

С.В. Орлов^{1,2}, А.А. Мусаелян^{1,2}, Д.Л. Кочесокова³, С.В. Одинцова¹, Ф.А. Загребин⁴,
В.И. Тюрин⁴, М.А. Майдун⁴, А.М. Дегтярев⁵, Е.Н. Имянитов⁴

Капматиниб у пациентов с MET-положительным распространенным немелкоклеточным раком легкого: анализ российской группы в исследовании Geometry mono-1

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», г. Сочи

³ ООО «Медицинские технологии», Санкт-Петербург

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁵ ГБУЗ «Онкологический диспансер № 2», г. Сочи

Введение. Капматиниб во II фазе исследования Geometry mono-1 продемонстрировал высокую противоопухолевую активность у пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией в 14 экзоне гена MET (METex14), а также контролируемый профиль безопасности.

Цель. Оценка эффективности и безопасности капматиниба в российской подгруппе пациентов исследования Geometry mono-1.

Материалы и методы. В исследовании Geometry mono-1 пациенты распределены в зависимости от статуса MET и линии терапии. В российской подгруппе включены пациенты, которым проводилось лечение капматинибом в качестве терапии первой и второй линии. Капматиниб назначался в дозе 400 мг два раза в сутки. Первичной конечной точкой была частота объективных ответов (ЧОО) со стороны опухоли и частота клинической пользы (ЧКП), а вторичные точки: продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), общая выживаемость (ОВ) и профиль безопасности.

Результаты. В анализ включены 13 пациентов (4 мужчины и 9 женщин) в возрасте от 59 до 82 лет с метастатическим НМРЛ с мутацией METex14. У пациентов, получавших капматиниб в 1-й линии (n=6), ЧОО составила 50% и ЧКП — 100%, а во 2-й линии (n=7): ЧОО равна 14,3%, а ЧКП — 71,4%. Медиана длительности ответа независимо от линии терапии составила 5,7 мес. Медиана ВБП при назначении капматиниба в 1 линии составила 21,3 мес, а во 2-й линии — 3,5 мес. Медиана ОВ в зависимости от линии терапии была следующей: в 1-й — 21,3 мес, а во 2-й — 24,6 мес. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ), обусловленными лечением, были периферические отеки (69,2%), гипо-

кальциемия (53,8%), увеличение креатинина (46,2%); большинство из них — 1/2 степени токсичности. Необычных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Заключение. В российской популяции отмечен высокий ответ на лечение капматинибом. Терапия сопровождалась хорошей переносимостью.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, ингибитор MET, капматиниб, делеция 14 экзона гена MET

Введение

Внедрение таргетной терапии при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) в клиническую практику позволила значительно улучшить общую выживаемость и качество жизни больных метастатическим заболеванием, имеющих онкогенные драйверные мутации [1]. На данный момент на территории России одобрена терапия ингибиторами, направленными на активирующие мутации EGFR, BRAF, а также транслокации ALK и ROS1 [2]. Однако список драйверных мутаций, для которых разработана таргетная терапия, постоянно обновляется. Одной из таких перспективных мишеней являются альтерации гена MET.

Тирозинкиназный рецептор MET гиперэкспрессируется в 20% случаев НМРЛ [3]. При этом, мутации в 14 экзоне гена MET являются наиболее частым типом aberrаций при НМРЛ [4]. Альтерации в 14 экзоне гена MET (METex14), к которым относятся точечные мутации, делеции и инсерции, приводят к альтернативному сплайсингу, что приводит к пропуску этого экзона в матричной РНК (мРНК) [5]. Пропуск экзона 14 в мРНК обуславливает нарушение деградации белка и, как следствие, экспрессию постоянно активного рецептора MET, что приводит к индукции клеточной пролиферации и росту опухоли [5].

Мутации *METex14* чаще встречаются при аденокарциноме с распространенностью 3–4% случаев, а также примерно у 1–2% пациентов с другими гистологическими вариантами НМРЛ: плоскоклеточный и саркоматоидный рак легкого [6]. Мутации *METex14* чаще обнаруживаются у некурящих пожилых женщин: средний возраст на момент постановки диагноза составляет 72,5 года [7]. Также мутация *METex14* является независимым прогностическим фактором более низкой общей выживаемости по сравнению с диким типом гена *MET* [8]. Учитывая, что результаты лечения больных метастатическим НМРЛ с *METex14*, получающих доступную в настоящее время терапию, неудовлетворительны, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило таргетную терапию ингибиторами *MET*, капматинибом и тепотинибом, на основании результатов исследований GEOMETRY mono-1 и VISION, соответственно [9, 10].

Капматиниб представляет собой низкомолекулярный ингибитор *MET*, который эффективно ингибирует путь *MET* за счет блокирования связывания АТФ для предотвращения фосфорилирования и, следовательно, активации рецептора [11]. В исследовании I фазы, в которое включено 43 ранее леченых больных распространенным НМРЛ, капматиниб при установленной дозе 400 мг два раза в день продемонстрировал предварительную эффективность с приемлемым профилем токсичности у пациентов с мутациями *METex14* и амплификацией гена *MET* [12].

Во II фазе исследования GEOMETRY mono-1 проводилась оценка капматиниба у 364 пациентов с распространенным НМРЛ [13]. Исследование показало, что среди пациентов с мутацией *METex14* частота объективного ответа составила 41% (95% ДИ 29 — 53%) среди 69 пациентов, которые ранее получали одну или две линии терапии, и 68% (95% ДИ 48 — 84%) среди 28 пациентов, ранее не получавших лечения [13]. У ранее леченных пациентов медиана продолжительности ответа составила 9,7 мес (95% ДИ 5,6 — 13,0 мес), а у не получавших системной терапии больных НМРЛ — 12,6 мес (95% ДИ 5,6 мес — значение не достигнуто) [13]. В исследовании GEOMETRY mono-1 наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были периферические отеки (51%) и тошнота (45%), преимущественно 1–2 степени токсичности.

Целью нашей работы была оценка эффективности и безопасности капматиниба в российской группе пациентов, получавших капматиниб, в исследовании GEOMETRY mono-1, а также описание клинических случаев.

Материалы и методы

Подробное описание исследования GEOMETRY mono-1 было опубликовано ранее в работе J. Wolf и соавт. [13]. GEOMETRY mono-1 представляет собой международное проспективное открытое многогрупповое исследование II фазы для оценки безопасности и эффективности капматиниба. Основными критериями включения были следующие: возраст 18 лет и старше, НМРЛ IIIB или IV стадии (любого гистологического типа), отсутствие мутаций в гене *EGFR* и транслокаций гена *ALK*, как минимум один измеримый очаг согласно критериям RECIST 1.1, функциональный статус по шкале ECOG 0 либо 1. Определение мутаций *METex14* и количества копий гена *MET* проводилось центральной лабораторией. Пациенты разделены на когорты в зависимости от линии терапии и статуса *MET*: когорта 1, ранее получавшие терапию пациенты с количеством копий гена *MET* ≥ 6 , включая подкогорту 1a (с количеством копий гена *MET* ≥ 10) и 1b (с количеством копий гена *MET* ≥ 6 и < 10); когорта 2, ранее получавшие терапию пациенты с количеством копий гена *MET* ≥ 4 и < 6 ; когорта 3, ранее получавшие терапию пациенты с количеством копий гена *MET* < 4 ; когорта 4, ранее получавшие терапию пациенты с мутациями *MET* независимо от количества копий гена *MET*; когорта 5, ранее не получавшие лечения пациенты с нарушением регуляции *MET*, включая подкогорту 5a (с количеством копий гена *MET* ≥ 10) и 5b (с мутациями *MET* независимо от количества копий гена *MET*); когорта 6, пациенты после предшествующей терапии с количеством копий гена *MET* ≥ 10 без мутаций *MET* (подкогорта 6a) либо с мутациями *MET* и любым количеством копий гена *MET* (подкогорта 6b); когорта 7, ранее не получавшие лечения пациенты с мутацией *MET* независимо от количества копий гена *Cmet* [13]. В нашем анализе пациенты с мутациями гена *METex14* включены в следующие группы: когорта 4 (n=1), 5b (n=4), 6b (n=6) и 7 (n=2).

Исследование «Geometry mono-1» было одобрено на заседании этического комитета (Выписка из протокола заседания № ЭК0075 Комитета по этике от 4 сентября 2015 г.).

Объективный ответ опухоли (определяемый как подтвержденный полный или частичный ответ по критериям RECIST (Версия 1.1)) был использован как первичная конечная точка. В качестве вторичных точек были: продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), общая выживаемость (ОВ) и профиль безопасности/переносимости.

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы GraphPad Prism версии 9.3.1. (GraphPad Software Inc., США). Для значений категорий использованы пропорции и проценты. При анализе ВБП и ОВ определялась медиана выживаемости с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ) с графическим представлением с использованием метода Каплана—Мейера. Поскольку этот анализ носит описательный характер, определение р-значения не проводилось. Оценка НЯ осуществлялась в соответствии с клиническими критериями токсичности NCI (NCI-CTCAE версия 4.03) [14].

Результаты

Характеристики пациентов. В анализ включены 13 пациентов (4 мужчины и 9 женщин; возрастной диапазон от 59 до 82 лет) с метастатическим НМРЛ с наличием мутации *METex14*. Клинические характеристики пациентов приведены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристики российской группы пациентов, включенных в исследование

Характеристики / Characteristics	Значение
Средний возраст на момент постановки диагноза, лет (мин.-макс.) / Mean age at diagnosis, years (min-max)	71 (59–82)
Пол, n (%) / Sex, n (%):	
Женский / Female	9 (69,2)
Мужской / Male	4 (30,8)
Статус курения, n (%) / Smoking status, n (%):	
Некурящие / Non-smokers	11 (84,6)
Ранее курившие / Former smokers	2 (15,4)
Курящие / Smokers	0 (0,0)
Гистологический тип, n (%) / Histological type, n (%)	
Аденокарцинома / Adenocarcinoma	12 (92,3)
Плоскоклеточная карцинома / Squamous cell carcinoma	1 (7,7)
Предшествующее лечение, n (%) / Previous treatment, n (%)	
Химиотерапия / Chemotherapy	7 (53,8)
Отсутствует / None	6 (46,2)
Линия терапии капматинибом / Line of therapy with capmatinib	
1	7 (53,8)
2	6 (46,2)
Мутация METex14:	
Да / Yes	
Нет / No	
Изменение копийности гена <i>MET</i> / <i>MET</i> gene copy number changes	
<4	8 (61,5)
≥4 и <6	2 (15,4)
≥6	3 (23,1)

У 92,3% пациентов, у которых выявлена мутация *METex14*, гистологически опухоль представлена аденокарциномой. При этом, 6 пациентов ранее не получали системной терапии по поводу метастатического заболевания, у 7 пациентов ранее в 1-й линии проводилась химиотерапия: 6 из них получали платиносодержащий дуплет, а в 1 случае (гистологически — плоскоклеточный рак легкого) — комбинация паклитаксела с гемцитабином.

Оценка эффективности. Данные по противоопухолевой активности капматиниба у больных с MET-положительной опухолью (n=13) с измеримыми очагами приведены на рис. 1. Длительность применения капматиниба различается от 0,8 мес до 36,7 мес. К моменту написания рукописи, было сообщено о прогрессировании болезни у 7 пациентов (53,8%).

Независимо от линии терапии (n=13) частота объективных ответов (ЧОО) составила 30,8% (95% ДИ 9,1 — 61,4%) (см. рис. 1), а частота клинической пользы (ЧКП) оказалась равна 84,6% (95% ДИ 54,6 — 98,1%). У 6 пациентов, получавших капматиниб в первой линии, ЧОО составила 50% (95% ДИ 11,8 — 88,2%), а ЧКП — 100% (95% ДИ 60,7 — 100,0%). В

случаях назначения капматиниба во 2-й линии (n=7) ЧОО равна 14,3% (95% ДИ 0,4 — 57,9%), а ЧКП — 71,4% (95% ДИ 29,0 — 96,3%).

Медиана длительности ответа в общей группе составила 5,7 мес (95% ДИ 2,2 — 21,2 мес). Как было ранее описано, капматиниб оказывал максимальный эффект в течение первых 2 мес у 4 пациентов (100,0%). Следует отметить, что капматиниб был эффективен как у пациентов с высоким уровнем копийности гена *MET*, так и у пациентов с низким уровнем.

Медиана ВВП независимо от линии у пациентов с MET-положительным НМРЛ, получавших капматиниб, составила 9,9 мес (95% ДИ 2,8 — 22,6 мес) (рис. 2). У пациентов (n=6), принимавших исследуемый препарат в 1-й линии, медиана ВВП равна 21,3 мес (95% ДИ 5,6 — 25,1 мес), а у ранее леченных больных (n=7) — 3,5 мес (95% ДИ 0,9 — 36,8 мес) (рис. 3).

Вне зависимости от линии терапии капматинибом ОВ оказалась равна 21,3 мес (95% ДИ 2,8 — 25,1 мес). В случаях применения капматиниба в 1-й линии медиана ОВ составила 21,3 мес (95% ДИ 9,9 — 51,5 мес), а во 2-й линии — 24,6 мес (95% ДИ 0,9 — 36,8 мес) (рис. 4).



Рис. 1. Лучший ответ на терапию капматинибом у пациентов, включенных в анализ

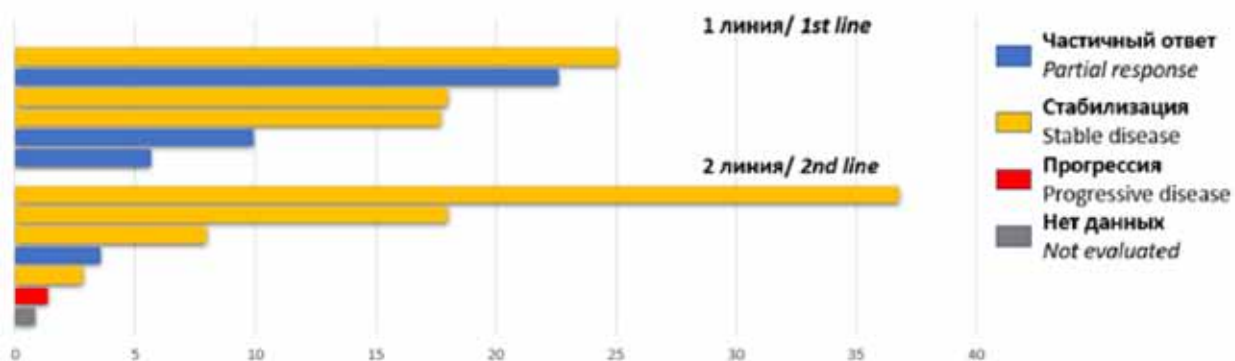


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования с учетом лучшего ответа на капматиниб в обеих группах

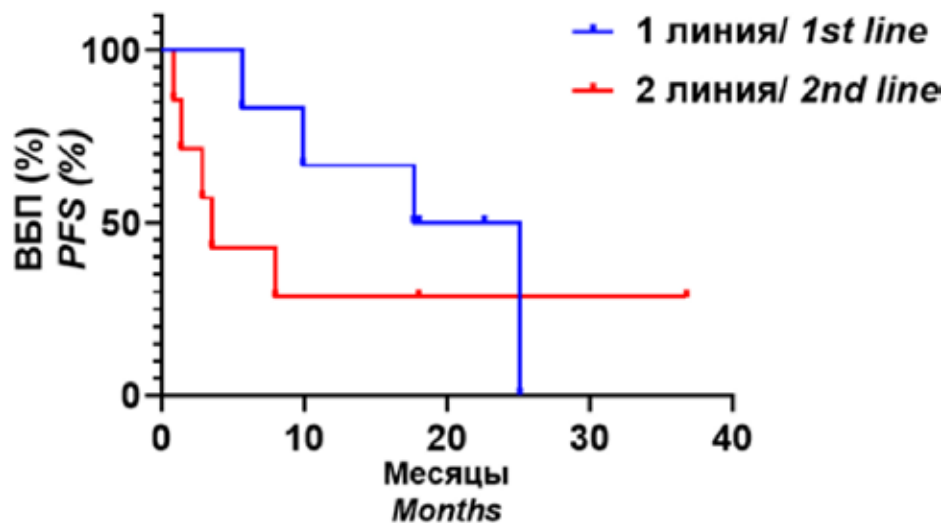


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от линии терапии. ВБП- выживаемость без прогрессирования

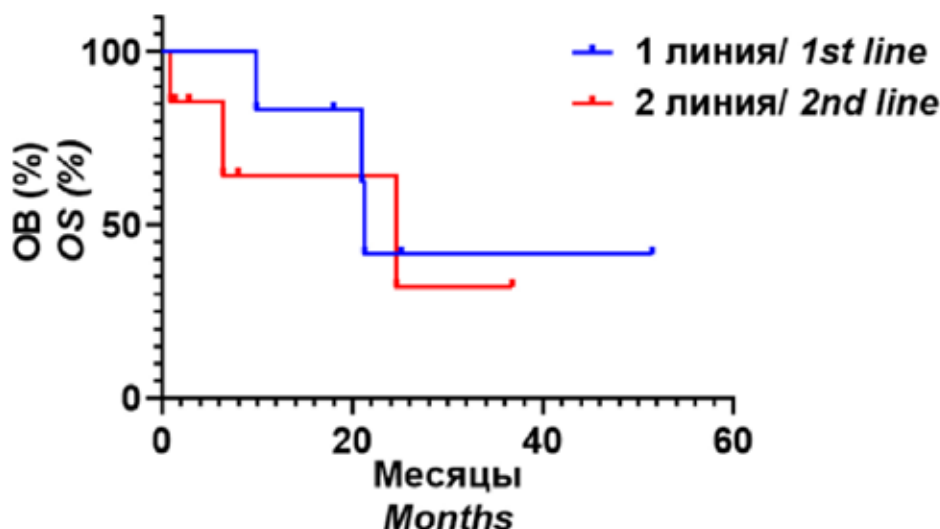


Рис. 4. Общая выживаемость в зависимости от линии терапии. OB — общая выживаемость

Таблица 2. Нежелательные явления при проведении терапии капматинибом

Категория НЯ / Category of AE	Все случаи НЯ, n (%) / All cases of AE, n (%)	НЯ, обусловленные лечением, n (%) / Treatment-related AE, n (%)
Любой НЯ / Any AE	13 (100,0)	12 (92,3)
Наиболее частые НЯ (≥10%) / Most common AEs (≥10%)		
Периферические отеки / Peripheral edema	9 (69,2)	9 (69,2)
Гипокальциемия / Hypocalcemia	7 (53,8)	7 (53,8)
Увеличение креатинина / Creatinine increased	6 (46,2)	6 (46,2)
Анемия / Anemia	3 (23,1)	3 (23,1)
Боль в спине / Pain in the back	3 (23,1)	0 (0,0)
Слабость / Weakness	2 (15,4)	2 (15,4)
Одышка / Dyspnea	2 (15,4)	2 (15,4)
Тошнота / Nausea	2 (15,4)	2 (15,4)
Увеличение липазы / Lipase increased	2 (15,4)	2 (15,4)
Увеличение трансаминаз / Transaminase increased	2 (15,4)	2 (15,4)
Степень 3–4 / Grade 3-4	6 (46,2)	3 (23,1)
Увеличение амилазы / Amilase increased	1 (7,7)	1 (7,7)
Увеличение липазы / Lipase increased	1 (7,7)	1 (7,7)
Увеличение трансаминаз / Transaminase increased	1 (7,7)	1 (7,7)
Легочное кровотечение / Pulmonary hemorrhage	1 (7,7)	0 (0,0)
Сердечно-легочная / недостаточность Cardiopulmonary failure	1 (7,7)	0 (0,0)
Аневризма / Aneurism	1 (7,7)	0 (0,0)
Серьезные НЯ / Serious AEs	5 (38,5)	1 (7,7)
Случаи смерти / Outcome of death	2 (15,4)	0 (0,0)
НЯ, приводящие к снижению дозы препарата / AEs leading to dose reduction	2 (15,4)	2 (15,4)
НЯ, приводящие к прекращению лечения / AEs leading to discontinuation of treatment	3 (23,1)	0 (0,0)

Примечание: НЯ — нежелательное явление / AE: adverse event.

Оценка безопасности. Переносимость препарата в течение всего исследования была удовлетворительная. Наиболее частыми НЯ (встречающиеся у ≥10% пациентов) были периферические отеки, боли в спине, слабость, одышка, тошнота (табл. 2). В свою очередь, наиболее частыми лабораторными нарушениями (наблюдающиеся,

по крайней мере, у 10% пациентов) являлись гипокальциемия, повышенный уровень креатинина, анемия, повышенная липаза, повышенный уровень трансаминаз.

НЯ, обусловленные лечением, отмечены у 12 (92,3%) пациентов. При этом, наиболее частыми НЯ, обусловленные лечением

(≥10% случаев) были периферические отеки, слабость, одышка, тошнота, гипокальциемия, повышенный уровень креатинина, анемия, повышенная липаза, повышенный уровень трансаминаз. НЯ, обусловленные лечением, 3–4 степени токсичности наблюдались у 15,4% пациентов (2/13): в одном случае отмечалось увеличение амилазы и липазы, во втором — увеличение трансаминаз.

Серьезные НЯ зарегистрированы у 4 из 13 пациентов (30,8%): легочное кровотечение 4 степени токсичности, COVID-ассоциированная пневмония 2 степени, сердечно-легочная недостаточность 4 степени токсичности, а также у 1 пациента отмечена аденокарцинома желудка с делецией в гене *MET* 2 степени и разрыв аневризмы (4 степень токсичности). При этом, серьезное НЯ, обусловленное лечением, представляло собой только случай аденокарциномы желудка с делецией в гене *MET*. Смертельных исходов по причине НЯ было зафиксировано в 2 случаях: легочное кровотечение 4 степени токсичности, сердечно-легочная недостаточность 4 степени токсичности. Ни один из случаев не обусловлен непосредственным приемом препарата.

Полное прекращение применения капматиниба из-за НЯ, помимо случаев с летальным исходом, было отмечено в 1 случае с COVID-ассоциированной пневмонией 2 степени. В одном снижении дозы нуждались 15,4% пациентов (2/13). НЯ, приводящие к уменьшению дозы исследуемого препарата, были увеличение уровня трансаминаз и увеличение уровней амилазы и липазы. Большого уменьшения дозы капматиниба не проводилось.

Клинический случай 1

Пациент Ф., 78 лет (на момент включения в исследование). Из анамнеза известно, что в ноябре 2016 г. по поводу новообразования легкого выполнена верхняя лобэктомия справа с резекцией нижней доли левого легкого. По результатам гистологического исследования: инвазивная аденокарцинома с макропапиллярным субтипом левого легкого. В ходе контрольного обследования от февраля 2019 г. выявлены вторичные изменения в плевре, легких, костях. В марте по поводу прогрессирования заболевания пациент получил 2 цикла химиотерапии 1-й линии по схеме ТС (паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день+карбоплатин АUC 5 в 1-й день). При контрольном обследовании от апреля того же года отмечен продолженный рост очагов, а также появление новых очагов в легком. По результатам молекулярно-генетического исследования: мутаций *EGFR* и *BRAF*, транслокаций генов *ALK* и *ROS1* не обнаружены, выявлена делеция 14 экзона гена *MET*.

Пациент принял участие в исследовании. На этапе скрининга (апрель 2019 г.) проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, а также головного мозга, по результатам которой выявлены два измеримых очага. В левом легком отмечались фокусы с нечеткими контурами: в сегменте S9 (прилежит к диафрагме) размером 35×20 мм и в S10 — 10×7,5 мм. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга данных за метастатическое поражение не получены. При остеосцинтиграфии были отмечены очаги гиперфиксации радиофармпрепарата ребер слева и правой подвздошной кости. На основании наличия метастатического поражения костей начата терапия золедроновой кислотой. На момент включения в исследование диагноз был следующий: аденокарцинома нижнедолевого левого легкого T4N2M1b (IVA стадия) (pul, ple, oss, hydrothorax right); состояние после верхней лобэктомии справа и резекции н/д левого легкого; состояние после 2 циклов ПХТ 1-й линии по схеме ТС, прогрессирование. Соматический статус соответствовал 1 баллу по шкале ECOG.

Прием исследуемого препарата начат с мая 2019 г. в следующей дозе: 800 мг в сутки (по 400 мг 2 раза в день). По результатам второго контрольного исследования от июля 2019 г. отмечалось уменьшение таргетных очагов: в сегменте S9 — 33×21 мм (ранее 35×20 мм), в S10 — 9×6 мм (ранее 9×7 мм). Также отмечено наличие нетаргетных очагов без динамики, данных о новых поражениях органов брюшной полости, малого таза не получено. В соответствии с критериями RECIST 1.1 такое изменение (–7%) было расценено как стабилизация заболевания. При последующих рентгенологических исследованиях не было зафиксировано изменений в размере таргетных и нетаргетных очагов, новых вторичных изменений не выявлено.

Прием капматиниба продолжается по настоящее время (май 2022 г.). Ответ на терапию в настоящее время составляет 3 года 1 мес. С момента начала лечения по настоящее время сохраняется стабилизация заболевания. Терапию переносил удовлетворительно. Отмечены следующие НЯ: снижение кальция крови и периферические отеки, которые не требовали модификации дозы препарата или прерывания его приема.

Клинический случай 2

Пациентка Р., 70 лет. В декабре 2016 г. выполнена верхняя лобэктомия слева. По результатам иммуногистохимического исследования опухоль представляла собой низкодифференцированную аденокарциному легкого. При моле-

кулярно-генетическом тестировании мутаций в гене *EGFR* и транслокаций гена *ALK* не обнаружено. При контрольном обследовании от мая 2017 г. зафиксирован рецидив в левом легком, метастатическое поражение внутригрудных лимфатических узлов, патологическая деструкция заднего отрезка VII ребра справа. Специфической противоопухолевой терапии не получала. Получала сопроводительную терапию бисфосфонатами — золедроновую кислоту.

Направлена в молекулярный прескрининг в рамках клинического исследования GEOMETRY mono-1, по результатам которого выявлена делеция в 14 экзоне гена *MET* и амплификация *MET* с количеством копий гена 5,1. На этапе скрининга на МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, а также головного мозга от июня 2017 г. отмечены два измеримых очага: очаг в апикальных отделах левого легкого размером 55 мм в наибольшем измерении, парааортальные лимфатические узлы размером 20 мм в наибольшем измерении. По результатам МРТ головного мозга данные за наличие метастазов не получены. При остеосцинтиграфии выявлены очаги патологической гиперфиксации радиофармпрепарата в проекции заднего отрезка VII ребра справа, грудинный край лопатки. На момент включения в исследования диагноз был следующий: аденокарцинома верхней доли левого легкого T4NxM0 (IIIA стадия); состояние после верхней лобэктомии слева; прогрессирование заболевания от мая 2017 г. — рецидив в левом легком, метастазы в парааортальный лимфатический узел, кости, гидроперикард.

Прием капматиниба пациенткой начат в июне 2017 г. При первом контрольном обследовании на МСКТ обнаружено уменьшение измеримых очагов на 48%: очаг в апикальных отделах левого легкого — до 30 мм, парааортальные лим-

фатические узлы — до 11 мм в наибольшем измерении. При этом, неизмеримые очаги были без динамики и не отмечалось появление новых метастазов. Состояние расценено как частичный ответ согласно критериям RECIST (версия 1.1). При третьем контрольном обследовании также продолжалось уменьшение измеримых очагов: очаг в апикальных отделах левого легкого — до 23 мм, парааортальные лимфатические узлы — до 9 мм. Однако, отмечено появление субплеврального образования, вероятно, метастатического генеза в аксилярном субсегменте правого легкого размерами 17×18 мм. Было решено продолжить терапию исследуемым препаратом. По результатам четвертого контрольного обследования в декабре 2017 г. достигнут надир уменьшения измеримых очагов: очаг в апикальных отделах — до 21 мм (рис. 5), парааортальные лимфатические узлы — до 7 мм. При этом, сохраняется очаг в верхней доле правого легкого, также отмечены новые очаги вдоль междолевой плевры. Эти результаты были расценены как прогрессирование заболевания.

Таким образом, пациентка получала исследуемую терапию 5 мес. Из НЯ отмечались периферические отеки, которые не требовали мероприятий по снижению дозы или временной отмены препарата.

После прогрессирования заболевания было проведено 6 циклов химиотерапии по схеме ТС (паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день+карбоплатин AUC 5 в 1-й день) в сочетании с пембролизумабом в поддерживающем режиме с января по сентябрь 2018 г. Прогрессирование заболевания выявлено в сентябре 2018 г. В дальнейшем специфической противоопухолевой терапии больная не получала в связи с тяжелым общим состоянием. В марте 2019 г. зафиксирована смерть пациентки.

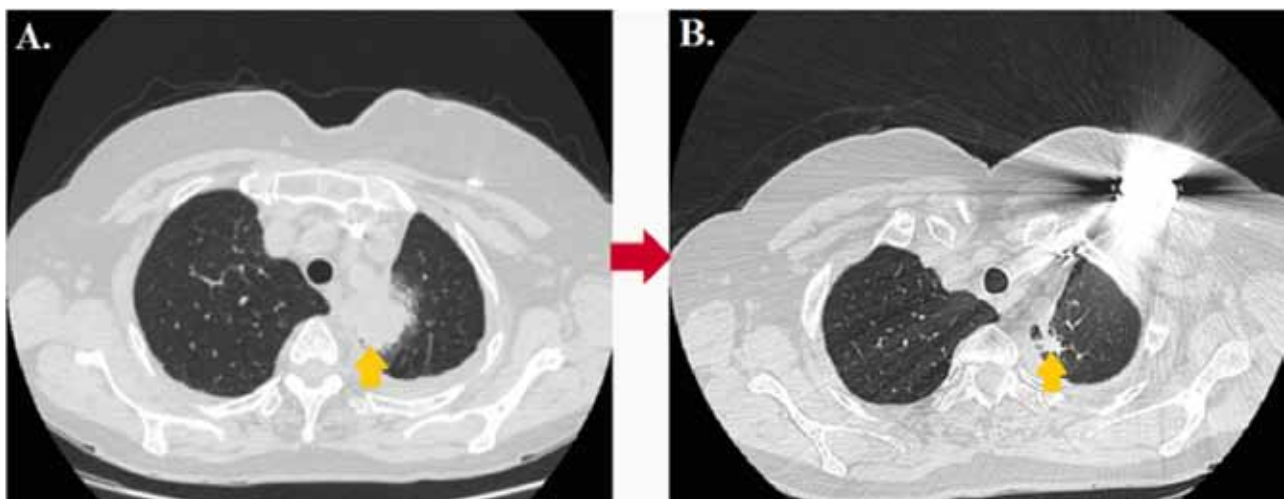


Рис. 5. МСКТ органов грудной клетки, где отмечается очаг в апикальных отделах левого легкого размером 55 мм в наибольшем измерении перед началом лечения (июнь 2017 г.) (А) и надир (декабрь 2017 г.) уменьшения поражения — до 21 мм (В)

Обсуждение

Стандартные варианты лечения, такие как химиотерапия или ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, имеют достаточно низкую эффективность у пациентов с драйверными мутациями в 14 экзоне гена *MET* [15, 16]. Это представляет неудовлетворенную потребность и серьезную клиническую проблему. По результатам клинического исследования GEOMETRY mono-1 в российской группе пациентов оценивалась эффективность и безопасность ингибитора *MET* капматиниба.

В соответствии с критериями отбора исследования II фазы в анализ включено 13 пациентов. Характеристики больных НМРЛ с мутацией *METex14* в российской группе были аналогичны общей популяции, представленной в исследовании (n=364), а также другим ранее опубликованным работам [13, 17]. В нашем исследовании показано преобладание типичного клинического паттерна: пожилая, ранее не курившая женщина с аденокарциномой легкого.

Проведенный анализ показал высокую эффективность капматиниба у больных с мутацией *MET* как в 1-й линии системной терапии, так и после прогрессирования заболевания при проведении химиотерапии. В ходе оценки эффективности у большинства пациентов с *METex14* объем опухоли уменьшился более чем на 30%, что привело к значительному клиническому улучшению, с уменьшением и, в ряде случаев, устранением симптомов заболевания. Независимо от линии терапии исследуемым препаратом были достигнуты высокие показатели частоты объективных ответов (30,8%), а также частоты клинической пользы (84,6%) и медиана длительности ответа (5,7 мес). Полученные нами результаты применения капматиниба в российской группе пациентов незначительно уступают опубликованным данным по противоопухолевой активности препарата в общей группе данного клинического исследования. Это обусловлено прежде всего немногочисленной анализируемой выборкой. Также по результатам нашего исследования была достигнута медиана ВБП и ОВ: у пациентов, принимавших исследуемый препарат в 1-й линии (n=6), показатели составили в обоих случаях 21,3 мес, а во 2-й линии — 3,5 мес и 24,6 мес соответственно.

Все пациенты удовлетворительно переносили препарат в течение всего наблюдения. Во время исследования доложено о пяти серьезных НЯ, при этом в четырех случаях связь с исследуемым препаратом была маловероятна или отсутствовала. Также у двух пациентов отмечено НЯ 3–4 степени, которые не требовали полного прекращения лечения. По результатам анализа профиль

безопасности капматиниба соответствует опубликованным ранее данным и является благоприятным. Во время анализа не выявлено новых, ранее не описанных, данных по безопасности.

Заключение

Появление такого ингибитора *MET*, как капматиниб, открывает широкие перспективы для лечения пациентов с метастатическим НМРЛ с мутацией *MET* и может способствовать увеличению показателей выживаемости у этой категории пациентов.

Вклад авторов:

Орлов С.В. — анализ полученных данных, научное редактирование, руководство исследованием;

Мусаелян А.А. — написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Кочесокова Д.Л., Одинцова С.В., Загребин Ф.А., Тюрин В.И., Майдин М.А., Дегтярев А.М. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Имянитов Е.Н. — анализ полученных данных, научное редактирование, руководство исследованием.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках исследования GEOMETRY mono-1 (Clinical trial registration: ClinicalTrials.gov (identifier NCT02414139)), а также гранта РФФ 17-75-30027-П.

ЛИТЕРАТУРА

1. Majeed U, Manochakian R, Zhao Y, Lou Y. Targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer: current advances and future trends // *J Hematol Oncol*. 2021;14:108. doi:10.1186/s13045-021-01121-2
2. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого // *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2-1):36-54. doi:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-02 [Laktionov KK, Artamonova EV, Breder VV et al. Practical recommendations for drug treatment of non-small cell lung cancer // *Malignant tumors*. 2021;11(3s2-1):36-54. (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-02
3. Han S, Fang J, Lu S et al. Response and acquired resistance to savolitinib in a patient with pulmonary sarcomatoid carcinoma harboring *MET* exon 14 skipping mutation: a case report // *Onco Targets Ther*. 2019;12:7323-8. doi:10.2147/OTT.S210365
4. Reungwetwattana T, Liang Y, Zhu V, Ou S-HI. The race to target *MET* exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer: The Why, the How, the Who, the Unknown, and the Inevitable // *Lung Cancer*. 2017;103:27-37. doi:https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.11.011
5. Pruis MA, Geurts-Giele WRR, von der TJH, Meijssen IC et al. Highly accurate DNA-based detection and treat-

- ment results of MET exon 14 skipping mutations in lung cancer // *Lung Cancer*. 2020;140:46–54. doi:10.1016/j.lungcan.2019.11.010
6. Drusbosky LM, Dawar R, Rodriguez E, Ikpeazu CV. Therapeutic strategies in METex14 skipping mutated non-small cell lung cancer // *J Hematol Oncol*. 2021;14:129. doi:10.1186/s13045-021-01138-7
 7. Brazel D, Zhang S, Nagasaka M. Spotlight on Tepotinib and Capmatinib for Non-Small Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutation // *Lung Cancer (Auckland, NZ)*. 2022;13:33–45. doi:10.2147/LCTT.S360574
 8. Tong JH, Yeung SF, Chan AWH et al. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis // *Clin Cancer Res*. 2016;22:3048–56. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2061
 9. Mathieu LN, Larkins E, Akinboro O et al. FDA Approval Summary: Capmatinib and Tepotinib for the Treatment of Metastatic NSCLC Harboring MET Exon 14 Skipping Mutations or Alterations // *Clin Cancer Res*. 2022;28:249–54. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-1566
 10. Seto T, Ohashi K, Sugawara S et al. Capmatinib in Japanese patients with MET exon 14 skipping-mutated or MET-amplified advanced NSCLC: GEOMETRY mono-1 study // *Cancer Sci*. 2021;112:1556–66. doi:https://doi.org/10.1111/cas.14826
 11. Fujino T, Suda K, Mitsudomi T. Lung Cancer with MET exon 14 Skipping Mutation: Genetic Feature, Current Treatments, and Future Challenges // *Lung Cancer (Auckland, NZ)*. 2021;12:35–50. doi:10.2147/LCTT.S269307
 12. Schuler MH, Berardi R, Lim W-T et al. Phase (Ph) I study of the safety and efficacy of the cMET inhibitor capmatinib (INC280) in patients (pts) with advanced cMET+ non-small cell lung cancer (NSCLC) // *J Clin Oncol*. 2016;34:9067. doi:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9067
 13. Wolf J, Seto T, Han J-Y et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET -Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/nejmoa2002787
 14. National Institute of Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, DCTD, CTI, NIH, DHHS. 2009.
 15. Cortot A, Le X, Smit E et al. Safety of MET Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With *MET* Exon 14 Skipping Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Review // *Clin Lung Cancer*. 2022;23:195–207. doi:10.1016/j.clc.2022.01.003
 16. Zhang L, Lin W, Yang Z et al. Multimodality Treatment of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma: A Review of Current State of Art // *J Oncol*. 2022;2022:8541157. doi:10.1155/2022/8541157
 17. Zheng D, Wang R, Ye T et al. MET exon 14 skipping defines a unique molecular class of non-small cell lung cancer // *Oncotarget*. 2016;7(27).

Поступила в редакцию 08.08.2022 г.
Получена после доработки 29.08.2022 г.

S.V. Orlov^{1,2}, A.A. Musaelyan^{1,2},
J.L. Kochesokova¹, S.V. Odintsova¹, F.A. Zagrebin⁴,
V.I. Tyurin⁴, M.A. Maydin⁴, A.M. Degtyarev⁵,
E.N. Imyanitov⁴

Capmatinib in patients with MET-positive advanced non-small cell lung cancer: analysis of the Russian cohort in the Geometry mono-1 study

¹ I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russia

³ Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia

⁴ N.N. Petrov NMRC of Oncology, Saint Petersburg, Russia

⁵ Oncological Dispensary № 2, Sochi, Russia

Background. Capmatinib has demonstrated high anti-tumor activity, as well as a manageable safety profile, in patients with advanced NSCLC with *MET* exon 14 (*METex14*) mutation in the Phase II Geometry mono-1 study.

Aim. Estimation of the efficacy and safety of capmatinib in the Russian subgroup of patients in the Geometry mono-1 study.

Materials and methods. Patients were enrolled in the Geometry mono-1 study according to their *MET* status and line of therapy. The Russian subgroup included patients treated with capmatinib as first- and second-line therapy. Capmatinib was administered at a dosage of 400 mg twice daily. The primary endpoint was objective response rate (ORR), and clinical benefit rate (CBR). The secondary endpoints were duration of response, progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and safety profile.

Results. The analysis included 13 patients (4 males and 9 females) aged 59 to 82 years with metastatic NSCLC with *METex14* mutation. ORR was 50% and CBR was 100% in the patients treated with capmatinib in the 1st line (n=6). ORR was 14.3%, and CBR was 71.4 in the 2nd line of the therapy (n=7). The median duration of response, regardless of therapy line, was 5.7 months. The median PFS with administration of capmatinib in the 1st line was 21.3 months, and in the 2nd line — 3.5 months.

The median OS, depending on the line of the therapy, was as follows: in the 1st line — 21.3 months, and in the 2nd — 24.6 months.

The most common treatment-related adverse events (AEs) were peripheral edema (69.2%), hypocalcemia (53.8%), increased creatinine (46.2%); most of them were grade 1/2. No unexpected AEs were registered.

Conclusion. A high response to capmatinib treatment was registered in the Russian population. The therapy was well tolerated.

Key words: non-small cell lung cancer, *MET* inhibitor, capmatinib, *MET* exon 14 deletion

Сведения об авторах

Орлов Сергей Владимирович, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Россия, 354376, Краснодарский край, г. Сочи, Адлерский р-н, с. Веселое, ул. Мира, 177, в. н. с. отдела клинической онкологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, orloff-sv@mail.ru

Мусаелян Арам Ашотович, м. н. с. лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Россия, 354376, Краснодарский край, г. Сочи, Адлерский р-н, с. Веселое, ул. Мира, 177, врач-онколог ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-7570-2256>, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, a.musaelyan8@gmail.com

Кочесокова Джульетта Леновна, врач-онколог ООО «Медицинские технологии», <https://orcid.org/0000-0001-7634-7113>, 191025, Санкт-Петербург, ул. Восстания, 8 А, j.kochesokova@mt.clinic

Одинцова Светлана Валентиновна, канд. мед. наук, врач-онколог ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-5591-7746>, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, odin-svet@yandex.ru

Загребин Фёдор Альбертович, научный отдел биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-8890-6311>, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, zagrebinf@gmail.com

Тюрин Владислав Ильич, канд. мед. наук, научный отдел биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-0157-5952>, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, tyurinvladislav@gmail.com

Майдин Михаил Александрович, научный отдел биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-2264-4857>, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, mikhail.maydin@gmail.com

Дегтярев Алексей Михайлович, канд. мед. наук, врач-онколог, главный врач ГБУЗ «Онкологический диспансер № 2» Минздрава Краснодарского края, <https://orcid.org/0000-0002-4206-223X>, 354057, Краснодарский край, г. Сочи, Дагомысская ул., 38

Имянитов Евгений Наумович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, evgeny@imyanitov.spb.ru

Sergey Orlov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Professor, Director of the Research Institute of Medical Primatology, <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>, 177 Mira str., Vesolye village, Adler District, Sochi, 354376, Russia, Leading Researcher of the Clinical Oncology Department at I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, Russia, 197022, orloff-sv@mail.ru

Aram Musaelyan, Junior Researcher of the Laboratory of Molecular Biology of the Research Institute of Medical Primatology, <https://orcid.org/0000-0002-7570-2256>, 177 Mira str., Vesolye village, Adler District, Sochi, 354376, Russia, MD, oncologist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia, a.musaelyan8@gmail.com

Juliet Kochesokova, oncologist, Medical Technologies, <https://orcid.org/0000-0001-7634-7113>, 8A Vosstaniya str., St. Petersburg, 191025, Russia, j.kochesokova@mt.clinic

Svetlana Odintsova, MD, PhD, oncologist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-5591-7746>, 6-8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia, odin-svet@yandex.ru

Fedor Zagrebin, Research Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, <https://orcid.org/0000-0002-8890-6311>, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, zagrebinf@gmail.com

Vladislav Tyurin, PhD, Research Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, <https://orcid.org/0000-0002-0157-5952>, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, tyurinvladislav@gmail.com

Mikhail Maydin, the Research Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2264-4857>, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, mikhail.maydin@gmail.com

Alexey Degtyarev, MD, PhD, oncologist, Chief Medical Officer, Oncological Dispensary № 2, <https://orcid.org/0000-0002-4206-223X>, 38 Dagomysskaya str., Sochi, Krasnodar Krai, Russia

Evgeniy Imyanitov, MD, PhD, DSc, Prof. Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Research Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, evgeny@imyanitov.spb.ru