

## ОБЗОР REVIEW

### ПРИЛОЖЕНИЕТО НА PD-1, PD-L1 И CTLA-4 ИНХИБИТОРИТЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕТО НА СОЛИДНИ ТУМОРИ - ОСНОВЕН ПОДХОД В ИМУНОТЕРАПИЯТА НА ОНКОЛОГИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

*Крум Кафеджийски, Ростислав Курдов, Валентина Белчева  
Медицински колеж, Тракийски университет – Стара Загора*

### APPLICATION OF PD-1, PD-L1, AND CTLA-4 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF SOLID TUMORS: A BASIC APPROACH IN THE IMMUNOTHERAPY OF ONCOLOGY DISEASES

*Krum Kafedjiiski, Rostislav Kurdov, Valentina Belcheva  
Medical College, Trakia University – Stara Zagora*

#### РЕЗЮМЕ

Имунологичните чекпойнт протеини като PD-1/PDL-1 и CTLA-4 представляват едно много сериозно научно откритие в имунотерапията на солидните тумори. Хуманизираните моноклонални антитела, познати като инхибитори на PD-L1, потискат свързването на PD-L1 - човешки трансмембранен протеин (разпознаван и като чекпойнт протеин), участващ в сигнализацията на програмираната клетъчна смърт с рецептора PD-1 - повърхностен клетъчен рецептор, който играе основна роля в потискането на имунната система и стимулирането на толеранс към носещата го клетка. Двата основни пътя, които специфично се таргетират в клиничната практика, са цитотоксичен Т-лимфоцитен антиген-4 (CTLA-4) и протеинът „програмирана клетъчна смърт 1“ (PD-1). Хуманизираните моноклонални антитела, таргетиращи тези имунологични чекпойнт протеини, се използват успешно при пациенти с НКБД, бъбречноклетъчен карцином, метастатичен меланом и карцином на глава и шия. FDA е одобрил три категории на имунологични чекпойнт инхибитори като PD-1 инхибитори (Pembrolizumab, Nivolumab и Cemiplimab), PDL-1 инхибитори (Durvalumab, Atezolizumab и Avelumab), както и CTLA-4 инхибитори (Ipilimumab). Не всички пациенти са отговорили положително, което подчертава ролята на биомаркерите като PDL-1 експресия за предикция на отговора при имунотерапия с чекпойнт инхибитори. Литературният обзор има за цел да представи новостите в областта на имунотерапията при лечението на солидните тумори.

**Ключови думи:** PD-1, PD-L1, CTLA-4, имунотерапия

#### ABSTRACT

Immune checkpoint proteins like PD-1/PD-L1 and CTLA-4 represent significant scientific discoveries in the immunotherapy of solid tumors. Humanized monoclonal antibodies, known as PD-L1 inhibitors, suppress the binding of PD-L1, a human transmembrane protein referred to as a checkpoint protein. PD-L1 is involved in the signaling of programmed cell death through the receptor PD-1, a cell surface receptor that plays a crucial role in immune system suppression and promotes tolerance to host cells. The two main pathways that are specifically targeted in clinical practice are cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) and the protein „programmed cell death 1“ (PD-1). Humanized monoclonal antibodies targeting these immunological checkpoint proteins have shown success in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), renal cell carcinoma, metastatic melanoma, and head and neck carcinoma. The FDA has approved three categories of immune checkpoint inhibitors: PD-1 inhibitors (Pembrolizumab, Nivolumab, and Cemiplimab), PD-L1 inhibitors (Durvalumab, Atezolizumab, and Avelumab), and CTLA-4 inhibitors (Ipilimumab). Not all patients responded positively, which highlights the role of biomarkers such as PDL-1 expression in predicting the response to immunotherapy with checkpoint inhibitors. This literature review aims to present the latest developments in the field of immunotherapy for the treatment of solid tumors.

**Keywords:** PD-1, PD-L1, CTLA-4, immunotherapy

## ВЪВЕДЕНИЕ

Имунотерапевтичните подходи към терапията на рака се основават на предпоставката, че имунната система играе ключова роля в наблюдението и изкореняването на злокачествените заболявания и че туморите развиват начини, за да избягат от имунната система. Същите механизми на толерантност, които потискат имунния отговор към собствените антигени, за да минимизират автоимунното заболяване, могат също така да служат за притъпяване на имунния отговор към тези туморни антигени *in vivo*. Въз основа на данни за имуногенността на мутирала антигени в меланома се предполага, че „неоантигените“, генерирани от тумор-специфични мутации на собствени антигени в рамките на някои ракови заболявания, могат да бъдат разпознати от имунната система като чужди и следователно биха могли да предизвикат антитуморен имунен отговор. Необходими са няколко стъпки, за да може имунната система да атакува ефективно туморните клетки. Те включват поемане на туморен антиген от антиген-представящи клетки, като дендритни клетки, представяне на туморния антиген на Т-клетки, Т-клетъчно активиране и трафик към тумора и директна атака на тумора. Съществуват няколко имун-

на туморните клетки. Имунотерапията сама или в комбинация с други конвенционални терапии е постигнала значителен успех като стандартно лечение при различен брой карциноми (2).

Протеинът PD-1 е коинхибиторен рецептор, който принадлежи към CD28 семейството. Експресира се по повърхността на активирани Т-клетки, В-лимфоцити и моноцити след продължително излагане на антиген. След като се свърже с главните си лиганди (PD-L1 и PD-L2), PD-1 осуетява Т-клетъчната активация и ограничава активността на Т-клетките в периферните органи и тъкани при възпаление. Това се постига чрез инхибиране на Т-клетъчната пролиферация и снижение на цитокините (3). Следователно се разработи хипотезата, че блокадата на PD-1/ PD-L1 може да е една ефикасна антитуморна имунотерапия (4). След няколко извършени проучвания Фаза I, антители таргетиращи PD-1 и PD-L1 при авансирани солидни тумори бяха разработени и поставиха началото на разработването на първите PD-1 инхибитори като *nivolumab* и  *pembrolizumab*, които са одобрени от FDA. В резултат на това се разшири разработването на нови PD-1 и PD-L1 инхибитори за лечението на многобройни солидни тумори (табл. 1).

Табл. 1. Преглед на PD-1/PD-L1 инхибитори и съответните клинични изпитвания

Лекарство	Механизъм на действие	Клинично изпитване	Производител
Pembrolizumab	PD-1 инхибитор	KEYNOTE	Merck
Atezolizumab	PD-L1 инхибитор	IMVigor (UC), POPLAR (NSCLC), OAK (NSCLC)	Genentech
Nivolumab	PD-1 инхибитор	CheckMate	BMS
Avelumab	PD-L1 инхибитор	JAVELIN	Merck, Pfizer

*PD-1* programmed cell death 1, *PD-L1* programmed death ligand 1

ни чекпойнта за потискане на имунния отговор с цел защита срещу вредното възпаление и автоимунитет. В условията на злокачествено заболяване такива имунни чекпойнти могат да доведат до имунна толерантност към тумора, което позволява избягване на имунния отговор и прогресия на злокачественото заболяване. Може да се очаква инхибирането на тези чекпойнти да спре или обратно да доведе до прогресия на заболяването.

През последните години значителен прогрес е постигнат в областта на разработването на нови онкологични терапии (1). Имунотерапията и имунните чекпойнт инхибитори (ИЧИ) са вид онкотерапия, които се възползват от преимуществата на компонентите на имунната терапия да противодействат

Цитотоксичният Т-лимфоцитен антиген (CTLA-4) е открит като протеин, принадлежащ към супер семейството на имуноглобулините, който се експресира предимно от активирани Т-клетки в цитотоксична Т-лимфоцитна cDNA библиотека (5). CTLA-4 основно участва в инхибиране функцията на CD28 (Т-клетка костимулиращ рецептор) (6). Инхибирането на CTLA-4 подобрява редица имунологични отговори, които основно разчитат на Т-helper клетките, докато взаимодействието на CTLA-4 върху Treg клетките подобрява тяхната супресивна активност (7).

## ЦЕЛ

Целта на този обзор е да се подчертае клинично-разработване на CTLA-4, PD-1 и PD-L1 инхибитори като противотуморна терапия до този момент, като основният фокус е върху регистрационните изпитвания, които са довели до одобрение на съответните индикации на терапиите с CTLA-4, PD-1 и PD-L1 инхибитори от FDA. Дискутират се и бъдещите възможности за оптимизация на тяхната анти-туморна ефикасност.

## МЕТОДИ И МАТЕРИАЛИ

Проведено е литературно търсене на публикувани данни от клинични проучвания за PD-1, PD-L1 и CTLA-4 инхибитори в MEDLINE и PUBMED, като се използваха следните ключови думи: „PD-1, PD-L1, immune checkpoint inhibitor, programmed death 1 и programmed death-ligand 1“, CTLA-4 инхибитори. Анализът на данни обхваща периода 2015–2022 г. Проучванията бяха ограничени до регистрационни проучвания, които доведоха до одобрение на съответната противотуморна индикация от страна на FDA. Допълнително търсене беше проведено, за да може да се включат предварителните резултати от абстракти от клинични изпитвания с потенциална значимост.

## РЕЗУЛТАТИ

### PD-1 инхибитори

**Nivolumab** (BMS-936558, ONO-4538, MDX1106, търговско наименование Opdivo, Bristol-Myers Squibb) е първият в класа напълно човешки имуноглобулин G4 моноклонално антитяло инхибитор, който потиска активността на PD-1 чрез селективно насочване и блокиране на взаимодействието между лигандите PD-L1 и PD-L2 и PD-1 рецептора (8). Nivolumab е одобрен от FDA през 2014 г. и 2015 г. за лечение съответно на меланом и реналноклетъчен карцином (табл. 1), като също така през 2015 г. FDA одобри nivolumab за лечение на NSCLC (недребноклетъчен карцином на белия дроб) и SCLC (плоскоклетъчен карцином на белия дроб) (9). Въпреки наличието на имунно свързани нежелани събития като стомашно-чревни, чернодробни, белодробни, ревматологични и ендокринни прояви при пациенти с метастатичен реналноклетъчен карцином nivolumab доказва, че има един относително благоприятен профил на безопасност. Комбинацията от nivolumab и ipilimumab беше по-късно одобрена като лечение за първа линия терапия за BRAF<sup>V600</sup>-

див тип неоперабилен или метастатичен меланом през 2015 г. въз основа на резултати от проучването CheckMate 069 (10). През 2016 г. комбинираната терапия с nivolumab и ipilimumab получи одобрение за неоперабилен или метастатичен меланом, независимо от статуса на BRAF<sup>V600</sup> мутация въз основа на резултатите от клиничното изпитване CheckMate 067 (11).

**Pembrolizumab (Keytruda, Merck)** е хуманизирано IgG4 антитяло, което нарушава PD-1/PD-L1 пътя. Той е одобрен от FDA за лечение на различни видове карциноми въз основа на наблюдаваните стабилни обективни отговори, както и на отличния фармакокинетичен профил и профил на безопасност. FDA потвърди, че комбинацията от pembrolizumab и химиотерапия, със или без bevacizumab, може да има известни терапевтични ползи при пациенти с рецидивиращ метастатичен рак на шийката на матката, чиито туморни клетки експресират високи нива на PD-L1 (12). Няколко проучвания са установили, че pembrolizumab индуцира пълни и стабилни отговори, които са насочен към имунната система, а не към самата туморна клетка (13). FDA също одобри pembrolizumab като първи избор за лечение при пациенти с дефицит на възстановяване на несъответствието/метастатична микросателитна нестабилност - висока (dMMR/MSI-H) (13). Одобрението на pembrolizumab от FDA го въвежда като потенциално терапевтично средство при пациенти с редки ракови заболявания, които са в напреднал стадий.

**Dostarlimab (Jemperli, GSK)** се използва за лечение на напреднал карцином на ендометриума с дефицит на MMR. FDA също така даде тъканно-агностично одобрение на dostarlimab за всеки рецидивирал/рефрактерен dMMR солиден карцином (14). Одобрението се основава на предварителен доклад от 106-има пациенти с dMMR неендометриални солидни тумори (93 процента от произход на стомашно-чревния [GI] тракт), лекувани в проучването GARNET с достарлимаб 500 mg интравенозно (IV) на всеки три седмици за четири курса, след това 1000 mg на всеки шест седмици до прекратяване на лечението (15). В предварителен доклад, представен на срещата на GI ASCO през 2021 г., при средно проследяване от 12,4 месеца потвърденият процент на обективен отговор е 38,7%, с процент на пълен отговор от 7,5%. Изчислената вероятност за поддържане на отговор след 18 месеца е 81%. Тежки нежелани реакции, свързани с лечението, са наблюдавани само при 5,5%, най-често повишаване на липазата.

### PD-L1 инхибитори

FDA са одобрили три инхибитора на PD-L1, а именно atezolizumab, durvalumab и avelumab, които са били използвани при някои солидни тумори, включително недребноклетъчен белодробен карцином, меланом и други.

**Atezolizumab (MPDL3280, Genentech)** е одобрен за метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином след резултатите от проведените изпитвания POPLAR и OAK (16,17). POPLAR е фаза II проучване, което рандомизира 287 пациенти, които получават atezolizumab 1200 mg или docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> с основен акцент върху експресията на PD-L1 на туморни клетки (16). Първичната крайна точка е общата преживяемост и при проследяване от 13 месеца atezolizumab има значително подобрене на общата преживяемост в сравнение с docetaxel. Наблюдава се нарастващо подобрене на общата преживяемост в подгрупи с по-голяма експресия на PD-L1 на туморни клетки и имунни клетки. Друго проучване оценява както ефективността, така и безопасността на nab-paclitaxel със или без atezolizumab при 451 пациенти с нелекуван преди това метастатичен тройно негативен рак на гърдата чак до прогресия на заболяването. Средно проследяване, продължило до 12,9 месеца, показва, че комбинацията от atezolizumab към nab-paclitaxel води до намаляване с почти 40% на риска от прогресия или смърт при пациенти, които са с PD-L1-позитивни тумори в сравнение с nab-paclitaxel, приложен самостоятелно (18).

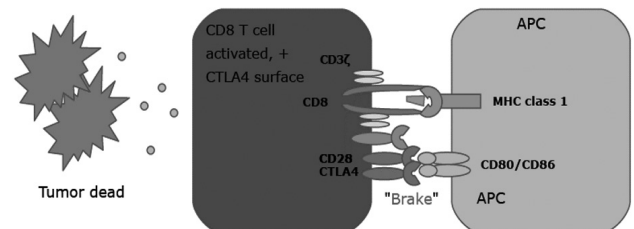
**Durvalumab (MEDI4736)** е одобрен от FDA, като се свързва с PD-L1 с висок афинитет и специфичност. Durvalumab по този начин инхибира взаимодействията с PD-1 и CD80 (19,20). Одобрението от FDA през 2016 г. се базира въз основа на клинични данни от изпитване фаза I за лечение на пациенти с метастатичен уротелиален рак на пикочния мехур, чиито туморни клетки експресират PD-L1. Durvalumab също е одобрен от FDA през 2017 г. и за лечение на пациенти с уротелиален карцином (метастатичен или локално авансирал), които са прогресирали по време или след химиотерапия с режим на платина, включително тези, които са имали прогресия на заболяването в рамките на една година от лечението с базирана на платина терапия в неoadjuвантен или адювантен режим, който е последван от хирургична резекция (21).

**Avelumab (MSB0010781C)** е човешко антитяло, свързващо се с PD-L1, като по този начин инхибира PD-L1 и PD-1 взаимодействията. Въз основа на резултатите от клиничното изпитване JAVELIN

Merkel 200, avelumab е определен от FDA през 2015 г. като една революционна терапия за лечението на пациенти с метастатичен Меркел-клетъчен карцином, които са имали прогресия на заболяването след предишна химиотерапия. През 2017 г. avelumab най-накрая беше одобрен от FDA при пациенти с метастатичен Меркел-клетъчен карцином, независимо от предходния режим на химиотерапия (22).

### CTLA-4 инхибитори

**CTLA-4** е цитотоксичен Т-лимфоцит-асоцииран протеин 4 (CTLA-4), който е открит през 1987 г. и е замесен като отрицателен регулатор на Т-клетъчното активиране в средата на 90-те години (23,24). CTLA-4 упражнява своя ефект, когато присъства върху клетъчната повърхност на CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитите, където има по-висок афинитет към костимулаторните рецептори CD80 и CD86 (B7-1 и B7-2) върху антиген представящи клетки отколкото Т-клетъчния костимулаторен рецептор CD28 (фиг. 1) (25). Експресията на CTLA-4 се регулира нагоре от степента на активиране на Т-клетъчния рецептор и цитокини като IL-12 и IFN гама, образувайки обратна връзка за инхибиране на активирани Т-ефекторни клетки. В резултат на това CTLA-4 може като цяло да се счита за физиологична „спирачка“ на CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетъчното активиране, което се задейства от антиген представящи клетки.



Фиг. 1. CTLA-4 действа като физиологична „спирачка“ при костимулация на CD8<sup>+</sup> Т-клетки

**Ipilimumab** е антитяло, което може да инхибира функцията на CTLA-4 и за първи път е одобрено и препоръчано за лечение на меланом през 2011 г. (26). Ipilimumab се използва също при лечението на напреднал реналноклетъчен карцином, MSI-H/dMMR метастатичен колоректален карцином, недребноклетъчен карцином на белия дроб, злокачествен плеврален мезотелиом и хепатоцелуларен карцином, когато се комбинира с nivolumab. През 2020 г. FDA обяви, че nivolumab плюс ipilimumab имат терапевтични ползи за възрастни пациенти с неоперабилен злокачествен плеврален мезотелиом и недребноклетъчен карцином на белия дроб като



Табл. 2. Схеми на имунотерапия за неоперабилен или метастатичен меланом: Nivolumab плюс Ipilimumab, последвано от монотерапия с Nivolumab

Лекарство	Доза и път на въвеждане	Администриране	Дни на администриране
Nivolumab	1 mg/kg IV	Разрежда се с вода за инжекции или 5% Декстроза във вода до крайна концентрация между 1 и 10 mg/mL. Влива се в продължение на 30 минути през IV линия, съдържаща стерилен, непиrogenен, вграден филтър с ниско ниво на свързване на протеини (размер на порите от 0,2 до 1,2 микрометра)	Ден I
Ipilimumab	3 mg/kg IV	Разрежда се с вода за инжекции или 5% Декстроза във вода до крайна концентрация между 1 и 2 mg/mL. Влива се в продължение на 30 минути през IV линия, съдържаща стерилен, непиrogenен, вграден филтър с ниско ниво на свързване на протеини (размер на порите от 0,2 до 1,2 микрометра). Администрира се на същия ден след приключване на инфузията с nivolumab	Ден I
<b>Последвано от</b>			
Nivolumab	240 mg IV	Разрежда се с вода за инжекции или 5% Декстроза във вода до крайна концентрация между 1 и 10 mg/mL. Влива се в продължение на 30 минути през IV линия, съдържаща стерилен, непиrogenен, вграден филтър	Ден I, на всеки 2 седмици
<b>Или</b>			
Nivolumab	480 mg IV	Разрежда се с вода за инжекции или 5% Декстроза във вода до крайна концентрация между 1 и 10 mg/mL. Влива се в продължение на 30 минути през IV линия, съдържаща стерилен, непиrogenен, вграден филтър	Ден I, на всеки 4 седмици

лечение от първа линия. Независимо от това CTLA-4 като отрицателен регулатор на Т-клетъчните имунологични отговори е замесен в превенцията на аутоимунитета. Блокирането му с ipilimumab може да причини неблагоприятни странични ефекти, свързани с имунитета като колит и ентероколит.

#### **Комбинирани стратегии за блокиране на имунологичните чекпойнти**

Имунологичните чекпойнт инхибитори имат регулаторно одобрение за множество клинични показания. Едновременната блокада на PD-1 и CTLA-4 (напр. nivolumab плюс ipilimumab) е най-напред навлязла в стандартната клинична употреба. Могат да се посочат следните примери:

##### **Метастатичен меланом**

При пациенти с метастатичен меланом комбинацията **nivolumab** плюс **ipilimumab** подобрява общата преживяемост в сравнение с монотерапията с ipilimumab при метастатичен меланом. Стандартният дозов режим на тази комбинация е четири дози **nivolumab** 1 mg/kg плюс **ipilimumab** 3 mg/kg на всеки три седмици (табл. 2). Въпреки това четири дози **nivolumab** 3 mg/kg плюс **ipilimumab** 1 mg/kg на всеки три седмици е също една приемлива алтернатива.

В рандомизирано фаза IIIb/IV проучване (CheckMate 511) на 360 пациенти с нелекуван преди това неоперабилен меланом в стадий III или IV, алтернативна стратегия на дозиране на nivolumab 3 mg/kg плюс ipilimumab 1 mg/kg намалява токсичността в сравнение със стандартната стратегия на дозиране nivolumab 1 mg/kg плюс и ipilimumab 3 mg/kg (27,28). В предварителните резултати, при средно проследяване от 44 месеца, в сравнение със стандартното дозиране алтернативното дозиране намалява свързаните с лечение нежелани събития от степен  $\geq 3$ .

Въз основа на резултатите от проучвания фаза I и II (15,20) беше проведено двойно сляпо, плацебо контролирано проучване фаза III (CheckMate 067) за оценка на ефикасността на nivolumab плюс ipilimumab или nivolumab самостоятелно срещу ipilimumab самостоятелно (29). В това изпитване 945 нелекувани досега пациенти са разпределени на случаен принцип към едно от следните лечения:

- Комбинация nivolumab (1 mg/kg на всеки три седмици за четири дози) плюс ipilimumab (3 mg/kg на всеки три седмици за четири дози), последвано от nivolumab 3 mg/kg на всеки две седмици
- Nivolumab 3 mg/kg на всеки две седмици

• Ipilimumab 3 mg/kg на всеки три седмици в рамките на четири дози

За цялата проучвана популация при минимално проследяване от 6,5 години, обективните нива на отговор за комбинацията nivolumab самостоятелно и ipilimumab самостоятелно са съответно 58, 45 и 19 процента. Процентите на пълен отговор са съответно 23, 19 и 6 процента.

#### **Реналноноклетъчен карцином**

По подобен начин, при пациенти с нелекуван преди това реналноноклетъчен карцином, комбинацията nivolumab плюс ipilimumab подобрява общата преживяемост в сравнение със sunitinib. При пациенти с напреднал реналноноклетъчен карцином, без предшестващо излагане на системна терапия, комбинацията nivolumab плюс ipilimumab (табл. 3) подобрява общата преживяемост в сравнение със sunitinib (30). Освен това комбинираната имунотерапия подобрява нивата на пълен отговор във всички подгрупи пациенти и подобрява преживяемостта без лечение (31).

#### **Недребноклетъчен карцином на белия дроб**

При пациенти с авансирал недребноклетъчен карцином на белия дроб nivolumab плюс ipilimumab също подобряват общата преживяемост в сравнение

с химиотерапията. Nivolumab плюс ipilimumab демонстрираха превъзходна преживяемост в сравнение с химиотерапията в проучването CheckMate-227 независимо от експресията на PD-L1 (32). Сред 1739 пациенти с нелекуван преди това с химиотерапия недребноклетъчен карцином на белия дроб в целия спектър на туморна експресия на PD-L1, средната продължителност на общата преживяемост е 17,1 месеца с nivolumab плюс ipilimumab спрямо 13,9 месеца с химиотерапия (32). Подобренията са подобни в целия спектър на експресия на PD-L1.

**Nivolumab плюс ipilimumab в комбинация с химиотерапия.** Nivolumab в комбинация с ipilimumab и химиотерапия с платинен дублет е оценена в проучването CheckMate-9LA, в което 719 пациенти са разпределени на случаен принцип в два цикъла на химиотерапия с платинен дублет плюс nivolumab и ipilimumab, или четири цикъла на химиотерапия с платинен дублет без имунотерапия (32). Пациентите, получаващи nivolumab/ipilimumab/химиотерапия, са имали подобрена средна обща преживяемост, преживяемост без прогресия и общ процент на отговор в сравнение с тези, получаващи само химиотерапия.

Табл. 3. Схеми на имунотерапия за авансирал или метастатичен реналноноклетъчен карцином: Nivolumab плюс Ipilimumab

Лекарство	Доза и път на въвеждане	Администриране	Дни на администриране
Nivolumab	3 mg/kg IV	Разрежда се с вода за инжекции или 5% Декстроза във вода до крайна концентрация между 1 и 10 mg/mL. Влива се в продължение на 30 минути през IV линия, съдържаща стерилен, непирогенен, вграден филтър с ниско ниво на свързване на протеини (размер на порите от 0,2 до 1,2 микрометра)	Ден I
Ipilimumab	1 mg/kg IV	Разрежда се с вода за инжекции или 5% Декстроза във вода до крайна концентрация между 1 и 2 mg/mL. Влива се в продължение на 30 минути през IV линия, съдържаща стерилен, непирогенен, вграден филтър с ниско ниво на свързване на протеини. Администрира се на същия ден след приключване на инфузията с nivolumab	Ден I
<b>Последвано от</b>			
Nivolumab	240 mg IV	Разрежда се с вода за инжекции или 5% Декстроза във вода до крайна концентрация между 1 и 10 mg/mL. Влива се в продължение на 30 минути през IV линия, съдържаща стерилен, непирогенен, вграден филтър (размер на порите от 0,2 до 1,2 микрометра)	Ден I, на всеки 2 седмици
<b>ИЛИ</b>			
Nivolumab	480 mg IV	Разрежда се с вода за инжекции или 5% Декстроза във вода до крайна концентрация между 1 и 10 mg/mL. Влива се в продължение на 30 минути през IV линия, съдържаща стерилен, непирогенен, вграден филтър (размер на порите от 0,2 до 1,2 микрометра)	Ден I, на всеки 4 седмици

## ПРЕДИКТОРИ ЗА ОТГОВОР КЪМ ИМУНОБАЗИРАНА ТЕРАПИЯ

Тъй като блокадата на имунния чекпойнт и други имунобазирани терапевтични подходи водят до широк напредък в лечението сред пациенти с авансирал карцином, важно съображение е как най-добре да се изберат пациенти, чиито карциноми ще отговорят на тези терапии.

### Програмиран лиганд на клетъчна смърт 1 (PD-L1)

Той е биомаркер, който е широко изследван в клиничните изпитвания, оценяващи инхибиторите на имунния чекпойнт. Няма абсолютна стойност за PD-L1, която може да бъде приписана на отделен пациент. Праговете, които разделят „позитивната“ и „отрицателната“ експресия на PD-L1, могат да варират значително в зависимост от използваното анти-тяло, тъканите, които се изследват за експресия на PD-L1, и вида на тумора. Освен това PD-L1 често е хетерогенно експресиран, като това също е динамичен маркер, който може да се променя във връзка с локалните цитокини и други фактори. Въпреки тези големи ограничения, по-голямата част от клиничните изпитвания показват връзка между PD-L1 „позитивните“ тумори и клиничния отговор на блокадата на пътя на PD-1.

### Диагностични тестове

Диагностичните тестове за PD-L1 включват:

- **Имунохистохимични анализи на PD-L1** - експресията на PD-L1 може да бъде открита с помощта на имунохистохимични (ИНС) анализи за различни клонинги на антитела към протеина PD-L1. PD-L1 ИНС 22C3 и PD-L1 ИНС 28-8 са одобрени от FDA като придружаваща диагностика за програмирана клетъчна смърт 1 (PD-1)/PD-L1 и насочените към тях имунотерапии. Други налични в търговската мрежа PD-L1 ИНС анализи включват SP142 и SP263 (33).

- **Комбиниран положителен резултат** - Комбинираният положителен резултат се определя, като общият брой туморни клетки и възпалителни клетки (т.е. лимфоцити и макрофаги), които са положителни за PD-L1 при ИНС, се разделя на общия брой жизнеспособни туморни клетки, след което се умножава от 100 (34).

- **Tumor proportion score** - Tumor proportion score се определя, като броят на общите туморни клетки, които са положителни за PD-L1 при ИНС, е разделен на общия брой жизнеспособни туморни клетки, след което се умножава по 100 (34).

- **Използване на биомаркер PD-L1 по вид тумор** - Програмиран лиганд на клетъчна смърт 1

(PD-L1) се използва като прогнозен биомаркер за определяне на необходимостта от имунотерапия при различни злокачествени заболявания. Въпреки това всеки тип тумор може да варира за специфичния тип анализ при количественото определяне на клетъчната експресия и прага за употреба.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечението с имунологичните чекпойнт инхибитори напълно трансформира съвременната имунотерапия на солидните карциноми. Докато са едни от най-често използваните терапии, те не са единствените такива одобрени от FDA. Одобрението на FDA на анти-CTLA-4 терапия предизвика подновен интерес към потенциалната антигуморна активност на ендогенната имунна система, след като „спирачките“ на имунната система са били освободени. Откриването на имунни чекпойнти като CTLA-4 и PD-1 безспорно е едно сериозно постижение в имунотерапията на рака.

PD-1/PD-L1 инхибиторите се използват широко при лечението на различни видове карциноми. Все още обаче остават сериозни предизвикателства като малкия брой групи бенефициенти, първична и придобита лекарствена резистентност, липса на предиктивни и прогностични биомаркери и неблагоприятни ефекти, които са свързани с лечението им.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Smith, S.M.; Wachter, K.; Burris, H.A. et al. Clinical cancer advances 2021: ASCO's Report on progress against cancer. *J. Clin. Oncol.* 2021;39:1165–1184. doi: 10.1200/JCO.20.03420
2. Barbari, C.; Fontaine, T.; Parajuli, P. et al. Immunotherapies and Combination Strategies for Immuno-Oncology. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(14):5009. doi: 10.3390/ijms21145009
3. Калев, Д. Имунологична панорама на недребноклетъчния белодробен карцином – между „изпълзването“ и „прицелването“. *Inspiro.* 2017;2:40-50.
4. Gong J.; Chehrizi-Raffle, A.; Reddi, S.; Salgia, R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J. Immunotherapy of cancer.* 2018;6(1):8. doi: 10.1186/s40425-018-0316-z.
5. Brunet, J.-F.; Denizot, F.; Luciani, M.-F. et al. A new member of the immunoglobulin superfamily—CTLA-4. *Nature.* 1987;328:267–270. doi: 10.1038/328267a0
6. Rudd, C.E.; Taylor, A.; Schneider, H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction. *Immunol. Rev.* 2009;229(1):12-26. doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00770.x
7. Shiravand, Y.; Khodadadi, F.; Amin Kashani, S.F. et al. Immune Checkpoint Inhibitors in cancer Therapy. *Current Oncology.* 2022;29(5):3044- 3060. Doi: 10.3390/curronc29050247
8. Rizvi, N.A.; Mazières, J.; Planchard, D. et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-

- small-cell lung cancer (CheckMate 063): A phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):257–265. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70054-9
9. Kazandjian, D.; Suzman, D.L.; Blumenthal, G. et al. FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. *Oncologist.* 2016;21(5):634–642. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0507
  10. Postow, M.A.; Chesney, J.; Pavlick, A.C. et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372:2006–17. doi: 10.1056/NEJMoa1414428
  11. Larkin, J.; Chiarion-Sileni, V.; Gonzalez, R. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23–34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030
  12. De Felice, F.; Giudice, E.; Bolomini, G. et al. Pembrolizumab for advanced cervical cancer: Safety and efficacy. *Expert Rev. Anticancer. Ther.* 2021, 21, 221–228. doi: 10.1080/14737140.2021.1850279
  13. Le, D.T.; Durham, J.N.; Smith, K.N. et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357(6349):409–413. doi: 10.1126/science.aan6733
  14. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2021/761223Orig1s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2021/761223Orig1s000ltr.pdf) (Accessed on August 19, 2023)
  15. Andre, T.; Berton, D.; Curigliano, G. et al. Safety and efficacy of anti-PD-1 antibody dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient (dMMR) solid cancers: results from the Garnet study (abstract). *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 3; abstr 9). Abstract available online at <https://meetinglibrary.asco.org/record/194077/abstract> (Accessed on August 19, 2023)
  16. Fehrenbacher, L.; Spira, A.; Ballinger, M. et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10030):1837–46. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0
  17. Rittmeyer, A.; Barlesi, F.; Waterkamp, D. et al. 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
  18. Schmid, P.; Adams, S.; Rugo, H.S. et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018;379:2108–2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615
  19. Hugo, W.; Zaretsky, J.M.; Sun, L. et al. Genomic and transcriptomic features of response to anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Cell.* 2016;165(1):35–44. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.065
  20. Zaretsky, J.M.; Garcia-Diaz, A.; Shin, D.S. et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med.* 2016;375(9):819–29. doi: 10.1056/NEJMoa1604958
  21. Champiat, S.; Dercle, L.; Ammari, S. et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res.* 2017;23(8):1920–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741
  22. Collins, J.M.; Gullely, J.L. Product review: Avelumab, an anti-PD-L1 antibody. *Hum. Vaccines Immunother.* 2019;15(4):891–908. doi: 10.1080/21645515.2018.1551671
  23. Chambers, C.A.; Sullivan, T.J.; Allison, J.P. Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells. *Immunity* 1997;7(6):885–95. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80406-9
  24. Tivol, E.A.; Borriello, F.; Schweitzer, A.N. et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity.* 1995;3(5):541–7. doi: 10.1016/1074-7613(95)90125-6.
  25. Walker, L.S.; Sansom, D.M. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. *Nat Rev Immunol* 2011;11(12):852–63. doi: 10.1038/nri3108
  26. Callahan, M.K.; Wolchok, J.D. At the bedside: CTLA-4-and PD-1-blocking antibodies in cancer immunotherapy. *J. Leukoc. Biol.* 2013;94(1):41–53. doi: 10.1189/jlb.1212631
  27. Lebbé, C.; Meyer, N.; Mortier, L. et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37(11):867–875. doi: 10.1200/JCO.18.01998
  28. Lebbé, C.; Meyer, N.; Mortier, L. et al. Two dosing regimens of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) for advanced (adv) melanoma: Three-year results of CheckMate 511. *J Clin Oncol* 2021; 39;15S
  29. Larkin, J.; Chiarion-Sileni, V.; Gonzalez, R. et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2019;381:1535–46. doi: 10.1056/NEJMoa1910836
  30. Escudier, B.; Motzer, R.J.; Tannir, N.M. et al. Efficacy of Nivolumab plus Ipilimumab According to Number of IMDC Risk Factors in CheckMate 214. *Eur. Urol.* 2020;77(4):449–53. doi: 10.1016/j.eururo.2019.10.025
  31. Regan, M.M.; Jegede, O.A.; Mantia, C.M. et al. Treatment-free Survival after Immune Checkpoint Inhibitor Therapy versus Targeted Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma: 42-Month Results of the CheckMate 214 Trial. *Clin. Cancer Res.* 2021;27(24):6687–95. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2283
  32. Hellmann, M.D.; Paz-Ares, L.; Bernabe Caro, R. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(21):2020–31. doi: 10.1056/NEJMoa1910231
  33. Udall, M.; Rizzo, M.; Kenny, J. et al. PD-L1 diagnostic tests: a systematic literature review of scoring algorithms and test-validation metrics. *Diagn. Pathol.* 2018;13(1):12. doi: 10.1186/s13000-018-0689-9
  34. de Ruiter, E.J.; Mulder, F.J.; Koomen, B.M. et al. Comparison of three PD-L1 immunohistochemical assays in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Mod Pathol* 2021;34(6):1125–32. doi: 10.1038/s41379-020-0644-7
- ✉ **Адрес за кореспонденция:**  
 Крум Кафеджийски  
 Тракийски университет  
 ул. „Армейска“ 9  
 Стара Загора, 6000  
 e-mail: [krum.kafedziiski@trakia-uni.bg](mailto:krum.kafedziiski@trakia-uni.bg)
- ORCID 0000-0002-4731-9508