milímetros y en estos casos siempre se recomienda la adyuvancia con radioterapia. Los ganglios linfáticos casi nunca ameritan tratamiento, dado que menos del 5% de los sarcomas presentan compromiso nodal, salvo los angiosarcomas, sarcomas sinoviales, sarcomas epitelioides y los rhabdomyosarcomas que se caracterizan por una tasa más alta de metástasis ganglionares, entre el 11 y el 44% (27)

- *Radioterapia*

La radioterapia mejora el control local (85% a 90%) y disminuye las tasas de recurrencia en el sitio operatorio más no la supervivencia (28), particularmente cuando la positividad de bordes es microscópica, en un 20 a 30% (29). Es posible que los pacientes con sarcomas de extremidades, de bajo grado y superficiales (por encima de la fascia), en los cuales se logre resección completa, sin corte a través del tumor y con bordes adecuados de más de 1 cm no obtengan un beneficio del uso de radioterapia complementaria.

- *Quimioterapia adyuvante*

Para mejorar las tasas de curación se han ensayado regímenes con base en doxorubicina, dacarbazina, e ifosfamida principalmente, con resultados diversos. Un meta análisis publicado en 1997 reunió los datos de 1.568 pacientes incluidos en estudios aleatorizados

que evaluaron diferentes regímenes basados en doxorubicina. Menos del 5% de los pacientes recibieron ifosfamida. Los pacientes sometidos a quimioterapia adyuvante tuvieron una mayor supervivencia libre de recurrencia (HR de 0.75; IC95% 0.64 – 0.87) y una tendencia hacia una mayor supervivencia global (HR para muerte de 0.89; IC95% 0.76-1.03); estos indicadores significaron una mejoría del 6 al 10% en la supervivencia libre de recurrencia a 10 años. Estudios posteriores con ifosfamida comprobaron que había una diferencia significativa en la incidencia acumulada de metástasis a distancia (45% en el grupo control vs. 28% en el grupo de la ifosfamida) así como en la supervivencia global a 4 años (69% vs. 50%); si bien esta diferencia desapareció luego en un seguimiento hecho a los 7 (30).

No todos los estudios sin embargo, muestran beneficio en el uso de quimioterapia adyuvante (31, 32) y es posible que si haya alguno, sea modesto; tal vez una mejoría que no supere el 5 a 10% de supervivencia absoluta a 10 años y reservada a los pacientes con sarcomas de alto grado, jóvenes, con buen estado funcional y sin comorbilidades importantes. Es posible que el beneficio sea mayor en los pacientes con los sarcomas más quimiosensibles como los liposarcomas mixoides o de célula redonda y los sarcomas sinoviales, y con regímenes que incluyan tanto doxorubicina como ifosfamida y mesna.

- *Quimioterapia neoadyuvante*

El uso de la quimioterapia neoadyuvante pretende entre otros, la reducción del tamaño tumoral, la simplificación del tratamiento quirúrgico y el tratamiento más temprano de las micrometástasis. Algunos estudios han sugerido cierto beneficio en la supervivencia global en sarcomas de extremidades mayores a 5 cm empleando esquemas con doxorubicina más

ifosfamida y mesna ( $p=0.02$ ), si bien el resultado parece jalonado por el mayor beneficio en los tumores de más de 10 cm (62% sin quimioterapia y 83% con el uso de quimioterapia neoadyuvante) (33). Otros estudios como el EORTC fase II no han podido demostrar ventaja (34).

- *Quimioterapia para enfermedad metastásica*

Los pacientes con enfermedad metastásica en general son incurables, el tratamiento puede mejorar la supervivencia y la calidad de vida. Los principales agentes y regímenes empleados son:

- a. Doxorubicina

La doxorubicina produce tasas de respuesta entre el 10 y el 25%. Las dosis varían entre 60 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup>, una vez cada 21 días. Los efectos adversos más frecuentes son mielosupresión, mucositis, alopecia y náuseas y vomito. La cardiotoxicidad es poco frecuente pero debe tenerse en cuenta como factor limitante de la dosis (35-38).

- b. Doxorubicina liposomal

Las tasas de respuesta similares a los de la doxorubicina convencional (36, 39). Sus dosis habituales son de 50 mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas. El perfil de toxicidad es menor en cuanto a la mielosupresión y a la vez tiene una menor incidencia de náuseas y vomito; sin embargo hay un aumento en los casos de síndrome de mano pie y pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad. Otra de las aplicaciones de la doxorubicina liposomal en los sarcomas es en el tratamiento de los angiosarcomas (40).

c. Epirubicina

Se ha utilizado en dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> los días 1 a 3, 150 mg/m<sup>2</sup> o 75mg/m<sup>2</sup> en el día 1, cada 3 semanas, con tasas de respuesta levemente inferiores (41) o bien comparables a las de doxorubicina y con tasas de supervivencias globales y tiempos promedio a la progresión similares (de 45 a 47 semanas y de 14 a 16 semanas respectivamente) (42).

d. Ifosfamida

La ifosfamida es un agente muy activo contra los sarcomas de tejidos blandos y ofrece tasas de respuesta comparables a las de doxorubicina (en promedio del 25%); puede usarse aún en pacientes que han fallado a la terapia con doxorubicina (43-45). Las dosis empleadas en los estudios son muy variables, las más frecuentes son de 9 a 11 gr/m<sup>2</sup> por ciclo (46) posiblemente con un umbral mínimo de eficacia estimado en unos 6 gr/m<sup>2</sup> por ciclo y su toxicidad incluye la mielosupresión, la encefalopatía y la cistitis hemorrágica, complicación que se previene con el uso concomitante de mesna.

e. Gemcitabina

El uso de gemcitabina ha demostrado una tasa de respuesta que varía entre el 5 y el 40% (47, 48) con dosis que también oscilan entre y 1000 a 1250 mg/m<sup>2</sup> días 1,8 y 15 de ciclos de 4 semanas, algunos administrados en infusiones de 10mg/min/m<sup>2</sup> de 100 minutos de duración por dosis(49). Su uso logra principalmente una estabilización de la enfermedad.

La gemcitabina también se ha usado como agente único en dosis de 900 a 1.200 mg/m<sup>2</sup> aplicada en los días 1 y 8 en ciclos de 21 días y estas dosis se han comparado con la terapia combinada de gemcitabina y docetaxel (gemcitabina 675 u 800 mg/m<sup>2</sup> más docetaxel 75 a

100mg/m<sup>2</sup>). Se han demostrado mayores tasas de respuesta (16% vs 8%) así como mejoría tanto en la supervivencia libre de enfermedad (6.2 meses vs. 3.0 meses) como en la supervivencia global (17.9 meses vs. 11.5 meses) con la terapia combinada, pero a expensas de una mayor toxicidad (50).

f. Dacarbazina

La dacarbazina se ha empleado bien como agente de combinación con doxorubicina e ifosfamida (51, 52) o bien como agente de segunda línea en tratamientos de rescate. Usualmente se administra en dosis divididas en 3 a 5 días, pero también puede emplearse en infusión de 1.2gr/m<sup>2</sup> en 20 minutos, combinada con premedicación antiemética adecuada (53).

g. Nuevos medicamentos diferentes de trabectedina

En los últimos años se han explorado nuevos medicamentos que parecen tener cierta eficacia en el tratamiento de los pacientes con sarcomas de tejidos blandos. Pazopanib, un inhibidor multi quinasa, demostró en el estudio PALETTE, ser eficaz y seguro en pacientes con diferentes tipos de sarcomas (leiomiosarcomas, fibrosarcomas, sarcomas sinoviales, tumor maligno de la vaina neural periférica y sarcomas vasculares) previamente tratados, logrando ventaja en la supervivencia libre de progresión (4.6 vs. 1.6 meses con el placebo), si bien no hubo diferencias en la supervivencia global (12.5 meses vs. 10.7 meses, HR 0.86, IC 95% 0.67 – 1.1) (54).

Sunitinib y sorafenib, ya fueron mencionados anteriormente pero debe incluirse bendamustine (agente alquilante bifuncional) que alcanzó respuestas parciales en el 3% y

enfermedad estable en 31% de los casos con dosis endovenosas de  $100 \text{ mg/m}^2$  en días 1 y 2 cada 28 días en un estudio fase II con pacientes con STB previamente tratados (55).

#### h. Trabectedina

La trabectedina es una tetrahydroisoquinolina, originalmente derivada del tunicado marino del Caribe *Ecteinascidia turbinata*, que hoy en día se sintetiza químicamente (56, 57). Se une al surco menor del DNA, alquilando a la guanina en la posición N2 y formando allí un complejo covalente, que provoca el plegamiento del DNA hacia el surco mayor. Este cambio ocasiona los mismos efectos que un entrecruzamiento intercatenario y produce el bloqueo de la replicación y la transcripción. Así mismo la trabectedina separa a los factores de transcripción de sus promotores (58) y de otro lado aunque de manera mucho menos importante, en dosis altas causa desorganización en el ensamblaje de los microtúbulos y daña la topoisomerasa I (59). La unión con el DNA bloquea la progresión en el ciclo celular, particularmente en la fase G2/M, mediante un proceso apoptótico independiente de p53 (60) y altera la función de la RNA polimerasa II (61). Adicionalmente, afecta las células del estroma, principalmente a monocitos y macrófagos, que en presencia de la trabectedina permiten la activación de la caspasa 8 dando inicio a la apoptosis.

Las primeras evidencias de la utilidad de trabectedina en sarcomas de tejidos blandos provienen de un estudio fase I realizado en el año 2000, en el cual 25 pacientes con sarcomas de tejidos blandos, 3 con osteosarcoma y 1 con sarcoma de Ewing fueron tratados con trabectedina en dosis de  $1.200 \text{ mcg/m}^2$  a  $1.800 \text{ mcg/m}^2$  en infusiones de 24 horas cada 3 a 4 semanas, obteniendo respuestas parciales en 2 pacientes con sarcomas de tejidos blandos y 2 con osteosarcoma (62). Posteriormente una serie de estudios fase II

confirmaron la actividad antitumoral del medicamento, con tasas de respuesta inicialmente bajas, de menos del 10% en pacientes previamente tratados (63-65) y de hasta 17% en pacientes sin terapia previa (66); sin embargo desde entonces llamó la atención que las tasas de supervivencia libre de progresión excedían el 20% a 6 meses, umbral que había sido definido por la *European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group* como significativo para reconocer al medicamento una actividad antitumoral clínicamente importante (67). Tiempo después, un estudio realizado en 270 pacientes con liposarcoma o leiomiomasarcoma irreseccable o metastásico comparando dos esquemas de administración del medicamento (136 tratados con infusión de 24 horas en el día 1, cada 3 semanas, vs. 134 tratados con dosis semanales de 0.58 mg/m<sup>2</sup> IV al día cada semana), confirmó que había una diferencia significativa en el tiempo a la progresión (3.7 meses vs. 2.3 meses; p=0.032) así como en la supervivencia libre de progresión (3.3 meses vs. 2.3 meses, HR 0.755; IC 95% 0.574 – 0.992, p=0.0418), que favorecía la infusión de 1 día cada 3 semanas (68). Aunque no hubo una diferencia en la supervivencia promedio (13.9 meses vs. 11.8 meses, HR 0.843; IC95% 0.653 – 1.090, p=0.19), la Agencia Europea de Medicinas (EMA, por sus siglas en inglés) aprobó el medicamento y dio respaldo a la dosificación en infusión para 24 horas cada 3 semanas como el estándar de uso del medicamento. Luego de esto, la trabectedina ha venido siendo empleada con resultados clínicamente significativos en pacientes con sarcomas de tejidos blandos, sobretodo en liposarcomas y leiomiomasarcomas (50, 69-74), tanto en primera y segunda línea como en pacientes con varios tratamientos previos (75), con poca toxicidad y buena tolerancia (76), con eficacia y seguridad comparables en pacientes tanto jóvenes como de edad avanzada (77) y también con utilidad en otros sarcomas como los leiomiomasarcomas uterinos (78-80), el adenocarcinoma uterino (81), el tumor desmoplásico de célula pequeña y redonda (82),

sarcoma alveolar y sarcoma de células claras (83). Finalmente, una de sus fortalezas sin duda, es su buen perfil de seguridad (siendo sus principales efectos adversos las náuseas, la fatiga, el vómito, la elevación de las transaminasas y la neutropenia reversible), que hace posible la administración del medicamento por tiempos prolongados (incluso hasta 59 ciclos) en pacientes que tengan beneficio con control de la enfermedad o con disminución del tamaño tumoral (84).

No se conoce la experiencia en nuestro país con el uso de este medicamento, de allí la importancia del presente estudio.

#### **4. Problema**

Los sarcomas de tejidos blandos son un tipo de tumor mesenquimal, que representa el 1% de los tumores de los adultos y que tiene una sensibilidad limitada a la quimioterapia, con respuestas parciales a antraciclina y a ifosfamida que oscilan entre el 20% y el 40% (37, 69). En los Estados Unidos, anualmente se presentan unos 12.020 casos, con 4.740 muertes por esta causa; en Colombia no se dispone de datos precisos al respecto para la población adulta.

En septiembre de 2007 la EMA aprobó el uso de trabectedina como medicamento de segunda línea para el tratamiento de pacientes con sarcomas avanzados refractarios a antraciclina (76). En Colombia, la aprobación para trabectedina para esta indicación fue expedida por el INVIMA en mayo de 2008. El empleo de trabectedina ha logrado tasas de beneficio clínico (respuesta completa o respuesta parcial o enfermedad estable) entre el 48% y el 60%. Si bien existen varias series publicadas en la literatura mundial (63, 64, 74) hasta la fecha no se ha reportado la experiencia en Colombia con esta terapia. El presente estudio pretende hacer una descripción clínica de los pacientes con sarcomas de tejidos blandos tratados con trabectedina en nuestra institución, mostrando su curso y evolución.

¿Cuáles han sido los efectos de la terapia con trabectedina, en términos de control de la enfermedad, aparición de eventos adversos y supervivencia libre de progresión, tiempo a la progresión y supervivencia global, en pacientes con sarcomas de tejidos blandos metastásicos que iniciaron tratamiento con este medicamento en el Instituto Nacional de Cancerología en el período comprendido entre junio 01 de 2008 y mayo 31 de 2014?

## 5. Justificación

Los sarcomas de tejidos blandos son un conjunto de enfermedades neoplásicas de estirpe mesenquimal que con frecuencia son diagnosticados en estados avanzados, y en los cuales la eficacia de la quimioterapia y de la radioterapia es limitada. Luego del diagnóstico del compromiso metastásico, la supervivencia promedio se sitúa entre los 8 a 12 meses, aún con las líneas de tratamiento más activas como doxorubicina y/o ifosfamida (2) . En la búsqueda de alternativas que amplíen el armamentario terapéutico se han explorado medicamentos novedosos, dentro de los cuales sobresale la trabectedina, un derivado del tunicado marino *Ecteinascidia turbinata* (4) que ha mostrado ser eficaz en el control de la enfermedad, logrando medianas de supervivencia entre los 8.4 y los 16.2 meses dependiendo del tipo de sarcoma (3), que se consideran de utilidad en el contexto de pacientes refractarios a tratamientos anteriores y más recientemente aún en pacientes de primera línea (90). La trabectedina puede administrarse en una dosis cada 21 días y se utiliza independientemente de la edad (82), pero requiere infusión a través de catéter central así como vigilancia hematológica y de la función hepática, toda vez que las tasas de neutropenia y trombocitopenia grado 3 o 4 oscilan entre el 30 % y el 60% y entre el 5% y 10 % (67, 68, 91), mientras que la elevación de transaminasas puede afectar a la cuarta parte de los pacientes (67). En el Instituto Nacional de Cancerología, este medicamento se viene empleando en pacientes con STB refractarios o con exposición previa a otros medicamentos pero no se ha hecho hasta el momento un análisis del comportamiento de este régimen de tratamiento. No hay tampoco publicaciones en el país que permitan dar una idea de la evolución de los sujetos con trabectedina ni se conoce la frecuencia de complicaciones de orden tóxica. Por esta razón nuestro grupo ha querido revisar la

experiencia local con el medicamento desde el inicio de su utilización en nuestros pacientes.

## 6. Objetivos

### 6.1 *Objetivo General:*

- Describir los efectos de la terapia con trabectedina, en términos de tasa de respuesta global, tipo de respuesta obtenida, porcentaje de pacientes con beneficio clínico, supervivencia libre de progresión y supervivencia global , tiempo a la progresión, y frecuencia y tipo de eventos adversos, en pacientes con sarcomas de tejidos blandos metastásicos que iniciaron el tratamiento con este medicamento en el Instituto Nacional de Cancerología en el período comprendido entre el 01 de junio de 2008 y el 31 de mayo de 2014.

### 6.2 *Objetivos Específicos*

- Describir las características demográficas, clínicas e histopatológicas de los pacientes con sarcomas de tejidos blandos que hayan iniciado su tratamiento con trabectedina en el INC entre el 01 de junio de 2008 y el 31 de mayo de 2014.
- Determinar las características del tratamiento con trabectedina de este grupo de pacientes en cuanto a dosis empleadas, número de ciclos suministrados y ajustes de dosis realizadas.
- Calcular el porcentaje de pacientes con supervivencia libre de progresión a 6 meses y el tiempo a la progresión.
- Determinar la mediana de supervivencia libre de progresión y global en los pacientes evaluados.
- Describir los efectos adversos presentados durante el tratamiento con trabectedina de acuerdo con el perfil de seguridad reportado para este medicamento.

## **7. Propósitos**

Se espera proporcionar información a otros profesionales clínicos oncólogos, sobre el uso de este medicamento para pacientes con sarcomas de tejidos blandos refractarios a otros tratamientos de quimioterapia, basada en datos recopilados, en un centro de referencia oncológico nacional. Además se desea aportar conocimiento para la formación de nuevos especialistas en el área de oncología clínica y otras áreas afines.

## 8. Aspectos metodológicos

- *Tipo de estudio:* Estudio observacional, retrospectivo, de tipo serie de casos.
- *Población de referencia y muestra:* Pacientes adultos con diagnóstico confirmado histopatológicamente de sarcoma de tejidos blandos metastásico que hayan recibido tratamiento con trabectedina en el Instituto Nacional de Cancerología.
- *Muestra:* Dado que en éste estudio fueron incluidos todos los sujetos adultos con diagnóstico confirmado de sarcoma de tejidos blandos metastásico que cumplieron los criterios de elegibilidad, valorados en el Instituto Nacional de Cancerología, durante el periodo descrito, la toma de muestra y muestreo no aplican.
  - *Criterios de inclusión:*
    1. Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años
    2. Pacientes con diagnóstico confirmado histopatológicamente de sarcoma de tejidos blandos
    3. Paciente con diagnóstico clínico, histopatológico o imagenológico de metástasis.
    4. Pacientes que hayan recibido al menos una dosis de trabectedina.
  - *Criterios de exclusión:*

Ausencia de información que permita establecer las características de suministro de la trabectedina, en cuanto a dosis, números de ciclos y ajustes de dosis.

- *Variables:*

Congruentes con el objetivo principal y objetivos secundarios, y teniendo en cuenta el marco referencial, en la tabla 2 se describen las variables a valorar.

**Tabla 2. Variables a estudio**

DEFINICION	OPERACIONALIZACION	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICION	CODIFICACIÓN
Formulario número	Número secuencial de la recolección de historias.	No aplica	No aplica	No aplica
Fecha de recolección	Fecha en la cual se diligencia el formulario de recolección.	No aplica	Intervalo	dd/mmm/aaaa
R.A.	Número del Registro de Admisión del INC. Es de 6 dígitos, en caso de ser menos, se antepone uno o dos "0" a la izquierda	No aplica	No aplica	No aplica
Fecha de nacimiento	Fecha de nacimiento del sujeto	No aplica	Intervalo	dd/mmm/aaaa
Fecha en el momento que inicia trabectedina	Fecha en que el paciente inicia su tratamiento con trabectedina (primer ciclo)	No aplica	Intervalo	dd/mmm/aaaa
<b>Características sociodemográficas</b>				
Edad	Es la diferencia entre la fecha que inicio la trabectedina y la fecha de nacimiento.	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos
Sexo	Sexo biológico del paciente	Cualitativa	Nominal	0. Femenino 1. Masculino
<b>Características clínicas generales</b>				
Fecha del diagnóstico	Fecha en la cual se realizó el diagnóstico histopatológico de la enfermedad en el INC o externo.	No aplica	Intervalo	dd/mmm/aaaa
Tiempo desde la aparición de la enfermedad	Diferencia entre la fecha de inicio del tratamiento con trabectedina y la fecha de diagnóstico de la enfermedad.	Cuantitativa	Discreto	Número de meses
Fecha del diagnóstico de la metástasis	Fecha en la cual se realizó el diagnóstico histopatológico o imagenológico de sarcoma metastásico.	No aplica	Intervalo	dd/mmm/aaaa
Tiempo desde la aparición de la enfermedad hasta la metástasis	Diferencia entre la fecha de diagnóstico de la metástasis y la fecha de diagnóstico de la enfermedad.	Cuantitativa discreto	Discreto	Número de meses

DEFINICION	OPERACIONALIZACION	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICION	CODIFICACIÓN
ECOG	ECOG al momento del inicio de la trabectedina	Cualitativa	Ordinal	0. 0 1. 1 2. 2 3. 3 4. 4
Tipo histológico del sarcoma	Tipo histológico del tumor de la biopsia (si no hubo cirugía) o del espécimen quirúrgico.	Cualitativa	Nominal	1. Liposarcomas 2. Leiomiomasarcoma 3. Sarcoma sinovial 4. Sarcoma uterino 5. Fibrosarcoma 6. Pleomórfico 7. Indiferenciado 8. Tumor maligno de la vaina periférica 9. Tumor desmoplásico de célula pequeña y redonda 10. Otros ¿Cuál?
Localización del sarcoma	Sitio del organismo donde se ubica el tumor primario	Cualitativa	Nominal	1. Miembro inferior 2. Miembro superior 3. Retro peritoneo 4. Útero 5. Tronco 6. Cabeza y cuello
Grado histológico	Grado de malignidad histopatológica del sarcoma según definido por patología.	Cualitativa	Ordinal	1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3
<b>Características clínicas: metástasis</b>				
Presencia de metástasis pulmonares	Presencia o no de metástasis pulmonares sugeridas por imágenes, confirmadas o no histopatológicamente, al inicio del tratamiento con trabectedina.	Cualitativa	Dicotómica	0. No 1. Sí
Presencia de metástasis hepáticas	Presencia o no de metástasis hepáticas sugeridas por imágenes, confirmadas o no histopatológicamente, al inicio del tratamiento con trabectedina.	Cualitativa	Dicotómica	0. No 1. Sí
Presencia de metástasis óseas	Presencia o no de metástasis óseas por imágenes confirmadas o no histopatológicamente, al inicio del tratamiento con trabectedina.	Cualitativa	Dicotómica	0. No 1. Sí
Presencia de metástasis a otras localizaciones.	Presencia o no de metástasis a sitios diferentes de pulmón, hígado o hueso, identificadas por imágenes, confirmadas o no histopatológicamente, al inicio del tratamiento con trabectedina.	Cualitativa	Dicotómica	0. No 1. Sí

DEFINICION	OPERACIONALIZACION	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICION	CODIFICACIÓN
Metástasis en otras localizaciones	Otras localizaciones de metástasis, al inicio del tratamiento con trabectedina.	Cualitativa	Nominal	1. Piel 2. Sistema nervioso 3. Renal 4. Otra ¿cuál?
Número de sitios con compromiso metastásico	Número de sitios del organismo que presentan metástasis (un órgano con dos o más metástasis solo cuenta una vez).	Cuantitativa	Discreta	Número de sitios
<b>Características clínicas: tratamientos previos</b>				
Tratamiento quirúrgico previo	Antecedente de tratamiento quirúrgico previo para enfermedad metastásica.	Cualitativa	Dicotómica	0. No 1. Sí
Tratamiento con adyuvancia previo	Antecedente de tratamiento de adyuvancia luego del tratamiento quirúrgico para enfermedad metastásica.	Cualitativa	Nominal	0. No 1. Sí 2. Sin información
Tipo de tratamiento con adyuvancia previo	Tipo de esquema de tratamiento recibido posterior al tratamiento quirúrgico para enfermedad metastásica. (múltiple selección)	Cualitativa	Nominal	1. Radioterapia 2. Doxorubicina 3. Dacarbacina 4. Ifosfamida 5. Gencitabina 6. Otro ¿Cuál? 7. Sin información
Tratamiento previo de primera línea para enfermedad metastásica	Antecedente de tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica. (múltiple selección)	Cualitativa	Nominal	1. Doxorubicina 2. Doxorubicina liposomal 3. Epirubicina 4. Ifosfamida 5. Gemcitabina 6. Docetaxel 7. Dacarbazina 8. Ciclofosfamida 9. Cisplatino 10. Topotecan 11. Pazopanib 12. Otro ¿Cuál?
Tratamiento previo de segunda línea para enfermedad metastásica	Antecedente de tratamiento de segunda línea para enfermedad metastásica. (múltiple selección)	Cualitativa	Nominal	1. Doxorubicina 2. Doxorubicina liposomal 3. Epirubicina 4. Ifosfamida 5. Gemcitabina 6. Docetaxel 7. Dacarbazina 8. Ciclofosfamida 9. Cisplatino 10. Topotecan 11. Pazopanib 12. No aplica 13. Otro ¿Cuál?

DEFINICION	OPERACIONALIZACION	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICION	CODIFICACIÓN
Tratamiento previo de tercera línea para enfermedad metastásica	Antecedente de tratamiento de tercera línea para enfermedad metastásica. (múltiple selección)	Cualitativa	Nominal	1. Doxorubicina 2. Doxorubicina liposomal 3. Epirubicina 4. Ifosfamida 5. Gemcitabina 6. Docetaxel 7. Dacarbazina 8. Ciclofosfamida 9. Cisplatino 10. Topotecan 11. Pazopanib 12. No aplica 13. Otro ¿Cuál?
Radioterapia previa	Antecedente de tratamiento de radioterapia para enfermedad metastásica.	Cualitativa	Dicotómica	0. No 1. Sí
<b>Tratamiento con trabectedina</b>				
Línea de tratamiento a la que corresponde la trabectedina	Línea de tratamiento de la enfermedad metastásica a la que corresponde la trabectedina	Cualitativa	Ordinal	0. Primera línea 1. Segunda línea 2. Tercera línea 3. Cuarta o más línea
Número de ciclos de trabectedina administrados	Número de ciclos de trabectedina aplicados al paciente	Cuantitativa	Discreta	Número de ciclos
Dosis de trabectedina administradas	Dosis de trabectedina en mg/m <sup>2</sup> administradas para ciclo de tratamiento. Se presentaran dosis por cada ciclo formulado	Cuantitativa	Continua	Dosis en mg/m <sup>2</sup>
Ajuste de dosis	Presencia o no de cambios en la dosis de trabectedina entre los ciclos en mg/m <sup>2</sup>	Cualitativa	Dicotómica	0. No 1. Sí
Motivo del cambio	Razón por el cual se decidió modificar la dosis de trabectedina entre los ciclos (selección múltiple)	Cualitativa	Nominal	1. Toxicidad hematológica 2. Toxicidad gastrointestinal 3. Toxicidad cardiovascular 4. Toxicidad hepática 5. Toxicidad por hipersensibilidad 6. Toxicidad renal 7. Toxicidad general 8. Toxicidad metabólica 9. Toxicidad hemorrágica 10. Toxicidad neurológica 11. Toxicidad musculo esquelética 12. Otra ¿cuál?
Fecha finalización del tratamiento de trabectedina	Fecha de administración del último ciclo de trabectedina	No aplica	Intervalo	dd/mm/aaaa
Dosis promedio de trabectedina	Promedio de las dosis de trabectedina administrada en mg/m <sup>2</sup> /ciclo (sumatoria)	Cuantitativa	Continua	Dosis promedio

DEFINICION	OPERACIONALIZACION	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICION	CODIFICACIÓN
administrada por ciclo (mg/m <sup>2</sup> )	De la dosis en mg/m <sup>2</sup> recibidas por ciclo / número de ciclos recibidos)			
Intensidad de dosis de trabectedina administrada (mg/m <sup>2</sup> )	Dosis promedio de trabectedina administrada por semana durante el tiempo de administración del medicamento (sumatoria de las dosis en mg/m <sup>2</sup> recibidas / número de semanas de tratamiento.	Cuantitativa	Continua	Intensidad de dosis
Porcentaje de intensidad de dosis	Es la razón entre la intensidad de dosis de trabectedina administrada (mg/m <sup>2</sup> / semana) y al dosis estándar (0.5mg/m <sup>2</sup> /semana)	Cuantitativa	Continua	Porcentaje
Periodicidad promedio de la administración de los ciclos de trabectedina	Promedio de los intervalos de tiempo entre las dosis de trabectedina recibidas (días desde la primera hasta la última dosis de trabectedina /número de administraciones)	Cuantitativa	Continua	Días por administraciones
Tratamiento finalizado	Finalización del tratamiento con trabectedina al finalizar el período de recolección de datos del estudio.	Cualitativa	Dicotómica	0. No 1. Si
Causa de finalización del tratamiento	Motivo por el cual se decidió suspender el tratamiento con trabectedina	Cualitativa	Nominal	1. Máxima respuesta alcanzada 2. Toxicidad limitante 3. Progresión de la enfermedad 4. Muerte 5. Otra ¿Cuál?
Respuesta alcanzada	Mejor respuesta alcanzada por el paciente en tratamiento con trabectedina evaluada imagenológicamente, en los exámenes disponibles.	Cualitativa	Nominal	1. Respuesta completa 2. Respuesta parcial 3. Enfermedad estable 4. Progresión de la enfermedad 5. Sin información
Proporción global de respuesta	Porcentaje de pacientes que obtienen una respuesta completa o parcial con la trabectedina sobre el total de pacientes tratados.	Cuantitativa	Continua	Porcentaje
Proporción de pacientes con beneficio clínico	Porcentaje de pacientes que obtienen respuesta complete, parcial o estabilidad de la enfermedad con la trabectedina sobre el total de pacientes tratados.	Cuantitativa	Continua	Porcentaje
<b>Progresión y estado vital del paciente</b>				
Progresión	Presencia de progresión de la enfermedad en el paciente tratado con trabectedina.	Cualitativa	Dicotómica	0. No 1. Si

DEFINICION	OPERACIONALIZACION	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICION	CODIFICACIÓN
Fecha de la progresión	Fecha en la cual se realizó la identificación clínica de la progresión de la enfermedad.	No aplica	Intervalo	dd/mmm/aaaa
Tiempo a la progresión	Diferencia entre el inicio de la terapia con trabectedina y la fecha de la identificación de la progresión de la enfermedad.	Cuantitativa	Continua	Número
Estado vital del paciente	Estado del paciente al final de la fecha del último seguimiento.	Cualitativa	Dicotómica	0. Vivo 1. Muerto
Fecha de muerte	Fecha en la cual se presentó la muerte del paciente.	No aplica	Intervalo	dd/mmm/aaaa
Fecha último seguimiento	Fecha en la cual se realizó la evaluación médica del paciente o se realizó llamada telefónica para constatar progresión o estado vital del paciente.	No aplica	Intervalo	dd/mmm/aaaa
<b>Eventos adversos</b>				
Eventos adversos	<p>Es cualquier evento desfavorable reconocido por sus médicos tratantes y consignado en la historia clínica de oncología, que haya ocurrido al paciente desde la fecha de inicio de la trabectedina hasta el último seguimiento o hasta la muerte. Se registraran tanto por paciente como por ciclo de quimioterapia. Los reportes de laboratorio registrados en la historia electrónica del Instituto, serán evaluados de acuerdo con los criterios del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (“Common Terminology Criteria for Adverse Events” (CTCAE) Versión 4.0 de Junio 14 de 2010).</p> <p><b>Anemia:</b> Hemoglobina menor a 10g/dL  <b>Neutropenia:</b> Conteo de neutrófilos menor a 1500 células por mm<sup>3</sup>.  <b>CPK:</b> Mayor de 2.5 veces el valor superior normal.  Creatinina: Mayor a 1.5 veces el valor superior normal.  <b>AST:</b> Mayor a 3 veces el</p>	Cuantitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Náusea</li> <li>2. Vómito</li> <li>3. Dolor abdominal</li> <li>4. Anorexia</li> <li>5. Constipación</li> <li>6. Diarrea</li> <li>7. Tos</li> <li>8. Disnea</li> <li>9. Fatiga</li> <li>10. Fiebre</li> <li>11. Dolor lumbar</li> <li>12. Cefalea</li> <li>13. Mareo</li> <li>14. Anemia</li> <li>15. Neutropenia</li> <li>16. Neutropenia febril</li> <li>17. Trombocitopenia</li> <li>18. Incremento de AST</li> <li>19. Incremento de ALT</li> <li>20. Incremento de las BD</li> <li>21. Incremento de la CPK</li> <li>22. Incremento de la Creatinina sérica</li> </ol>

valor superior normal.  
**ALT:** Mayor a 3 veces el  
valor superior normal.  
**Bilirrubina directa (BD):**  
Mayor a 1.5 veces el valor  
superior normal.

---

• *Técnica de recolección de la información*

La fuente de información para detectar los casos fueron los registros del servicio farmacéutico del Instituto Nacional de Cancerología, en donde se seleccionaron los pacientes que recibieron trabectedina en el periodo comprendido entre 01 de junio de 2008 y el 31 de mayo de 2014. A este grupo de pacientes se les aplicaron los criterios de elegibilidad. Quienes cumplieron los criterios fueron incluidos en el análisis.

Para conocer el estado vital o la progresión del paciente, se consultó en primera instancia la historia clínica. En aquellos casos en los cuales no se contó con dicha información, el grupo investigador se contactó telefónicamente con el sujeto o su familia para obtener la fecha en que el paciente murió o la fecha en que se realizó el diagnóstico clínico de la progresión de la enfermedad.

El anexo 1 contiene el instrumento usado en la recolección de la información, el cual consta de dos formatos: Formato 1: formulario de recolección de datos y formato 2: evaluación toxicidad por quimioterapia.

## **9. Materiales y Métodos**

Para la ejecución de éste trabajo de investigación se describe el siguiente proceso: Una vez detectados los casos de los registros del servicio farmacéutico del Instituto Nacional de Cancerología, y complementada la información requerida con la revisión de la historia clínica de los sujetos o por medio de contacto telefónico, se procedió a diligenciar por cada uno de los sujetos, un formato electrónico con las variables a estudio (formato de recolección de datos, Anexo 1). La información recolectada fue almacenada en una base de datos en el programa Microsoft Excel, de donde fue exportada al software STATA 11.0 licenciado para el Instituto Nacional de Cancerología con la cual se realizó el análisis estadístico.

## **10. Aspectos Estadísticos o Plan de Análisis**

Se analizó la base de datos, en la cual se incluyeron las variables descritas, evaluando un total de 16 sujetos; las variables fueron analizadas de forma descriptiva. Las variables categóricas nominales y ordinales se resumieron mediante distribuciones de frecuencias absolutas y relativas. Con respecto a las variables continuas se utilizó medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Se validó el supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilks de las variables cuantitativas.

La frecuencia de respuesta alcanzada fue categorizada por el tipo de sarcoma tratado. Fue evaluada la variable intensidad de dosis de trabectedina administrada por las categorías de mejor respuesta alcanzada: 1) respuesta global (que equivale a la combinación de respuesta completa y parcial), 2) enfermedad estable y 3) progresión.

Para calcular la función de supervivencia global se utilizó la prueba de Kaplan-Meier. El evento se definió como muerte, el tiempo 0 fue la fecha de inicio del tratamiento con trabectedina y la fecha al evento fue la fecha de defunción del paciente del paciente. Fueron censurados aquellos pacientes que no presentaron el evento con la última fecha de seguimiento en el Instituto Nacional de Cancerología o en la fecha en la cual se contactaron telefónicamente.

La supervivencia libre de progresión, tuvo en cuenta los siguientes supuestos: tiempo 0 definido como la fecha de inicio del tratamiento con trabectedina, el evento fue la documentación clínica de la progresión de la enfermedad, y la fecha al evento fue la fecha en la cual se realizó el diagnóstico clínico de la progresión. Fueron censurados aquellos pacientes que no presentaron el evento con la última fecha de seguimiento en el Instituto Nacional de Cancerología o en la fecha en la cual fueron contactados telefónicamente.

## **11. Aspectos Éticos**

Según el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este estudio está considerado como investigación sin riesgo, por tratarse de revisión de datos retrospectivos. De esta forma, todos los procedimientos de la investigación fueron efectuados por personas calificadas e idóneas desde el punto de vista clínico y metodológico, recayendo la responsabilidad del estudio en el investigador principal, quien cuenta con los recursos técnicos y científicos para hacerlo de forma competente.

Este proyecto de investigación fue presentado al Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología, se respetaron los principios para la investigación en humanos enunciados en la declaración de Helsinki, Informe de Belmont y legislación colombiana. Los resultados serán publicados en revistas de índole académica y científica, preservando la exactitud de los mismos y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes particulares.

No se plantean dilemas irresolubles de conflicto de intereses para los investigadores.

## 12. Cronograma

Se realizó un cronograma para la ejecución de toda la investigación. La Figura 1 detalla las actividades y tiempos establecidos.

**Figura 1. Cronograma de actividades**

Fase	Etapa	Actividades	Meses																			
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11									
Fase de Pre-estudio	Carga de actividades en el Sistema de Gestión de Proyectos SAP	Cargue de las actividades incluidas en el cronograma de actividades en el módulo PS, con sus respectivos responsables																				
	Capacitación del equipo de investigación	Capacitación del equipo de investigación en Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y Sistema de Monitoría																				
	Preparación del archivo del investigador	Organización del archivo del investigador																				
		Revisión y aprobación del archivo																				
	Gestión de datos	Elaboración de formatos para la recolección de datos																				
		Elaboración de Instructivos																				
		Prueba piloto y ajustes de la metodología o los instrumentos *																				
		Definición de bases de datos																				
		Certificación de la gestión de datos																				
	Organización del Sitio de investigación	Evaluación del sitio de investigación																				
Aprobación del sitio de investigación																						
Conducción del estudio	Asistencia a reuniones de monitoría																					
Fase de Ejecución	Emisión y firma de Acta de Inicio	Elaboración y firma de acta de inicio																				
	Recolección de información	Revisión de fuentes secundarias (historias clínicas, bases de datos, registros fílmicos, muestras de tejidos, registros imagenológicos u otras)																				
		Selección e inclusión de las unidades de análisis																				

Fase	Etapa	Actividades	Meses											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
		Recolección de los datos												
		Control de calidad de la información												
		Sistematización de la información												
	Procesamiento de los datos	Validación de la base de datos y control de calidad de la misma												
		Análisis estadístico de los datos y diagramación de las salidas del análisis (tablas, gráficos, esquemas, etc.)												
		Interpretación y análisis de los resultados												
	Conducción del estudio	Asistencia a reuniones de monitoría												
		Presentación de informes de avance al CEI												
	Fase de Cierre	Cierre Técnico-Científico	Elaboración de manuscritos científicos											
Sometimiento y <u>aprobación</u> de manuscritos científicos. <u>SUGERENCIA:</u> Considere no menos de 3 meses para esta actividad.														
Elaboración de Informe final técnico-científico y ético														
Sometimiento y <u>aprobación</u> del informe final (CEI). <u>SUGERENCIA:</u> Considere no menos de 1 mes para esta actividad.														
Presentación de ponencias en eventos científicos (cuando aplique) *														
Asistencia a reuniones de monitoría														
Cierre Administrativo		Disposición final de archivos												
		Disposición final base de datos												
		Disposición final de inventarios (cuando aplique) *												
<b>CIERRE DEFINITIVO</b>														

### 13. Presupuesto

Se realizó un presupuesto para la ejecución del proyecto de investigación, teniendo en cuenta aquellos conceptos aplicables: recurso humano, equipos de uso propio y gastos administrativos.

**Figura 2. Presupuesto de estudio de investigación**

CONCEPTOS PRESUPUESTALES	FUENTES DE FINANCIACIÓN												TOTAL	
	INVERSIÓN NACIÓN				FUNCIONAMIENTO				OTRA FUENTE *					
	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL		
Talento humano					\$ 15,087,600				\$ 15,087,600					\$ 15,087,600
Equipos de uso propio					\$ 1,600,000				\$ 1,600,000					\$ 1,600,000
Materiales y suministros					\$ -				\$ -					\$ -
Comunicaciones y transporte					\$ -				\$ -					\$ -
Impresos y publicaciones					\$ -				\$ -					\$ -
Gastos operacionales					\$ -				\$ -					\$ -
Arrendamiento de bienes muebles					\$ -				\$ -					\$ -
Gastos administrativos					\$ 2,002,512				\$ 2,002,512					\$ 2,002,512
<b>TOTAL</b>					\$ 18,690,112				\$ 18,690,112					\$ 18,690,112

## 14. Resultados

De acuerdo con los registros de farmacia del Instituto Nacional de Cancerología, 16 pacientes fueron tratados con trabectedina durante el período seleccionado (01 de junio de 2008 al 31 de mayo de 2014). Todos los pacientes presentaban sarcomas de tejidos blandos, de diferentes tipos histológicos y localizaciones, y todos cumplían con los criterios de elegibilidad del estudio. Las características de estos 16 pacientes pueden apreciarse en la tabla 3.

**Tabla 3. Características de los pacientes tratados con trabectedina.**

Características	N= 16
<b>Edad</b>	
Mediana	55.5 años
Rango intercuartílico	27-68 años
<b>Sexo, n (%)</b>	
Hombre	6 (37,5)
Mujer	10 (62,5)
<b>Localización del sarcoma, n (%)</b>	
Miembro inferior	6 (37,5)
Retroperitoneo	4 (25,0)
Útero	3 (18,8)
Miembro superior	1 (6,3)
Ovario	1 (6,3)
Abdomen (fuera del retroperitoneo)	1 (6,3)
<b>Tipo histológico, n (%)</b>	
Liposarcoma	5 (31,3)
Leiomioma extrauterino	5 (31,3)
Leiomioma uterino	3 (18,8)
Sarcoma sinovial	2 (12,5)
Sarcoma indiferenciado	1 (6,3)
<b>Grado tumoral, n (%)</b>	
Grado 1:	2 (12,5)
Grado 2:	1 (6,3)
Grado 3:	11 (68,8)
No especificado:	2 (12,5)
<b>Estadio tumoral al momento del diagnóstico, n (%)</b>	
<b>Sarcomas extrauterinos (n = 13)</b>	
II A	1 (7,7)
III	3 (23,1)

<b>IV</b>	7 (53,8)
<b>No especificado</b>	2 (15,4)
<b>Sarcomas uterinos (n=3)</b>	
<b>IB</b>	2 (66,7)
<b>IIIA</b>	1 (33,3)
<b>Extensión de la enfermedad al inicio de trabectedina, n (%)</b>	
<b>Enfermedad metastásica:</b>	13 (81,3)
<b>Localmente avanzado e inoperable:</b>	3 (18,8)
<b>Número de sitios de metástasis por paciente</b>	
<b>0 (localmente avanzado):</b>	3 (18,8)
<b>1</b>	8 (50,0)
<b>2</b>	4 (25,0)
<b>3</b>	1 (6,3)
<b>Localización de las metástasis, n (%)</b>	
<b>Pulmón:</b>	10 (62,50)
<b>Hígado:</b>	1 (6,3)
<b>Hueso:</b>	3 (18,8)
<b>Peritoneo:</b>	3 (18,8)
<b>Otros:</b>	2 (12,5)
<b>ECOG al inicio de la trabectedina, n (%)</b>	
<b>0:</b>	1 (6,3)
<b>1:</b>	10 (62,5)
<b>2:</b>	4 (25,0)
<b>3:</b>	1 (6,3)

La trabectedina fue prescrita como terapia de primera línea para tratamiento de enfermedad metastásica o localmente avanzada e inoperable en 7 de 16 pacientes, como segunda línea en 6 y como tercera en 3. Los casos en que fue utilizada como primera línea, fueron casi todos sujetos que habían recibido doxorubicina o doxorubicina + ifosfamida como terapia adyuvante (5/6 pacientes).

Los esquemas de quimioterapia usados previamente al tratamiento con trabectedina pueden apreciarse en la tabla 4.

**Tabla 4. Tratamiento previo recibido por los pacientes.**

<b>Características</b>	<b>n (%)</b>
<b>Tratamiento quirúrgico previo</b>	12 (75,0)
<b>Tratamiento adyuvante con radioterapia</b>	3 (18,8)
<b>Tratamiento adyuvante con quimioterapia</b>	7 (43,8)
<b>Esquema adyuvante</b>	
<b>Doxorubicina monoagente:</b>	1 (6,3)
<b>Doxorubicina + ifosfamida:</b>	6 (37,5)
<b>Quimioterapia previamente usada en enfermedad metastásica o localmente avanzada e inoperable</b>	
<b>Primera línea</b>	
<b>Docetaxel + gemcitabina:</b>	3 (18,8)
<b>Doxorubicina + ifosfamida:</b>	6 (37,5)
<b>Segunda línea</b>	
<b>Ifosfamida:</b>	2 (12,5)
<b>Ifosfamida + dactinomicina:</b>	1 (6,3)
<b>Líneas previas para enfermedad metastásica o inoperable</b>	
<b>Ninguna</b>	7 (43,8)
<b>1 línea</b>	6 (37,5)
<b>Dos líneas</b>	3 (18,8)
<b>Radioterapia para enfermedad metastásica</b>	4 (25,0)

La dosis de trabectedina prescrita inicialmente fue 1.5 mg/m<sup>2</sup> SC cada 21 días, en infusión de 24 horas. Las características de su uso en nuestros pacientes pueden observarse en la tabla 5:

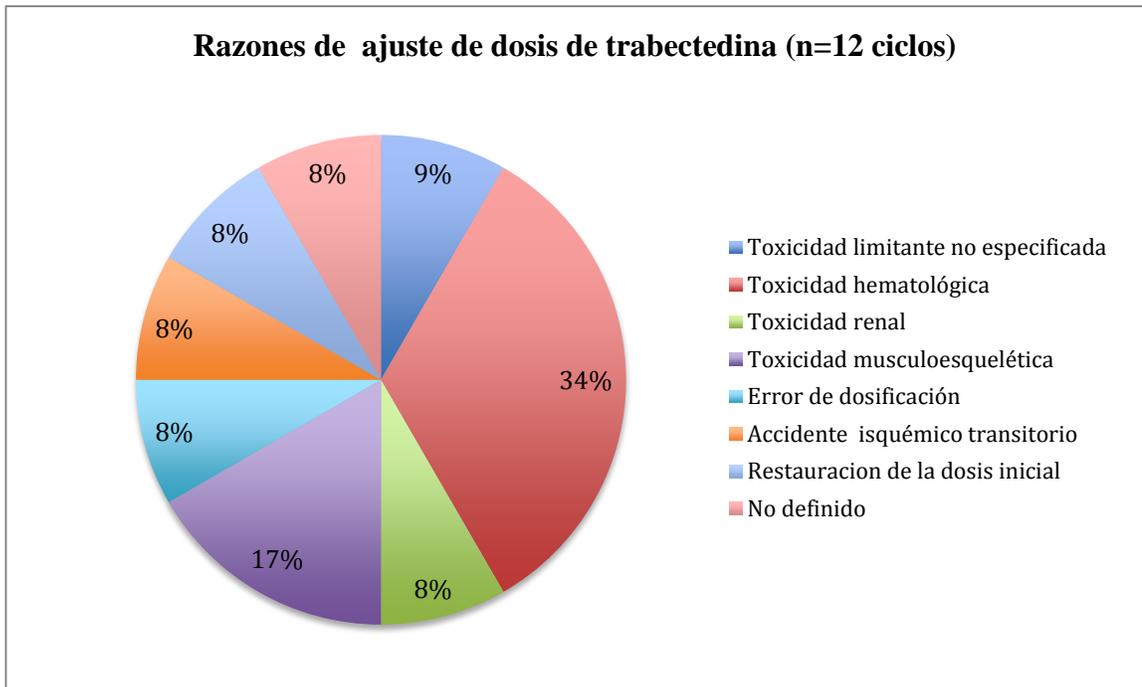
**Tabla 5. Características de la administración de trabectedina en los pacientes del estudio**

<b>Características</b>	<b>n (%)</b>
<b>Línea a la que correspondió la trabectedina</b>	
<b>Primera</b>	7 (43,8)
<b>Segunda</b>	6 (37,5)
<b>Tercera</b>	3 (18,8)

<b>Ciclos administrados</b>	
<b>Número total de ciclos en el grupo</b>	74
<b>Mediana por paciente (rango intercuartílico)</b>	5 (1,5 – 6)
<b>Dosis de trabectedina por ciclo (mg/m<sup>2</sup>)</b>	
<b>Media (DE):</b>	1,39 ± 0,16
<b>Periodicidad media de la administración (días/ciclo)</b>	36,9
<b>Intensidad de dosis en mg/m<sup>2</sup>/semana, n (IC 95%)</b>	0,26 (0,16 – 0,37)

Al evaluar la intensidad de dosis de trabectedina suministrada (0.26 mg/m<sup>2</sup> IC 95% 0,16 – 0,37), ésta alcanzó solo un 52% de la dosis ideal (0.5 mg/m<sup>2</sup>/semana). Durante la administración de la trabectedina se requirió hacer ajustes de dosis en 12 de los 74 ciclos suministrados (16%), siendo la toxicidad hematológica (4/12) y los síntomas músculo esqueléticos (2/12) inespecíficos los principales motivos de cambio. La figura 3 muestra la discriminación completa de las razones de modificación de dosis.

**Figura 3. Causas de ajuste en la dosis de trabectedina**



Los principales eventos adversos reportados por los pacientes y consignados por los médicos pueden apreciarse en la tabla 6.

**Tabla 6. Eventos adversos reportados por ciclo y por paciente (NCI versión 4.0)**

Evento adverso	Grado 1/2				Grado 3/4			
	Por ciclo (n=74)		Por paciente (n=16)		Por ciclo (n=74)		Por paciente (n=16)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Náusea	8	10,7	6	37,5	2	2,7	2	12,5
Vómito	3	4,0	3	18,8	3	4,0	3	18,8
Hiporexia	2	2,7	2	12,5	0	0,0	0	0,0
Dolor abdominal	0	0,0	0	0,0	1	1,3	1	6,3
Diarrea	2	2,7	2	12,5	0	0,0	0	0,0
Fiebre	1	1,3	1	6,3	0	0,0	0	0,0
Cefalea	3	4,0	1	6,3	0	0,0	0	0,0
Mialgias/artralgias	2	2,7	2	12,5	2	2,7	1	6,3
Astenia/adinamia	3	4,0	2	12,5	2	2,7	2	12,5
Anemia	0	0,0	0	0,0	2	2,7	1	6,3
Neutropenia	5	6,7	5	31,3	1	1,3	1	6,3
Neutropenia febril	NA	NA	NA	NA	1	1,3	1	6,3
Trombocitopenia	1	1,3	1	6,3	2	2,7	2	12,5
Infección urinaria	1	1,3	1	6,3	0	0,0	0	0,0
Infección de piel y tejidos blandos	0	0,0	0	0,0	1	1,3	1	6,3
Muerte	NA	NA	NA	NA	1	1,3	1	6,3

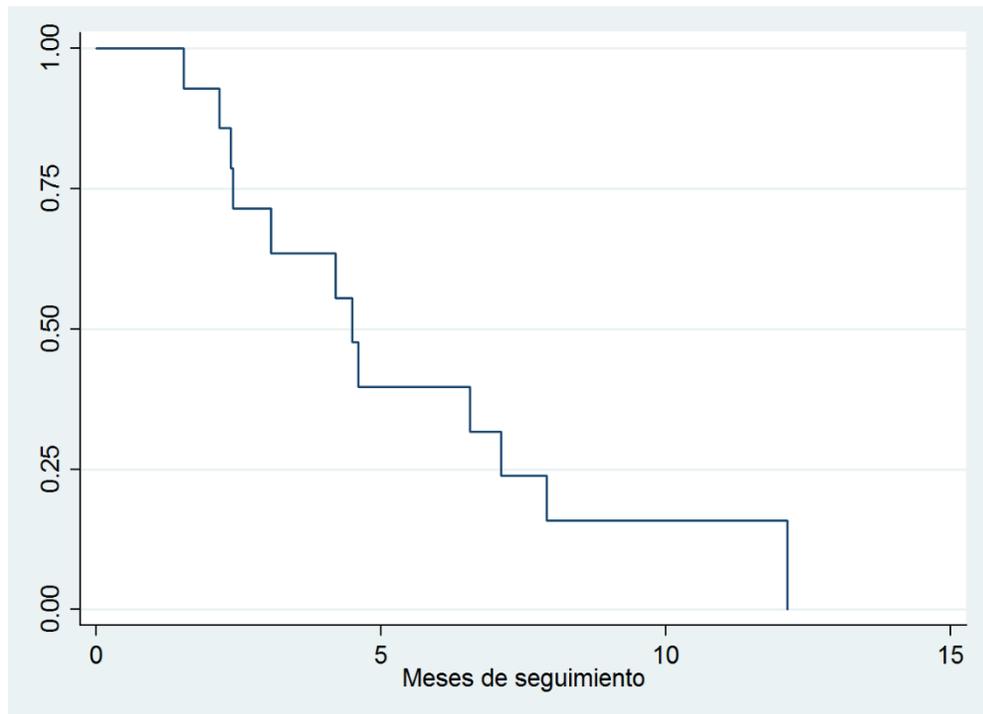
Las tasas de respuesta logradas con el tratamiento de trabectedina pueden observarse en la tabla 7.

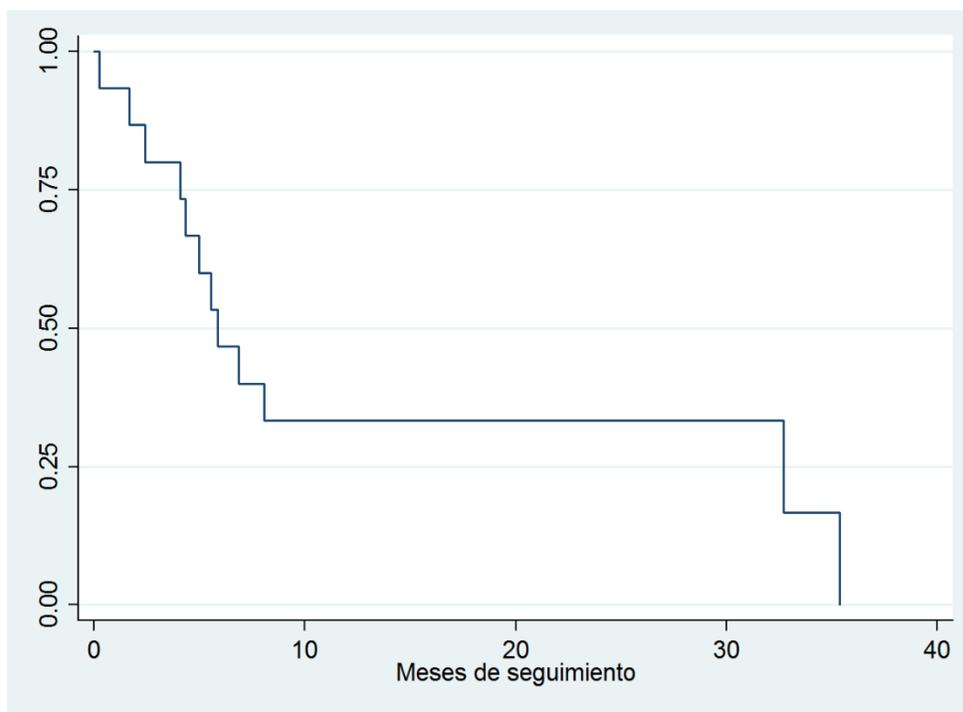
**Tabla 7. Mejor respuesta alcanzada con la trabectedina**

Tipo de respuesta	n	%
Enfermedad estable	4	25,0
Progresión de la enfermedad	9	56,3
Sin información	3	18,8
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100,0</b>

De acuerdo con la tabla, no pudo documentarse respuesta en ningún caso, pero hubo beneficio clínico (enfermedad estable) en 25%, según los exámenes disponibles durante el seguimiento. Los pacientes tratados tuvieron una mediana de supervivencia libre de progresión de 4,5 meses (IC 95% 2,4 a 7,1 meses), con 31% a 6 meses y 0% a 12 meses. La supervivencia global tuvo una mediana de 5,8 meses (IC 95% 2,4 a 32,7 meses) con 31% a 12 meses, 12,5 % a 24 meses y 0% a 36 meses. El comportamiento de estos dos indicadores puede observarse en las figuras 4 y 5 respectivamente.

**Figura 4. Supervivencia libre de progresión**



**Figura 5. Supervivencia global**

Al momento del estudio todos los pacientes que pudieron ser seguidos habían terminado su tratamiento con trabectedina. Las principales razones para la suspensión del medicamento se listan en la tabla 8.

**Tabla 8. Razones para la suspensión del tratamiento con trabectedina**

Razón	Número	%
Progresión de la enfermedad	12	75,0
Abandono del tratamiento	1	6,3
Deterioro de su ECOG	1	6,3
Cambio de IPS	1	6,3
Sin información	1	6,3
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100,0</b>

Cinco de los 16 pacientes recibieron una línea adicional de quimioterapia posterior a la falla con trabectedina. Para este propósito fueron empleados con igual frecuencia dacarbazina, gemcitabina más dacarbazina, gemcitabina más docetaxel, cisplatino más etopósido y doxorubicina más ifosfamida, cada uno en un paciente. De ellos, dos pacientes recibieron una línea más, que fue pazopanib en ambos y luego a la progresión, una tercera, con dosis metronómicas de ciclofosfamida o de ciclofosfamida más metotrexate.

A enero de 2015, 12 pacientes habían fallecido (75,0 %), 3 permanecían vivos (18,8 %) y había 1 pérdida de seguimiento (6,3%).

## 15. Discusión

El presente estudio describe la experiencia del servicio de Oncología Clínica del Instituto Nacional de Cancerología con el uso de trabectedina en el tratamiento de pacientes con STB en estadio metastásico o localmente avanzado inoperable entre el período de 01 de junio de 2008 y el 31 de mayo de 2014. Durante este tiempo, un total de 16 pacientes iniciaron un tratamiento con este medicamento, para el manejo de una gama variada de sarcomas que incluyó liposarcomas, leiomiomas (uterinos y extrauterinos), sarcomas sinoviales y sarcoma sinovial indiferenciado.

En su mayoría esta terapia fue empleada en pacientes con exposición previa a antraciclinas (doxorubicina o doxorubicina + ifosfamida), bien durante la adyuvancia o bien como tratamiento previo de enfermedad metastásica o localmente avanzada e inoperable. Este orden de uso de los medicamentos es convencional y respeta la eficacia reconocida de la doxorubicina en el manejo de los STB (2). La trabectedina fue administrada, en infusión de 24 horas, como es la recomendación actual, de acuerdo con Demetri y colaboradores, quienes demostraron que esta forma de administración es superior a los esquemas de 3 horas (73).

El tratamiento fue bien tolerado por la mayoría de sujetos. La mediana de ciclos administrados fue de 5 (rango intercuartílico de 1.5 a 6); sin embargo 3 pacientes recibieron 8 ciclos o más, siendo el máximo de 12. Seis de los 16 pacientes estudiados requirieron un ajuste de la dosificación y estos ajustes sucedieron en 12 ocasiones siendo la principal razón la toxicidad hematológica (4/12 ajustes) y la músculo esquelética (2/12 ajustes). La neutropenia grado 3 o 4 sin presencia de fiebre afectó solamente a 1 de los pacientes,

mientras que hubo neutropenia febril en otro sujeto más. La trombocitopenia grado 3 o 4 se presentó en 2 de los 16 pacientes. Estas cifras pueden ser inferiores a las reportadas por otros autores (67, 68, 91), aunque debe tenerse en cuenta que por el diseño retrospectivo de nuestro estudio, es posible que su verdadera incidencia esté siendo subvalorada. Como atenuante, sin embargo, por protocolo del servicio siempre antes de cada aplicación de quimioterapia, se realizaron cuadros hemáticos y química sanguínea y no hubo evidencia en ellos, de un compromiso hematológico diferente al mencionado. En cuanto a la hepatotoxicidad, no se identificaron elevaciones de las transaminasas a más del doble de su valor normal. Uno de los pacientes tratados con trabectedina falleció 1 semana después de la aplicación del medicamento; desafortunadamente el evento final no fue atendido en la institución y no fue posible obtener información que permitiera proponer una hipótesis sobre la causa del fallecimiento. Se desconoce si la muerte estuvo o no relacionada con la administración del medicamento o si obedeció a la enfermedad de base o a una causa diferente. Algunos estudios han reportado fallecimientos asociados al uso de trabectedina como el de Youvine y colaboradores (2 pacientes de 54 que desarrollaron falla renal aguda) (68), o el de Demetri y colaboradores (3.1% en el esquema de 1.5 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días y 2.3% en el de dosis semanales de 3 horas) (73), sin embargo esos son hechos infrecuentes en la literatura y su incidencia se considera similar a lo que sucede con otros regímenes (92, 93).

En nuestro estudio no pudo determinarse ningún caso de respuesta parcial (y menos por supuesto de respuesta completa). La mejor respuesta obtenida fue enfermedad estable en 4 pacientes (25,0%). En general, las tasas de respuesta informadas con trabectedina (respuestas parciales) suelen ser bajas, entre un 4% y un 8% (68-70,77,89), siendo más

característico el control de la enfermedad (enfermedad estable). En cuanto a la supervivencia libre de progresión (SLP), en nuestro estudio la mediana fue de 4,5 meses (IC 95% 2,4 a 7,1 meses), con un valor a 6 meses de 31%. Esta cifra puede ser superior a lo informado por otros autores, como Yovine y colaboradores (SLP de 1.9 meses en un estudio de 54 pacientes con sarcomas de tejidos blandos refractarios a otros medicamentos) (68) o Blay y colaboradores (SLP de 3.6 meses en un estudio multicéntrico de 181 pacientes con un promedio de 3 ciclos por paciente y una tasa de respuesta parcial de 10%) (78); muy similar a la informada por Le Cesne y colaboradores (4,1 meses en un estudio retrospectivo en 81 pacientes con STB asociados a traslocaciones) (89) pero inferior a la reportada por Grosso y colaboradores (SLP de 14,0 meses con IC 95% 13,1 – 21,0 meses) en un estudio en el cual debe hacerse la salvedad de que los pacientes incluidos eran exclusivamente sujetos con liposarcoma mixoide, una variedad histopatológica que clásicamente se caracteriza por respuesta considerablemente superior a la trabectedina (94)

La mediana de supervivencia global (SG) en nuestro estudio fue de 5,8 meses (IC 95% 2,4 a 32,7 meses) con 40% a 6 meses y 31% a 12 meses. El valor de estos indicadores sí parece inferior al de varios estudios de la literatura como por ejemplo el de Fayette y colaboradores (mediana de supervivencia global de 8.9 meses) (75), García Carbonero y colaboradores (mediana de 12,1 meses) (70), Demetri y colaboradores (mediana de 13.9 meses) (73) o Blay y colaboradores (mediana de 16.1 meses) (78), por citar solo algunos.

Una explicación para esta aparente discordancia entre el comportamiento de la SLP y la SG posiblemente radique en que dado que se trata de un estudio retrospectivo, no hubo una periodicidad definida de antemano para realizar los estudios de progresión, por lo cual podría sobrevalorarse la supervivencia libre de progresión, en tanto que, al ser la

supervivencia global un desenlace más duro, puede estar reflejando de mejor manera la real eficacia de la intervención en nuestros pacientes.

Un factor que puede estar influyendo en dicha eficacia es la intensidad de dosis de trabectedina suministrada en nuestro estudio, que de acuerdo con el método de Hryniuk y Goodyear (95), fue calculada en tan solo  $0.26 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$  (IC95% 0,16 – 0,37), lo cual corresponde apenas a un 52% de la dosis ideal de  $0.5 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$ . Este valor es muy inferior al de otros estudios como el de Le Cesne y colaboradores (88), o el de Demetri y colaboradores (73), ambos con  $0.4 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$ . Esta subdosificación de los pacientes puede haber comprometido la supervivencia global observada. Debido al diseño retrospectivo, no fue posible obtener información concerniente a la causas de la baja intensidad de dosis, pero de acuerdo con los datos analizados, parece haber influido mucho más la periodicidad de administración que fue de 36,8 días, (1.75 veces más el intervalo de tiempo ideal), que la cantidad promedio administrada por ciclo, cuyo promedio fue de  $1.39 \pm 0,16 \text{ mg/m}^2$  (0.92 veces la dosis ideal). Las causas del intervalo prolongado entre dosis no fueron evaluadas, pero es posible que estén relacionadas con circunstancias administrativas del sistema de atención en salud que afectan a nuestros pacientes (96-98).

Por último, cabe resaltar que en la mayoría de los pacientes estudiados (11/16, 68,8%), la trabectedina fue la última terapia recibida para el tratamiento de su enfermedad neoplásica; de allí la importancia de poder realizar cumplidamente su administración y obtener así la mayor respuesta y la más duradera que sea posible.

Como se mencionó, debemos reconocer varias limitaciones en nuestro estudio. En primer lugar se trata de un estudio retrospectivo, por lo cual se parte de información que no fue recolectada de forma sistemática ni preestablecida de antemano una recolección estructurada y sistemática de la información. Esto puede ocasionar subvaloración de la incidencia real de los eventos adversos tanto clínicos y en menor medida en los paraclínicos, a la vez que limita la evaluación de la eficacia de la intervención en tanto que la solicitud de imágenes de control fue efectuada por los médicos tratantes de los pacientes de acuerdo con su juicio clínico. Por otro lado, la casuística es pequeña si se la compara con otros estudios (78, 80, 88) , lo cual limita la precisión de los estimativos que se hicieron tanto del efecto de la trabectedina en el control tumoral como en su seguridad; sin embargo debe tenerse en cuenta la baja incidencia de los STB y el hecho de que representen un porcentaje tan bajo de las causas de cáncer en la población.

Por último, durante el estudio tuvimos 4 pacientes en los que hubo pérdida del seguimiento, razón por la cual al censurar su supervivencia global, esto dio origen a un intervalo de confianza de la mediana muy amplio, si bien esta medida se afecta menos que el promedio frente a valores extremos.

Sin embargo, aún a pesar de las limitaciones señaladas consideramos que la información disponible sugiere que la trabectedina es una alternativa útil en el tratamiento de nuestros pacientes con STB refractarios o con exposición previa a otras líneas de terapia; que puede administrarse con confianza y seguridad, y que es muy importante identificar las barreras y situaciones que dificultan el cumplimiento de los ciclos de tratamiento conforme se prescriben médicamente, pues esto probablemente tenga repercusiones en la supervivencia global de nuestros pacientes.

## 16. Conclusiones

De acuerdo con los datos presentados, pueden plantearse las siguientes conclusiones:

1. Existe una cierta experiencia con el uso de trabectedina en el Instituto Nacional de Cancerología en el tratamiento de diferentes tipos de STB, incluyendo liposarcomas leiomiomas intra y extra uterinos, sarcomas sinoviales y sarcoma indiferenciado.
2. La trabectedina es un medicamento que puede ser administrado con relativa seguridad, que tiene una frecuencia de eventos adversos razonable, y cuya dosis puede ajustarse a la tolerabilidad y evolución del paciente.
3. La trabectedina, si bien tiene una tasa de respuesta baja, permite lograr un control de la enfermedad que asegura varios meses de supervivencia libre de progresión, a la vez que brinda un tiempo de supervivencia global clínicamente significativo.
4. En nuestros pacientes, la supervivencia global alcanzada tras el uso de trabectedina puede estar siendo afectada por la baja intensidad de dosis, la cual a su vez parece depender más de la frecuencia de administración que de las dosis brindadas en cada aplicación del medicamento.
5. En un número importante de los casos analizados, la trabectedina fue el último medicamento que los pacientes recibieron para el tratamiento de su enfermedad neoplásica, por lo cual una correcta administración, con la periodicidad necesaria y en la intensidad de dosis adecuada, parece un elemento fundamental, en aras de conseguir el mayor beneficio de la intervención en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

6. Se necesitan estudios prospectivos adicionales, con un mayor número de pacientes y posiblemente multicéntricos, para obtener una mayor información y más precisa, sobre la eficacia y la seguridad de la trabectedina en los pacientes con STB atendidos en nuestro medio.

7. Es necesario diseñar estrategias al interior de nuestro servicio que permitan mejorar la intensidad de dosis suministrada a los pacientes en tratamiento de quimioterapia, teniendo en cuenta que en muchos estudios ese es un factor tanto pronóstico como predictor.

### Referencias bibliográficas

- 1 Lauer S, Gardner JM. Soft tissue sarcomas--new approaches to diagnosis and classification. *Curr Probl Cancer*. 2013;37(2):45-61.
- 2 Riedel RF. Systemic therapy for advanced soft tissue sarcomas: highlighting novel therapies and treatment approaches. *Cancer*. 2012;118(6):1474-85.
- 3 Petek BJ, Loggers ET, Pollack SM, Jones RL. Trabectedin in soft tissue sarcomas. *Mar Drugs*. 2015;13(2):974-83.
- 4 Brodowicz T. Trabectedin in soft tissue sarcomas. *Future Oncol*. 2014;10(8 Suppl):s1-5.
- 5 Gounaris I, Hatcher HM, Davidson D, Sherbourne K, Alam S, Zaki KA, et al. Trabectedin for advanced soft tissue sarcomas: a single institution experience. *Future Oncol*. 2014;10(11):1843-51.
- 6 Shiraev T, Pasricha SS, Choong P, Schlicht S, van Rijswijk CS, Dimmick S, et al. Retroperitoneal sarcomas: a review of disease spectrum, radiological features, characterisation and management. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2013;57(6):687-700.
- 7 Soosay GN, Parkinson MC, Paradinas J, Fisher C. Paratesticular sarcomas revisited: a review of cases in the British Testicular Tumour Panel and Registry. *Br J Urol*. 1996;77(1):143-6.
- 8 Yamaguchi S, Nagasawa H, Suzuki T, Fujii E, Iwaki H, Takagi M, et al. Sarcomas of the oral and maxillofacial region: a review of 32 cases in 25 years. *Clin Oral Investig*. 2004;8(2):52-5.

- 9 Atanasov DT, Indjov SI, Lalabonova HK, Neichev DS. Sarcomas of the mandible. Literature review and case reports. *Folia Med (Plovdiv)*. 2004;46(2):31-5.
- 10 Berkmen F, Celebioglu AS. Adult genitourinary sarcomas: a report of seventeen cases and review of the literature. *J Exp Clin Cancer Res*. 1997;16(1):45-8.
- 11 Cai C, Dehner LP, El-Mofty SK. In myofibroblastic sarcomas of the head and neck, mitotic activity and necrosis define grade: a case study and literature review. *Virchows Arch*. 2013;463(6):827-36.
- 12 Cockerill CC, Daram S, El-Naggar AK, Hanna EY, Weber RS, Kupferman ME. Primary sarcomas of the salivary glands: case series and literature review. *Head Neck*. 2013;35(11):1551-7.
- 13 Cox JE, Chiles C, Aquino SL, Savage P, Oaks T. Pulmonary artery sarcomas: a review of clinical and radiologic features. *J Comput Assist Tomogr*. 1997;21(5):750-5.
- 14 Cuadrado M, Garcia-Camarero T, Exposito V, Val-Bernal JF, Gomez-Roman JJ, Garijo MF. Cardiac intracavitary metastasis of a malignant solitary fibrous tumor: case report and review of the literature on sarcomas with left intracavitary extension. *Cardiovasc Pathol*. 2007;16(4):241-7.
- 15 Lawal AO, Kolude B, Adisa AO, Adeyemi BF. Oro-facial Sarcomas: A Review of 88 Cases in a Tertiary Institution in Nigeria. *West Afr J Med*. 2013;32(2):106-9.
- 16 Arora VC, Price AP, Fleming S, Sohn MJ, Magnan H, LaQuaglia MP, et al. Characteristic imaging features of desmoplastic small round cell tumour. *Pediatr Radiol*. 2013;43(1):93-102.
- 17 Wingren G, Fredrikson M, Brage HN, Nordenskjold B, Axelson O. Soft tissue sarcoma and occupational exposures. *Cancer*. 1990;66(4):806-11.

- 18 Lawrence W, Jr., Donegan WL, Natarajan N, Mettlin C, Beart R, Winchester D. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1987;205(4):349-59.
- 19 Levy A, Le Pechoux C, Terrier P, Bouaita R, Domont J, Mir O, et al. Epithelioid sarcoma: need for a multimodal approach to maximize the chances of curative conservative treatment. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(1):269-76.
- 20 Christie-Large M, James SL, Tiessen L, Davies AM, Grimer RJ. Imaging strategy for detecting lung metastases at presentation in patients with soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer*. 2008;44(13):1841-5.
- 21 Vezeridis MP, Moore R, Karakousis CP. Metastatic patterns in soft-tissue sarcomas. *Arch Surg*. 1983;118(8):915-8.
- 22 Potter DA, Glenn J, Kinsella T, Glatstein E, Lack EE, Restrepo C, et al. Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 1985;3(3):353-66.
- 23 Baratti D, Pennacchioli E, Casali PG, Bertulli R, Lozza L, Olmi P, et al. Epithelioid sarcoma: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3542-51.
- 24 Sakharpe A, Lahat G, Gulamhusein T, Liu P, Bolshakov S, Nguyen T, et al. Epithelioid sarcoma and unclassified sarcoma with epithelioid features: clinicopathological variables, molecular markers, and a new experimental model. *Oncologist*. 2011;16(4):512-22.
- 25 Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol*. 2003;21(14):2719-25.

- 26 Sinha S, Peach AH. Diagnosis and management of soft tissue sarcoma. *BMJ*. 2010;341:c7170.
- 27 Jaovisidha S, Suvikapakornkul Y, Woratanarat P, Subhadrabandhu T, Nartthanarung A, Siritwongpairat P. MR imaging of fat-containing tumours: the distinction between lipoma and liposarcoma. *Singapore Med J*. 2010;51(5):418-23.
- 28 Benz MR, Czernin J, Dry SM, Tap WD, Allen-Auerbach MS, Elashoff D, et al. Quantitative F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography accurately characterizes peripheral nerve sheath tumors as malignant or benign. *Cancer*. 2010;116(2):451-8.
- 29 Strauss DC, Qureshi YA, Hayes AJ, Thway K, Fisher C, Thomas JM. The role of core needle biopsy in the diagnosis of suspected soft tissue tumours. *J Surg Oncol*. 2010;102(5):523-9.
- 30 Tanabe KK, Pollock RE, Ellis LM, Murphy A, Sherman N, Romsdahl MM. Influence of surgical margins on outcome in patients with preoperatively irradiated extremity soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1994;73(6):1652-9.
- 31 Eilber FR, Eckardt J. Surgical management of soft tissue sarcomas. *Semin Oncol*. 1997;24(5):526-33.
- 32 Maduekwe UN, Hornicek FJ, Springfield DS, Raskin KA, Harmon DC, Choy E, et al. Role of sentinel lymph node biopsy in the staging of synovial, epithelioid, and clear cell sarcomas. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(5):1356-63.
- 33 Strander H, Turesson I, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. *Acta Oncol*. 2003;42(5-6):516-31.
- 34 Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the

- treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):197-203.
- 35 Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol.* 2001;19(5):1238-47.
- 36 Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):1045-54.
- 37 Brodowicz T, Schwameis E, Widder J, Amann G, Wiltschke C, Dominkus M, et al. Intensified Adjuvant IFADIC Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcoma: A Prospective Randomized Feasibility Trial. *Sarcoma.* 2000;4(4):151-60.
- 38 Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD, Mazumdar M, Riedel E, Brennan MF, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol.* 2004;15(11):1667-72.
- 39 Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, Bramwell VH, van Coevorden F, van Geel AN, et al. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer.* 2001;37(9):1096-103.
- 40 Borden EC, Amato DA, Rosenbaum C, Enterline HT, Shiraki MJ, Creech RH, et al. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 1987;5(6):840-50.
- 41 Judson I, Radford JA, Harris M, Blay JY, van Hoesel Q, le Cesne A, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX)

- versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2001;37(7):870-7.
- 42 Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, Verweij J, Steward W, Somers R, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 1995;13(7):1537-45.
- 43 Bramwell VH, Anderson D, Charette ML. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(3):CD003293.
- 44 Skubitz KM. Phase II trial of pegylated-liposomal doxorubicin (Doxil) in sarcoma. *Cancer Invest*. 2003;21(2):167-76.
- 45 Skubitz KM, Haddad PA. Paclitaxel and pegylated-liposomal doxorubicin are both active in angiosarcoma. *Cancer*. 2005;104(2):361-6.
- 46 Mouridsen HT, Bastholt L, Somers R, Santoro A, Bramwell V, Mulder JH, et al. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1987;23(10):1477-83.
- 47 Nielsen OS, Dombernowsky P, Mouridsen H, Crowther D, Verweij J, Buesa J, et al. High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Br J Cancer*. 1998;78(12):1634-9.

- 48 Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopolous N, Plager C, Burgess MA, Hays C, et al. High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies--dose-response and schedule dependence. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2378-84.
- 49 Bramwell VH, Mouridsen HT, Santoro A, Blackledge G, Somers R, Verweij J, et al. Cyclophosphamide versus ifosfamide: a randomized phase II trial in adult soft-tissue sarcomas. The European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC], Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1993;31 Suppl 2:S180-4.
- 50 Lorigan P, Verweij J, Papai Z, Rodenhuis S, Le Cesne A, Leahy MG, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3144-50.
- 51 Jain A, Sajeevan KV, Babu KG, Lakshmaiah KC. Chemotherapy in adult soft tissue sarcoma. *Indian J Cancer.* 2009;46(4):274-87.
- 52 Merimsky O, Meller I, Flusser G, Kollender Y, Issakov J, Weil-Ben-Arush M, et al. Gemcitabine in soft tissue or bone sarcoma resistant to standard chemotherapy: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000;45(2):177-81.
- 53 Patel SR, Gandhi V, Jenkins J, Papadopolous N, Burgess MA, Plager C, et al. Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation. *J Clin Oncol.* 2001;19(15):3483-9.

- 54 Ferraresi V, Ciccarese M, Cercato MC, Nuzzo C, Zeuli M, Di Filippo F, et al. Gemcitabine at fixed dose-rate in patients with advanced soft-tissue sarcomas: a mono-institutional phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;63(1):149-55.
- 55 Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebat DA, Okuno SH, Samuels B, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2755-63.
- 56 Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Rivkin SE, Weiss GR, Elias A, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol*. 1993;11(7):1276-85.
- 57 Elias A, Ryan L, Sulkes A, Collins J, Aisner J, Antman KH. Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1989;7(9):1208-16.
- 58 Movva S, Verschraegen C. Systemic management strategies for metastatic soft tissue sarcoma. *Drugs*. 2011;71(16):2115-29.
- 59 van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379(9829):1879-86.
- 60 Hartmann JT, Mayer F, Schleicher J, Horger M, Huober J, Meisinger I, et al. Bendamustine hydrochloride in patients with refractory soft tissue sarcoma: a

- noncomparative multicenter phase 2 study of the German sarcoma group (AIO-001). *Cancer*. 2007;110(4):861-6.
- 61 Cuevas C, Francesch A. Development of Yondelis (trabectedin, ET-743). A semisynthetic process solves the supply problem. *Nat Prod Rep*. 2009;26(3):322-37.
- 62 Carter NJ, Keam SJ. Trabectedin: a review of its use in soft tissue sarcoma and ovarian cancer. *Drugs*. 2010;70(3):355-76.
- 63 Galmarini CM, D'Incalci M, Allavena P. Trabectedin and plitidepsin: drugs from the sea that strike the tumor microenvironment. *Mar Drugs*. 2014;12(2):719-33.
- 64 Garcia-Rocha M, Garcia-Gravalos MD, Avila J. Characterisation of antimetabolic products from marine organisms that disorganise the microtubule network: ecteinascidin 743, isohomohalichondrin-B and LL-15. *Br J Cancer*. 1996;73(8):875-83.
- 65 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;37(1):97-105.
- 66 Feuerhahn S, Giraudon C, Martinez-Diez M, Bueren-Calabuig JA, Galmarini CM, Gago F, et al. XPF-dependent DNA breaks and RNA polymerase II arrest induced by antitumor DNA interstrand crosslinking-mimetic alkaloids. *Chem Biol*. 2011;18(8):988-99.
- 67 Delaloge S, Yovine A, Taamma A, Riofrio M, Brain E, Raymond E, et al. Ecteinascidin-743: a marine-derived compound in advanced, pretreated sarcoma patients--preliminary evidence of activity. *J Clin Oncol*. 2001;19(5):1248-55.

- 68 Yovine A, Riofrio M, Blay JY, Brain E, Alexandre J, Kahatt C, et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):890-9.
- 69 Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(3):576-84.
- 70 Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, Seiden MV, Harmon D, Ryan DP, et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(8):1480-90.
- 71 Garcia-Carbonero R, Supko JG, Maki RG, Manola J, Ryan DP, Harmon D, et al. Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naïve patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase II and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5484-92.
- 72 Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, Nielsen OS. Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *Eur J Cancer.* 2002;38(4):543-9.
- 73 Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, Blay JY, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4188-96.

- 74 Grosso F, Sanfilippo R, Viridis E, Piovesan C, Collini P, Dileo P, et al. Trabectedin in myxoid liposarcomas (MLS): a long-term analysis of a single-institution series. *Ann Oncol.* 2009;20(8):1439-44.
- 75 Fayette J, Boyle H, Chabaud S, Favier B, Engel C, Cassier P, et al. Efficacy of trabectedin for advanced sarcomas in clinical trials versus compassionate use programs: analysis of 92 patients treated in a single institution. *Anticancer Drugs.* 2010;21(1):113-9.
- 76 Schmitt T, Keller E, Dietrich S, Wuchter P, Ho AD, Egerer G. Trabectedin for metastatic soft tissue sarcoma: a retrospective single center analysis. *Mar Drugs.* 2010;8(10):2647-58.
- 77 Samuels BL, Chawla S, Patel S, von Mehren M, Hamm J, Kaiser PE, et al. Clinical outcomes and safety with trabectedin therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: results of a worldwide expanded access program study. *Ann Oncol.* 2013;24(6):1703-9.
- 78 Blay JY, Italiano A, Ray-Coquard I, Le Cesne A, Duffaud F, Rios M, et al. Long-term outcome and effect of maintenance therapy in patients with advanced sarcoma treated with trabectedin: an analysis of 181 patients of the French ATU compassionate use program. *BMC Cancer.* 2013;13:64.
- 79 Gounaris I, Hatcher HM, Davidson D, Sherbourne K, Alam S, Zaki KA, et al. Trabectedin for advanced soft tissue sarcomas: a single institution experience. *Future Oncol.* 2014.
- 80 Ploner F, Lamm W, Schur S, Eisterer W, Kuhr T, Lindorfer A, et al. The Austrian experience with trabectedin in non-selected patients with metastatic soft tissue sarcoma (STS). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139(8):1337-42.

- 81 Martin-Liberal J, Judson I. Safety evaluation of trabectedin in treatment of soft-tissue sarcomas. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(6):905-11.
- 82 Cesne AL, Judson I, Maki R, Grosso F, Schuetze S, Mehren MV, et al. Trabectedin is a feasible treatment for soft tissue sarcoma patients regardless of patient age: a retrospective pooled analysis of five phase II trials. *Br J Cancer.* 2013;109(7):1717-24.
- 83 Tewari D, Saffari B, Cowan C, Wallick AC, Koontz MZ, Monk BJ. Activity of trabectedin (ET-743, Yondelis) in metastatic uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2006;102(3):421-4.
- 84 Ray-Coquard I. An increasing role for trabectedin in gynecological cancers: efficacy in uterine sarcomas. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21 Suppl 1:S3-5.
- 85 Gupta AA, Yao X, Verma S, Mackay H, Hopkins L. Chemotherapy (gemcitabine, docetaxel plus gemcitabine, doxorubicin, or trabectedin) in inoperable, locally advanced, recurrent, or metastatic uterine leiomyosarcoma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2013;20(5):e448-54.
- 86 Schroeder BA, Rodler ET, Loggers ET, Pollack SM, Jones RL. Clinical benefit of trabectedin in uterine adenosarcoma. *Med Oncol.* 2013;30(2):501.
- 87 Frezza AM, Whelan JS, Dileo P. Trabectedin for desmoplastic small round cell tumours: a possible treatment option? *Clin Sarcoma Res.* 2014;4:3.
- 88 Le Cesne A, Cresta S, Maki RG, Blay JY, Verweij J, Poveda A, et al. A retrospective analysis of antitumour activity with trabectedin in translocation-related sarcomas. *Eur J Cancer.* 2012;48(16):3036-44.

- 89 Le Cesne A, Yovine A, Blay JY, Delalogue S, Maki RG, Misset JL, et al. A retrospective pooled analysis of trabectedin safety in 1,132 patients with solid tumors treated in phase II clinical trials. *Invest New Drugs*. 2012;30(3):1193-202.
- 90 Blay JY, Leahy MG, Nguyen BB, Patel SR, Hohenberger P, Santoro A, et al. Randomised phase III trial of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in translocation-related sarcomas. *Eur J Cancer*. 2014;50(6):1137-47.
- 91 Taamma A, Misset JL, Riofrio M, Guzman C, Brain E, Lopez Lazaro L, et al. Phase I and pharmacokinetic study of ecteinascidin-743, a new marine compound, administered as a 24-hour continuous infusion in patients with solid tumors. *J Clin Oncol*. 2001;19(5):1256-65.
- 92 Verweij J, Lee SM, Ruka W, Buesa J, Coleman R, van Hoessel R, et al. Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicin in first- and second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcomas in adults: a study of the european organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group. *J Clin Oncol*. 2000;18(10):2081-6.
- 93 Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, Le Chevalier T, Brain E, Toussaint C, et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 1995;13(7):1600-8.
- 94 Grosso F, Jones RL, Demetri GD, Judson IR, Blay JY, Le Cesne A, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2007;8(7):595-602.
- 95 Hryniuk WM, Goodyear M. The calculation of received dose intensity. *J Clin Oncol*. 1990;8(12):1935-7.

- 96 Pineros M, Sanchez R, Perry F, Garcia OA, Ocampo R, Cendales R. [Delay for diagnosis and treatment of breast cancer in Bogota, Colombia]. *Salud Publica Mex.* 2011;53(6):478-85.
- 97 Bravo LE, Garcia LS, Collazos PA. Cancer survival in Cali, Colombia: A population-based study, 1995-2004. *Colomb Med.* 2014;45(3):110-6.
- 98 Garcia-Subirats I, Vargas I, Mogollon-Perez AS, De Paepe P, da Silva MR, Unger JP, et al. Barriers in access to healthcare in countries with different health systems. A cross-sectional study in municipalities of central Colombia and north-eastern Brazil. *Soc Sci Med.* 2014;106:204-13.