

Ключевые внутриклассовые отличия ингибиторов PD-1/PD-L1

Н.В. Жукова^{1,2,✉}, drnvz@yandex.ru, Р.В. Орлова^{1,2}, Е.А. Каледина², П.А. Наймушина¹, А.М. Малкова^{1,3}, Н.П. Беляк^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

² Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, пр-т Ветеранов, д. 56

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Показания к назначению иммунотерапии при онкологических заболеваниях продолжают расширяться, в связи с чем возникает все больше вопросов относительно клинических аспектов применения различных чекпойнт-ингибиторов. Несмотря на схожий механизм действия активно используемых в настоящее время антител к PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб) и PD-L1 (дурвалумаб, атезолизумаб, авелумаб), они значительно различаются по токсичности и эффективности в силу особенностей строения моноклональных антител, на основе которых они созданы. Например, токсичность, приводящая к прекращению лечения, чаще развивалась на фоне терапии анти-PD-L1 препаратами, чем при назначении ингибиторов PD-1. Напротив, средняя частота развития иммуноопосредованных нежелательных явлений любой степени чаще встречалась у пациентов, получавших терапию анти-PD-1 препаратами. Выявленные различия в токсичности анализируемых групп препаратов могут быть также связаны с направленностью действия молекул. Особенностью ингибиторов PD-L1 является и то, что при использовании данных препаратов чаще развиваются реакции по механизму антителозависимой клеточной цитотоксичности. Тем не менее именно ингибиторы PD-1 показали статистически значимое преимущество в увеличении выживаемости согласно данным метаанализа, в котором сравнивались группы анти-PD-1 и анти-PD-L1. Помимо различий в эффективности и токсичности этих препаратов, в статье также проанализированы имеющиеся данные об особенностях структуры молекул препаратов, в частности, о роли мутации LALA у PD-1 ингибиторов. Понимание ключевых отличительных особенностей ингибиторов PD-1/PD-L1 в дальнейшем может позволить ответить на вопрос о взаимозаменяемости чекпойнт-ингибиторов и повторном назначении после купирования токсичности 3–4-й степени.

Ключевые слова: иммунотерапия, рак, иммуноопосредованные нежелательные явления, PD-1, PD-L1, мутация LALA

Для цитирования: Жукова Н.В., Орлова Р.В., Каледина Е.А., Наймушина П.А., Малкова А.М., Беляк Н.П. Ключевые внутриклассовые отличия ингибиторов PD-1/PD-L1. *Медицинский совет*. 2022;16(9):22–28. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-22-28>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Key differences between anti-PD-1/PD-L1 inhibitors

Natalia V. Zhukova^{1,2,✉}, drnvz@yandex.ru, Rashida V. Orlova^{1,2}, Ekaterina A. Kaledina², Polina A. Naymushina¹, Anna M. Malkova^{1,3}, Natalia P. Belyak^{1,2}

¹ St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

² City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Indications to immunotherapy in cancer treatment continue to expand, thus there are more and more questions about clinical aspects of using different checkpoint inhibitors. Despite similar mechanism of action between widely used antibodies to PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, prolgolimab) and PD-L1 (durvalumab, avelumab, atezolizumab), inhibitors are different due to features of monoclonal antibodies structure they are based on. For instance, toxicity leading to discontinuation of treatment occurs more frequently with anti-PD-L1 drugs than PD-1 inhibitors. On the contrary, the average incidence of any grade IRAEs was higher in patients treated with anti-PD-1 drugs. The revealed differences in the toxicity of the analyzed groups of drugs could be associated with the type of action of the drug. The feature of the PD-L1 inhibitors is more frequent occurrence of antibody-dependent cellular cytotoxicity reactions. However, PD-1 inhibitors showed a statistically significant survival benefit, according to a meta-analysis comparing anti-PD-1 and anti-PD-L1 groups. Besides data on differences in the efficacy and toxicity profiles of these agents, in this article we also analyze different issues in the structure of drug molecules, in particular, the role of LALA mutation in anti-PD-1 inhibitors. Understanding the key distinctive points of check-point inhibitors (CPI) in the future may allow to solve the problem of rechallenge and reintroduction after management of severe IRAEs.

Keywords: immunotherapy, cancer, immune-mediated adverse reactions, PD-1, PD-L1, LALA mutation

For citation: Zhukova N.V., Orlova R.V., Kaledina E.A., Naymushina P.A., Malkova A.M., Beliak N.P. Key differences between anti-PD-1/PD-L1 inhibitors. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(9):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-22-28>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Иммунотерапия стала неотъемлемым видом лечения многих злокачественных заболеваний, в терапии которых (меланома, рак легкого и др.) успехи в ближайшее время не ожидалось. При некоторых локализациях назначение чекпойнт-ингибиторов является шансом на длительно сохраняющиеся ремиссии и полные объективные регрессы, в том числе при метастатических стадиях. Однако на вооружении у врачей-онкологов не так много препаратов, они эффективны не у всех пациентов, а у части из них вызывают непереносимую токсичность. Поэтому в настоящее время остро стоит вопрос о взаимозаменяемости ингибиторов PD-1 и PD-L1, повторном назначении в последующих линиях терапии и назначении после возникновения непереносимой токсичности.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МОЛЕКУЛ PD-1/PD1-L1

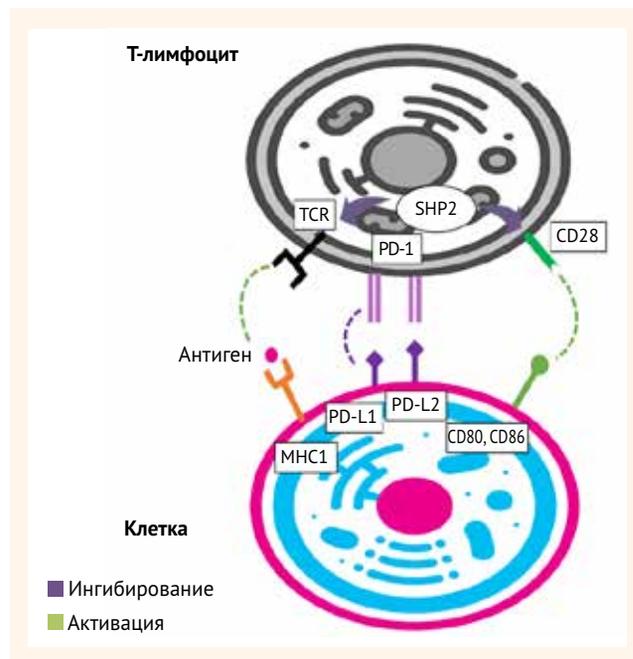
Наиболее изученными молекулами, участвующими в подавлении иммунного ответа, против которых направленно действуют чекпойнт-ингибиторы, являются PD-1 (Programmed cell death 1) и CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). PD-1 представляет собой рецептор, который экспрессируется на поверхности лимфоцитов, но не постоянно, в отличие от рецептора CTLA-4. В здоровом организме во время развития воспаления активированные Т-лимфоциты начинают гиперэкспрессировать рецепторы PD-1 вместе с провоспалительными факторами интерферона (ИФН) γ , которые, в свою очередь, инициируют экспрессию соответствующего лиганда – PD-L1 (Programmed cell death 1 ligand) на клетках организма, чтобы защитить ткани от аутоиммунной агрессии [1, 2].

Молекулы PD-1 подавляют Т-клеточную активность несколькими путями (рис.):

- 1) способствуют дефосфорилированию участников сигнального пути TCR путем активации тирозинфосфатазы [2];
- 2) способствуют дефосфорилированию участников сигнального пути CD28 путем активации тирозинфосфатазы [3].

Опухолевые клетки способны гиперэкспрессировать PD-L1, что частично объясняет их способность избегать иммунного ответа. Было показано, что экспрессия PD-L1 на инфильтрирующих опухоль миелоидных и опухолевых клетках может быть индуцирована гиперпродукцией интерлейкина (ИЛ) 1β в микроокружении опухоли [4]. Помимо классических механизмов PD-1/PD-L1 опосредованного избегания иммунного ответа, было также показано, что взаимодействие макрофагов с PD-L1 способствует выселению Т-лимфоцитов из опухолевого микроокружения [5].

- **Рисунок.** Схема взаимодействия ингибиторных и костимуляторных рецепторов при Т-клеточном иммунном ответе
- **Figure.** Scheme of interaction between inhibitory and costimulatory receptors in the T-cell immune response



Существуют противоречивые исследования по изучению экспрессии PD-L1 здоровыми тканями. С одной стороны, данные лиганды экспрессируются при воспалении после стимуляции клеток ИФН- γ , что объясняет отсутствие PD-L1 в здоровых тканях (надпочечники, мозг, мочеполовые пути, почки, печень, легкие, молочные железы, поджелудочная железа, слюнная железа и щитовидная железа) [6]. С другой стороны, I. Yamauchi et al. обнаружили экспрессию PD-L1 и PD-L2 в тканях щитовидной железы, что послужило объяснением достаточно высокой частоты аутоиммунных тиреоидитов при терапии ингибиторами контрольных точек (ИКТ) [7].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Существующие терапевтические антитела, используемые при лечении онкологических заболеваний, связываются либо с PD-1, либо с PD-L1 [8].

Анти-PD-1 препараты

К ингибиторам PD-1 относятся ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб и др. Данные препараты являются моноклональными антителами (МКА), механизм действия которых основан на связывании с PD-1 рецептором и последующем блокировании взаимодействия клеток

с лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевых клетках [9]. Блокада сразу обоих сигнальных путей (PD-L1 и PD-L2) объясняет менее специфичное воздействие данных препаратов относительно ингибиторов PD-L1.

Несмотря на общий механизм действия, PD-1 ингибиторы имеют отличия в силу особенностей моноклональных антител, на основе которых они созданы. Непосредственно с PD-1 рецептором взаимодействует и обеспечивает основную функцию вариативная часть терапевтических МКА. Однако в последние годы уделяется особое внимание Fc-фрагменту, опосредующему эффекторные свойства антитела за счет взаимодействия кристаллизуемого фрагмента Fc с Fcγ(гамма)-рецепторами на поверхности иммунных клеток, например, макрофагов [10]. Эффекторные свойства могут играть роль в улучшении клинических исходов терапии моноклональными антителами [11].

Большинство моноклональных анти-PD-1 антител, например, пембролизумаб и ниволумаб, имеют замену IgG4S228P в тяжелой цепи, которая обеспечивает эффектор-связывающие свойства, сходные с IgG4 человека дикого типа [12]. Антитела IgG4 обладают низкой аффинностью к рецептору FcγRIIIa и низкой способностью индуцировать развитие антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) при высокой аффинности к рецептору FcγRI, что может оказывать влияние на эффективность противоопухолевой терапии [13–15]. Антитела IgG4 могут связываться с рецептором FcγRIIb, что может приводить к снижению противоопухолевой активности, как предполагается, за счет индукции микроокружения с более выраженными иммуносупрессивными свойствами [15, 16]. Анти-PD-1 моноклональные антитела с IgG4S228P сохраняют высокую аффинность связывания с FcγRI и опосредуют перекрестное связывание PD-1 и FcγRI, что обеспечивает контакт PD-1+ Т-клеток с FcγRI+ макрофагами. Перекрестное связывание блокирует функции PD-1+ Т-клеток посредством антителозависимого клеточного фагоцитоза (АЗКФ) и опосредованной макрофагами секреции ИЛ-10 [15].

Важным этапом эволюции терапевтических моноклональных антител стало появление антител на основе IgG1 с генно-инженерной мутацией LALA (L234A/L235A) в Fc-фрагменте [17]. МКА с мутацией LALA (пролголимаб) связываются с рецептором FcγRI в значительно меньшей степени по сравнению с антителами IgG4 с заменой S228P [18]. Более того, мутация LALA делает невозможным связывание с рецепторами FcγRI, IIa и IIIa. Исследование показало, что моноклональные антитела с мутацией LALA не связываются с FcγR и C1q, а также утрачивают способность индуцировать как АЗКЦ, так и комплемент-зависимую цитотоксичность [19].

Таким образом, антитела к PD-1 с мутацией LALA могут обладать потенциальными преимуществами при проведении анти-PD-1-терапии за счет предотвращения взаимодействия между Fc-фрагментом и FcγR, экспрессируемыми на различных иммунных клетках, в результате чего блокируются возможные эффекторные функции этих антител [17].

Анти-PD-L1 препараты

На данный момент в клинической практике используются следующие ингибиторы PD-L1: атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб, которые также являются МКА. В отличие от PD-1 ингибиторов, эти препараты блокируют только один сигнальный путь, обеспечивая более таргетный подход в воздействии на опухолевые клетки [20]. Помимо ингибирования PD-L1, препараты способны связываться с рецептором CD80, что является дополнительной защитой от аутоиммунных реакций. Все препараты по своему строению являются IgG1, что объясняет их более выраженную устойчивость и способность индуцировать антителозависимую клеточную цитотоксичность. Однако данная способность выражена только у авелумаба, в структуре которого присутствует Fc-фрагмент [21]. Данная модификация является причиной большей частоты развития инфузионных реакций, требующих проведения премедикации [22].

Основные характеристики ингибиторов PD-1 и PD-L1 представлены в *таблице*.

ПРОФИЛЬ ТОКСИЧНОСТИ

Иммуноопосредованные нежелательные явления (ИОНЯ) представляют собой специфические реакции, связанные с лечением ИКТ, и отличаются от часто встречающихся побочных эффектов химиотерапии, потому что обусловлены аутоиммунным механизмом развития. При использовании иммунотерапии чаще всего развиваются усталость, дерматологические реакции, диарея (колит), бессимптомное повышение трансаминаз и аутоиммунные эндокринопатии, такие как гипер- и гипотиреоз, гипопизит, гипопитуитаризм. Отмечены и более редкие ИОНЯ, включающие в себя аутоиммунные пульмониты и инфузионные реакции [23].

Между группами анти-PD-1 и анти-PD-L1 препаратов существуют различия в фармакодинамике, которые обуславливают различия и в профилях токсичности. В метаанализе R.N. Pillai et al. было проведено сравнение двух групп пациентов: принимавших PD-1 ингибиторы (n = 3284) и PD-L1 ингибиторы (n = 2460), всего метаанализ включал 5744 пациента. Хотя в целом обе группы демонстрировали схожую частоту развития ИОНЯ: 64% (95%-й доверительный интервал (ДИ) 63–66%) для анти-PD-1 и 66% (95% ДИ 65–69%) для анти-PD-L1, при сравнении токсичности по отношению к разным органам и системам были выявлены некоторые особенности [24]. Так, токсичность, приводящая к прекращению лечения, составила от 3 до 5% для анти-PD-1 по сравнению с 8% для анти-PD-L1 препаратов. Частота возникновения иммуноопосредованного пульмонита составила 1% для анти-PD-1 против 3–5% для анти-PD-L1, гепатита – 0,3 и 1–2% соответственно, колита – 0,3 и 1% соответственно. Анти-PD-1 и анти-PD-L1 препараты показали одинаковую частоту повышения уровня АСТ/АЛТ (аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы) любой степени у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) – около 1%,

- **Таблица.** Основные характеристики ингибиторов PD(L)-1
- **Table.** Key characteristics of PD(L)-1 inhibitors

Название препарата		Строение	Связывание с PD-1	PD-L1	PD-L2	Дополнительные свойства	АЗКЦ	Период полувыведения	
Пролголимаб		IgG1				Модификация LALA для снижения эффекторных свойств (нет АЗКЦ и АЗКФ)		12–18 дней	
Анти-PD1 ингибиторы	Ниволумаб	IgG4	Конкурентное с PD-L1, после связывания – изменение конформации PD-1 +	Блок сигнального пути	Блок сигнального пути	-	Не активируют	26,7 дней	
	Пембролизумаб	IgG4	Конкурентное с PD-L1, после связывания – изменение конформации PD-1 +++			-		26 дней	
	Пидилизумаб	IgG1. Есть Fc-фрагмент	+			-		Активируют	
	Атезолизумаб	IgG1mod	+			Нет			Не активируют
Анти-PD-L1 ингибиторы	Дурвалумаб	IgG1mod	++		Нет	Блок CD80 – дополнительная блокада аутоактивации	Активируют	12 дней	
	Авелумаб	IgG1. Есть Fc-фрагмент	+++	Наибольшая аффинность	нет				6 дней

Примечание. АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность, АЗКФ – антителозависимый клеточный фагоцитоз.

за исключением ниволумаба, который показал самую высокую гепатотоксичность любой степени: 6% (5 пациентов), а в одном случае – повышение уровня трансаминаз 3–4-й степени [25]. Более того, в статье M. Khunger et al. было отмечено, что пневмониты 3–4-й степени у пациентов, получающих терапию ингибиторами PD-1, развивались чаще, чем у пациентов, принимающих анти-PD-L1 препараты [26].

Тяжесть побочных явлений, возникших на фоне иммунотерапии, также различалась. Недавний систематический обзор Y. Wang et al., включающий 125 клинических исследований с участием 20 128 пациентов, сообщил о 66% ИОНЯ любой степени, 14% ИОНЯ ≥ 3-й степени. Среди летальных исходов, связанных с лечением, 28% пришлось на иммуноопосредованный пневмонит. Анти-PD-1 препараты были ассоциированы с более высокой средней частотой ИОНЯ ≥ 3-й степени по сравнению с ингибиторами PD-L1 (относительный риск (ОР) 1,58, 95% ДИ 1,00–2,54). Кроме того, среди анти-PD-1 препаратов применение ниволумаба было ассоциировано с более высокими средними показателями токсичности всех степеней по сравнению с пембролизумабом (ОР 1,28, 95% ДИ 0,97–1,79) и токсичности ≥ 3-й степени (ОР 1,30, 95% ДИ 0,89–2,00) [27].

Особенностью авелумаба – ингибитора PD-L1, способного индуцировать механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности, – является сравнительно более высокая частота инфузионных реакций, чем у других представителей группы анти-PD-L1, а также анти-PD-1 препаратов [22].

Выявленные различия в токсичности анализируемых групп препаратов могут быть связаны с направленностью действия молекул: рецепторы PD-1 экспрессируются на мембранах Т-лимфоцитов, тогда как PD-L1 – на клетках самой опухоли. При этом блокирование PD-1 закрывает возможность взаимодействия не только с PD-L1, но и с PD-L2 (экспрессируются, например, на макрофагах). Именно эта селективность ингибиторов PD-L1 может обуславливать более низкую частоту развития нежелательных явлений. Сохранение взаимодействия между PD-1 и PD-L2, вероятно, предотвращает аутоиммунные реакции, в частности, со стороны легких [28, 29].

В другом метаанализе из 19 исследований (J. Duan et al.), включившем 11 379 пациентов, также сравнивалась безопасность назначения между ингибиторами PD-1 и PD-L1. Важной отличительной особенностью этого исследования является включение нескольких онкологических заболеваний (НМРЛ, меланома, рак мочевого пузыря, почечно-клеточный рак и т. д.). Согласно результатам, профиль токсичности оказался сопоставимым между двумя классами препаратов. Риск развития ИОНЯ, которые привели к отмене лечения или смерти, оказался также схож между группами [30].

Таким образом, несмотря на сходную частоту развития ИОНЯ при терапии ингибиторами PD-1 и ингибиторами PD-L1, вероятно, существуют некоторые различия в степени выраженности токсичности и распространенности побочных явлений в отношении конкретного органа или системы органов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Одним из немаловажных аспектов назначения иммунотерапии является их противоопухолевая активность, в частности, частота объективного ответа (ЧОО), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ). Однозначного ответа на вопрос о различиях в данных показателях между чекпойнт-ингибиторами на сегодняшний день не существует ввиду отсутствия прямых сравнений. Поэтому косвенно судить о данном вопросе можно лишь на основании результатов непрямых сравнений и метаанализов.

Иммунотерапия входит в стандарты лечения при немелкоклеточном раке легкого как в первой, так и последующих линиях. Так, по результатам непрямого сравнения исследований III фазы о назначении анти-PD-1 и анти-PD-L1 во второй и последующих линиях терапии у пациентов с НМРЛ атезолизумаб продемонстрировал более длительную ОВ по сравнению с ингибиторами PD-1 (ниволумаб и пембролизумаб): 4,2 против 1,9–3,2 мес. Однако такой разрыв можно объяснить различиями между группами включенных пациентов по общему состоянию, гистологическому типу опухоли, статусу курения, наличию генетических перестроек в *EGFR* и *ALK*, уровню экспрессии PD-L1 и предлеченности. В отличие от ОВ, ЧОО была ниже у пациентов, принимавших атезолизумаб: 14 против 18–20%, но транслировать эти данные на выживаемость не представляется возможным [8]. По данным другого метаанализа, ингибиторы PD-1 продемонстрировали немного большую выживаемость в сравнении с анти-PD-L1 препаратами при назначении аналогичным пациентам с НМРЛ [31].

Ингибиторы PD-1/PD-L1 в первой линии терапии совместно с химиотерапией при НМРЛ также попытались сопоставить в другом метаанализе, в котором сравнивалась выживаемость пациентов из исследований KEYNOTE-407 и IMPower131, получавших пембролизумаб и атезолизумаб соответственно, с одной и той же схемой химиотерапии (паклитаксел или наб-паклитаксел и карбоплатин). Различия в ВБП варьировали от 0,7 до 1,6 мес. по сравнению только с химиотерапией, а в общей выживаемости – от 0,1 до 4,6 мес. Отношение риска смерти для анти-PD-1 против анти PD-L1 препаратов составило 0,67 (95% ДИ 0,47–0,94, $p = 0,02$), а в группе пациентов с низким уровнем экспрессии PD-L1 – 0,43 (95% ДИ 0,24–0,76, $p < 0,01$) [32, 33].

Схожие данные по общей выживаемости были получены при анализе ИКТ, назначенных в первой линии гиперэкспрессорам PD-L1 при НМРЛ. Речь идет о пембролизумабе, атезолизумабе и дурвалумабе, но не о ниво-

лумабе, не продемонстрировавшем большой выигрыш в ОВ. Этому пока нет объяснений, кроме как наличия внутриклассовых различий между препаратами анти-PD-1. Относительно ВБП наибольшую эффективность продемонстрировал пембролизумаб [8].

В метаанализе J. Duan et al., упомянутом ранее, сравнивались эффективность и профиль токсичности анти-PD-1 и анти-PD-L1 препаратов у пациентов с различными солидными опухолями. Несмотря на сопоставимую токсичность, было продемонстрировано статистически значимое преимущество анти-PD-1 препаратов в увеличении выживаемости, особенно если ИКТ комбинируется с существующим стандартом лечения, например, химиотерапией. Безусловно, у этого исследования есть несколько ограничений, в большинстве некритичных: соотношение групп пациентов с опухолями, заведомо нечувствительными к ИТ (при мутации в гене *EGFR*, перестройках *ALK*), срок наблюдения, степень созревания базы данных об исходах пациентов и т. д. Тем не менее анализировались рандомизированные клинические исследования с высоким уровнем доказательности, что может говорить в пользу достоверно значимых различий. Для окончательного ответа на вопрос о различиях между чекпойнт-ингибиторами, безусловно, необходимы прямые сравнения в рамках рандомизированных исследований [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, возможность взаимозаменяемости препаратов внутри класса остается открытым вопросом, необходимо накопление клинического опыта и научной базы. Степень выраженности токсичности при лечении различными ингибиторами PD-1/PD-L1 оказалась сопоставима, но несколько различалась по частоте поражаемых органов и систем. Кроме того, показано, что PD-L1 ингибиторы могут чаще вызывать реакции, обусловленные механизмом антителозависимой клеточной цитотоксичности. Также есть данные о различиях в выживаемости пациентов, получающих препараты разных групп. В частности, выживаемость пациентов при лечении анти-PD-1 препаратами лучше, чем у пациентов, получающих анти-PD-L1. Наиболее вероятно, это объясняется различиями в работе сигнальных путей, а также разницей в структуре самих антител. В скором времени ожидается появление новых молекул со структурными особенностями (как, например, пролголимаб), которые, возможно, окажутся более эффективными и (или) менее токсичными чекпойнт-ингибиторами. 

Поступила / Received 16.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2022

Принята в печать / Accepted 08.04.2022

Список литературы / References

- Agata Y., Kawasaki A., Nishimura H., Ishida Y., Tsubata T., Yagita H. et al. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol.* 1996;8(5):765–772. <https://doi.org/10.1093/intimm/8.5.765>.
- Yokosuka T., Takamatsu M., Kobayashi-Imanishi W., Hashimoto-Tane A., Azuma M., Saito T. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. *J Exp Med.* 2012;209(6):1201–1217. <https://doi.org/10.1084/jem.20112741>.
- Hui E., Cheung J., Zhu J., Su X., Taylor M.J., Wallweber H.A. et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. *Science.* 2017;355:1428–1433. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1292>.

4. Guo B, Fu S, Zhang J, Liu B, Li Z. Targeting inflammasome/IL-1 pathways for cancer immunotherapy. *Sci Rep*. 2016;6:36107. <https://doi.org/10.1038/srep36107>.
5. Kortlever R.M., Sodir N.M., Wilson C.H., Burkhardt D.L., Pellegrinet L., Brown Swigart L. et al. Myc cooperates with ras by programming inflammation and immune suppression. *Cell*. 2017;171(6):1301–1315.e1314. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.013>.
6. Inaguma S., Wang Z., Lasota J., Sarlomo-Rikala M., McCue P.A., Ikeda H. et al. Comprehensive Immunohistochemical Study of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1): Analysis in 5536 Cases Revealed Consistent Expression in Trophoblastic Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(8):1133–1142. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000653>.
7. Yamauchi I., Sakane Y., Fukuda Y., Fujii T., Taura D., Hirata M. et al. Clinical Features of Nivolumab-Induced Thyroiditis: A Case Series Study. *Thyroid*. 2017;27(7):894–901. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0562>.
8. Banna G.L., Cantale O., Bersanelli M., Del Re M., Friedlaender A., Cortellini A. et al. Are anti-PD1 and anti-PD-L1 alike? The non-small-cell lung cancer paradigm. *Oncol Rev*. 2020;(14)2:490. <https://doi.org/10.4081/oncol.2020.490>.
9. Fessas P., Lee H., Ikemizu S., Janowitz T. A molecular and preclinical comparison of the PD-1-targeted T-cell checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab. *Semin Oncol*. 2017;44(2):136–140. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2017.06.002>.
10. Brezski R.J., Georgiou G. Immunoglobulin isotype knowledge and application to Fc engineering. *Curr Opin Immunol*. 2016;40:62–69. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.03.002>.
11. Beers S.A., Glennie M.J., White A.L. Influence of immunoglobulin isotype on therapeutic antibody function. *Blood*. 2016;127(9):1097–1101. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-625343>.
12. Bruhns P. Properties of mouse and human IgG receptors and their contribution to disease models. *Blood*. 2012;119(24):5640–5649. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-380121>.
13. Bruhns P., Iannascoli B., England P., Mancardi D.A., Fernandez N., Jorieux S. et al. Specificity and affinity of human Fcγ receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses. *Blood*. 2009;113(16):3716–3725. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-09-179754>.
14. Dahan R., Segal E., Engelhardt J., Selby M., Korman A.J., Ravetch J.V. FcγRs Modulate the Anti-tumor Activity of Antibodies Targeting the PD-1/PD-L1 Axis. *Cancer Cell*. 2015;28(3):285–295. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.09.011>.
15. Zhang T., Song X., Xu L., Ma J., Zhang Y., Gong W. et al. The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRIIIa has a profound impact on its biological functions. *Cancer Immunol Immunother*. 2018;67(7):10791090. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2160-x>.
16. Lo Russo G., Moro M., Sommariva M., Cancila V., Boeri M., Centonze G. et al. Antibody-Fc/FcR interaction on macrophages as a mechanism for hyperprogressive disease in non-small cell lung cancer subsequent to PD-1/PD-L1 blockade. *Clin Canc Res*. 2018;25(3):989–999. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1390>.
17. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., Protsenko S., Semiglazova T., Odintsova S. et al. Novel PD-1 inhibitor prololigimab: expanding nonresectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer*. 2021;149:222–232. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.02.030>.
18. Schlothauer T., Herter S., Ferrara Koller C., Grau-Richards S., Steinhart V., Spick C. et al. Novel human IgG1 and IgG4 Fcengineered antibodies with completely abolished immune effector functions. *Protein Eng Des Sel*. 2016;29(10):457–466. <https://doi.org/10.1093/protein/gzw040>.
19. Hezareh M., Hessel A.J., Jensen R.C., van de Winkel J.G., Parren P.W. Effector function activities of a panel of mutants of a broadly neutralizing antibody against human immunodeficiency virus type 1. *J Virol*. 2001;75(24):12161–12168. <https://doi.org/10.1128/JVI.75.24.12161-12168.2001>.
20. Liu K., Tan S., Chai Y., Chen D., Song H., Zhang C.W. et al. Structural basis of anti-PD-L1 monoclonal antibody avelumab for tumor therapy. *Cell Res*. 2017;27(1):151–153. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.102>.
21. Teets A., Pham L., Tran E.L., Hochmuth L., Deshmukh R. Avelumab: A Novel Anti-PD-L1 Agent in the Treatment of Merkel Cell Carcinoma and Urothelial Cell Carcinoma. *Crit Rev Immunol*. 2018;38(3):159–206. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2018025204>.
22. Kelly K., Infante J.R., Taylor M.H., Patel M.R., Wong D.J., Iannotti N. et al. Safety profile of avelumab in patients with advanced solid tumors: A pooled analysis of data from the phase 1 JAVELIN solid tumor and phase 2 JAVELIN Merkel 200 clinical trials. *Cancer*. 2018;124(9):2010–2017. <https://doi.org/10.1002/cncr.31293>.
23. Sgambato A., Casaluce F., Sacco P.C., Palazzolo G., Maione P., Rossi A. et al. Anti PD-1 and PDL-1 Immunotherapy in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Review on Toxicity Profile and its Management. *Curr Drug Saf*. 2016;11(1):62–68. <https://doi.org/10.2174/1574886311207040289>.
24. Pillai R.N., Behera M., Owonikoko T.K., Kamphorst A.O., Pakkala S., Belani C.P. et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer*. 2018;124(2):271–277. <https://doi.org/10.1002/cncr.31043>.
25. Brahmer J.R., Horn L., Gandhi L., Spigel D.R., Antonia S.J., Rizvi N.A. et al. Nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): Survival and clinical activity by subgroup analysis. *J Clin Oncol*. 2014;32:8112. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.09.02>.
26. Khunger M., Rakshit S., Pasupuleti V., Hernandez A.V., Mazzone P., Stevenson J. et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer. *Chest*. 2017;152(2):271–281. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.04.177>.
27. Wang Y., Zhou S., Yang F., Qi X., Wang X., Guan X. et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1008–1019. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0393>.
28. Chen X., Song X., Li K., Zhang T. FcγR-Binding is an important functional attribute for immune checkpoint antibodies in cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10:292. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00292>.
29. Latchman Y., Wood C.R., Chernova T., Chaudhary D., Borde M., Chernova I. et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol*. 2001;2(3):261–268. <https://doi.org/10.1038/85330>.
30. Duan J., Cui L., Zhao X., Bai H., Cai S., Wang G. et al. Use of immunotherapy with programmed cell death 1 vs programmed cell death ligand 1 inhibitors in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2020;6(3):375–384. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.5367>.
31. Tartarone A., Roviello G., Lerosé R., Roudi R., Aieta M., Zoppi P. Anti-PD-1 versus anti-PD-L1 therapy in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Future Oncol*. 2019;15(20):2423–2433. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0868>.
32. Addeo A., Banna G.L., Metro G., Di Maio M. Chemotherapy in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors for the First-Line Treatment of Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Literature-Based Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2019;9:264. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00264>.
33. Zhang Y., Zhou H., Zhang L. Which is the optimal immunotherapy for advanced squamous non-small-cell lung cancer in combination with chemotherapy: anti-PD-1 or anti-PD-L1? *J Immunother Cancer*. 2019;6(1):135. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0427-6>.

Информация об авторах:

Жукова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры онкологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; врач-онколог, заведующая химиотерапевтическим отделением (противоопухолевой лекарственной терапии) №13, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, пр-т Ветеранов, д. 56; <https://orcid.org/0000-0002-0619-2205>; drnvz@yandex.ru

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии Санкт-Петербургского государственного университета; Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; врач-онколог, главный специалист по клинической онкологии, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, пр-т Ветеранов, д. 56; <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>; orlova_rashida@mail.ru

Каледина Екатерина Александровна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №10, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, пр-т Ветеранов, д. 56; <https://orcid.org/0000-0002-9628-7098>; kate199595@mail.ru

Наймушина Полина Андреевна, студентка 5-го курса медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; <https://orcid.org/0000-0003-1830-9287>; polina.naymushina1@gmail.com

Малкова Анна Михайловна, аспирант кафедры онкологии, младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; младший научный сотрудник ла-

боратории биомедицинского материаловедения, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-6008-1354>; anya.malkova.95@mail.ru
Беляк Наталья Петровна, к.м.н., ассистент кафедры онкологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; врач-онколог, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии №10, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, пр-т Ветеранов, д. 56; <https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>; drnpb@mail.ru

Information about the authors:

Natalia V. Zhukova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Oncology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Oncologist, Head of Chemotherapy Department (Antineoplastic Drug Therapy) No. 13, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0619-2205>; drnvz@yandex.ru

Rashida V. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Oncologist, Chief Specialist in Clinical Oncology, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., Saint Petersburg, 198255, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>; orlova_rashida@mail.ru

Ekaterina A. Kaledina, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 10, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9628-7098>; kate199595@mail.ru

Polina A. Naymushina, 5th Year Student of the Faculty of Medicine, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1830-9287>; polina.naymushina1@gmail.com

Anna M. Malkova, Postgraduate Student of the Department of Oncology, Junior Researcher, Laboratory of Autoimmunity Mosaic, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Junior Researcher, Laboratory of Biomedical Materials Science, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6008-1354>; anya.malkova.95@mail.ru

Natalia P. Belyak, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Oncology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Oncologist, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 10, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>; drnpb@mail.ru