

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Metastatik Yumuşak Doku Sarkomlarında Trabectedin Kullanımının Retrospektif Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Burcu CANER<sup>1</sup>, Sibel OYUCU ORHAN<sup>2</sup>, Büşra ASAN<sup>3</sup>, Birol OCAK<sup>4</sup>,  
Ahmet Bilgehan ŞAHİN<sup>5</sup>, Adem DELİGÖNÜL<sup>1</sup>, Erdem ÇUBUKÇU<sup>1</sup>,  
Türkkan EVRENSEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Bursa Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Bursa.

<sup>3</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>4</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Bursa.

<sup>5</sup> Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Uşak.

### ÖZET

Çalışmada metastatik yumuşak doku sarkomu tanısıyla trabectedin tedavisi alan hastaların tedavi yanıtları, sağkalım sonuçları, ilaç yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Sarkom tanısıyla trabectedin tedavisi alan 16 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik özellikleri, tedavi süreleri, tedavi yanıtları, ilaç yan etkileri kaydedildi. 16 hastanın 9'u erkek (%56,2), 7'si kadındı (%43,7). Trabectedin için medyan progresyonsuz sağkalım (progression-free survival, PFS) 2,9 ay, genel sağkalım (overall survival, OS) 6,7 ay saptandı. Sağkalım üzerine etkili olan tek faktör trabectedin tedavi sırası olarak belirlendi. Trabectedini 2. ya da 3.sıra tedavi olarak alan hastalar daha iyi PFS süresine (medyan PFS 10,3 aya karşı 1,6 ay, %95 GA: 0-21.9, p= 0.003) ve OS süresine (medyan 26,7 ay'a karşı 5,7 ay, %95 GA: 16.9-36.5, p= 0.003) sahipti. Sarkom çalışmalarında objektif yanıt değerlendirme kriteri olarak kullanılan büyüme modülasyon indeksi (growth modulation index, GMI) değeri 1,33'ün üzerinde olan hastaların PFS ve OS süreleri istatistiksel anlamlı olarak daha iyiydi (medyan PFS 19,8 ay, p=0.002; medyan OS 26,7 ay, p=0.047). Tüm hastalarda yan etki gözlemlendi, grad 3/4 yan etkiler hematolojik yan etkiler %62,5 ve alanin aminotransferaz (ALT)/ aspartat aminotransferaz (AST) artışı %50 sıklıkta oldu. Çalışmada saptanan PFS, OS, yanıt oranları ve yan etkiler diğer çalışmalar ile benzer saptanmış, trabectedini 2.ve 3.sıra tedavi olarak alan hastaların ilaçtan daha fazla fayda gördüğü belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Metastatik sarkom. Trabectedin. Etkinlik. Gerçek yaşam verisi.

### Retrospective Evaluation of Trabectedin Use in Metastatic Soft Tissue Sarcomas: A Single-Center Experience

#### ABSTRACT

This study aimed to evaluate the treatment responses, survival results, and drug side effects of patients treated with trabectedin for metastatic soft tissue sarcoma. The files of 16 patients who received trabectedin treatment with the diagnosis of sarcoma were reviewed retrospectively. Demographic characteristics of the patients, duration of treatment, response to treatment, and drug side effects were recorded. Of 16 patients, 9 (56.2%) were male and 7 (43.7%) were female. Median progression-free survival (PFS) for trabectedin was 2.9 months, and overall survival (OS) was 6.7 months. The only factor effective on survival was determined as trabectedin treatment line. Patients receiving trabectedin as second or third-line therapy had better PFS time (median PFS 10.3 vs 1.6 months, 95% CI: 0-21.9, p= 0.003) and OS time (median 26.7 vs 5.7 months, 95% CI: 16.9-36.5, p= 0.003). Patients with a growth modulation index (GMI) value above 1.33, which is used as an objective response evaluation metric in sarcoma studies, had statistically significantly better PFS and OS times (median PFS 19.8 months, p=0.002; median OS 26.7 months, p=0.047). Any grade side effects were observed in all patients, grade 3/4 side effects were hematological side effects in 62.5% and alanine aminotransferase (ALT)/ aspartate aminotransferase (AST) increase in 50%. The PFS, OS, response rates and side effects detected in the study were found to be similar to other studies, and it was determined that the patients who received trabectedin as the second and third-line treatment benefited more from the drug.

**Key Words:** Metastatic sarcoma. Trabectedin. Efficacy. Real-world data.

**Geliş Tarihi:** 21.Şubat.2022

**Kabul Tarihi:** 29.Haziran.2022

Dr. Burcu CANER

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

Tel: (0224) 295 00 00

E-posta: burcucaner@uludag.edu.tr

**Yazarların ORCID Bilgileri:**

Burcu CANER: 0000-0003-1591-3323

Sibel OYUCU ORHAN: 0000-0002-9845-6289

Büşra ASAN: 0000-0001-8217-3471

Birol OCAK: 0000-0001-7537-1699

Ahmet Bilgehan ŞAHİN: 0000-0002-7846-0870

Adem DELİGÖNÜL: 0000-0002-3669-6391

Erdem ÇUBUKÇU: 0000-0002-0070-0889

Türkkan EVRENSEL: 0000-0002-9732-5340

Sarkomlar mezenkimal hücrelerden köken alan, birçok histolojik alt tipi içeren heterojen bir gruptur. Erişkin tümörlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur. Tedavi seçenekleri histolojik tip, evre, hastanın performans durumuna göre belirlenmekte; cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiyi içermektedir. Evre 4 sarkomların prognozu kötü olup, 1.sıra tedavi başlanmasından itibaren median sağkalım yaklaşık 1 yıl civarındadır. 1.sıra tedavi genellikle doksorubisinin tek ajan olarak ya da ifosfamid ile kombine kullanımındadır. Doksorubisin ifosfamid kombinasyonu ile yanıt oranı daha yüksek (%15-45) olmakla birlikte tam yanıt oranı %10'un altındadır ve yanıt süresi yaklaşık 8 ay civarındadır, kombinasyon tedavisinin sağkalım avantajı yoktur.<sup>1</sup>

Doksorubisin tedavisi ile progresyon sonrası ifosfamide, gemsitabin-taksan, dakarbazin, pazopanib, trabektedin, eribulin tedavi seçenekleri arasında yer alır. Trabektedin leiomyosarkom ve liposarkom (özellikle miksoid/yuvarlak hücreli liposarkom alt tipi) tedavisinde etkili, kullanım onayı almış bir ajandır. Trabektedin bir tetrahidroizokinolin alkaloididir. DNA'nın minör oyuğuna bağlanarak çift sarmal kırığı oluşturur, heat shock protein 70 (HSP70), multidrug resistance protein 1, cyclin-dependent kinase inhibitor p21WAF1/Cip1 genlerinin transkripsiyonunu inhibe eder; DNA nükleotid eksizyon tamir mekanizmasını inhibe eder; tüm bu faktörler hücre apoptozu ile sonuçlanır.<sup>2,3</sup> Antrasiklin ile progresyon gelişmiş leiomyosarkom ve liposarkom hastalarında trabektedin dakarbazin ile karşılaştırıldığında anlamlı progresyonsuz sağkalım (progression-free survival, PFS) avantajı ve daha fazla klinik fayda (clinical benefit rate, CBR= tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık) sağlamaktadır.<sup>4</sup> Tedavide 1,5 mg/m<sup>2</sup> dozunda 24 saatlik iv infüzyon ile 3 haftada bir progresyona kadar uygulanır. 0,58 mg/m<sup>2</sup> dozunda haftalık uygulama ile yan etkiler daha az görülmüş ancak tedavi etkinliğinin 3 haftalık uygulama ile anlamlı olarak daha iyi olduğu saptanmıştır.<sup>5</sup>

Trabektedinin etkinliğini öngörmek için kullanılabilecek tümörün histolojik tipi dışında prediktif bir faktör yoktur. Büyüme modülasyon indeksi (growth modulation index, GMI) progresyona kadar geçen sürenin (time-to-progression, TTP) bir önceki tedavinin TTP süresine bölünmesi ile elde edilir. Çalışmalarda bu oranın 1,33 ün üzerinde olması anlamlı uzun PFS ve genel sağkalım (overall survival, OS) ile ilişkili bulunmuştur.<sup>6</sup> Çalışmamızda merkezimizde yumuşak doku sarkomu tanısıyla trabektedin tedavisi alan hastalarda ilacın etkinliğini, sağkalım sonuçlarını ve bu sonuçlarla ilişkili olabilecek faktörleri retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde, 18 yaş üzerinde olan, yumuşak doku sarkomu tanısıyla herhangi bir sıra tedavi olarak trabektedin alan hastalar belirlenmek üzere 01.01.2010- 01.01.2022 tarihleri arasındaki hasta dosyaları MIA-MED sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Uygun 16 hasta çalışmaya dahil edildi. İlacın etkinliğini değerlendirmek için RECIST 1.1 kriterlerine göre yanıt durumu, PFS, TTP, OS süreleri belirlendi. PFS ilacın başlanması ve progresyon ya da ölüm arasındaki süre; TTP ilacın başlanması ve progresyon arasındaki süre; OS ilacın başlanması ve ölüm arasındaki süre olarak alındı. Sağ kalım süreleri ve tedavi yanıtı ile ilişkili olabilecek yaş, cinsiyet, histolojik tip, primer bölge, tanıda hastalık evresi, trabektedin tedavi sırası, vücut kitle indeksi, tedavi öncesi albümin düzeyi, radyoterapi öyküsü, metastazektomi öyküsü değerlendirildi. GMI=TTPn/TTPn-1 formülü ile hesaplandı. Tedavi yan etkileri CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) versiyon 5.0 skorlamasına göre değerlendirildi.

İstatiksel analiz SPSS 23 statistical software kullanılarak yapıldı. Grupların PFS ve OS sonuçları Kaplan Meier yöntemi ile değerlendirildi. Grafikler GraphPad Prism versiyon 8 paket programı ile oluşturuldu. Çalışma için ilgili kurum klinik araştırmalar etik kurulundan 19.01.2022 tarihli 2022-2/37 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

## Bulgular

Çalışmaya 9 erkek (%56,2), 7 kadın (%43,7) toplam 16 hasta alındı. Hastaların medyan yaşı 53'tü (37-75). Medyan takip süresi 4 yıldır (0,8-16 yıl). Takip süresi sonunda 12 hasta öldü, 4 hasta yaşıyordu. Tanıda 10 hastada hastalık lokal, 6 hastada metastatik evrede idi. Medyan OS süresi tanı anında lokal hastalığı olan hastalar için 6,5 yıl (%95 GA, 4,1-8,9), metastatik olan grup için 1,8 yıl olup aradaki fark istatistiksel anlamlı saptandı (%95 GA, 0,2-3,4, p=0.001). Histolojik alt tip olarak 5 hastada liposarkom, 7 hastada leiomyosarkom, 3 hastada miksoid liposarkom, 1 hastada malign periferik sinir kılıfı tümörü vardı. Histolojik tip ile OS arasında ilişki saptanmadı (leiomyosarkom medyan OS 50,7 ay, liposarkom medyan OS 26,2 ay, malign periferik sinir kılıfı tümörü OS 31,7 ay, p=0.75). Trabektedin 7 hasta 2.sıra, 4 hasta 3.sıra, 4 hasta 4.sıra, 1 hasta 5.sıra tedavi olarak almıştı. Trabektedin tüm hastalara santral venöz port katateri ile verildi. Trabektedin öncesi tüm hastalar doksorubisin almıştı [6 hasta adjuvan tedavi olarak (%37,5), 8 hasta 1.sıra tedavi olarak (%50), 2 hasta 2.sıra tedavi olarak (%12,5)]. Trabektedin medyan kür sayısı 4 idi (1-39). Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

## Sarkom Tedavisinde Trabektedinin Etkinliği

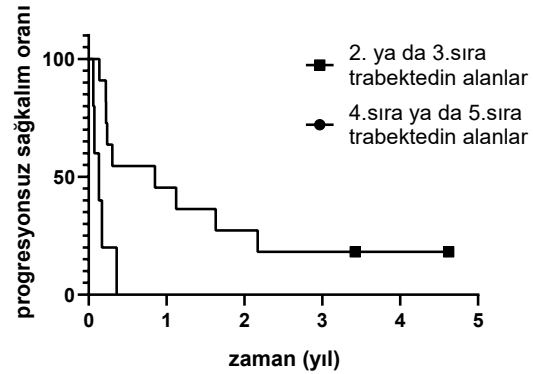
**Tablo I.** Hastaların demografik dağılımı ve hastalık özellikleri

|                                      | n (%)      |
|--------------------------------------|------------|
| Cinsiyet                             |            |
| Erkek                                | 9 (%56.2)  |
| Kadın                                | 7 (%43.7)  |
| Yaş                                  |            |
| Medyan                               | 53 (37-75) |
| Tanıda evre                          |            |
| Lokal                                | 10 (%62.5) |
| Evre 1                               | 3 (%18.8)  |
| Evre 2                               | 1 (%6.3)   |
| Evre 3                               | 6 (%37.5)  |
| Metastatik                           | 6 (%37.5)  |
| Primer lokalizasyonu                 |            |
| Retroperitoneal                      | 7 (%43.8)  |
| Ekstremiteler                        | 5 (%31.3)  |
| Gövde                                | 2 (%12.5)  |
| Uterus                               | 2 (%12.5)  |
| Histolojik tip                       |            |
| Liposarkom                           | 5 (%31.2)  |
| Leimyosarkom                         | 7 (%43.7)  |
| Miksoid liposarkom                   | 3 (%18.8)  |
| Malign periferik sinir kılıfı tümörü | 1 (%6.2)   |
| 1.sıra tedavi seçimi                 |            |
| İfosfamid doksorubisin               | 6 (%37.5)  |
| Gemcitabin taksan                    | 6 (37.5)   |
| Doksorubisin                         | 3 (%18.8)  |
| Gemcitabin                           | 1 (%6.3)   |
| Trabektedin öncesi ECOG              |            |
| ECOG 0                               | 2 (%12.5)  |
| ECOG 1                               | 10 (%62.5) |
| ECOG 2                               | 4 (%25)    |
| Trabektedin tedavi sırası            |            |
| 2.sıra                               | 7 (%43.7)  |
| 3.sıra                               | 4 (%25)    |
| 4.sıra                               | 4 (%25)    |
| 5.sıra                               | 1 (%6.2)   |
| Trabektedin öncesi tedaviler         |            |
| Doksorubisin                         | 16 (%100)  |
| Gemcitabin taksan                    | 8 (%50)    |
| Pazopanib                            | 7 (%43.8)  |
| 3 tedaviyi de alan                   | 5 (%31.1)  |
| Radyoterapi öyküsü                   |            |
| Var                                  | 11 (%68.8) |
| Adjuvan                              | 7 (%40.1)  |
| Palyatif                             | 5 (%28.7)  |
| Yok                                  | 5 (%31.2)  |
| Metastazektomi öyküsü                |            |
| Var                                  | 9 (%56.2)  |
| Yok                                  | 7 (%43.7)  |

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group skoru

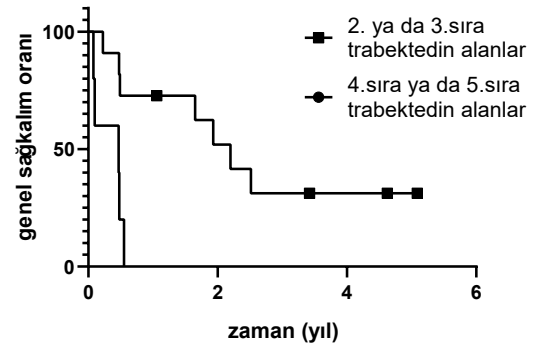
Trabektedin için medyan PFS 2,9 ay (%95 GA, 1.0-4.7), medyan OS 6,7 ay saptandı (%95 GA, 0.0-32.6). Tedavi yanıtları değerlendirildiğinde 1 hastada (%6,3) parsiyel yanıt (PR), 4 hastada (%25) stabil hastalık (SD), 11 hastada (%68,8) progresif hastalık (PD) saptandı. PFS ve OS grupları arasında karşılaştırıldığında trabektedin tedavi sırası ile PFS ve OS arasında anlamlı ilişki saptandı. Trabektedini 2. ya da 3.sıra tedavi olarak alan hastalar daha iyi PFS süresine (medyan PFS 10,3 aya karşı 1,6 ay, %95 GA:

0-21.9, p=0.003) ve OS süresine (medyan 26,7 aya karşı 5,7 ay, %95 GA: 16.9-36.5, p=0.003) sahipti (Şekil 1 ve Şekil 2). Tedavi etkinlik sonuçları Tablo II de belirtilmiştir.



Medyan PFS 10.3 aya karşı 1.6 ay, p=0.003

**Şekil 1.**  
Progresyonsuz sağkalım grafiği



Medyan OS 26.7 aya karşı 5.7 ay, p=0.003

**Şekil 2.**  
Genel sağkalım grafiği

**Tablo II.** Trabektedin tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi

|                             | n (%)                           |
|-----------------------------|---------------------------------|
| Tedavi yanıtı               |                                 |
| Parsiyel yanıt              | 1 (%6.3)                        |
| Stabil hastalık             | 4 (%25)                         |
| Progresif hastalık          | 11 (%68.8)                      |
| Trabektedin PFS             | Medyan 2.9 ay (%95 GA, 1.0-4.7) |
| Trabektedin OS              | Medyan 6.7 ay (%95 GA, 0-32)    |
| Trabektedin doz redüksiyonu |                                 |
| Var                         | 4 (%25)                         |
| KRY                         | 2 (%12.5)                       |
| AST-ALT artışı              | 2 (%12.5)                       |
| Yok                         | 12 (%75)                        |
| Trabektedin kür sayısı      | Medyan 4 (1-39)                 |
| Tedaviyi kesme              |                                 |
| Var                         | 15 (%93.7)                      |
| Progresyon                  | 12 (%75)                        |
| Yan etki                    | 1 (%6.3)                        |
| Ölüm                        | 2 (%12.4)                       |
| Yok                         | 1 (%6.2)                        |

KRY: kronik renal yetmezlik; OS: toplam sağkalım; PFS: progresyonsuz sağkalım; ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; GA: güven aralığı

Histolojik tip, primer bölge, tedavi öncesi albümin düzeyi, tedavi öncesi vücut kitle indeksi, radyoterapi öyküsü, metastazektomi öyküsü, trabektedin öncesinde alınan tedavi ile tedavi yanıtı ve sağ kalım süreleri ilişkili saptanmadı. GMI 1,33 ün üzerinde olan hastaların PFS ve OS süreleri istatistiksel anlamlı olarak daha iyiydi (medyan PFS 19,8 ay, p=0.002; medyan OS 26,7 ay, p=0.047).

Trabektedin tedavisi ile progresyon sonrası 10 hastaya (%62,5) palyatif izlem, 2 hastaya (%12,5) pazopanib, 3 hastaya gemsitabin taksan kombinasyonu (%18,8), 1 hastaya (%6,3) eribulin uygulandı. Progresyon sonrası tedavi alan grubun OS süresi daha iyi olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (medyan OS 20 aya karşı 5,7 ay, p=0.236).

Trabektedine bağlı yan etkiler tüm hastalarda görüldü (n:16, %100). En sık yan etkiler halsizlik (n=16, %100), hematolojik yan etkiler (n=16, %100), AST-ALT artışı (n= 13, %81), bulantı (n=9, %56), kusma (n=6, %37) idi. Grad 3 ve üzeri yan etkiler 11 hastada görüldü (%68,8). Hematolojik yan etkiler: anemi 16 (%100), trombositopeni 14 (%87,5), nötropeni 12 (%75) hastada görüldü. Hiçbir hastada kreatin kinaz (CK) artışı gözlenmedi. Gözlenen yan etkiler Tablo III'te belirtilmiştir.

**Tablo III.** Trabektedin tedavisi ile görülen yan etkiler

| Yan etkiler             | n (%)      | Grad 3-4 yan etkiler n (%) |
|-------------------------|------------|----------------------------|
| Halsizlik               | 16 (%100)  | 0 (%0)                     |
| Bulantı                 | 9 (%56.2)  | 0 (%0)                     |
| Kusma                   | 6 (%37.5)  | 0 (%0)                     |
| İshal                   | 1 (%6.2)   | 0 (%0)                     |
| Hematolojik yan etkiler | 16 (%100)  | 10 (%62.5)                 |
| Anemi                   | 16 (%100)  | 6 (%37.5)                  |
| Nötropeni               | 12 (%75)   | 6 (%37.5)                  |
| Trombositopeni          | 14 (%87.5) | 5 (% 31.3)                 |
| Febril nötropeni        |            | 2 (%12.5)                  |
| AST-ALT artışı          | 13 (%81.2) | 8 (%50)                    |
| TOPLAM                  | 16 (%100)  | 11 (%68.8)                 |

ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz

## Tartışma ve Sonuç

Trabektedin antrasiklin bazlı tedavi ile progresyon gelişen metastatik sarkomların leiyosarkom ve liposarkom histolojik tiplerinin tedavisinde kullanılan etkin bir ajandır.<sup>7,8</sup> T-SAR çalışmasında leiyosarkom ve liposarkom histolojik tipleri dışındaki sarkomların tedavisinde placebo ile karşılaştırıldığında trabektedin ile PFS faydası gösterilememiştir (medyan PFS 1,8 aya karşı 1,5 ay, p= 0.16).<sup>9</sup> Trabektedinin sarkom tedavisinde etkinliği ET743-SAR-3007 faz 3 çalışmasında gösterilmiştir. ET743-SAR-3007 faz 3 çalışmasında 518 hastada

trabektedin dakarbazin ile karşılaştırıldığında anlamlı PFS avantajı (medyan 4,3 aya karşı 1,6 ay, HR: 0.56, %95 GA, 0.42-0.73) ve klinik fayda oranı (%37 vs %20, p=0.0002) sağlamış, ancak OS avantajı gösterilememiştir (13,7 aya karşı 13,1 ay, %95 GA, 0.75-1.15). Çalışmada sağkalım avantajı gösterilememesi dakarbazin kolundaki hastaların progresyon sonrası daha fazla oranda cerrahi, radyoterapi ve anti kanser tedavi almış olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür (%56 vs %47). Yanıt oranı (ORR: tam yanıt, parsiyel yanıt) trabektedin kolunda %9,9, dakarbazin kolunda %6,9 (p= 0.33) olmuştur. Çalışmada trabektedini %46 hasta 3.sıra tedavi olarak, %43 hasta 4.sıra ve sonrasında almıştır.<sup>4</sup>

Çalışmamızda tedavi yanıtı %6,3 parsiyel yanıt, %25 stabil hastalık, %68,8 progresyon olarak saptandı. Trabektedinin gerçek yaşam etkinliğinin değerlendirildiği French ATU Compassionate Use Program sonuçları değerlendirildiğinde %10 PR, %39 SD, %46 PD saptanmış olup, çalışmamıza benzerdir. French ATU Compassionate Use Program hastalarında median PFS 3,6 ay, medyan OS 16,1 ay saptanmıştır. Tedavi yanıtı %10 PR, %39 SD, %46 PD, %9,5 değerlendirme dışı olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda medyan PFS 2,9 ay, medyan OS 6,7 ay saptanmıştır. French ATU Compassionate Use Program dahilinde %23 hasta trabektedini 4.sıra tedavi olarak almıştır. Bizim çalışmamızda trabektedin %31,3 hastada 4.sıra ve sonrasında uygulanmıştır. PFS ve OS sonuçlarımızın daha kötü olmasının nedeni bu olabilir. Çalışmada ayrıca bizim sonucumuza benzer olarak trabektedinin tedavi sırasının PFS ve OS ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Trabektedini 7 kür ve daha fazla alan hastalar 6 kür tedavi alan hastalar ile karşılaştırıldığında PFS ve OS süresi yine anlamlı olarak uzun saptanmıştır (medyan PFS 10,5 aya karşı 5,3 ay; medyan OS 33,4 aya karşı 13,9 ay). Bizim çalışmamızda %25 hasta trabektedini 7 kür üzerinde almışken, bu oran French ATU Compassionate Use Program sonuçlarında %30'dur.<sup>10</sup> Çalışmamızda 6 kür trabektedin alan hasta oranı %12,5 olup, kalan hastalar daha az kür tedavi alabilmiştir. Bu durum da daha kısa PFS ve OS süresi ile ilişkili olabilir.

Yan etki profili değerlendirildiğinde bulantı, kusma, halsizlik, nötropeni, ALT ve AST artışı, anemi, konstipasyon, diyare sık görülen yan etkilerdir. ET743-SAR-3007 çalışmasında grade 3 ve üzeri yan etkiler sıklıkla ALT artışı (%25), nötropeni (%21), anemi (%14), AST artışı (%12), CK artışı (%6) olmuş; %1,2 hastada rabdomyoliz gelişmiştir. Tedavi ilişkili ölüm 7 hastada (%2,1) görülmüştür; ölüm nedenleri sepsis (n=3), rabdomyoliz/sepsis (n=1), renal yetmezlik (n=1), renal yetmezlik/kardiyak arrest (n=1), multiorgan yetmezliği (n=1) olmuştur. Worldwide Expanded Access Program Study de en sık yan etki %29 sıklıkla bulantı olmuştur, bunu %24 sıklıkla nötropeni, %23 sıklıkla halsizlik, %19 sıklıkla

## Sarkom Tedavisinde Trabektedinin Etkinliği

ALT artışı, %18 sıklıkla anemi, %15 sıklıkla trombositopeni, %12 sıklıkla konstipasyon takip etmiştir. Grade 3-4 yan etkiler %31 oranında görülmüştür. Grade 3 pnömoni %2 sıklıkta, diğer tümü %1'in altında rastlanmış olup, grad 3-4 yan etkiler bulantı, kusma, karın ağrısı, dispne, dehidratasyon, trombositopeni olmuştur.<sup>11</sup> Çalışmamızda hematolojik yan etkiler daha yüksek oranda saptanmış olup, bu durum 4.sıra ve sonrasında tedavi alan hasta oranının fazla olmasına bağlı olabilir; trabektedini ileri sıra tedavi olarak alan hastalarda trabektedin tedavisi için primer GCSF profilaksisi uygulanması ya da doz reduksiyonu ile tedaviye başlanması düşünülmelidir. Ayrıca premedikasyona ek olarak trabektedin tedavisi ile birlikte deksametazon kullanımının (4 mg/12 saat dozunda tedaviden 24 saat önce başlayıp, tedavi sonrası 2 gün verilmesi) hepatotoksisite ve diğer yan etkileri azalttığı görülmüştür, bu uygulama standart olarak tercih edilebilir.<sup>12,13</sup>

Sarkomların miksoid liposarkom histolojik tipinde trabektedin tedavi yanıtının daha iyi olduğu ve metastazektominin sağkalım sonuçlarına pozitif katkısı olduğu bilinmektedir. Grosso F. ve ark. çalışmasında miksoid liposarkom tanılı 51 hastanın bulunduğu grupta ORR %51, medyan PFS 14 ay saptanmıştır.<sup>14</sup> Translokasyon ilişkili sarkomlarda (miksoid/yuvarlak hücreli) etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada da trabektedin destek tedaviye üstün bulunmuştur (medyan PFS 5,6 aya karşı 0,9 ay, HR 0.07, 95% GA 0.03-0.16).<sup>15</sup> Pulmoner metastazektominin sağkalım sonuçlarına etkisi çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Chudgar P. N. ve ark. çalışmasında pulmoner metastazektomi uygulanan 539 hasta için medyan OS süresini 33,2 ay saptamışlardır.<sup>16</sup> EORTC (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) çalışmasında da pulmoner metastazektomi ile 3 yıllık OS oranı %54, 5 yıllık OS oranı %38 saptanmıştır.<sup>17</sup> Çalışmamızda muhtemel hasta sayısının az olması nedeniyle histolojik tipler arasında tedavi yanıtı açısından fark saptanmamıştır. Metastazektomi yapılan hastaların sonuçları sayısal olarak daha iyi olmakla birlikte yine olasılıkla hasta sayısının yetersizliğinden istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması, hasta sayısının az olması, tek merkezli olmasıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda saptanan trabektedin yanıt oranı, PFS ve OS süreleri diğer çalışmalar ile benzerdir. Trabektedini 2. ve 3. sıra tedavi olarak kullanan hastaların tedaviden daha fazla fayda gördüğü saptanmıştır.

### Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Onay Tarihi: 19.01.2022  
Karar No: 2022-2/37

### Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: C.B., O.B.; Veri toplama ve işleme: C.B., A.B., O.B., Ş.B.A., O.O.S.; Analiz ve verilerin yorumlanması: C.B., Ç.E., D.A., E.T.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: C.B., O.O.S., D.A., Ç.E., E.T.

### Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışma için destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Verma S, Younus J, Stys-Norman D, Haynes AE, Blackstein M, Members of the Sarcoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer Treat Rev.* Haziran 2008;34(4):339-47.
2. Friedman D, Hu Z, Kolb EA, Gorfajn B, Scotto KW. Ecteinascidin-743 inhibits activated but not constitutive transcription. *Cancer Research.* 2002;62(12):3377-81.
3. Herrero AB, Martín-Castellanos C, Marco E, Gago F, Moreno S. Cross-Talk between Nucleotide Excision and Homologous Recombination DNA Repair Pathways in the Mechanism of Action of Antitumor Trabectedin. *Cancer Res.* 15 Ağustos 2006;66(16):8155-62.
4. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A, vd. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *JCO.* 10 Mart 2016;34(8):786-93.
5. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, Blay JY, vd. 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.* 01 Eylül 2009;27(25):4188-96.
6. Penel N, Demetri GD, Blay JY, Cousin S, Maki RG, Chawla SP, vd. Growth modulation index as metric of clinical benefit assessment among advanced soft tissue sarcoma patients receiving trabectedin as a salvage therapy. *Ann Oncol.* Şubat 2013;24(2):537-42.
7. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J, vd. 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.* 20 Ocak 2005;23(3):576-84.
8. Patel S, von Mehren M, Reed DR, Kaiser P, Charlson J, Ryan CW, vd. Overall survival and histology-specific subgroup analyses from a phase 3, randomized controlled study of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma. *Cancer.* 01 Ağustos 2019;125(15):2610-20.
9. Le Cesne A, Blay J-Y, Cupissol D, Italiano A, Delcambre C, Penel N, vd. A randomized phase III trial comparing trabectedin to best supportive care in patients with pre-treated soft tissue sarcoma: T-SAR, a French Sarcoma Group trial. *Annals of Oncology.* 01 Ağustos 2021;32(8):1034-44.
10. Blay J-Y, Italiano A, Ray-Coquard I, Le Cesne A, Duffaud F, Rios M, vd. 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.* 06 Şubat 2013;13:64.
11. Samuels BL, Chawla S, Patel S, Mehren M von, Hamm J, Kaiser PE, vd. 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†. *Annals of Oncology*. 01 Haziran 2013;24(6):1703-9.
12. Paz-Ares L, López-Pousa A, Poveda A, Balañá C, Ciruelos E, Bellmunt J, vd. Trabectedin in pre-treated patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a phase II study evaluating co-treatment with dexamethasone. *Invest New Drugs*. 01 Nisan 2012;30(2):729-40.
  13. Jordan K, Jahn F, Jordan B, Kegel T, Müller-Tidow C, Rüssel J. Trabectedin: Supportive care strategies and safety profile. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 01 Haziran 2015;94(3):279-90.
  14. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, Judson IR, Blay J-Y, Le Cesne A, vd. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol*. Temmuz 2007;8(7):595-602.
  15. Kawai A, Araki N, Sugiura H, Ueda T, Yonemoto T, Takahashi M, vd. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. Nisan 2015;16(4):406-16.
  16. Chudgar NP, Brennan MF, Munhoz RR, Bucciarelli PR, Tan KS, D'Angelo SP, vd. Pulmonary metastasectomy with therapeutic intent for soft-tissue sarcoma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 01 Temmuz 2017;154(1):319-330.e1.
  17. van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, Judson IR, van Coevorden F, Buesa JM, vd. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer*. 15 Şubat 1996;77(4):675-82.