

Для цитирования: Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А., Барболина Т.Д., Джанян И.А. Клиническое значение легочного иммунного прогностического индекса и его модификации у пациентов с метастатическим НМРЛ, получающих иммунотерапию. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 56–64. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-56-64
For citation: Yudin D.I., Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Barbolina T.D., Djanyan I.A. Evaluation and modification of lung immune prognostic index in patients with metastatic NSCLC treated by immunotherapy. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 56–64. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-56-64

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛЕГОЧНОГО ИММУННОГО ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ИНДЕКСА И ЕГО МОДИФИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НМРЛ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИММУНОТЕРАПИЮ

Д.И. Юдин¹, К.К. Лактионов^{1,2}, К.А. Саранцева¹, Т.Д. Барболина^{1,3},
И.А. Джанян¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: yudinden@mail.ru¹

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия²

Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1²

ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова», г. Москва, Россия³

Россия, 127473, г. Москва, Делегатская ул., 20/1³

Аннотация

Цель исследования – оценить прогностическую ценность исходного определения легочного иммунного прогностического индекса (LIPI) и его модификации (mLIPI) для пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших ингибиторы иммунных контрольных точек. **Материал и методы.** Исходные данные по отношению нейтрофилов к лимфоцитам, уровню лактатдегидрогеназы, гемоглобина, тромбоцитов и фибриногена были собраны у 133 пациентов, получавших иммунотерапию в монорежиме или в комбинации с химиотерапией в период с июля 2015 г. по июль 2022 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В соответствии с полученными результатами анализов крови пациенты были разделены на три группы с «хорошим» (LIPI 0/mLIPI 0–1), «промежуточным» (LIPI 1/mLIPI 2–3) и «плохим» прогнозом (LIPI 2/mLIPI 4–5). Первичной конечной точкой была выбрана выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП). **Результаты.** Медиана ВБП для групп LIPI составила 9,7 мес (1,4–17,9; 95 % ДИ), 7,9 мес (5,9–9,9; 95 % ДИ) и 6,0 мес (4,07–7,93; 95 % ДИ) в группе «хорошего», «промежуточного» и «плохого» прогноза, соответственно; отношение рисков (ОР) для пациентов в группе «плохого» прогноза (17 пациентов) составило 2,02 (1,06–3,84; 95 % ДИ) по сравнению с группой «хорошего» LIPI ($p=0,03$). Медиана ВБП для групп mLIPI составила 9,0 мес (4,53–13,47; 95 % ДИ), 8,0 мес (5,4–10,6; ДИ 95 %) и 2,0 мес (1,33–2,67; 95 % ДИ) в группах «хорошего», «промежуточного» и «плохого» прогноза, соответственно. ОР для пациентов в группе «плохого» прогноза ($n=12$) составило 3,12 (1,51–6,46; 95 % ДИ) по сравнению с группой «хорошего» mLIPI ($p=0,002$). **Заключение.** Определение базового LIPI и mLIPI позволяет предсказать потенциальную резистентность к иммунотерапии у пациентов с метастатическим НМРЛ.

Ключевые слова: НМРЛ, прогностические факторы, иммунотерапия, легочный иммунный прогностический индекс LIPI.

EVALUATION AND MODIFICATION OF LUNG IMMUNE PROGNOSTIC INDEX IN PATIENTS WITH METASTATIC NSCLC TREATED BY IMMUNOTHERAPY

D.I. Yudin¹, K.K. Laktionov^{1,2}, K.A. Sarantseva¹, T.D. Barbolina^{1,3}, I.A. Djanyan¹

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia¹

24, Kashirskoye Shosse, 115522, Moscow, Russia. E-mail: yudinden@mail.ru¹

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia²

1, Ostrovityanova St., 117997, Moscow, Russia²

A.I. Evdokimov Moscow State Medical University, Moscow, Russia³

20/1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia³

Abstract

Aim of the study: to evaluate prognostic value of baseline lung immune prognostic index (LIPI) and its modification (mLIPI) for metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) patients treated with immune checkpoint inhibitors (ICI). **Material and methods.** Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio, lactate dehydrogenase, hemoglobin, platelets, and fibrinogen level were collected from 133 patients treated with ICI in monotherapy or combination between July 2015 and July 2022 in N.N. Blokhin NMRCO. According to evaluating factors patients were divided into three groups of “good” (LIPI 0/mLIPI 0–1), “intermediate” (LIPI 1/mLIPI 2–3) and “poor” prognosis (LIPI 2/mLIPI 4–5). The primary endpoint was progression free survival (PFS). **Results.** The median PFS for the LIPI groups were 9.7 months (1.4–17.9; 95 % CI), 7.9 months (5.9–9.9; CI 95 %) and 6.0 months (4.07–7.93; 95 % CI) in the “good”, “intermediate” and “poor” prognosis groups, respectively; the hazard ratio (HR) for patients in the “poor” prognosis group (17 patients) was 2.02 (1.06–3.84; 95 % CI) compared with the “good” LIPI group ($p=0.03$). The median PFS for mLIPI groups were 9.0 months (4.53–13.47; 95 % CI), 8.0 months (5.4–10.6; CI 95 %) and 2.0 months. (1.33–2.67; 95 % CI) in the “good”, “intermediate” and “poor” prognosis groups, respectively. The HR for patients in the “poor” prognosis group ($n=12$) was 3.12 (1.51–6.46; 95 % CI) compared with the “good” mLIPI group ($p=0.002$). **Conclusion.** Baseline LIPI and mLIPI predicts potential resistance to ICI treatment in mNSCLC patients.

Key words: NSCLC, prognostic factors, immunotherapy, lung immune prognostic index LIPI.

Введение

Появление ингибиторов контрольных точек в клинической практике значительно улучшило результаты лечения как у предлеченных пациентов с метастатическим НМРЛ [1–4], так и в первой линии лечения [5–7]. Выделение подгрупп пациентов, которые получают максимальную пользу от назначения иммунотерапии или, наоборот, будут к ней резистентны, с учетом финансовой нагрузки на систему здравоохранения является крайне важным. Ряд биологических маркеров в клинических исследованиях изучался в перспективе точного прогнозирования результатов применения ингибиторов контрольных точек при НМРЛ – экспрессия PD-L1 и PD-L2, мутационная нагрузка опухоли, наличие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, высокая микросателлитная нестабильность [8–10]. Однако до настоящего времени единственным биологическим маркером, применяемым в рутинной практике для прогнозирования эффективности иммунотерапии, является определение экспрессии PD-L1. При этом даже наличие высокого уровня экспрессии PD-L1 не гарантирует ответа, у довольно большого числа пациентов в первые месяцы иммунотерапии наблюдается прогрессирование заболевания. Например, в исследовании Keynote-024 медиана

выживаемости без прогрессирования составила 7,7 мес (95 % ДИ, 6,1–10,2 мес) [5]. Безусловно, есть и клинические признаки, коррелирующие с эффективностью проводимой иммунотерапии. Например, развитие иммуноопосредованного нежелательного явления в ряде исследований связывают с улучшением общей выживаемости и увеличением длительности ответа [11]. Но единственным реальным клиническим инструментом, применяемым для принятия решения о назначении системной терапии, остается шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group. World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS)).

Данная шкала рекомендована к применению в актуальных клинических рекомендациях, но точность оценки невысока за счет субъективизма оценки. Возможным решением являются предлагаемые модели, базирующиеся на оценке объективных параметров, доступных в рутинной практике и потенциально связанных с воспалительным фенотипом опухоли, коррелирующих с ответом на иммунотерапию при различных солидных опухолях. К таким показателям относятся: соотношение количества нейтрофилов и лим-

Критерии легочного иммунного прогностического индекса и его модифицированного варианта для пациентов с метастатическим НМРЛ

Criteria of Lung Immune Prognostic Index and modification for patients with metastatic NSCLC

Индекс/ Index	NLR (>3)	ЛДГ	Нб	Plt	Фибриноген	Прогностические группы/ Prognostic groups		
		(>450 Ед/л)/ LDH (>450 U/l)	(≤ 10 г/дл)/ Hb (≤ 10 g/dl)	(>320×10 ⁹ /л)/ Plt (>320×10 ⁹ /l)	(>400 мг/дл)/ Fibrinogene (>400 mg/dl)	Благоприятный/ Good	Промежуточный/ Intermediate	Неблагоприятный/ Poor
LIPI	1 балл/ 1 score	1 балл/ 1 score	–	–	–	0	1	2
mLIPI	1 балл/ 1 score	1 балл/ 1 score	1 балл/ 1 score	1 балл/ 1 score	1 балл/ 1 score	0–1	2–3	4–5

Примечание: mLIPI – модифицированный легочный иммунный прогностический индекс; LIPI – легочный иммунный прогностический индекс; Нб – гемоглобин; Plt – тромбоциты; NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Note: mLIPI – modification of Lung Immune Prognostic Index; LIPI – Lung Immune Prognostic Index; Hb – hemoglobin; Plt – platelet count; NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio; LDH – Lactate dehydrogenase.

фоцитов (neutrophil-to-lymphocyte ratio – NLR) – простой и доступный показатель, отражающий дисбаланс между различными звеньями иммунитета [12]; уровень С-реактивного белка и альбумина (Glasgow Prognostic Score) [13]; сочетание NLR, уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и уровня экспрессии PD-L1-lung immuno-oncology prognostic score (LIPS-3) [14]; оценка NLR, ЛДГ и уровня альбумина в плазме крови (Gustave Roussy Immune (GRIm)-Score) [15] и, собственно, Lung Immune Prognostic Index (LIPI) – определение NLR и уровня ЛДГ до начала иммунотерапии [16–22]. Кроме того, возможно включение в прогностическую модель и других клинических доступных факторов, коррелирующих с неблагоприятным прогнозом и достаточно часто выявляемых у пациентов с метастатическим НМРЛ: анемия [23, 24], тромбоцитоз [25] и высокий уровень фибриногена [26]. Подобные шкалы с успехом применяются в других нозологиях, например при раке почки.

Цель исследования – оценить прогностическую ценность исходного легочного иммунного прогностического индекса (LIPI) и его модификации (mLIPI) для пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших ингибиторы иммунных контрольных точек.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включались пациенты с метастатическим НМРЛ, получившие иммунотерапию анти-PD1/PD-L1 препаратами в монорежиме или в комбинации с химиотерапией/анти-CTLA4 препаратом в химиотерапевтическом отделении № 17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ с июля 2015 г. по 22 июля 2022 г. (дата среза данных), при наличии информации о значении анализируемых факторов – результаты общего анализа крови, ЛДГ, фибриноген (табл. 1). Критерием эффективности назначения 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 [27] или смерти пациента, если отсутствовало подтверждение прогрессирования заболевания. Время наблюдения рассчитывалось от начала иммунотерапии до даты последнего контакта с пациентом или до 22 июля 2022 г., в случае его смерти.

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. Критерий χ^2 использовался для сравнения клинических характеристик в группах «хорошего» и «плохого» прогноза.

Результаты

В исследование включены данные 133 пациентов с метастатическим НМРЛ, получивших иммунотерапию в монорежиме анти-PD1/PD-L1 препаратами или в комбинации с химиотерапией и/или анти-CTLA-4 препаратами. Медиана времени наблюдения за пациентами на момент анализа собранной информации составляла 21,1 мес. При распределении пациентов по группам прогноза были получены следующие данные: LIPI 0 – 57 (42,8 %); LIPI 1 – 59 (44,4 %); LIPI 2 – 17 (12,8 %); mLIPI 0-1 – 49 (37 %); mLIPI 2-3 – 72 (54 %); mLIPI 4-5 – 12 (9 %) соответственно. Результаты оценки выживаемости без прогрессирования по группам LIPI и mLIPI представлены на рис. 1 и 2.

Медиана ВВП по группам LIPI составила 9,7 мес (1,4–17,9; ДИ 95 %), 7,9 мес (5,9–9,9; ДИ 95 %) и

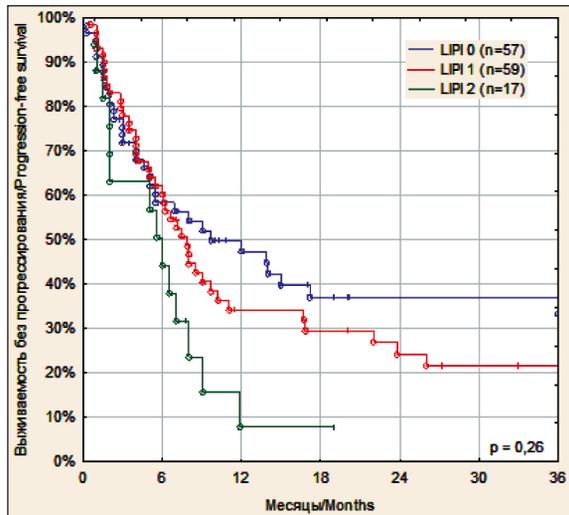


Рис. 1. Оценка легочного иммунного прогностического индекса (LIPI) по группам и выживаемость без прогрессирования у пациентов с НМРЛ, получающих иммунотерапию

Fig. 1. Associations of the lung immune prognostic index score (LIPI) and progression-free survival following immunotherapy among NSCLC patients

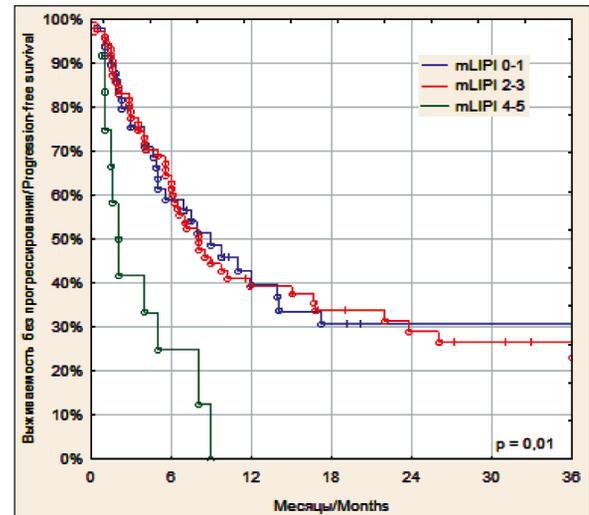


Рис. 2. Оценка модифицированного легочного иммунного прогностического индекса (mLIPI) по группам и выживаемость без прогрессирования у пациентов с НМРЛ, получающих иммунотерапию

Fig. 2. Associations of the modified lung immune prognostic index score (mLIPI) and progression-free survival following immunotherapy among NSCLC patients

6,0 мес (4,07–7,93; ДИ 95 %) в группах «хорошего», «промежуточного» и «плохого» прогноза соответственно; отношение рисков для пациентов в группе «плохого» прогноза составило 2,02 (1,06–3,84; ДИ 95 %) по сравнению с группой «хорошего» прогноза ($p=0,03$). Групповой анализ по модифицированной шкале (mLIPI) с добавлением 3 показателей (гемоглобин, число тромбоцитов, уровень фибриногена) показал медиану ВБП 9,0 мес (4,53–13,47; ДИ 95 %), 8,0 мес (5,4–10,6; ДИ 95 %) и 2,0 мес (1,33–2,67; ДИ 95 %) в группах «хорошего», «промежуточного» и «плохого» прогноза соответственно. Отношение рисков для пациентов в группе «плохого» прогноза составило 3,12 (1,51–6,46; 95 % ДИ) по сравнению с группой «хорошего» прогноза ($p=0,002$). Для оценки прогноза результатов иммунотерапии у конкретных пациентов в группах «хорошего» и «плохого» прогноза LIPI и mLIPI, особенностей клинических характеристик по группам, ошибок в прогнозировании проведен дополнительный анализ, его результаты представлены в табл. 2 и 3.

При анализе клинических характеристик пациентов по группам прогноза обращают на себя внимание некоторые тенденции, в частности, факт курения более характерен для группы LIPI 2 ($p=0,007$) и mLIPI 4–5 ($p=0,02$). Из всех рассматриваемых пациентов в группы «плохого» прогноза по шкалам LIPI и mLIPI попали 12,8 и 9 % соответственно. При оценке точности прогнозирования условной точкой контроля для негативного прогноза был выбран срок 12 мес. В группе mLIPI 4–5 у всех пациентов зафиксировано прогрессирование заболевания в первые месяцы лечения. Ошибочный позитивный прогноз в группах LIPI 0 и mLIPI

0–1 составил 19 и 16 % случаев соответственно. Таким образом, при сопоставлении оценочных шкал создается впечатление о большей точности негативного прогноза именно при использовании модифицированного варианта LIPI.

Дискуссия

Полученные нами данные говорят об имеющейся корреляции высоких показателей NLR и ЛДГ с достоверно высоким риском быстрого прогрессирования заболевания на фоне иммунотерапии. Это подтверждают результаты опубликованных ранее исследований [16–22], в том числе в метаанализах [22, 28], об имеющейся связи данных показателей с выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью у пациентов с метастатическим НМРЛ при различных вариантах системной терапии.

Развитие злокачественного новообразования сопровождается системными и локальными проявлениями воспаления, секрецией различных воспалительных цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления [29, 30]. Одним из эффективных индикаторов системного воспаления и негативного ответа на проводимую терапию является показатель NLR [31, 32]. Другой прогностический маркер, ЛДГ, является ключевым ферментом, участвующим в метаболизме опухоли. Он способен ускорять резистентность к системной терапии, способствуя подавлению иммунитета и ускользанию от иммунных клеток [33, 34]. При этом можно предположить, что оценка комбинации нескольких прогностических факторов в единую шкалу прогноза, такую как LIPI или модифицированный нами вариант mLIPI, имеет большую точность, чем

Таблица 2/Table 2

Клиническая характеристика всех пациентов с метастатическим НМРЛ, получавших иммунотерапию и сравнение в группах «хорошего» и «плохого» прогноза LIPI

Clinical characteristics of all patients receiving immunotherapy with metastatic non–small cell lung cancer and comparison in groups of «good» or «poor» LIPI scores

Характеристики/Characteristics	Все пациенты/ All patients (n=133)	Пациенты с LIPI 0/ Patients LIPI 0 (n=57)	Пациенты с LIPI 2/ Patients LIPI 2 (n=17)	P
Возраст, средний (95 % ДИ)/Mean age (95 %, CI)	60,25 (58,47–62,03)	60,94 (58,02–63,86)	58,29 (53,2–63,38)	0,24
Пол/Sex				
Муж/Male	105 (79 %)	43 (75 %)	15 (88 %)	0,26
Жен/Female	28 (21 %)	14 (25 %)	2 (12 %)	
ECOG				
0	14 (11 %)	6 (10,5 %)	1 (6 %)	0,71
1	106 (80 %)	47 (82,5 %)	14 (82 %)	
2	13 (9 %)	4 (7 %)	2 (12 %)	
Курение/Smoking status				
Да/Former/Current	102 (77 %)	39 (68 %)	17 (100 %)	0,007
Нет/Never	31 (23 %)	18 (32 %)	–	
Гистотип/Histology				
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	71 (53 %)	17 (30 %)	9 (53 %)	0,07
Плоскоклеточный рак/Squamous cell carcinoma	61 (46 %)	40 (70 %)	8 (47 %)	
Диморфный/Dimorphic carcinoma	1 (1 %)	–	–	
Вариант лечения/Therapy				
Моноиммунотерапия/Immunotherapy	69 (52 %)	27 (47 %)	10 (59 %)	0,69
Иммунохимиотерапия/Immunochemotherapy	63 (47 %)	30 (53 %)	7 (41 %)	
Двойная иммунотерапия/Dual immunotherapy	1 (1 %)	–	–	
Ответ на лечение/Response to treatment				
Полный ответ/Complete response	6 (5 %)	3 (5 %)	1 (6 %)	0,53
Частичный ответ/Partial response	35 (26 %)	14 (25 %)	1 (6 %)	
Стабилизация/Stable disease	61 (46 %)	27 (47 %)	9 (53 %)	
Прогрессирование/Progressive disease	31 (23 %)	12 (21 %)	6 (35 %)	
Мутации/Mutation				
Нет/No	125 (94 %)	52 (91 %)	16 (94 %)	0,56
EGFR	2 (1,5 %)	1 (2 %)	–	
ALK	2 (1,5 %)	1 (2 %)	1 (6 %)	
KRAS	4 (3 %)	3 (5 %)	–	
PD–L1				
>50 %/>90 %	26/10 (20 %/8 %)	10/4 (17,5 %/7 %)	7/3 (41 %/18 %)	0,19
>1 %	48 (36 %)	19 (33 %)	9 (53 %)	
<1 %	12 (9 %)	6 (11 %)	–	
Неизвестно/Unknown				
73 (55 %)	32 (56 %)	8 (47 %)		
Линия лечения/Therapy line				
Первая/First line	78 (59 %)	35 (61 %)	11 (65 %)	0,77
Вторая и последующие/Subsequent lines	55 (41 %)	22 (29 %)	6 (35 %)	
Ошибочный негативный прогноз LIPI (пациенты с безрецидивной выживаемостью >12 мес)/False negative prognosis LIPI (patients with progression–free survival >12 months)	–	–	1 (6 %)*	
Ошибочный позитивный прогноз LIPI (пациенты с безрецидивной выживаемостью < 2 мес)/False positive prognosis LIPI (patients with progression–free survival < 2 months)	–	11 (19 %)	–	

Примечание: * – мужчина, курильщик, ECOG–1, морфологически – аденокарцинома, экспрессия PD–L1 100 % (опухолевые клетки), без поражения головного мозга, печени, костей, получал моноиммунотерапию анти-PD–L1 препаратом, клинически и рентгенологически выраженный ответ при первой оценке, полный ответ по RECIST 1.1.

Note: * – a man, current smoker, ECOG–1, with metastatic adenocarcinoma, without brain, hepar, oss metastasis, PD–L1 expression 100 %, complete response by RECIST 1.1.

Таблица 3/Table 3

Клиническая характеристика всех пациентов с метастатическим НМРЛ, получавших иммунотерапию и сравнение в группах «хорошего» и «плохого» прогноза mLIPI

Clinical characteristics of all patients receiving immunotherapy with metastatic non–small cell lung cancer and comparison in groups of «good» or «poor» mLIPI scores

Характеристики/Characteristics	Все пациенты/ All patients (n=133)	Пациенты с mLIPI 0–1*/ Patients mLIPI 0–1* (n=49)	Пациенты с mLIPI 4–5**/ Patients mLIPI 4–5** (n=12)	P
Возраст, средний (95 % ДИ)/Mean age (95 %, CI)	60,25 (58,47–62,03)	60,81 (57,71–63,92)	56,58 (50,51–62,65)	0,15
Пол/Sex				
Муж/Male	105 (79 %)	37 (75,5 %)	11 (92 %)	0,22
Жен/Female	28 (21 %)	12 (24,5 %)	1 (8 %)	
ЕCOG				
0	14 (11 %)	5 (10 %)	1 (8 %)	0,06
1	106 (80 %)	42 (86 %)	8 (67 %)	
2	13 (9 %)	2 (4 %)	3 (25 %)	
Курение/Smoking status				
Да/Former/Current	102 (77 %)	33 (67 %)	12 (100 %)	0,02
Нет/Never	31 (23 %)	16 (33 %)	–	
Гистотип/Histology				
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	71 (53 %)	34 (69 %)	6 (50 %)	0,2
Плоскоклеточный рак/Squamous cell carcinoma	61 (46 %)	15 (31 %)	6 (50 %)	
Диморфный/Dimorphic carcinoma	1 (1 %)	–	–	
Вариант лечения/Therapy				
Моноиммунотерапия/Immunotherapy	69 (52 %)	23 (47 %)	7 (58 %)	0,51
Иммунохимиотерапия/Immunochemotherapy	63 (47 %)	26 (53 %)	5 (42 %)	
Двойная иммунотерапия/Dual immunotherapy	1 (1 %)	–	–	
Ответ на лечение/Response to treatment				
Полный ответ/Complete response	6 (5 %)	1 (2 %)	–	0,15
Частичный ответ/Partial response	35 (26 %)	10 (20,4 %)	2 (16 %)	
Стабилизация/Stable disease	61 (46 %)	28 (57,2 %)	4 (34 %)	
Прогрессирование/Progressive disease	31 (23 %)	10 (20,4 %)	6 (50 %)	
Мутации/Mutation				
Нет/No	125 (94 %)	45 (92 %)	10 (84 %)	0,6
EGFR	2 (1,5 %)	1 (2 %)	–	
ALK	2 (1,5 %)	1 (2 %)	1 (8 %)	
KRAS	4 (3 %)	2 (4 %)	1 (8 %)	
PD–L1				
>50 %/>90 %	26/10 (20 %/8 %)	7/2 (14,3 %/4 %)	5/2 (42 %/16 %)	0,2
>1 %	48 (36 %)	14 (28,5 %)	6 (50 %)	
<1 %	12 (9 %)	7 (14,3 %)	–	
Неизвестно/Unknown	73 (55 %)	28 (57,2 %)	6 (50 %)	
Линия лечения/Therapy line				
Первая/First line	78 (59 %)	31 (63 %)	6 (50 %)	0,55
Вторая и последующие/Subsequent lines	55 (41 %)	18 (37 %)	6 (50 %)	
Ошибочный негативный прогноз mLIPI (пациенты с безрецидивной выживаемостью >12 мес)/False negative prognosis mLIPI (patients with progression–free survival >12 months)				
–	–	–	–	
Ошибочный позитивный прогноз mLIPI (пациенты с безрецидивной выживаемостью <2 мес)/False positive prognosis mLIPI (patients with progression–free survival <2 months)				
–	–	8 (16 %)	–	

Примечание: * – в том числе 9 пациентов с LIPI 1 балл, ** – в том числе 4 пациента с LIPI 1 балл.

Note: * – including 9 patients with LIPI 1 score, ** – including 4 patients with LIPI 1 score.

оценка одного показателя, например уровня экспрессии PD-L1. Принципиально важным моментом в применении данной шкалы являются ее простота, доступность в рутинной практике и достаточно точное выделение именно группы «плохого» прогноза. За счет оценки дополнительных факторов нам удалось повысить точность прогнозирования, при этом точность оценки группы условного «хорошего» прогноза не изменилась. При сравнительной оценке клинических характеристик пациентов в группах «плохого» прогноза LIPI и mLIPI отмечается тренд к уменьшению возраста пациентов, значительному увеличению доли плоскоклеточного рака и пациентов с анамнезом курения при увеличении значения расчетного показателя. При этом, несмотря на то, что около половины пациентов в группе «плохого» прогноза получали более агрессивное комбинированное лечение, на результатах это не сказалось. Интересно, что несколько пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 (90–100 % опухолевых клеток) попали в группы «плохого» прогноза. Это еще раз свидетельствует в пользу того, что данного показателя недостаточно для прогнозирования эффективности иммунотерапии в каждом конкретном случае. И именно один из пациентов, вошедший в данную группу, продемонстрировал ошибку при

дополнительном анализе безрецидивной выживаемости в группе LIPI 2; характерно, что он не попал в группу «плохого» прогноза модифицированной шкалы mLIPI 4–5. Однако, учитывая размер полученной выборки с неблагоприятным прогнозом, для проверки наших результатов желательны дальнейшие исследования с более крупными группами пациентов. Крайне интересными представляются построение подобных прогностических моделей при других солидных злокачественных опухолях, а также возможность их использования для формирования групп прогноза при назначении таргетной и химиотерапии.

Заключение

Суммируя полученные данные, можно сделать вывод, что на основании рутинных анализов крови перед началом иммунотерапии с достаточно высокой точностью можно выделить группу пациентов, потенциально не отвечающих на данное лечение. Использование простой шкалы на основе нескольких объективных показателей позволяет избежать больших финансовых потерь от назначения неэффективного лечения; индивидуально, и, что очень важно, объективно прогнозировать течение болезни для каждого пациента.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Horn L., Spigel D.R., Vokes E.E., Holgado E., Ready N., Steins M., Poddubskaya E., Borghaei H., Felip E., Paz-Ares L., Pluzanski A., Reckamp K.L., Burgio M.A., Kohlhäeufel M., Waterhouse D., Barlesi F., Antonia S., Arrieta O., Fayette J., Crinò L., Rizvi N., Reck M., Hellmann M.D., Geese W.J., Li A., Blackwood-Chirchir A., Healey D., Brahmer J., Eberhardt W.E.E. 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): 3924–33. doi: 10.1200/JCO.2017.74.3062.
- Antonia S.J., Borghaei H., Ramalingam S.S., Horn L., De Castro Carpeño J., Pluzanski A., Burgio M.A., Garassino M., Chow L.Q.M., Gettinger S., Crinò L., Planchard D., Butts C., Drilon A., Wojcik-Tomaszewska J., Otterson G.A., Agrawal S., Li A., Penrod J.R., Brahmer J. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2019; 20(10): 1395–1408. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30407-3.
- Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J.Y., Molina J., Kim J.H., Arvis C.D., Ahn M.J., Majem M., Fidler M.J., de Castro G. Jr., Garrido M., Lubiniecki G.M., Shentu Y., Im E., Dolled-Filhart M., Garon E.B. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10027): 1540–50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D., Park K., Ciardiello F., von Pawel J., Gadgeel S.M., Hida T., Kowalski D.M., Dols M.C., Cortinovis D.L., Leach J., Polikoff J., Barrios C., Kabbinnavar F., Frontera O.A., De Marinis F., Turna H., Lee J.S., Ballinger M., Kowanetz M., He P., Chen D.S., Sandler A., Gandara D.R.; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389(10066): 255–65. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X. Erratum in: *Lancet.* 2017; 389(10077): e5.
- Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Csöszti T., Fülöp A., Gottfried M., Peled N., Tafreshi A., Cuffe S., O'Brien M., Rao S., Hotta K., Leal T.A., Riess J.W., Jensen E., Zhao B., Pietanza M.C., Brahmer J.R. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 5. *J Clin Oncol.* 2021; 39(21): 2339–49. doi: 10.1200/JCO.21.00174.
- Garon E.B., Hellmann M.D., Rizvi N.A., Carcereny E., Leigh N.B., Ahn M.J., Eder J.P., Balmanoukian A.S., Aggarwal C., Horn L., Patnaik A., Gubens M., Ramalingam S.S., Felip E., Goldman J.W., Scalzo C., Jensen E., Kusch D.A., Hui R. 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): 2518–27. doi: 10.1200/JCO.19.00934.
- Herbst R.S., Giaccone G., de Marinis F., Reinmuth N., Vergnenegre A., Barrios C.H., Morise M., Felip E., Andric Z., Geater S., Özgüroğlu M., Zou W., Sandler A., Enquist I., Komatsubara K., Deng Y., Kuriki H., Wen X., McClelland M., Mucci S., Jassem J., Spigel D.R. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020; 383(14): 1328–39. doi: 10.1056/NEJMoa1917346.
- 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. doi: 10.1186/s12943-019-1062-7.
- Hellmann M.D., Ciuleanu T.E., Pluzanski A., Lee J.S., Otterson G.A., Audigier-Valette C., Minenza E., Linardou H., Burgers S., Salman P., Borghaei H., Ramalingam S.S., Brahmer J., Reck M., O'Byrne K.J., Geese W.J., Green G., Chang H., Szustakowski J., Bhagavatheswaran P., Healey D., Fu Y., Nathan F., Paz-Ares L. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 2018; 378(22): 2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1801946.
- 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): 746–56. doi: 10.1002/cam4.1372. Erratum in: *Cancer Med.* 2018; 7(6): 2792.
- Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F., Nishio M., Mok T.S., Reck M., Finley G., Yu W., Patel H., Paranthaman N., Bara I., West H. Pooled analyses of immune-related adverse events (irAEs) and efficacy from the phase 3 trials IMpower130, IMpower132, and IMpower150. *J Clin Oncol.* 2021; 39(Suppl_15). doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9002.
- Wang Z., Zhan P., Lv Y., Shen K., Wei Y., Liu H., Song Y. Prognostic role of pretreatment 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): 214–26. doi: 10.21037/tlcr.2019.06.10.
- 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. doi: 10.3389/fonc.2020.01541.
- Banna G.L., Cortellini A., Cortinovis D.L., Tiseo M., Aerts J.G.J.V., Barbieri F., Giusti R., Bria E., Grossi F., Pizzutillo P., Berardi R., Mora-

- bito A., Genova C., Mazzoni F., Di Noia V., Signorelli D., Gelibter A., Macerelli M., Rastelli F., Chiari R., Rocco D., Gori S., De Tursi M., Di Marino P., Mansueti G., Zoratto F., Filetti M., Montrone M., Ciarella F., Marco R., Cantini L., Nigro O., D'Argento E., Buti S., Minuti G., Landi L., Guaitoli G., Lo Russo G., De Toma A., Donisi C., Friedlaender A., De Giglio A., Metro G., Porzio G., Ficorella C., Addeo A. The lung immuno-oncology prognostic score (LIPS-3): a prognostic classification of patients receiving first-line pembrolizumab for PD-L1 $\geq 50\%$ advanced non-small-cell lung cancer. *ESMO Open*. 2021; 6(2). doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100078. Erratum in: *ESMO Open*. 2021; 6(3).
15. Lenci E., Cantini L., Pecci F., Cognigni V., Agostinelli V., Mentrastiti G., Lupi A., Ranallo N., Paoloni F., Rinaldi S., Nicolardi L., Caglio A., Aerts S., Cortellini A., Ficorella C., Chiari R., Di Maio M., Dingemans A.C., Aerts J.G.J.V., Berardi R. 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. doi: 10.3390/jcm10051005.
16. Mezquita L., Auclin E., Ferrara R., Charrier M., Remon J., Planchard D., Ponce S., Ares L.P., Leroy L., Audigier-Valette C., Felip E., Zerón-Medina J., Garrido P., Brosseau S., Zalcman G., Mazieres J., Caramela C., Lahmar J., Adam J., Chaput N., Soria J.C., Besse B. 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): 351–7. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4771.
17. Meyers D.E., Stukalin I., Vallerand I.A., Lewinson R.T., Suo A., Dean M., North S., Pabani A., Cheng T., Heng D.Y.C., Bebb D.G., Morris D.G. The Lung Immune Prognostic Index Discriminates Survival Outcomes in Patients with Solid Tumors Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(11): 1713. doi: 10.3390/cancers11111713.
18. Kazandjian D., Gong Y., Keegan P., Pazdur R., Blumenthal G.M. Prognostic Value of the Lung Immune Prognostic Index for Patients Treated for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2019; 5(10): 1481–5. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1747.
19. Ruiz-Bañobre J., Areses-Manrique M.C., Mosquera-Martínez J., Cortegoso A., Afonso-Afonso F.J., de Dios-Alvarez N., Fernández-Núñez N., Azpitarte-Raposeiras C., Amenedo M., Santomé L., Fírvida-Pérez J.L., García-Campelo R., García-González J., Casal-Rubio J., Vázquez S. 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): 1078–85. doi: 10.21037/tlcr.2019.11.07.
20. Sorich M.J., Rowland A., Karapetis C.S., Hopkins A.M. 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): 1440–6. doi: 10.1016/j.jtho.2019.04.006.
21. Benitez J.C., 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): 162–74. doi: 10.23736/S1824-4785.20.03250-1.
22. Huang L., Han H., Zhou L., Chen X., Xu Q., Xie J., Zhan P., Chen S., Lv T., Song Y. 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. doi: 10.3389/fonc.2021.670230.
23. 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. doi: 10.3892/mco.2021.2221.
24. 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. doi: 10.7150/jca.55159.
25. 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): 1351–4. doi: 10.3892/etm.2013.1003.
26. 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): 1490–5. doi: 10.1111/1759-7714.14419.
27. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45(2): 228–47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
28. Xie J., Zang Y., Liu M., Peng L., Zhang H. The Lung Immune Prognostic Index May Predict the Efficacy of Different Treatments in Patients with Advanced NSCLC: A Meta-Analysis. *Oncol Res Treat*. 2021; 44(4): 164–75. doi: 10.1159/000514443.
29. Balkwill F.R., Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Semin Cancer Biol*. 2012; 22(1): 33–40. doi: 10.1016/j.semcancer.2011.12.005.
30. Greten F.R., Grivnenkov S.I. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunology*. 2019; 51(1): 27–41. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025.
31. Scilla K.A., Bentzen S.M., Lam V.K., Mohindra P., Nichols E.M., Vyshuis M.A., Bhooshan N., Feigenberg S.J., Edelman M.J., Feliciano J.L. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Patients with Locally Advanced (Stage IIIA and IIIB) Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Combined Modality Therapy. *Oncologist*. 2017; 22(6): 737–42. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0443.
32. Takada K., Takamori S., Yoneshima Y., Tanaka K., Okamoto I., Shimokawa M., Oba T., Osoegawa A., Tagawa T., Takenoyama M., Oda Y., Nakanishi Y., Mori M. Serum markers associated with treatment response and survival in non-small cell lung cancer patients treated with anti-PD-1 therapy. *Lung Cancer*. 2020; 145: 18–26. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.04.034.
33. Ding J., Karp J.E., Emadi A. Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: Interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments. *Cancer Biomark*. 2017; 19(4): 353–63. doi: 10.3233/CBM-160336.
34. Liu R., Cao J., Gao X., Zhang J., Wang L., Wang B., Guo L., Hu X., Wang Z. Overall survival of cancer patients with serum lactate dehydrogenase greater than 1000 IU/L. *Tumour Biol*. 2016; 37(10): 14083–8. doi: 10.1007/s13277-016-5228-2.

Поступила/Received 09.11.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 07.12.2022

Принята к публикации/Accepted 28.12.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юдин Денис Иванович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: yudinden@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0620-2696.

Лактионов Константин Константинович, доктор медицинских наук, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 17, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-4469-502X.

Саранцева Ксения Андреевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-7817-8429.

Барболина Татьяна Дмитриевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 17, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ассистент кафедры онкологии факультета постдипломного дополнительного образования, ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-4548-1026.

Джанян Ирина Анатольевна, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-6323-511X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Юдин Денис Иванович: концепция и дизайн исследования, сбор, обработка материала и написание текста, редактирование, статистическая обработка.

Лактионов Константин Константинович: концепция и дизайн исследования.

Саранцева Ксения Андреевна: сбор, обработка материала и написание текста, редактирование, статистическая обработка.

Барболина Татьяна Дмитриевна: сбор, обработка материала и написание текста, редактирование.

Джания Ирина Анатольевна: сбор, обработка материала и написание текста.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Denis I. Yudin, MD, PhD, Senior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). E-mail: yudinden@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0620-2696.

Konstantin K. Laktionov, MD, DSc, Head of Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia; Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4469-502X.

Ksenia A. Sarantseva, MD, PhD, Oncologist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7817-8429.

Tatyana D. Barbolina, MD, PhD, Oncologist, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia; Assistant of the Department of Oncology, Faculty of Postgraduate Additional Education, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4548-1026.

Irina A. Dzhanyan, MD, Oncologist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-6323-511X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Denis I. Yudin: study concept and design, data collection, statistical analysis, writing of the manuscript.

Konstantin K. Laktionov: concept and design of the study.

Ksenia A. Sarantseva: data collection, statistical analysis, writing of the manuscript, editing.

Tatyana D. Barbolina: data collection, statistical analysis, writing of the manuscript, editing of the manuscript.

Irina A. Dzhanyan: data collection, statistical analysis, writing of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.