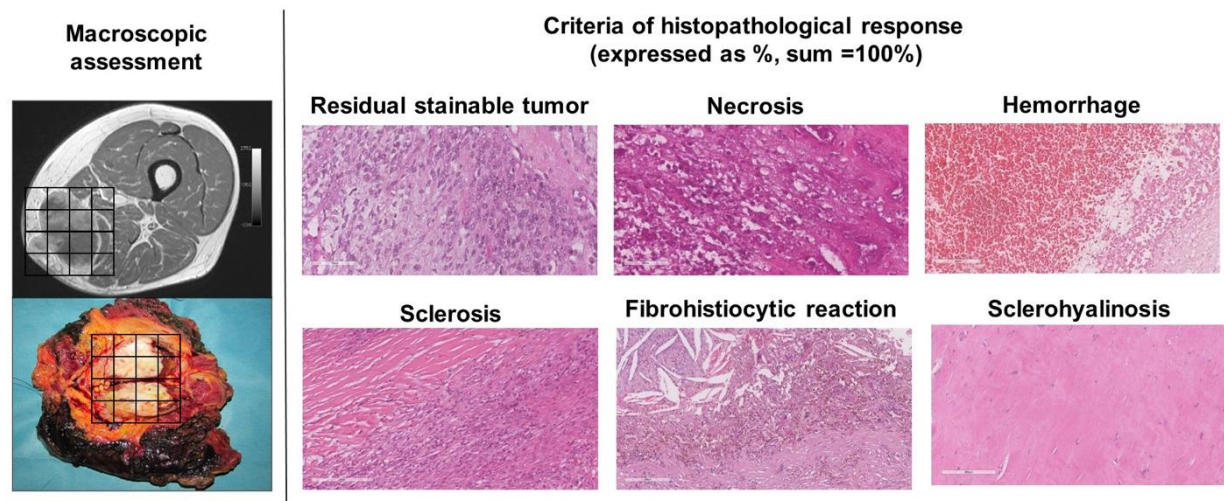


Новости ASCO. День 1. Саркомы

Проспективное исследование ISG-STIS-1001 по оценке эффективности гистотип-специфичной неoadъювантной химиотерапии высокозлокачественных мягкотканых сарком до сих приносит свои плоды и новую пищу для размышлений. Логичным было продолжить набор и воспользоваться имеющимися данными для ответа на новые вопросы. В этот раз авторы исследования поставили себе задачу проспективно охарактеризовать гистологический ответ (лечебный патоморфоз) после неoadъювантной химиотерапии и исследовать его взаимосвязь с исходом заболевания.

В работу были включены те пациенты, которым в исследовании ISG-STIS-1001 была проведена оценка гистологического ответа опухоли в послеоперационном материале. Учитывались следующие морфологические изменения после лечения: остаточные окрашиваемые опухолевые клетки, некроз, кровоизлияние, склероз, склероглиалиноз и фиброгистиоцитарная реакция с гемосидерином. Патоморфологи в каждом исследовательском центре проанализировали и оценили каждое из этих изменений во всех представленных образцах. Первичной конечной точкой была безрецидивная выживаемость (БРВ).

Assessment of histopathological response



2023 ASCO
ANNUAL MEETING

#ASCO23

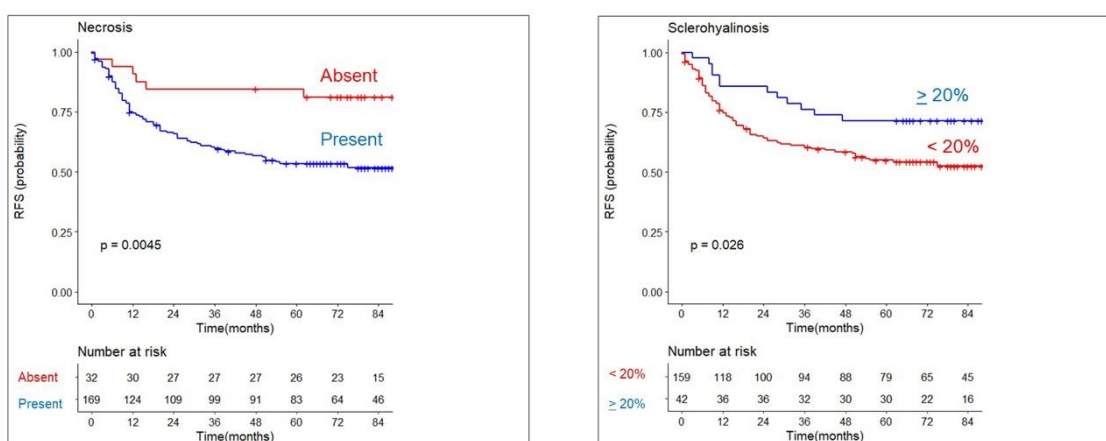
PRESENTED BY: Sandro Pasquali, MD, PhD

Presentation is property of the author and ASCO. Permission required for reuse; contact permissions@asco.org

ASCO AMERICAN SOCIETY OF
CLINICAL ONCOLOGY
KNOWLEDGE CONQUERS CANCER

Гистологический ответ оценили у 201 из 287 рандомизированных пациентов (у 47 было выполнено повторное иссечение, у 7 не было хирургического вмешательства и у 32 опухоль не подлежала оценке после широкого иссечения). Время наблюдения в среднем составило 89 месяцев (IQR: 75–102 месяца). Исследование показало, что наличие (0,1%) окрашиваемых опухолевых клеток (N = 194, 96%) не было связано с БРВ (HR = 1,47, 95% CI 0,36–5,98, P = 0,591). Наличие ($\geq 1\%$) некроза (N=169, 84%) ассоциировалось с более короткой безрецидивной выживаемостью (HR=3,11, 95% CI 1,36–7,14, P=0,007). А наличие склероглиалиноза $>0,20\%$ (N=42, 21%) было связано с более низким риском рецидива (HR = 0,51, 95% CI 0,28–0,94, P = 0,031).

DFS of pts in the randomized cohort (N=201)



Эти результаты подтвердились, когда были исключены пациенты, которым проводилась предоперационная лучевая терапия (N=32). У пациентов, рандомизированных в группу с неoadъювантной химиотерапией на основе антрациклина и ифосфамида (N=98), склероглиноз >20% (N=24, 24,5%) сохранил связь с более низким риском рецидива (HR=0,24, 95% CI 0,09–0,67, P =0,007).

DFS of pts in the randomized cohort who had AI (N=98)

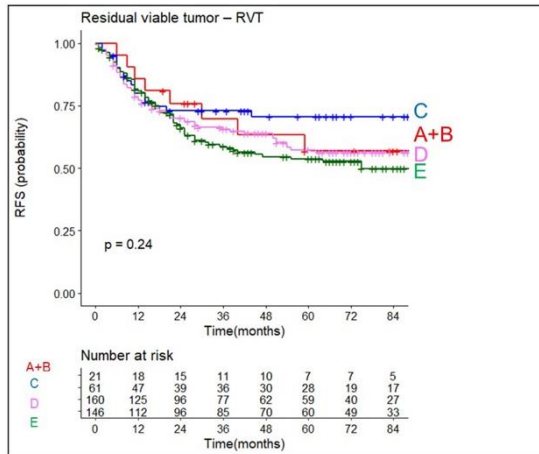
Variabile		Total	Failed	p-value	HR	95%CI
Stainable tumor cells (TC)	A: no stainable TC	2	0			
	B: $0 < x < 0.01$	0	-	-	-	-
	C: $0.01 \leq x < 0.1$	12	2	NS	NS	NS
	D: $0.1 \leq x < 0.5$	40	18	NS	NS	NS
	E: ≥ 0.5	44	22	NS	NS	NS
Necrosis	0	17	5	0.269	1.69	0.67 – 4.31
	>1%	81	37			
Hemorrhage	0	66	26	0.233	1.46	0.78 – 2.73
	>1%	32	16			
Sclerosis	0	65	23	0.032	1.95	1.06 – 3.58
	>1%	33	19			
Sclerohyalinosis	≤ 0.2	74	38	0.007	0.24	0.09 – 0.67
	> 0.2	24	4			
Fibrohistiocytic reaction with haemosiderin	0	82	36	0.584	0.79	0.33 – 1.87
	>1%	16	6			

DFS: disease-free survival; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; TC: tumor cells

Это первое исследование, в котором проспективно оценили гистологический ответ высококачественной мягкотканной саркомы после неoadъювантной ХТ. Предыдущие классификации гистологического ответа при мягкотканых саркомах основаны на консенсусе экспертов и имеют ограниченную прогностическую значимость, в отличие например от остеосаркомы или саркомы Юинга. В этом исследовании остаточные окрашиваемые опухолевые клетки, которые считаются наиболее значимыми изменениями после лечения, не стратифицируют риск для пациентов, в то время как склероглиноз (> 20%) выделяет пациентов с лучшим результатом после неoadъювантной ХТ. Является ли взаимосвязь склероглиноза с БРВ опухоль-ассоциированной (т.е. как положительный

прогностический фактор) или вызванной лечением (т.е. как биомаркер ответа) остается выяснить в будущих исследованиях.

Of note residual stainable tumor cells were not correlated to patient outcomes in any of the subgroups



Response grade	Proportion of stainable tumor cells ^a
A	No stainable tumor cells
B	Single stainable tumor cells or small clusters (overall < 1%)
C	≥1%–<10% stainable tumor cells
D	≥10%–<50% stainable tumor cells
E	≥50% stainable tumor cells

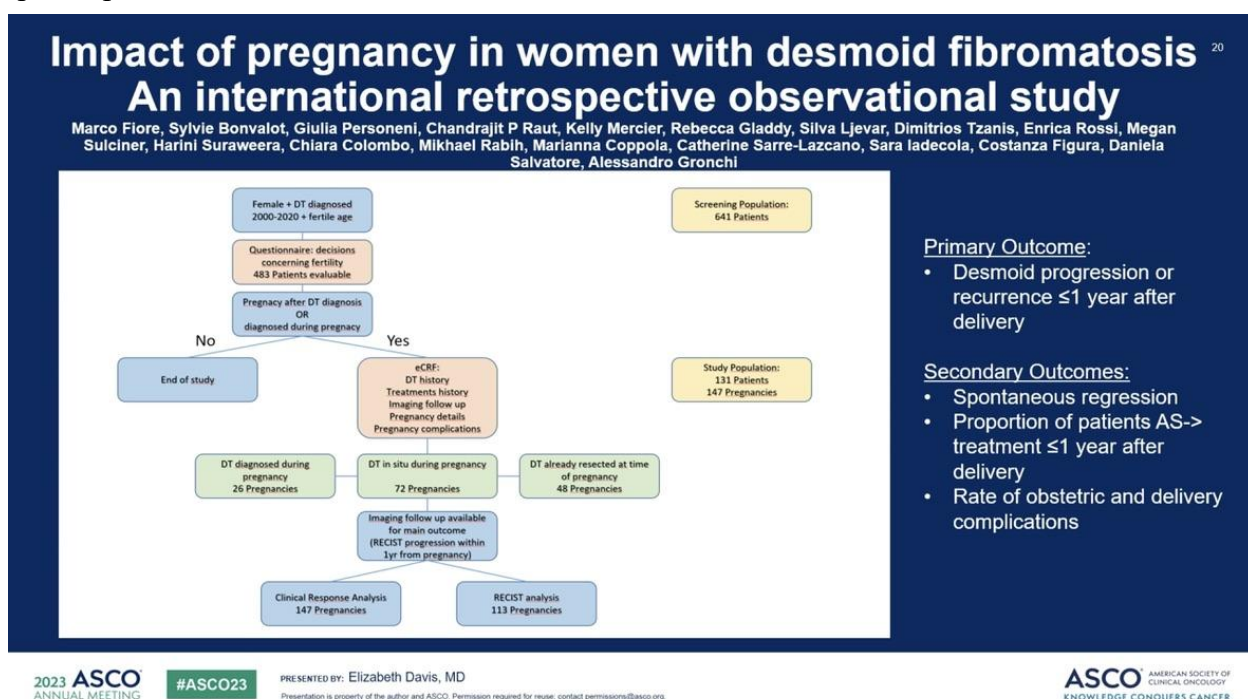
- This prospective study did not validate the EORTC–STBSG STS response score
- Results of the secondary analysis of the NRG/RTOG 9514 and 0630 Nonrandomized Clinical Trials (*JAMA Oncol* 2023;9:646-655) were not confirmed

11511, **Histopathological response (HR) after neoadjuvant chemotherapy (ChT) for high-risk soft tissue sarcomas (STS): A planned analysis of the ISG-STs-1001 trial**, Sandro Pasquali et. al.

День 2. Саркомы

Десмоидный фиброматоз (ДФ) часто возникает во время беременности или после родов. Руководство по планированию новой беременности во время активного наблюдения или после резекции ДФ было ограничено. Авторы международного ретроспективного наблюдательного исследования поставили себе задачу оценить риск прогрессирования в перинатальном периоде.

В период с 2000 по 2020гг были опрошены женщины детородного возраста с диагнозом ДФ, вопросы были посвящены беременности (NCT05284305). Были оценены те случаи, когда диагноз был установлен во время беременности или после. Первичной конечной точкой было прогрессирование/рецидив ДФ в течение 1 года после родов. Вторичными конечными точками были спонтанная регрессия, начало активного лечения и акушерские риски.



Из 483 опрошенных пациенток 120 (24,8%) отложили беременность, 32 (6,6%) прервали и/или 232 (48%) избежали беременности (в 93,3%, 50% и 72,9% случаев из-за ДФ) соответственно. 147 беременностей у 131 пациентки наступили одновременно с диагнозом или после него: 26 (17,7%, группа А) одновременно с диагнозом, 48 (32,7%, группа В) после удаления ДФ и 73 (49,7%, группа С) с ДФ остались под наблюдением. Расчетная вероятность прогрессирования составила 12,0% (95% ДИ: 2,0–48,4) во время беременности и 15,8% (5,6–37,5) в послеродовом периоде; для беременностей после установления диагноза (группы В и С) эти показатели составили 5,1% (0,4–40,0) и 9,0% (1,8–35,0). При многофакторном анализе возраст на момент беременности и размер первичной опухоли были значимыми факторами риска прогрессирования. Расчетная вероятность спонтанной регрессии составила 3,6% (95% ДИ: 0,2–40,7) во время беременности и 7,1% (ДИ 0,3–67,2) в послеродовом периоде. Также 18,4% (7/38) спонтанно регрессировали после прогрессирования заболевания, спровоцированного беременностью, 17,4% (4/23) в группах В и С. Лечение по поводу прогрессирования заболевания потребовалось у 11,4% (9/79) в послеродовом периоде, и у 6,3% (4/63) в группах В и С. Акушерские осложнения были сопоставимы с популяционными данными в развитых странах.

Авторы исследования приходят к выводу, что после постановки диагноза ДФ беременность считается безопасной с риском прогрессирования заболевания 5% во время

беременности и 9% после родов. Лечение требуется только в 6%. Спонтанная регрессия встречается реже, но происходит даже после первоначального прогрессирования. На решение пациентов о деторождении, по-видимому, повлиял их диагноз ДФ. Это исследование подтверждает рекомендации о том, что варианты фертильности должны быть обсуждены совместно с экспертами, обладающими опытом ведения пациентов с ДФ.

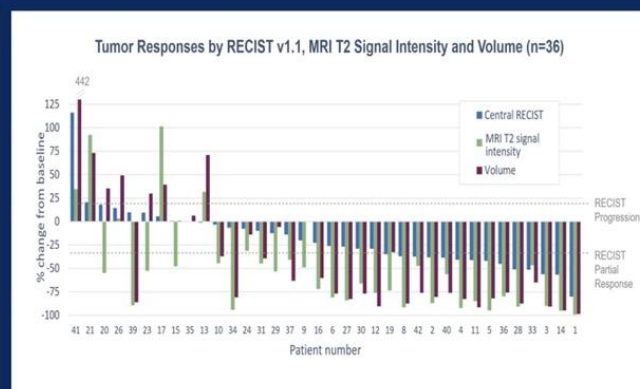
1. 11513, Impact of pregnancy in women with desmoid fibromatosis: An international retrospective observational study, Marco Fiore et. al.

Ингибиторы гамма-секретазы (GSI) продемонстрировали противоопухолевую активность в отношении ДФ. AL102 является сильнодействующим перорально доступным селективным GSI, который исследуется для лечения ДФ. RINGSIDE (AL-DES-01) — это исследование II/III фазы для пациентов с прогрессирующим ДФ. В открытом исследовании II фазы (часть А) взрослые с прогрессирующей ДФ (одномерный рост $\geq 10\%$ в течение 18 месяцев или боль, ассоциированная с ДФ и требующая неопиоидных препаратов) были рандомизированы для трех режимов дозирования: 1,2 мг один раз в день, 2 мг прерывисто два раза в неделю (2 дня через 5 дней перерыва) или 4 мг прерывисто два раза в неделю. Пациенты, завершившие II фазу исследования, переходят на открытое расширенное исследование (OLE). Третья фаза RINGSIDE (часть В) представляет собой двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивается выбранный режим дозирования из II фазы (1,2 мг один раз в день), где выживаемость без прогрессирования (ВБП) является первичной конечной точкой. Во второй день ASCO были представлены обновленные результаты эффективности и безопасности II фазы RINGSIDE.

Включение всех 42 пациентов во II фазу было завершено по состоянию на март 2022 г. По состоянию на 3 января 2023 г. медиана времени в исследовании составляла 10,5 месяцев (диапазон 0,8–14,7), и 30 пациентов (71,4%) все еще находились в исследовании, из них 10 (23,8%) перешли на стадию OLE исследования. Средний возраст составил 39,9 года, 73,8% были женщинами, а 69% ранее получали лекарственную терапию по поводу ДФ. Лучшим ответом в поддающейся оценке популяции был частичный ответ у 6/12 пациентов (50%) для 1,2 мг, у 3/13 пациентов (23,1%) для 4 мг, и 5/11 пациентов (45,5%) для 2 мг. Уровень контроля заболевания составил 100%, 91% и 97% в данных группах соответственно. Постоянный паттерн более глубокого, более быстрого и устойчивого ответа наблюдалась при дозе 1,2 мг. Среднее изменение объема по сравнению с исходным уровнем составило -51,9% для 1,2 мг, -9,5% для 4 мг и -15,2% для 2 мг на 16 неделе исследования; и -76,4%, -35,5% и -51,2%, соответственно, на 28 неделе. Аналогичные закономерности наблюдались для % изменений интенсивности сигнала T2 по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствует о снижении клеточности опухоли. В соответствии с механизмом действия GSI, пятью наиболее частыми нежелательными явлениями, возникающими во время лечения 1-2 степени, были диарея, тошнота, утомляемость, алопеция и сухость кожи. Осложнения 3 степени, связанные с приемом препарата, были зарегистрированы у 26,2% пациентов при всех испытанных дозах. По оценке исследователей осложнения 4-й или 5-й степени тяжести, связанные с AL102, не наблюдались.

Response to AL102

Evaluable population	1.2 mg QD (n= 12)	4 mg BIW (n=13)	2 mg BIW (n=11)
ORR (CR + PR), n (%)	6 (50)	3 (23.1)	5 (45.5)
Complete Response (CR)	0	0	0
Partial Response (PR)	6 (50)	3 (23.1)	5 (45.5)
Stable Disease (SD)	6 (50)	10 (76.9)	4 (36.4)
Progressive Disease (PD)	0	0	2 (18.1)
Disease Control Rate	100%	100%	81.9%
Time to objective response (months), median (range)	6.7 (3.8-9.4)	9.8 (9.0-12.3)	9.2 (6.4-9.2)

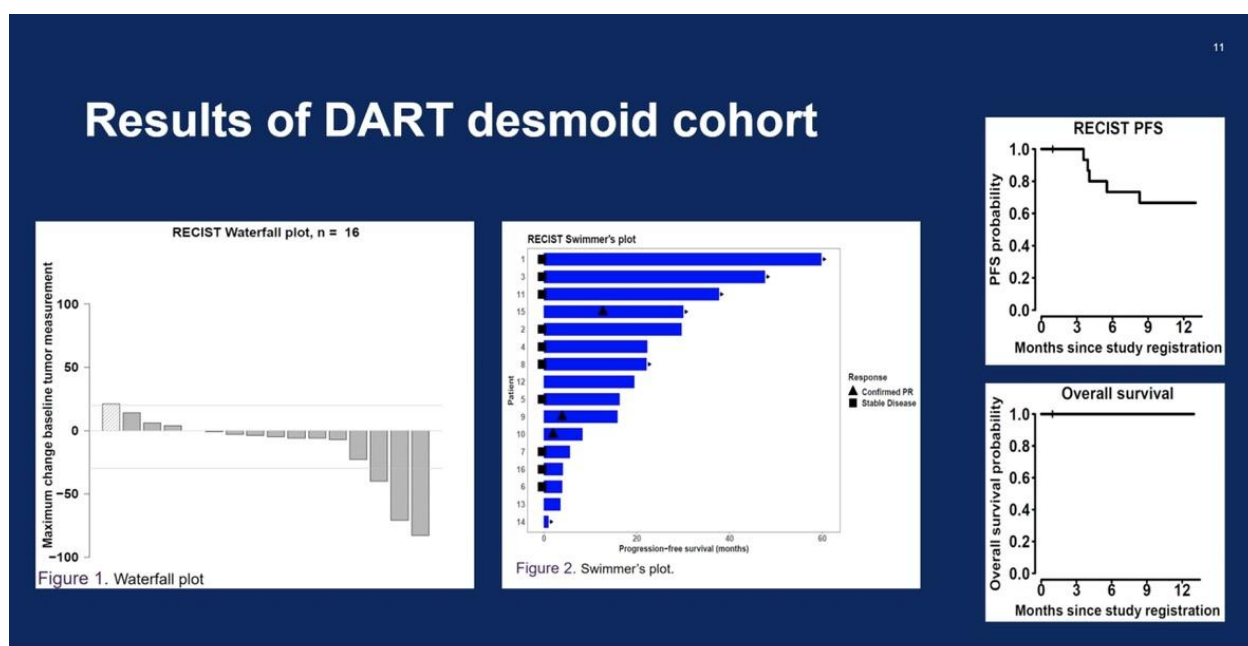


В этом исследовании II фазы профиль безопасности AL102 соответствовал классу препаратов GSI. Опухолевой ответ, уменьшение объема и снижение T2-сигнала наблюдались ранее в группе, принимавшей 1,2 мг, с более глубоким и сохраняющимся ответом на лечение. Эта доза была выбрана для исследования III фазы RINGSIDE, которое в настоящее время стартует во многих странах.

2. 11515, RINGSIDE phase 2/3 trial of AL102 for treatment of desmoid tumors (DT): Phase 2 results, Mrinal M. Gounder et. al.

Представлены первые результаты применения ипилимумаба и ниволумаба в корготе с ДФ в исследовании SWOG S1609 по двойной блокаде анти-CTLA-4 и анти-PD-1 при редких опухолях (DART). DART — это проспективное открытое многоцентровое/многокоргортное исследование II фазы комбинации ипилимумаба (1 мг/кг внутривенно каждые 6 недель) и ниволумаба (240 мг внутривенно каждые 2 недели). Первичная конечная точка включает частоту объективных ответов (ЧОО), а вторичные конечные точки включают выживаемость без прогрессирования (ВБП), общую выживаемость (ОВ), стабилизацию заболевания (СЗ) > 6 месяцев и токсичность.

Были проанализированы шестнадцать поддающихся оценке пациентов (средний возраст 37 лет) с десмоидными опухолями. Расположение опухолей: 8 — брюшная



2023 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO23

PRESENTED BY: Elizabeth Davis, MD

Presentation is property of the author and ASCO. Permission required for reuse; contact permissions@asco.org

ASCO AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY KNOWLEDGE CONQUERS CANCER

полость; 3 — нижняя конечность; 2 — верхняя конечность; 2 — таз и 1 в области шеи. ЧОО составила 18,8% у 3 пациентов, достигших частичного ответа: 40% регрессии с продолжающейся продолжительностью ответа более 30 месяцев; 83% регресс (ВБП 16 месяцев) и 71% регресс (ВБП 8,4 месяца). Следует отметить, что у 3 пациентов была стабилизация заболевания (3/16, 18,8%) с некоторым уменьшением размеров опухоли и стойким ответом; 23% регрессия с ВБП 1820+ дней; 6% регрессия с ВБП 902 дня; 1% регрессия с ВБП 1147+ дней. Общий показатель клинической пользы (отсутствие прогрессирования > 6 месяцев) составил 62,5%. Медиана ВБП составила 17,9 месяцев, 6-месячная ВБП — 69%, 1-летняя ВБП — 62%. Все пациенты были живы через 1 год; медиана ОВ не подлежала оценке. Наиболее частыми нежелательными явлениями были утомляемость (43,8%, n = 7), тошнота (37,5%, n = 6), гипотиреоз (31,3%, n = 5), диарея, гипертиреоз, головная боль и надпочечниковая недостаточность (25%, n = 4 каждый). Было 8 случаев (50%) нежелательных явлений 3-4 степени, 7 случаев нежелательных явлений привели к прекращению лечения. Нежелательных явлений 5 степени не зафиксировано.

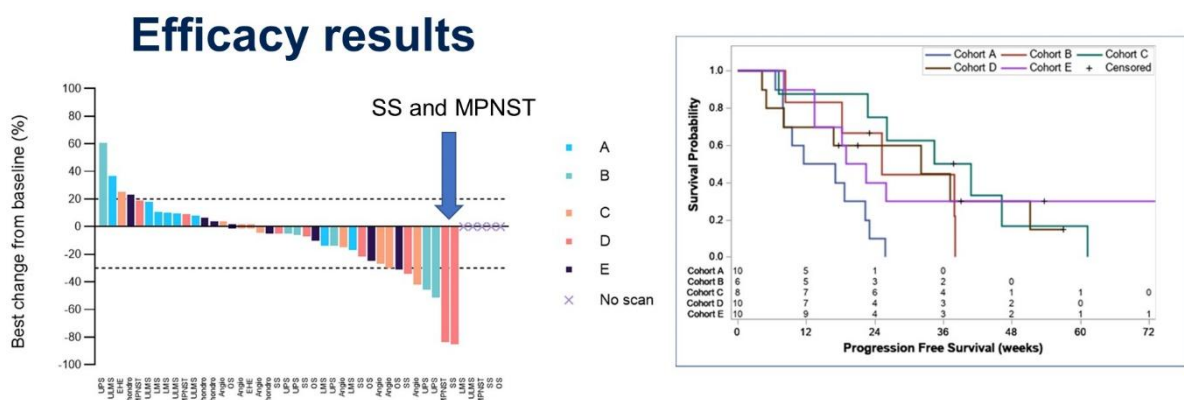
Ипилимумаб плюс ниволумаб при лечении десмоидных опухолей привели к ЧОО 18,8% и общим показателем клинической пользы 62,5% с наблюдаемыми стойкими ответами. Это первое проспективное исследование, демонстрирующее эффективность данной комбинации при десмоидном фиброматозе.

3. 11516, A phase II basket trial of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART) SWOG S1609: The desmoid tumors (cohort 27), Young Kwang Chae et. al.

Представлено пилотное исследование по оценке эффективности лenvатиниба и пембролизумаба при некоторых типах сарком. Пациенты, у которых был по крайней мере 1 предшествующий режим лекарственного лечения, но ≤ 3 , были включены в одну из пяти когорт (по 10 в каждой): А - лейомиосаркома (LMS); В - недифференцированная плеоморфная саркома (UPS); С - ангиосаркома и эпителиоидная гемангиоэндотелиома (ЕНЕ); D - синовиальная саркома (SS) и злокачественная опухоль из оболочки

периферических нервов (MPNST); и E - остеосаркома (OS) и хондросаркома (CS). Пациенты получали начальную 2-недельную стартовую дозу леватиниба 20 мг перорально ежедневно. Впоследствии пемтролизумаб вводили по 200 мг внутривенно каждые 21 день. Первичной конечной точкой для каждой когорты была наилучшая частота объективных ответов (ЧОО), зарегистрированная к 27 недели. Комбинацию считали заслуживающей дальнейшего изучения, если в когорте наблюдались 2 или более ответов. Вторичные конечные точки включали ВВП, ОВ, продолжительность ответа и безопасность комбинации.

По состоянию на 31 января 2023 года когорты A, D и E завершили набор. Лучшим ответом в когорте LMS была стабилизация заболевания. В когорте D зафиксировано 3 частичных ответа: 2 при SS и 1 при радио-индуцированной MPNST. В когорте E у одного из 6 пациентов с ОС наблюдался частичный ответ. На сегодняшний день из 6 пациентов с ангиосаркомой отмечен 1 случай частичного ответа (с первичным поражением надпочечников), которое произошло после заранее установленного 27-недельного периода времени. У одного из 5 поддающихся оценке пациентов в когорте B также отмечен частичный ответ. Среди 44 пациентов, наиболее частыми НЯ были артериальная гипертензия (56,8%), диарея (45,5%), протеинурия (45,5%), утомляемость (40,9%), головная боль (36,4%) и тошнота (36,4%). Наиболее частыми НЯ ≥ 3 степени были артериальная гипертензия (13,6%), одышка (6,8%), несердечная боль в груди (6,8%), обмороки (6,8%).



- PR noted in: **UPS, SS, MPNST and osteo**; 1 patient with **angio** had a PR after 27-weeks
- Median PFS ≥ 20 weeks cohorts
 - UPS
 - Vascular
 - Other (SS and MPNST)
 - Bone

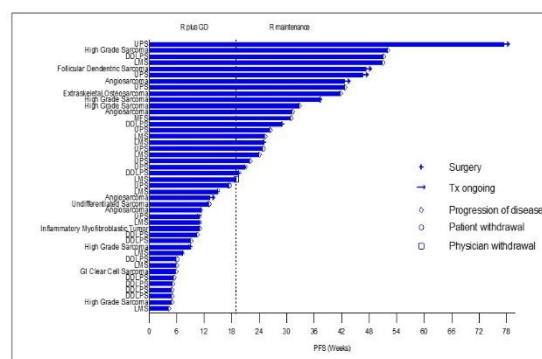
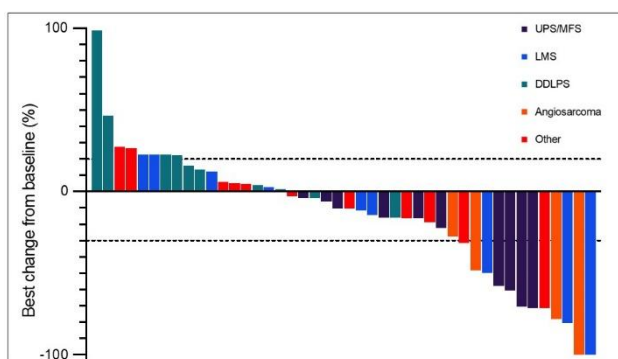
Таким образом в данном пилотном исследовании активный ответ был отмечен среди пациентов с остеосаркомой, злокачественной опухолью из оболочки периферических нервов, ангиосаркомой и синовиальной саркомой. В когорте лейомиосаркомы ответов не зафиксировано, а ВВП была низкой. Набор в когорты B и C продолжается.

4. 11517, A pilot study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced sarcoma, Sujana Movva et. al.

В продолжающемся открытом одноцентровом исследовании по оценке эффективности комбинации ретифанлимаба с гемцитабином+доцетакселом у пациентов с неоперабельной или метастатической саркомой мягких тканей высокой степени злокачественности и ранее не получавшим лечения была достигнута многообещающая медиана ВВП (по сравнению с историческим контролем).

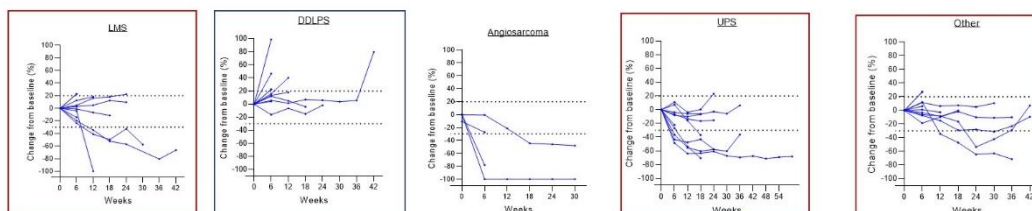
Ретифанлимаб в дозе 375 мг добавляли к схеме гемцитабин+доцетаксел в 1-й день, начиная со 2-го цикла, и продолжали в качестве «поддерживающей» монотерапии после завершения 6 циклов ХТ. Первичной конечной точкой является ВВП через 24 недели. По состоянию на 11 января 2023 г. было зарегистрировано 43 пациента, получавших данную комбинацию. Были набраны когорты с лейомиосаркомой (LMS), недифференцированной плеоморфной саркомой (UPS), миксофибросаркомой (MFS), дедифференцированной липосаркомой (DDLPS) и другими подтипами. Из 41 поддающегося оценке пациента наилучший общий ответ составил 22% (95% ДИ: 11–38). Ответы наблюдались при недифференцированной плеоморфной саркоме/миксофибросаркоме (n = 4), лейомиосаркоме (2), ангиосаркоме (2) и фолликулярной дендритно-клеточной саркоме (1). Медиана ВВП составила 32,7 недели (95% ДИ: 26,4 —NE), а медиана продолжительности ответа — 24 недели (95% ДИ: 15 — NE). У восемнадцати (42%) пациентов наблюдалось по крайней мере одно нежелательное явление 3 или 4 степени, связанное с лечением. Наиболее распространенными (> 5%) были анемия (16%), нейтропения (9%), фебрильная нейтропения (7%), инфекция легких (7%) и лейкопения (7%). У семи пациентов (16%) был пневмонит. Шесть пациентов (14%) прекратили лечение из-за токсичности, в том числе пять с пневмонитом.

Clinical activity observed in **LMS, angio, UPS, MFS, follicular dendritic cell sarcoma**



Efficacy results based on histology subtypes

	PFS at 24 weeks (%)	Median PFS (weeks)	Best ORR (%)	ORR Confirmed (%)
Overall	66.3 (52.4 – 83.9)	31.3 (25.3 – NE)	27.3 (15 – 42.8)	20.5 (9.8 – 35.3)
LMS	60.0 (31.5 – 100)	25.3 (24.0 - NE)	30 (6.7 – 65.2)	20 (2.5 – 55.6)
UPS/MFS	85.7 (63.3 – 100)	42 (26.4 - NE)	40 (12.2 – 73.8)	40 (12.2 – 73.8)
DDLPS	36.0 (15.0 – 86.5)	9.1 (5.1 - NE)	0 (0 – 30.8)	0 (0 – 30.8)
AS	100 (NE – NE)	31.3 (31.3 - NE)	75 (19.4 – 99.4)	50 (6.8 – 35.3)
Other	66.7 (41.5 – 100)	41.7 (18.1 - NE)	20 (2.5 – 55.6)	10 (0.3 – 44.5)



2023 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO23

PRESENTED BY: Tom Wei-Wu Chen, MD, PhD

Presentation is property of the author and ASCO. Permission required for reuse, contact permissions@asco.org

ASCO AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY
KNOWLEDGE CONQUERS CANCER

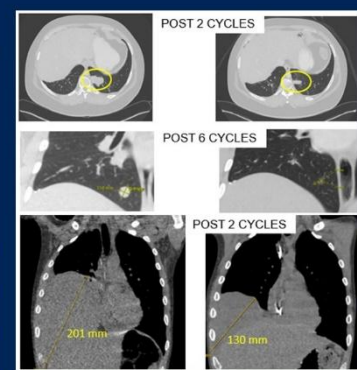
Анализ первичной конечной точки в данном исследовании еще предстоит. Что касается безопасности, то по сравнению с гемцитабином+доцетакселом, в данном случае отмечалась более высокая частота пневмонита.

5. 11518, Interim results of a phase II trial of first line retifanlimab (R) plus gemcitabine and docetaxel (GD) in patients (pts) with advanced soft tissue sarcoma (STS), Evan Rosenbaum et. al.

Доклинические модели показали, что трабектедин может достигать сывороточных концентраций, достаточно высоких для подавления доминирующего онкогена саркомы Юинга (т. е. фактора транскрипции EWS::FLI1), и что этот эффект сохраняется при последующем введении низких доз иринотекана. В этом многоцентровом исследовании трабектедин вводили в виде 1-часовой инфузии в 1ый день и низкую дозу иринотекана внутривенно на 2ой и 4ый день, интервал цикла составил 21 день. Дозолимитирующую токсичность оценивали в первом цикле. Первичными задачами было определить рекомендуемую дозу и безопасность комбинации.

С января 2021 г. по декабрь 2022 г. в 5 центрах было набрано 20 пациентов со средним возрастом 18 лет (диапазон 10–59 лет). Пациенты получали в среднем 4 (диапазон 2-9) предшествующих линий терапии, включая иринотекан у 60% пациентов. Нежелательные явления, возникшие в результате лечения 3-4 степени, которые наблюдались у $\geq 10\%$ пациентов, включали: повышение активности АЛТ/АСТ, повышение уровня креатининфосфокиназы, фебрильная нейтропения, анемия, лимфопения, нейтропения и тромбоцитопения. Было 2 случая респираторных НЯ 5 степени тяжести. Рекомендованная доза составила 1.0 мг/м² для трабектедина и 25мг/м² для иринотекана. При этом, при данной и выше дозах препаратов наблюдалось 4случая частичного ответа, 6 случаев стабилизации заболевания среди 14 поддающихся оценке пациентов. Учитывая клиническую пользу, наблюдаемую при данной комбинации, авторы планируют расширить возраст включения пациентов во вторую часть II фазы исследования.

Results



RP2D

2023 ASCO
ANNUAL MEETING

#ASCO23

PRESENTED BY: Priscilla Merriam, MD
Presentation is property of the author and ASCO. Permission required for reuse, contact permissions@asco.org.

ASCO AMERICAN SOCIETY OF
CLINICAL ONCOLOGY
KNOWLEDGE CONQUERS CANCER

6. 11519, SARC037: Results of phase I study of trabectedin given as a 1-hour (h) infusion in combination with low dose irinotecan in relapsed/refractory Ewing sarcoma (ES), Patrick Grohar et. al.

Селинексор (КРТ-330) (S), низкомолекулярный ингибитор медиатора ядерного экспорта экспортин-1 (XPO-1), способен снижать экспрессию мРНК и белка продуктов гена репарации повреждений ДНК, проявляя в доклинических экспериментах синергизм с агентами повреждения ДНК, такими как гемцитабин.

В связи с этим, в исследование I/II фазы были набраны взрослые пациенты с прогрессирующей СМТ, у которых в анамнезе было до 2 предшествующих линий терапии и подтвержденный диагноз недифференцированной плеоморфной саркомы (UPS), лейомиосаркомы (LMS), альвеолярной саркомы мягких тканей (ASPS), или остеосаркома (OC).

Селинексор (1, 8 и 15 дни) и гемцитабин (1 и 8 дни) вводили в четырех дозах:

- L1: 60 мг + 1000 мг/м² 30 мин,
- L2: 60 мг + 1000 мг/м² (10 мг/м²/мин),
- L3: 60 мг + 1200 мг/м² (10 мг/м²/мин) и
- L4: 80 мг + 1200 мг/м² (10 мг/м²/мин).

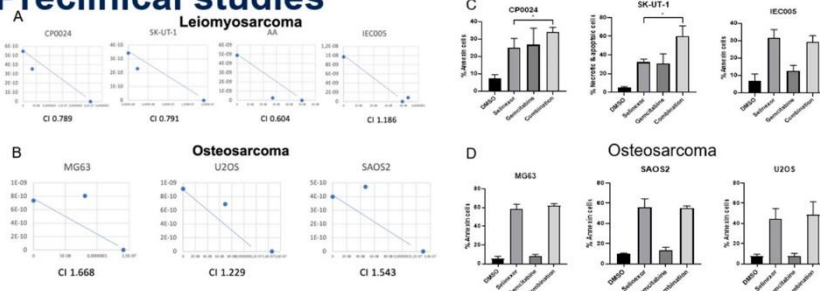
Классический дизайн 3+3 использовался для определения рекомендуемой дозы II фазы на основе дозо-лимитирующей токсичности, наблюдаемой в течение первого 21-дневного цикла. Исследования *in vitro* проводились на клеточных линиях лейомиосаркомы и остеосаркомы для проверки синергизма комбинации.

В период с ноября 2020 г. по июнь 2022 г. было набрано 17 пациентов со средним возрастом 50 лет (22–71 год). Были представлены следующие гистологические типы: 9 случаев лейомиосаркомы (52,9%), 6 - остеосарком (35,3%), 1 случай альвеолярной саркомы и 1 синовиальная саркома (5,9%). Три пациента получали лечение на каждом из первых 3 уровней и 8 пациентов на уровне L4. Только один дозо-лимитирующей токсичности наблюдался в L4 (тромбоцитопения 4 степени), поэтому дозы препаратов на этом уровне были выбраны как рекомендуемые дозы II фазы. Токсичность 3-4 степени включала: нейтропения (52,9%), тромбоцитопения (41,2%), фебрильная нейтропения (11,8%), анемия, тошноту, астению, рвоту, алопецию и повышение уровня липазы (по 5,9%). Было зарегистрировано 3 случая частичного ответа, 7 – стабилизация заболевания и

7 - прогрессирование. Медиана ВВП для лейомиосаркомы составила 7 месяцев (95% ДИ: 3-11). Никакой значимой клинической активности при остеосаркомке не наблюдалось. Исследования жизнеспособности клеток *in vitro* показали, что данная комбинация проявляла синергизм в большинстве протестированных клеточных линий лейомиосаркомы (комбинированный индекс 0,789 для CP0024, 0,791 для SK-UT-1, 0,604 для AA и 1,186 для IEC005). Однако результаты исследования показали антагонизм в клеточных линиях остеосаркомы со значениями комбинированного индекса 1,67 для MG63, 1,54 для SAOS2 и 1,23 для U2OS. Анализы апоптоза с помощью проточной цитометрии подтвердили эти наблюдения в клетках лейомиосаркомы и остеосаркомы. И поэтому в настоящий момент комбинация селинексора и гемцитабина в рекомендуемой дозе 80 мг + G 1200 мг/м² (10 мг/м²/мин) требует дальнейшего изучения в фазе II, особенно в отношении лейомиосаркомы.

Correlatives

Preclinical studies



7. 11520, SELISARC: A Spanish Sarcoma Group (GEIS) phase I/II trial of selinexor plus gemcitabine in selected sarcoma subtypes—Results of the phase I part, Javier Martin Broto et. al.