

Валидация модифицированного легочного иммунного прогностического индекса у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получающих иммунотерапию

Д.И. Юдин^{1✉}, yudinden@mail.ru, К.К. Лактионов^{1,2}, И.А. Джанян¹, А.Е. Кузьминов¹, В.В. Бредер¹, А.Е. Горохов¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Легочный иммунный прогностический индекс (LPI) является одной из доступных моделей для прогнозирования результатов лечения ингибиторами иммунных контрольных точек для пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Недостатком модели является наличие группы с неопределенным прогнозом. Данное одноцентровое ретроспективное исследование было проведено с целью валидации модифицированного легочного иммунного прогностического индекса (mLPI) для более точного прогнозирования ответа на иммунотерапию и исключения группы неопределенного прогноза из предлагаемой модели. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП). **Цель.** Валидация модифицированного варианта легочного иммунного прогностического индекса (mLPI) для более точного прогнозирования ответа на иммунотерапию.

Материалы и методы. Исходные данные по отношению нейтрофилов к лимфоцитам, уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гемоглобина, тромбоцитов и фибриногена были собраны у 195 пациентов, получавших иммунотерапию в монорежиме или в комбинации с химиотерапией в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. Был проведен однофакторный и многофакторный анализ ВБП. Медиана времени наблюдения составила 39,5 мес.

Результаты. При однофакторном анализе достоверно ассоциировались с худшей выживаемостью без прогрессирования уровень гемоглобина ниже 110 г/л (ОР = 1,78, 95% ДИ 1,51–6,46), число тромбоцитов больше 2 нормальных значений (ОР = 4,97, 95% ДИ 1,19–20,63), отношение нейтрофилов к лимфоцитам 3 и более (ОР = 1,39, 95% ДИ 1,02–1,89), уровень лактатдегидрогеназы выше нормальных значений (ОР = 1,54, 95% ДИ 1,1–2,14), уровень фибриногена больше 2 нормальных значений (ОР = 1,96, 95% ДИ 1,06–3,64). При однофакторном и многофакторном анализе сочетание любых 2 и более факторов достоверно ассоциировалось с худшей выживаемостью без прогрессирования (группа «плохого» прогноза mLPI): ОР = 2,04 (95% ДИ 1,43–2,94) и ОР = 2,26 (95% ДИ 1,55–3,32) соответственно. При этом из 44 пациентов с mLPI 2 и более у 19 (44%) оценка LPI составила 1 балл (группа промежуточного прогноза LPI). Медиана ВБП для групп «хорошего» и «плохого» прогноза mLPI составила 8,4 мес. (95% ДИ 6,6–10,2) и 4 мес. (95% ДИ 2,4–5,6) ($p < 0,001$) соответственно. Трехлетняя ВБП для групп «хорошего» и «плохого» прогноза mLPI составила 24,5 и 3,4% соответственно.

Выводы. Определение базового mLPI имеет предиктивное значение. Сочетание любых 2 изученных показателей (не только отношение нейтрофилов к лимфоцитам 3 и более и повышенный уровень ЛДГ) коррелирует с худшими результатами иммунотерапии у пациентов с метастатическим НМРЛ.

Ключевые слова: НМРЛ, прогностические факторы, иммунотерапия, модифицированный легочный иммунный прогностический индекс, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Юдин ДИ, Лактионов КК, Джанян ИА, Кузьминов АЕ, Бредер ВВ, Горохов АЕ. Валидация модифицированного легочного иммунного прогностического индекса у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получающих иммунотерапию. *Медицинский совет*. 2025;19(21):12–19. <https://doi.org/10.21518/ms2025-436>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Validation of modified of lung immune prognostic index in patients with metastatic NSCLC treated by immunotherapy

Denis I. Yudin^{1✉}, yudinden@mail.ru, Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Irina A. Dzhanyan¹, Alexander E. Kuzminov¹, Valeriy V. Breder¹, Arthur E. Gorokhov¹

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. A lung immune prognostic index (LIPI) is one of the available models that showed association with immune checkpoint inhibitors (ICI) outcomes. The disadvantage of this model is the presence of intermediate prognostic group. This single-center retrospective study aims to validate the modified lung immune prognostic index (mLIPI) to more accurately predict of the response to immunotherapy and exclusion of intermediate prognostic group from the model. The primary endpoint was progression free survival (PFS).

Aim. Validation of modified lung immune prognostic index (mLIPI) to more accurately predict of the response to immunotherapy.

Materials and methods. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio, lactate dehydrogenase, hemoglobin, platelets, and fibrinogen level were collected from 195 patients treated with ICI in monotherapy or combination in N.N. Blokhin NMRCO. Univariate and multivariate subgroups analysis by Cox regression model was performed. The median follow-up time was 39.5 months.

Results. In univariate analysis hemoglobin levels below 110 g/l (HR = 1.78, 95% CI 1.51–6.46), platelet count greater than 2 normal values (HR = 4.97, 95% CI 1.19–20.63), neutrophil-to-lymphocyte ratio of 3 or more (HR = 1.39, 95% CI 1.02–1.89), lactate dehydrogenase level is higher than normal values (HR = 1.54, 95% CI 1.1–2.14) and fibrinogen level is greater than 2 normal values (HR = 1.96, 95% CI 1.06–3.64) were significantly associated with worse PFS. In univariate and multivariate analysis, a combination of any 2 or more factors was significantly associated with worse PFS ("poor" mLIPI prognosis group): HR = 2.04 (95% CI 1.43–2.94) and HR = 2.26 (95% CI 1.55–3.32), respectively. At the same time, out of 44 patients with mLIPI 2 or more, 19 (44%) had a LIPI score of 1 (intermediate prognosis group LIPI). The median PFS for the "good" and "poor" mLIPI prognosis groups was 8.4 months (CI 95% 6.6–10.2) and 4 months (CI 95% 2.4–5.6) ($p < 0.001$), respectively. The 3-year PFS for the "good" and "poor" mLIPI prognosis groups was 24.5 and 3.4% respectively.

Conclusions. The basic mLIPI score has a predictive value. The combination of any two unfavorable factors (not only the ratio of neutrophils to lymphocytes and LDH level) significantly correlates with worse immunotherapy outcomes in patients with metastatic NSCLC.

Keywords: NSCLC, prognostic factors, immunotherapy, modified lung immune prognostic index, progression free survival

For citation: Yudin DI, Laktionov KK, Dzhanian IA, Kuzminov AE, Breder VV, Gorokhov AE. Validation of modified lung immune prognostic index in patients with metastatic NSCLC treated by immunotherapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(21):12–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-436>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Многие годы платиносодержащая химиотерапия оставалась основой лечения пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). При этом уже к 2 годам наблюдения общая выживаемость достигала 11%, независимо от варианта платинового дуплета [1]. Наступление эры иммунотерапии и доступ к ингибиторам контрольных точек не только в клинических исследованиях, но и в реальной клинической практике принципиально изменил наши ожидания по отдаленным результатам лечения как у предлеченных пациентов с метастатическим НМРЛ без активирующих мутаций [2–6], так и в первой линии лечения [7–10]. Однако далеко не все пациенты получают одинаковую пользу от иммунотерапии. Целый ряд пациентов демонстрируют резистентность к ингибиторам контрольных точек. В клинических исследованиях изучался ряд биологических маркеров для прогнозирования результатов применения ингибиторов контрольных точек при НМРЛ. Например, экспрессия PD-L1, мутационная нагрузка опухоли, наличие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, высокая микросателлитная нестабильность [11–13]. При этом единственным биологическим маркером, применяемым в рутинной практике для прогнозирования эффективности иммунотерапии, является определение экспрессии PD-L1. Однако в реальной клинической практике далеко не всегда мы имеем всю необходимую информацию о биологических особенностях опухоли. Иногда материала крайне мало для дополнительных тестов. И нам приходится ориентироваться на клинические признаки,

коррелирующие с эффективностью проводимой иммунотерапии. При этом наиболее действенным инструментом, хоть и крайне субъективным, применяемым для принятия решения о назначении системной терапии в рутинной практике, остается шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group. World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS)). Одним из решений данной проблемы могут являться прогностические модели, базирующиеся на оценке объективных параметров, доступных в рутинной клинической практике и потенциально связанных с воспалительным фенотипом опухоли, коррелирующих с ответом на иммунотерапию при различных солидных опухолях. К таким показателям можно отнести оценку соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов (neutrophil-to-lymphocyte ratio – NLR) – простой и доступный показатель, отражающий дисбаланс между различными звеньями иммунитета [14], оценку уровня С-реактивного белка и альбумина (Glasgow Prognostic Score) [15], сочетание NLR, уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и уровня экспрессии PD-L1- lung immuno-oncology prognostic score (LIPS-3) [16], оценку NLR, ЛДГ и уровня альбумина в плазме крови (Gustave Roussy Immune (GRIm)-Score) [17] и собственно Lung Immune Prognostic Index (LIPI) – определение NLR и уровня ЛДГ до начала иммунотерапии [18–24]. Принципиальным недостатком, с точки зрения практического онколога, в прогностической системе LIPI является наличие группы промежуточного прогноза. В нашей модификации LIPI мы попытались четко разделить пациентов на 2 прогностические группы за счет добавления в прогностическую модель других

доступных факторов, коррелирующих с неблагоприятным прогнозом и часто выявляемых у пациентов с метастатическим НМРЛ, – анемию [25, 26], тромбоцитоз [27] и высокий уровень фибриногена [28].

Цель – валидация модифицированного варианта легочного иммунного прогностического индекса (mLIPI) для более точного прогнозирования ответа на иммунотерапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное одноцентровое исследование были включены данные о лечении 195 пациентов с метастатическим НМРЛ, получивших иммунотерапию в монорежиме анти-PD1/PD-L1 препаратами или в комбинации с химиотерапией и/или анти-CTLA-4 препаратами в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина и у которых перед началом лечения были выполнены анализы крови с информацией о значении анализируемых факторов (результаты общего анализа крови, ЛДГ, фибриноген). Медиана времени наблюдения за пациентами на момент анализа собранной информации составила 39,5 мес. (28.02.2025). Клинико-демографические характеристики тестовой группы пациентов представлены в *табл. 1*.

Средний возраст пациентов составил 60,3 года (95% ДИ 58,82–61,9). Большинство пациентов составляли мужчины (76%), в удовлетворительном общем состоянии (оценка по шкале ECOG 0–1–84%), с курением в анамнезе

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов (тестовая когорта)

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients (test cohort)

Характеристика	Число пациентов, n = 195 (%)
Возраст, средний (95% ДИ)	60,3 (58,82–61,9)
Пол	
• Муж.	149 (76%)
• Жен.	46 (24%)
ECOG	
• 0–1	164 (84%)
• 2	31 (16%)
Курение	
• Да	147 (75%)
• Нет	48 (25%)
Гистотип	
• Аденокарцинома	112 (57%)
• Плоскоклеточный рак	83 (43%)
Метастазы в головном мозге	34 (17%)
Метастазы в печени	29 (15%)
Метастазы в костях	56 (29%)
PD-L1	
• >50% / >90%	34/12 (17%/6%)
• >1%	66 (34%)
• <1%	25 (13%)
• Неизвестно	104 (53%)
Линия лечения	
• Первая	107 (55%)
• Вторая и последующие	88 (45%)

(75%), без определения экспрессии PD-L1 (53%), с плоскоклеточным морфотипом (57%) и получавших лечение в первой линии (55%). При анализе особенностей метастазирования отмечалось поражение головного мозга у 17%, печени у 15% и костей скелета у 29% пациентов. Отсутствие экспрессии PD-L1 выявлено у 34% пациентов, при этом высокий уровень (более 50%) и ультравысокий (90–100%) – у 17 и 6% пациентов соответственно.

В качестве контрольной когорты ретроспективно были отобраны данные о лечении 23 пациентов с метастатическим НМРЛ, получивших иммунотерапию в монорежиме анти-PD1/PD-L1 препаратами или в комбинации с химиотерапией в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина после остановки набора пациентов в основную базу данных и у которых перед началом лечения были выполнены анализы крови с наличием информации о значении анализируемых факторов (результаты общего анализа крови, ЛДГ, фибриноген). Медиана времени наблюдения за пациентами на момент анализа собранной информации (06.06.2025) составила 14,5 мес. (минимум–максимум 3–23,5 мес.). Клинико-демографические характеристики контрольной группы пациентов представлены в *табл. 2*.

Критерием эффективности иммунотерапии была выбрана выживаемость без прогрессирования заболевания. Оценка выживаемости без прогрессирования рассчитывалась от первого введения иммуноонкологического препарата до регистрации прогрессирования заболевания по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), версии 1.1 [29] или смерти пациента, если отсутствовало подтверждение прогрессирования заболевания. Время наблюдения рассчитывалось от начала иммунотерапии до даты последнего контакта с пациентом или до 28 февраля 2025 г., в случае его смерти.

● **Таблица 2.** Клиническая характеристика пациентов (контрольная когорта)

● **Table 2.** Clinical characteristics of patients (control cohort)

Характеристика	Число пациентов, n = 23 (%)
Возраст, средний (95% ДИ)	62,9 (56,9–69,0)
Пол	
• Муж.	13 (57%)
• Жен.	10 (43%)
ECOG	
• 0–1	16 (70%)
• 2–3	7 (30%)
Курение	
• Да	16 (70%)
• Нет	7 (30%)
Гистотип	
• Аденокарцинома	16 (70%)
• Плоскоклеточный рак	7 (30%)
Вариант лечения	
• Моноиммунотерапия	12 (52%)
• Иммуно-химиотерапия	11 (48%)
Группа прогноза	
• mLIPI 0-1	15 (65%)
• mLIPI 2-5	8 (35%)

Статистика

Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана – Мейера, для сравнения кривых выживаемости использовался лог-ранговый тест, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Пропорциональная модель Кокса использовалась для оценки отношения рисков и соответствующих доверительных интервалов. Критерии хи-квадрат и Манна – Уитни использовались для сравнения клинических характеристик в группах «хорошего» и «плохого» прогноза.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе для оценки уровня статистически значимого влияния на выживаемость без прогрессирования (ВБП) уровня каждого из 5 выбранных факторов с помощью пропорциональной модели Кокса был проведен однофакторный анализ (табл. 3). Уровень гемоглобина ниже нижней границы нормы не показал статистически значимого влияния на ВБП – ОР = 0,76 (95% ДИ 0,55–1,05). При этом снижение гемоглобина менее 110 г/дл и 100 г/дл показали

● **Таблица 3.** Факторы прогноза по выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получающих иммунотерапию

● **Table 3.** Prognostic factors for progression free survival in patients with metastatic NSCLC treated by immunotherapy

Клиническая характеристика	Референсное значение	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
		ОР	95%, ДИ	p	ОР	95%, ДИ	p
Нб (≥120 г/дл)	Нб (<120 г/дл)	0,76	0,55–1,05	0,1	-	-	-
Нб (<110 г/дл)	Нб (≥110 г/дл)	1,78	1,2–2,65	0,003	-	-	-
Нб (<100 г/дл)	Нб (≥110 г/дл)	1,88	1,04–3,41	0,036	-	-	-
Plt (>ВГН/ULN)	Plt (≤ВГН/ULN)	1,02	0,75–1,39	0,88	-	-	-
Plt (>2ВГН/ULN)	Plt (≤ВГН/ULN)	4,97	1,19–20,63	0,027	-	-	-
NLR (≥3)	NLR (<3)	1,39	1,02–1,89	0,037	-	-	-
ЛДГ (>ВГН/ULN)	ЛДГ (≤ВГН/ULN)	1,54	1,1–2,14	0,01	-	-	-
Фибриноген (>ВГН/ULN)	Фибриноген (≤ВГН/ULN)	1,14	0,81–1,59	0,43	-	-	-
Фибриноген (>2ВГН/ULN)	Фибриноген (≤ВГН/ULN)	1,96	1,06–3,64	0,032	-	-	-
Пол (мужской)	Пол (женский)	1,27	0,87–1,83	0,2	1,45	0,94–2,24	0,09
Гистотип (плоскоклеточный)	Гистотип (неплоскоклеточный)	1,04	0,77–1,41	0,79	0,99	0,71–1,38	0,96
Курение в анамнезе	Отсутствие курения в анамнезе	0,98	0,68–1,39	0,89	0,62	0,4–0,96	0,03
Возраст ≥75 лет	Возраст <75 лет	1,08	0,48–2,44	0,85	1,04	0,46–2,39	0,92
Экспрессия PD-L1>1%	Экспрессия PD-L1<1%	0,74	0,44–1,22	0,24	0,68	0,4–1,13	0,02
Экспрессия PD-L1 неизвестна	Экспрессия PD-L1<1%	1,1	0,69–1,75	0,68	1,12	0,7–1,8	0,07
Метастазы в головном мозге	Без метастазов в головном мозге	1,15	0,77–1,72	0,49	1,01	0,66–1,55	0,94
Метастазы в печени	Без метастазов в печени	1,87	1,23–2,81	0,003	1,33	0,84–2,09	0,22
Метастазы в костях	Без метастазов в костях	1,66	1,19–2,3	0,003	1,28	0,89–1,85	0,18
ECOG = 2	ECOG = 0–1	3,85	2,54–5,86	<0,001	3,85	2,45–6,05	<0,001
Модифицированный легочный иммунный прогностический индекс (mLPI): 2–5	Модифицированный легочный иммунный прогностический индекс (mLPI): 0–1	2,04	1,43–2,9	<0,001	2,26	1,55–3,32	<0,001
Модифицированный легочный иммунный прогностический индекс (mLPI): 3–5	Модифицированный легочный иммунный прогностический индекс (mLPI): 0–2	1,43	0,79–2,59	0,23	1,57	0,83–2,97	0,16

Примечание. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал, Нб – hemoglobin / гемоглобин; Plt – platelet count / тромбоциты; ULN / ВГН – upper limit normal / верхняя граница нормы.

значимое влияние на ВБП: ОР = 1,78 (95% ДИ 1,2–2,65) и ОР = 1,88 (95% ДИ 1,04–3,41) соответственно. Повышение уровня тромбоцитов выше верхней границы нормы значимо не повлияло на ВБП – ОР = 1,02 (95% ДИ 0,75–1,39), при этом двукратное повышение уровня тромбоцитов по сравнению с нормальными значениями статистически значимо влияло на ВБП: ОР = 4,97 (95% ДИ 1,19–20,63). Повышение уровня фибриногена выше верхней границы нормы значимо не влияло на ВБП по сравнению с нормальными значениями данного показателя – ОР = 1,14 (95% ДИ 0,81–1,59). Двукратное же повышение уровня фибриногена значимо влияло на ВБП – ОР = 1,96 (95% ДИ 1,06–3,64). Значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам более 3 и повышение уровня ЛДГ выше верхней границы нормы, используемых в системе прогнозирования LIPI, показали статистическую значимость по влиянию на ВБП: ОР = 1,39 (95% ДИ 1,02–1,89) и ОР = 1,54 (95% ДИ 1,1–2,14) соответственно.

В дальнейшем для четкого разделения на группу «хорошего» и «плохого» прогноза был проведен одно- и многофакторный анализ по влиянию выбранных показателей на ВБП. Для проведения многофакторного анализа были выделены подгруппы по полу, морфологическому гистотипу, курению в анамнезе, возрасту (старше или младше 75 лет), экспрессии PD-L1, наличию метастатического поражения головного мозга, печени, костей и оценки по шкале ECOG. Полученные результаты также представлены в *табл. 2*. Среди представленных клинко-демографических и морфологических прогностических групп при одно- и многофакторном анализе статистически значимое влияние на ВБП показал уровень ECOG 2 и более: ОР = 3,85 (95% ДИ 2,54–5,86) и ОР = 3,85 (95% ДИ 2,45–6,05) соответственно. Также при многофакторном анализе курение в анамнезе показало положительное влияние на ВБП при проведении иммунотерапии: ОР = 0,62 (95% ДИ 0,4–0,96). Другие факторы не показали значимого влияния. Группа пациентов с наличием 3 и более из 5 анализируемых факторов (уровень гемоглобина менее 100 г/дл, тромбоцитов >2ВГН, NLR > 3, ЛДГ > ВГН, фибриноген более 2ВГН) не показала статистически значимого влияния на ВБП ни при однофакторном, ни при многофакторном анализе: ОР = 1,43 (95% ДИ 0,79–2,59) и ОР = 1,57 (95% ДИ 0,83–2,97) соответственно. При выделении группы пациентов с наличием 2 из 5 анализируемых факторов (уровень гемоглобина менее 100 г/дл, тромбоцитов >2ВГН, NLR > 3, ЛДГ > ВГН, фибриноген более 2ВГН) и при однофакторном и при многофакторном анализе был получен статистически значимый результат: ОР = 2,04 (95% ДИ 1,43–2,9) и ОР = 2,26 (95% ДИ 1,55–3,32) соответственно.

Полученные результаты позволили обозначить значимый уровень каждого из анализируемых факторов для определения модифицированного легочного иммунного прогностического индекса и выделения групп «хорошего» и «плохого» прогноза использования иммунотерапии для пациентов с метастатическим НМРЛ. Предлагаемая система оценки представлена в *табл. 4*.

При этом необходимо отметить, что из 44 пациентов с mLIPI 2 и более у 25 (56%) оценка LIPI составила 2 (группа неблагоприятного прогноза), а у 19 (44%) – 1 балл

LIPI (группа промежуточного прогноза). То есть, при использовании модифицированной оценки значительная часть пациентов из группы промежуточного / неопределенного прогноза переходит в неблагоприятную группу. Результаты оценки выживаемости без прогрессирования по группам mLIPI представлены на *рис. 1*.

Медиана ВБП и 3-летняя ВБП по группам mLIPI составила 8,4 мес. (ДИ 95% 6,6–10,2) и 24,5% и 4,0 мес. (ДИ 95% 2,4–5,6)

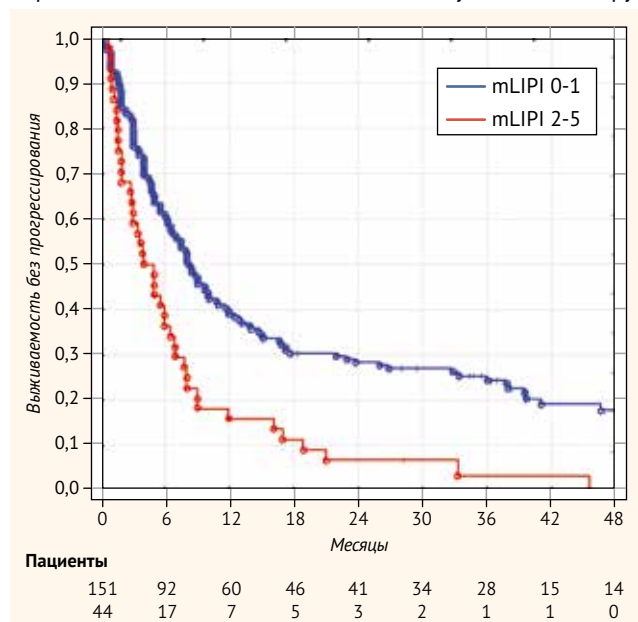
- **Таблица 4.** Критерии модифицированного легочного иммунного прогностического индекса для пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого
- **Table 4.** Criteria of modified lung immune prognostic index for the patients with metastatic NSCLC

Показатель	mLIPI	
NLR (≥3)	+1 балл	
ЛДГ (>ВГН/ULN)	+1 балл	
Hb (<110 г/дл)	+1 балл	
Plt (>2ВГН/2ULN)	+1 балл	
Фибриноген (>2ВГН/2ULN)	+1 балл	
Прогностические группы	Благоприятный 0–1	Неблагоприятный 2–5

Примечание. mLIPI – modification of lung immune prognostic index / модифицированный легочный иммунный прогностический индекс; Hb – hemoglobin / гемоглобин; Plt – platelet count / тромбоциты; ULN / ВГН – upper limit normal / верхняя граница нормы.

- **Рисунок 1.** Группы прогноза на основании оценки модифицированного легочного иммунного прогностического индекса (mLIPI) и выживаемость без прогрессирования у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получающих иммунотерапию

- **Figure 1.** The modified lung immune prognostic index score (mLIPI) prognostic groups and progression-free survival in patients with metastatic NSCLC treated by immunotherapy



и 3,4% в группах «хорошего» и «плохого» прогноза соответственно; отношение рисков для пациентов в группе «плохого» прогноза составило 2,04 (ДИ 95% 1,43–2,9) по сравнению с группой «хорошего» прогноза ($p < 0,001$).

Результаты оценки выживаемости без прогрессирования по группам mLIPI в контрольной когорте представлены на рис. 2.

Медиана выживаемости без прогрессирования по группам mLIPI составила 13,7 мес. (ДИ 95% 5,0–22,3) и 6,4 мес. (ДИ 95% 2,9–9,8) в группах «хорошего» и «плохого» прогноза соответственно; отношение рисков для пациентов в группе «плохого» прогноза составило 2,02 (ДИ 95% 0,63–6,48) по сравнению с группой «хорошего» прогноза ($p = 0,23$). Статистической значимости в различиях по выживаемости без прогрессирования достичь не удалось на момент оценки, что обусловлено малым временем наблюдения и небольшим числом пациентов в группах. Однако имеющиеся явные тенденции в различиях кривых выживаемости подтверждают данные по основной тестовой когорте пациентов, получающих иммунотерапию по поводу метастатического НМРЛ в условиях реальной клинической практики.

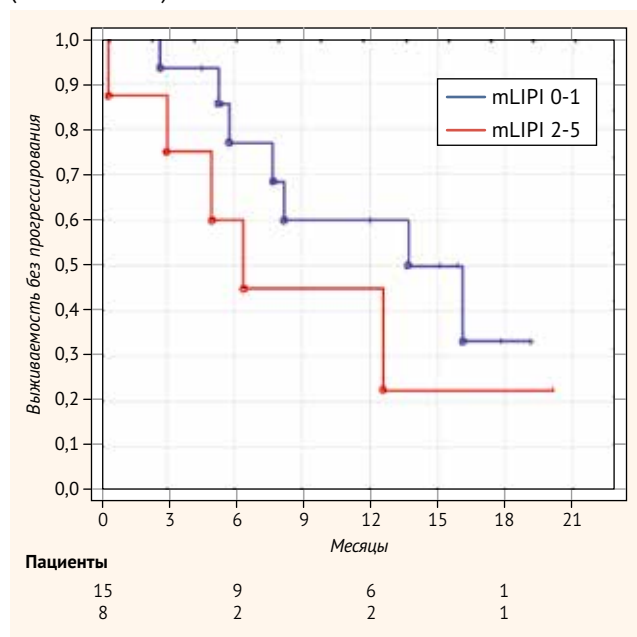
ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время опубликовано достаточно много работ, посвященных оценке роли модели LIPI, основанной на показателях NLR и ЛДГ, в прогнозировании риска быстрого прогрессирования заболевания на фоне проводимой иммунотерапии [18–24]. Для этой модели имеются как теоретические предпосылки, так и практические подтверждения, что модель LIPI может использоваться для формирования прогностических групп. Дополнительным привлекательным аргументом для использования данной модели является ее простота, доступность в рутинной практике и достаточно точное выделение именно группы «плохого» прогноза.

Недостатком же, по нашему мнению, данной прогностической системы является наличие группы неопределенного, «промежуточного» прогноза. Данное обстоятельство и послужило стимулом для проведения нашего исследования с модификацией имеющейся модели LIPI за счет использования дополнительных маркеров. В результате нам удалось повысить точность прогнозирования, оценить значимость каждого используемого прогностического фактора и валидировать модифицированную модель для пациентов, получающих иммунотерапию по поводу метастатического НМРЛ. Особенно важно, что при использовании модифицированной оценки нам удалось разделить пациентов из группы промежуточного / неопределенного прогноза. Так, из 44 пациентов с mLIPI 2 и более (группа «плохого» прогноза) практически половина

● **Рисунок 2.** Группы прогноза на основании оценки модифицированного легочного иммунного прогностического индекса (mLIPI) и выживаемость без прогрессирования у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получающих иммунотерапию (контрольная когорта)

● **Figure 2.** The modified lung immune prognostic index score (mLIPI) prognostic groups and progression-free survival in patients with metastatic NSCLC treated by immunotherapy (control cohort)



пациентов (19 человек, или 44%) попадали в группу промежуточного прогноза LIPI.

В дальнейшем нам представляется перспективной проверка данной модифицированной прогностической и предиктивной модели для пациентов с другими солидными злокачественными опухолями, а также ее использование для формирования групп прогноза при назначении таргетной терапии и химиотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная нами модель по прогнозированию результатов иммунотерапии на основании оценки доступных в рутинной клинической практике показателей (результаты общего анализа крови, ЛДГ, фибриноген) показала свою потенциальную значимость как для последующих клинических исследований, так и как дополнительный аргумент в индивидуализации лекарственного лечения.

Поступила / Received 25.08.2025
Поступила после рецензирования / Revised 12.09.2025
Принята в печать / Accepted 19.09.2025

Литература / References

- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011954>.
- Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 2017;35(35):3924–3933. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.3062>.
- Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(7):723–733. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01605>.
- Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Cho BC, Gervais R, Perez-Gracia JL et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive

- Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;16(10):1718–1732. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.05.001>.
5. Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, Hida T, Gandara DR, Cortinovis DL et al. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. *J Thorac Oncol.* 2021;16(1):140–150. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.09.022>.
 6. Mhatre SK, Machado RM, Ton TGN, Trinh H, Mazieres J, Rittmeyer A, Bretscher MT. Real-World Progression-Free Survival as an Endpoint in Lung Cancer: Replicating Atezolizumab and Docetaxel Arms of the OAK Trial Using Real-World Data. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;114(6):1313–1322. <https://doi.org/10.1002/cpt.3045>.
 7. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn MJ et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(28):2518–2527. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00934>.
 8. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):537–546. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149>.
 9. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol.* 2021;32(7):881–895. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.04.008>.
 10. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazieres J et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* 2020;15(10):1657–1669. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015>.
 11. Lin A, Wei T, Meng H, Luo P, Zhang J. Role of the dynamic tumor microenvironment in controversies regarding immune checkpoint inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations. *Mol Cancer.* 2019;18(1):139. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1062-7>.
 12. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2093–2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801946>.
 13. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, Gatalica Z, Marshall J. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med.* 2018;7(3):746–756. <https://doi.org/10.1002/cam4.1372>.
 14. Wang Z, Zhan P, Lv Y, Shen K, Wei Y, Liu H, Song Y. Prognostic role of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer patients treated with systemic therapy: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8(3):214–226. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.06.10>.
 15. Tong T, Guan Y, Xiong H, Wang L, Pang J. A Meta-Analysis of Glasgow Prognostic Score and Modified Glasgow Prognostic Score as Biomarkers for Predicting Survival Outcome in Renal Cell Carcinoma. *Front Oncol.* 2020;10:1541. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01541>.
 16. Banna GL, Cortellini A, Cortinovis DL, Tiseo M, Aerts JGV, Barbieri F et al. The lung immuno-oncology prognostic score (LIPS-3): a prognostic classification of patients receiving first-line pembrolizumab for PD-L1 ≥ 50% advanced non-small-cell lung cancer. *ESMO Open.* 2021;6(2):100078. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100078>.
 17. Lenci E, Cantini L, Pecci F, Cognigni V, Agostinelli V, Menestrà G et al. The Gustave Roussy Immune (GRIm)-Score Variation Is an Early-on-Treatment Biomarker of Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Treated with First-Line Pembrolizumab. *J Clin Med.* 2021;10(5):1005. <https://doi.org/10.3390/jcm10051005>.
 18. Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, Charrier M, Remon J, Planchard D et al. Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):351–357. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4771>.
 19. Meyers DE, Stukalin I, Vallerand IA, Lewinson RT, Suo A, Dean M et al. The Lung Immune Prognostic Index Discriminates Survival Outcomes in Patients with Solid Tumors Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancers.* 2019;11(11):1713. <https://doi.org/10.3390/cancers11111713>.
 20. Kazandjian D, Gong Y, Keegan P, Pazdur R, Blumenthal GM. Prognostic Value of the Lung Immune Prognostic Index for Patients Treated for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(10):1481–1485. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1747>.
 21. Ruiz-Bañobre J, Areses-Manrique MC, Mosquera-Martínez J, Cortegoso A, Afonso-Afonso FJ, de Dios-Álvarez N et al. Evaluation of the lung immune prognostic index in advanced non-small cell lung cancer patients under nivolumab monotherapy. *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8(6):1078–1085. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.11.07>.
 22. Sorich MJ, Rowland A, Karapetis CS, Hopkins AM. Evaluation of the Lung Immune Prognostic Index for Prediction of Survival and Response in Patients Treated With Atezolizumab for NSCLC: Pooled Analysis of Clinical Trials. *J Thorac Oncol.* 2019;14(8):1440–1446. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.04.006>.
 23. Benitez JC, Recondo G, Rassy E, Mezquita L. The LIPI score and inflammatory biomarkers for selection of patients with solid tumors treated with checkpoint inhibitors. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;64(2):162–174. <https://doi.org/10.23736/1824-4785.20.03250-1>.
 24. Huang L, Han H, Zhou L, Chen X, Xu Q, Xie J et al. Evaluation of the Lung Immune Prognostic Index in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Systemic Therapy: A Retrospective Study and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:670230. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.670230>.
 25. Chen C, Song Z, Wang W, Zhou J. Baseline anemia and anemia grade are independent prognostic factors for stage IV non-small cell lung cancer. *Mol Clin Oncol.* 2021;14(3):59. <https://doi.org/10.3892/mco.2021.2221>.
 26. Huang Y, Su C, Jiang H, Liu F, Yu Q, Zhou S. The Association between Pretreatment anemia and Overall Survival in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Retrospective Cohort Study Using Propensity Score Matching. *J Cancer.* 2022;13(1):51–61. <https://doi.org/10.7150/jca.55159>.
 27. Yu D, Liu B, Zhang L, DU K. Platelet count predicts prognosis in operable non-small cell lung cancer. *Exp Ther Med.* 2013;5(5):1351–1354. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1003>.
 28. Mitsui S, Tanaka Y, Doi T, Hokka D, Maniwa Y. Prognostic value of preoperative plasma fibrinogen levels in resected stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2022;13(10):1490–1495. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14419>.
 29. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.

Вклад авторов статьи:

Концепция статьи – Д.И. Юдин, К.К. Лактионов

Концепция и дизайн исследования – Д.И. Юдин, К.К. Лактионов, В.В. Бредер

Написание текста – Д.И. Юдин

Сбор и обработка материала – Д.И. Юдин, И.А. Джанян, А.Е. Кузьминов, А.Е. Горохов

Обзор литературы – Д.И. Юдин

Анализ материала – Д.И. Юдин

Статистическая обработка – Д.И. Юдин

Редактирование – Д.И. Юдин, И.А. Джанян, А.Е. Горохов, А.Е. Кузьминов, В.В. Бредер, К.К. Лактионов

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.И. Юдин, К.К. Лактионов

Contribution of authors:

Concept of the article – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov

Study concept and design – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov, Valeriy V. Breder

Text development – Denis I. Yudin

Collection and processing of material – Denis I. Yudin, Irina A. Dzhanian, Alexander E. Kuzminov, Arthur E. Gorokhov

Literature review – Denis I. Yudin

Material analysis – Denis I. Yudin

Statistical processing – Denis I. Yudin

Editing – Denis I. Yudin, Irina A. Dzhanian, Arthur E. Gorokhov, Alexander E. Kuzminov, Valeriy V. Breder, Konstantin K. Laktionov

Approval of the final version of the article – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov

Сведения об авторах:

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>; yudinden@mail.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Джанын Ирина Анатольевна, врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; 115522, <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>; i-dzhanyan@mail.ru

Кузьминов Александр Евгеньевич, к.м.н., научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии N 3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-1357-0956>; alexkouzminov@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbreder@yandex.ru

Горохов Артур Евгеньевич, врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0001-7322-0125>; arthur@gorokhov.me

Information about the authors:

Denis I. Yudin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Drug Treatment Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>; yudinden@mail.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy Institute of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Irina A. Dzhanyan, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Drug Treatment Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>; i-dzhanyan@mail.ru

Alexander E. Kuzminov, Cand. Sci. (Med.), Researcher of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1357-0956>; alexkouzminov@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate of the Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbreder@yandex.ru

Arthur E. Gorokhov, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Drug Treatment Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7322-0125>; arthur@gorokhov.me