

https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-31-36
УДК 615.277.3



Обзорная статья/Review article

PD-L1 как потенциальная мишень в противораковой терапии (обзор)

Н. Н. Андрусова^{1*}, М. А. Колганова², А. В. Алешина², И. Е. Шохин²

1 – ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (РТУ МИРЭА), 119571, Россия, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 86
2 – ООО «Центр Фармацевтической Аналитики» (ООО «ЦФА»), 117246, Россия, г. Москва, Научный пр., д. 20, стр. 3

*Контактное лицо: Андрусова Надежда Николаевна. E-mail: nrychneva@mail.ru

ORCID: Н. Н. Андрусова – <https://orcid.org/0000-0001-5038-6042>; М. А. Колганова – <https://orcid.org/0000-0003-4568-1172>; А. В. Алешина – <https://orcid.org/0000-0003-2611-501X>;
И. Е. Шохин – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>.

Статья поступила: 15.01.2021. Статья принята в печать: 15.02.2021. Статья опубликована: 25.02.2021

Резюме

Введение. Рак является одним из самых тяжелых и распространенных заболеваний с высокой вероятностью летального исхода, поэтому поиск новых направлений и способов лечения раковых заболеваний с каждым годом приобретает все большую актуальность. За последние несколько десятков лет были достигнуты значительные успехи в иммунотерапии рака. При этом перспективным направлением иммуноонкологической терапии является блокирование взаимодействия рецептора программируемой клеточной смерти (PD-1) с его лигандом (PD-L1).

Текст. Взаимодействие PD-1/PD-L1 играет важную роль в отрицательной регуляции иммунной системы, защищая клетки и ткани организма хозяина от чрезмерного иммунного ответа. Однако данный механизм также используется опухолевыми клетками для подавления иммунного ответа организма хозяина. Обнаружение этого механизма положило начало разработке лекарственных препаратов, ингибирующих PD-1 или PD-L1, целью которых является усиление противоопухолевого иммунитета. При этом анти-PD-L1-препараты обладают потенциально меньшей токсичностью по сравнению с анти-PD-1. В настоящее время для применения FDA (Food and Drug Administration, США) одобрены ингибиторы PD-L1 Атезолизумаб, Дурвалумаб и Авелумаб. Данные лекарственные средства обладают достаточной эффективностью, подтвержденной клиническими исследованиями, однако применяются для очень ограниченного числа онкологических заболеваний. Потенциально перспективным лекарственным препаратом является BMS-936559, который прошел только первую стадию клинических испытаний. Однако иммуноонкологическая терапия ингибиторами PD-L1 сопряжена с возникновением большого числа тяжелых побочных эффектов, в том числе иммуноопосредованных, которые возникают из-за блокирования лигандов PD-L1, находящихся на здоровых клетках. Это стимулирует проведение дальнейших исследований, направленных на разработку новых лекарственных препаратов, лишенных отмеченных недостатков.

Заключение. Иммунотерапия злокачественных новообразований несет в себе огромный потенциал и открывает новые горизонты в лечении форм рака, рефрактерных к стандартным методам лечения. При этом разработка новых и усовершенствование существующих лекарственных препаратов-ингибиторов PD-L1 являются перспективными направлениями, определяющими траекторию борьбы с опухолевыми заболеваниями.

Ключевые слова: PD-L1-ингибитор, блокировка контрольных точек иммунитета, иммунотерапия рака, авелумаб, дурвалумаб, атезолизумаб, моноклональные антитела.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Все авторы участвовали в сборе информации, её анализе, обсуждении и написании текста статьи.

Для цитирования: Андрусова Н. Н., Колганова М. А., Алешина А. В., Шохин И. Е. PD-L1 как потенциальная мишень в противораковой терапии. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2021;10(1):31–36. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-31-36>

PD-L1 as a Potential Target in Cancer Therapy (Review)

Nadezhda N. Andrusova^{1*}, Maria A. Kolganova², Alexandra V. Aleshina², Igor E. Shohin²

1 – Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "MIREA – Russian Technological University", 86, Vernadsky av., Moscow, 119571, Russia
2 – LLC "CFPA", 20/3, Nauchny proezd, Moscow, 117246, Russia

*Corresponding author: Nadezhda N. Andrusova. E-mail: nrychneva@mail.ru

ORCID: Nadezhda N. Andrusova – <https://orcid.org/0000-0001-5038-6042>; Maria A. Kolganova – <https://orcid.org/0000-0003-4568-1172>;
Alexandra V. Aleshina – <https://orcid.org/0000-0003-2611-501X>; Igor E. Shohin – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>.

Received: 15.01.2021. Revised: 15.02.2021. Published: 25.02.2021

Abstract

Introduction. Cancer is one of the most serious and common diseases with a high level of mortality. Due to this reason the searching of new directions and methods of cancer treatment is becoming more and more important with each passing year. Significant advances in cancer immunotherapy have been reached over the past few decades. Moreover, an inhibition of the interaction between the programmed cell death receptor (PD-1) and its ligand (PD-L1), is sure to be perspective direction of the immuno-oncological therapy development.

Text. PD-1/PD-L1 interaction plays a pivotal role in negative regulation of immune system, that protects host's cells and tissues from the excessive immune response. However, it is also used by tumor cells to avoid the host's immune system. The discovery of this mechanism led to the development of inhibiting PD-1 or PD-L1 agents that enhance anti-tumor immunity. Meanwhile, anti-PD-L1 agents provide less toxicity in comparison with anti-PD-1 agents. FDA currently approved Atezolizumab, Durvalumab, and Avelumab PD-L1 inhibitors for cancer treatment. These agents demonstrated effective response during the clinical trials, however, they are used for a limited number of oncological diseases. In addition, BMS-936559 is a promising agent that had passed the first stage of the clinical trials. Nevertheless, immunotherapy involving PD-L1 inhibitors is closely related to a vast number of severe side effects including immune-mediated effects caused by the inhibition of PD-L1 ligands located on healthy cells. In these terms, the development of new agents deprived of these disadvantages is the reason for further studies.

© Андрусова Н. Н., Колганова М. А., Алешина А. В., Шохин И. Е., 2021

© Andrusova N. N., Kolganova M. A., Aleshina A. V., Shohin I. E., 2021

Conclusion. Immunotherapy in cancer uncovers new perspectives in treatment of refractory to standard therapies forms of cancer. And the development of new and improvement of existing PD-L1 blocking agents are of great importance in fighting against tumoral diseases.

Keywords: PD-L1 inhibitor, immune checkpoint blockade, cancer immunotherapy, atezolizumab, durvalumab, avelumab, monoclonal antibody.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. All authors participated in the collection of information, its analysis, discussion and writing the text of the article.

For citation: Andrusova N. N., Kolganova M. A., Aleshina A. V., Shohin I. E. PD-L1 as a potential target in cancer therapy. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(1):31–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-31-36>

ВВЕДЕНИЕ

Раковые заболевания по-прежнему занимают лидирующие позиции по числу смертельных случаев как в России, так и во всем мире. Поэтому разработка и усовершенствование методов лечения рака является актуальной задачей и приоритетным направлением исследований во многих странах.

За последние несколько десятилетий было разработано и оценено множество иммунотерапевтических подходов к лечению рака. И хотя результаты многих из этих ранних усилий были неутешительными, способность вызывать длительные ремиссии внутритуморальных опухолей с использованием высоких доз интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерферона α и вакцин тем не менее предоставила доказательства большого потенциала иммунотерапии [1, 2]. Дальнейшие исследования обеспечили более четкое понимание факторов, ограничивающих противоопухолевый иммунный ответ, что привело к разработке различных агентов, мишенями которых являются иммуностимулирующие и иммуносупрессорные пути. Одной из ключевых мишеней для лекарственных препаратов является лиганд белка-рецептора программируемой клеточной смерти PD-L1, участвующий в механизме индуцированной опухоли иммуносупрессии.

Данный обзор содержит подробную информацию о применяемых в настоящее время препаратах, мишенью которых является лиганд PD-L1.

Общая характеристика взаимодействия PD-1/PD-L1

PD-1 (рецептор программируемой клеточной смерти) представляет собой трансмембранный белок из семейства иммуноглобулинов. Рецептор PD-1 наравне с рецептором CTLA4 играет важную роль в отрицательной регуляции иммунной системы, ингибируя активность цитотоксических Т-лимфоцитов, что предотвращает возникновение аутоиммунной реакции и повреждений клеток собственного организма при воспалениях [3]. Он состоит из внеклеточного N-концевого IgV-подобного домена, трансмембранного домена и цитоплазматического конца, участвующего в передаче ингибирующего сигнала [4]. PD-1 экспрессируется на активированных клетках иммуни-

тата, включая CD4+ Т-клетки, CD8+ Т-клетки, В-клетки, НК-клетки, моноциты, дендритные клетки, макрофаги, а также инфильтрирующие опухоль клетки [5]. Более того, PD-1 избирательно активируется в Т-клетках в ответ на постоянное воздействие антигенов. Таким образом, экспрессия PD-1 в Т-клетках является одним из маркеров истощения Т-лимфоцитов [6].

Известны два лиганда рецептора PD-1 – PD-L1 (B7-H1) и PD-L2 (B7-DC), которые принадлежат к семейству B7. PD-L1 экспрессируется в различных кроветворных, а также эндотелиальных и эпителиальных клетках [7]. PD-L2 имеет ограниченную экспрессию, в основном на активированных макрофагах и дендритных клетках [8]. Однако PD-L1 также может экспрессироваться на опухолевых клетках и на инфильтрирующих опухоль клетках иммунной системы – лимфоидных и миелоидных, а также стромальных клетках, обуславливающих интеграцию опухоли [9]. Описываются многочисленные случаи экспрессии PD-L1 при различных видах рака, включая меланому, множественную миелому, лейкемию, глиобластому, а также рак желудка, почек, мочевого пузыря, кожи, молочных желез и легких [10–12]. При связывании лиганда PD-L1 опухолевой клетки с рецептором PD-1 Т-лимфоцита происходит угнетение цитотоксической активности Т-клеток посредством ингибирования пролиферации Т-лимфоцитов и продукции цитокинов. Дополнительно происходит индуцирование апоптоза инфильтрирующих опухоль Т-клеток [13]. Таким образом, взаимодействие PD-L1/PD-1 играет важную роль в механизме избегания опухолью иммунного ответа. Поэтому блокирование данного взаимодействия способствует прекращению опосредованного PD-L1/PD-1 подавления иммунного ответа и вызывает реактивацию противоопухолевого иммунитета, что по сути и является актуальной задачей иммунотерапии рака.

Лекарственные препараты-ингибиторы PD-L1

Иммуноонкологические препараты завоевывают все большее доверие среди врачей как новые методы лечения злокачественных новообразований. Ингибиторы PD-1/PD-L1-пути занимают особое место в имму-

нотерапии опухолей, поскольку оказываются эффективными при лечении онкологических заболеваний, не восприимчивых к стандартным методам лечения. Было высказано предположение, что выбор в качестве мишени лиганда PD-L1 может сопровождаться меньшей токсичностью, частично путем селективного модулирования иммунного ответа в микроокружении опухоли, что обуславливает большой интерес к его выбору в качестве мишени для лекарственных препаратов [14].

В настоящее время для системной терапии раковых заболеваний с местнораспространенными и метастатическими процессами Европейским обществом медицинской онкологии рекомендованы к применению лекарственные препараты-ингибиторы PD-L1 Атезолизумаб, Дурвалумаб и Авелумаб (таблица 1).

Атезолизумаб

Атезолизумаб – гуманизированные моноклональные антитела, иммуноглобулины класса G (IgG1) с видоизмененным Fc-фрагментом. Атезолизумаб непосредственно связывается с лигандом PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецептором PD-1 [15].

Препарат одобрен для лечения пациентов с местнораспространенной и метастатической уротелиальной карциномой при экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ на иммунокомпетентных клетках и при невозможности лечения Цисплатином [16]. Он показан при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии, независимо от уровня экспрессии PD-L1. Атезолизумаб назначается пациентам с прогрессированием заболевания в ходе или после окончания любой платиносодержащей химиотерапии в течение 12 месяцев после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии [16]. Эффективность атезолизумаба доказана клиническими исследованиями, в которых частота объективного ответа составила 23 % и 25 % соответственно [17, 18].

Атезолизумаб применяется в комбинированной терапии немелкоклеточного рака легких вместе с Бевацизумабом, Паклитакселом, Карбоплатином и Наб-паклитакселом в первой линии терапии и в монотерапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легких у взрослых пациентов [16]. При этом в сочетании с химиотерапией Атезолизумаб значительно снижает риск прогрессирования заболевания и смертность по сравнению с одной только химиотерапией [19].

В 2019 году FDA одобрено применение Атезолизумаба при комбинированной терапии неоперабельного местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы в первой линии терапии в комбинации с Наб-паклитакселом при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли [16]. Клинические исследования показали, что применение Атезолизумаба в комбинации с Наб-паклитакселом снижает риск прогрессирования заболевания или смерти, а также увеличивает общую выживаемость пациентов почти на 9,5 месяцев по сравнению с монотерапией Наб-паклитакселом [20].

Проводятся клинические исследования, направленные на определение эффективности Атезолизумаба при раке почки [21].

Дурвалумаб

Лекарственный препарат Дурвалумаб (Имфинзи®) представляет собой человеческие моноклональные антитела – иммуноглобулины класса G (IgG1), которые блокируют связывание лиганда PD-L1 с рецептором PD-1, позволяя Т-лимфоцитам распознавать и уничтожать опухолевые клетки. При этом взаимодействие PD-1 с PD-L2 не затрагивается [22].

Препарат одобрен FDA для лечения взрослых пациентов с местнораспространенной и метастатической уротелиальной карциномой, наблюдаемой во вре-

Таблица 1. Лекарственные препараты-ингибиторы PD-L1

Table 1. PD-L1 inhibitors

Лекарственный препарат (МНН) Medicinal product (INN)	Торговое наименование Trade name	Компания-производитель Manufacturing company	Применение Application
Атезолизумаб (MPDL3280A) Atezolizumab (MPDL3280A)	Тецентрик® Tecentrik®	Roche	Немелкоклеточный рак легкого, уротелиальная карцинома, тройной негативный рак молочной железы Non-small cell lung cancer, urothelial carcinoma, triple negative breast cancer
Дурвалумаб (MEDI4736) Durvalumab (MEDI4736)	Имфинзи® Imfinzi®	AstraZeneca	Местнораспространенная и метастатическая уротелиальная карцинома, немелкоклеточный рак легкого Locally advanced and metastatic urothelial carcinoma, non-small cell lung cancer
Авелумаб (MSB0010718C) Avelumab (MSB0010718C)	Бавенцио® Bavencio®	Merck KgaA и Pfizer	Карцинома Меркеля, рак почки, уротелиальная карцинома Merkel carcinoma, kidney cancer, urothelial carcinoma

мя прохождения платиносодержащей химиотерапии и прогрессирующей после ее прохождения [23]. Клинические исследования продемонстрировали, что Дурвалумаб достаточно безопасен и обладает значительной клинической активностью, в том числе и у пациентов, которые подвергались интенсивному предварительному лечению [24, 25]. Также препарат одобрен для лечения взрослых пациентов с неоперабельной третьей стадией немелкоклеточного рака легких, не прогрессирующего после прохождения платиносодержащей химиотерапии и лучевой терапии, и в сочетании с эстопозодом и карбоплатином или цисплатином как первая линия лечения пациентов с обширным мелкоклеточным раком легких [23]. Клинические исследования продемонстрировали эффективность лекарственного средства у пациентов с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого без дальнейшего прогрессирования заболевания после химиолучевой терапии [22, 26]. Прием дурвалумаба в сочетании с лучевой терапией способствовал увеличению продолжительности жизни пациентов по сравнению с плацебо.

Авелумаб

Авелумаб – полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1, которые, в отличие от других препаратов, не только блокируют взаимодействие PD-1/PD-L1, но и влияют на антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность, что вызывает лизис опухолевых клеток [27].

Применение авелумаба в качестве лекарственного препарата для лечения карциномы Меркеля у взрослых пациентов и детей от 12 лет основано на клинических исследованиях, объективная частота ответа в которых составила 29,5 % с длительностью ответа от 2,8 до 14,6 месяцев (медиана не установлена) [28, 29]. Препарат обладает эффективностью и значительно увеличивает продолжительность жизни пациентов с прогрессирующей во время или после прохождения платиносодержащей химиотерапии уротелиальной карциномой, а также в комбинированной терапии вместе с Акситинибом в отношении пациентов с прогрессирующим раком почки [30, 31].

Перспективным направлением применения авелумаба является лечение рака груди и рецидивирующего и рефрактерного рака яичников [32–34].

BMS-936559

Лекарственный препарат BMS-936559, который является продуктом компании Bristol-Myers Squibb, представляет собой полностью человеческие антитела, иммуноглобулины IgG4 с высоким сродством к молекуле PD-L1. На сегодняшний момент проведена только первая стадия клинических испытаний данного препарата на пациентах с меланомой, раком

почки и немелкоклеточным раком легкого [35, 36]. BMS-936559 обладает достаточным потенциалом, чтобы занять свое место среди других препаратов, блокирующих контрольные точки иммунитета, однако о намерениях проводить дальнейшие клинические исследования данного препарата компанией-производителем не сообщалось.

Перспективы развития анти-PD-L1-иммунотерапии рака

Несмотря на перспективность терапии с использованием иммуноонкологических препаратов-ингибиторов контрольных точек иммунитета их применение ограничено из-за ряда сложностей.

Прежде всего, лиганд рецептора программируемой клеточной смерти экспрессируется не только на клетках опухоли, но и на здоровых клетках организма-хозяина, что является защитной реакцией организма от чрезмерного повреждения, вызванного T-клеточным воспалением. В этом контексте необходимо, чтобы иммунотерапия рака была конкретно сосредоточена на сайтах самой опухоли, а не на системной активации иммунной системы. Эта селективность может быть достигнута путем идентификации иммуномодулирующих мишеней, находящихся непосредственно в месте опухоли. Дифференцированный подход заключается в добавлении компонентов, мишенью которых является опухоль, к активаторам системного иммунного ответа, что ограничит место их действия [37].

Другой немаловажной особенностью применения иммуноонкологической терапии является тот факт, что эффективность препаратов данного типа была доказана для очень ограниченного числа типов рака, тогда как при большинстве эпителиальных злокачественных образований длительного ответа не наблюдается.

И наконец, иммунотерапия тесно сопряжена с возникновением большого спектра побочных эффектов, таких как усталость, зуд, сыпь, тошнота, диабет первого типа, пневмония и других [38]. Также ингибиторы контрольных точек могут вызывать иммуноопосредованные побочные эффекты почти в любой системе органов. Большинство из них обратимо, за исключением эффектов со стороны эндокринной системы, и летальные исходы возникают редко. Клинические исследования показали, что при лечении рака блокаторами контрольных точек иммунитета у 21 % пациентов возникли иммуноопосредованные побочные эффекты, среди 28 пациентов наблюдался один летальный исход из-за пневмонита и колита [39]. Кроме того, использование моноклональных антител может обуславливать иммуногенность препарата, что, в свою очередь, также может вызывать развитие побочных реакций и снижать клиническую эффективность [40].

Уменьшение частоты возникновения побочных эффектов, сопряженное с детальным изучением влияния анти-PD-L1-препаратов на функции организма, является одной из наиболее приоритетных для изучения задач.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунотерапия рака открывает новые возможности в лечении злокачественных новообразований. Изучение механизма взаимодействия PD-1/PD-L1, а также разработка новых и усовершенствование существующих анти-PD-L1-препаратов несет в себе огромный потенциал для терапии опухолей, невосприимчивых к стандартным методам лечения.

FDA одобрено к применению три лекарственных препарата данного типа: Атезолизумаб, Авелумаб и Дурвалмаб, что позволило увеличить эффективность терапии пациентов с многократными рецидивами заболевания.

Несмотря на то, что эффективность анти-PD-L1-терапии подтверждена клиническими исследованиями в отношении многих видов рака, до сих пор актуальным направлением исследований является изучение эффективности лекарственных препаратов при других онкологических заболеваниях, что представляет перспективу расширения спектра их применения. Не менее важными направлениями являются разработка новых методов таргетной доставки существующих препаратов, а также изучение и поиск способов сокращения числа побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kantoff P. W., Higano C. S., Shore N. D., Berger E. R., Small E. J., Penson D. F., Redfern C. H., Ferrari A. C., Dreicer R., Sims R. B., Xu Y., Frohlich M. W., Schellhammer P. F. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(5):411–422. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294.
- Canil C., Hotte S., Mayhew L. A., Waldron T. S., Winquist E. Interferon-alfa in the treatment of patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: a systematic review. *Can. Urol. Assoc. J.* 2010;4(3):201–208. DOI: 10.5489/cuaj.853.
- Francisco L. M., Sage P. T., Sharpe A. H. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev.* 2010;236(1):219–242. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x.
- Zhang X, Schwartz J.-C. D., Guo X., Bhatia S., Cao E., Chen L., Zhang Z.-Y., Eddidin M. A., Nathenson S. G., Almo S. C. Structural and functional analysis of the costimulatory receptor programmed death-1. *Immunity.* 2004;20(3):337–347. DOI: 10.1016/S1074-7613(04)00051-2.
- Ji M., Liu Y., Li Q., Li X.-D., Zhao W.-Q., Zhang H., Zhang X., Jiang J.-T., Wu C.-P. PD-1/PD-L1 pathway in non-small-cell lung cancer and its relation with EGFR mutation. *Journal of Translational Medicine.* 2015;13(1):5. DOI: 10.1186/s12967-014-0373-0.
- Dong Y., Sun Q., Zhang X. PD-1 and its ligands are important immune checkpoints in cancer. *Oncotarget.* 2017;8(2):2171–2186. DOI: 10.18632/oncotarget.13895.
- Topalian S. L., Drake C. G., Pardoll D. M. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Current Opinion in Immunology.* 2012;24(2):207–212. DOI: 10.1016/j.coi.2011.12.009.
- Liu J., Hamrouni A., Wolowiec D., Coiteux V., Kuliczowski K., Hetuin D., Saudemont A., Quesnel B. Plasma cells from multiple myeloma patients express B7-H1 (PD-L1) and increase expression after stimulation with IFN- γ and TLR ligands via a MyD88-, TRAF6-, and MEK-dependent pathway. *Blood.* 2007;110(1):296–304. DOI: 10.1182/blood-2006-10-051482.
- Latchman Y., Wood C. R., Chernova T., Chaudhary D., Borde M., Chernova I., Iwai Y., Long A. J., Brown J. A., Nunes R., Greenfield E. A., Bourque K., Boussiotis V. A., Carter L. L., Carreno B. M., Malenkovich N., Nishimura H., Okazaki T., Honjo T., Sharpe A. H., Freeman G. J. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nature Immunology.* 2001;2(3):261–268. DOI: 10.1038/85330.
- Boland J. M., Kwon E. D., Harrington S. M., Wampfler J. A., Tang H., Yang P., Aubry M. C. Tumor B7-H1 and B7-H3 expression in squamous cell carcinoma of the lung. *Clinical Lung Cancer.* 2013;14(2):157–163. DOI: 10.1016/j.clcc.2012.05.006.
- Huang Y., Zhang S.-D., McCrudden C., Chan K.-W., Lin Y., Kwok H.-F. The prognostic significance of PD-L1 in bladder cancer. *Oncology Reports.* 2015;33(6):3075–3084. DOI: 10.3892/or.2015.3933.
- Nduom E. K., Wei J., Yaghi N. K., Huang N., Kong L.-Y., Gabrusiewicz K., Ling X., Zhou S., Ivan C., Chen J. Q., Burks J. K., Fuller G. N., Calin G. A., Conrad C. A., Creasy C., Ritthipichai K., Radvanyi L., Heimerger A. B. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma. *Neuro oncology.* 2016;18(2):195–205. DOI: 10.1093/neuonc/nov172.
- Barber D. L., Wherry E. J., Masopust D., Zhu B., Allison J. P., Sharpe A. H., Freeman G. J., Ahmed R. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature.* 2006;439(7077):682–687. DOI: 10.1038/nature04444.
- Sunshine J., Taube J. M. PD-1/PD-L1 inhibitors. *Current Opinion in Pharmacology.* 2015;23:32–38. DOI: 10.1016/j.coph.2015.05.011.
- McDermott D. F., Sosman J. A., Sznol M., Massard C., Gordon M. S., Hamid O., Powderly J. D., Infante J. R., Fassò M., Wang Y. V., Zou W., Hegde P. S., Fine G. D., Powles T. Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: long-term safety, clinical activity, and immune correlates from a phase Ia study. *J Clin Oncol.* 2016;34(8):833–842. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.7421.
- TECENTRIQ highlights of prescribing information. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Drug Approvals and Databases. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761034s018lbl.pdf. Accessed: 19.05.2020.
- Balar A. V., Galsky M. D., Rosenberg J. E., Powles T., Petrylak D. P., Bellmunt J., Loriot Y., Necchi A., Hoffman-Censits J., Perez-Gracia J. L., Dawson N. A., van der Heijden M. S., Dreicer R., Srinivas S., Retz M. M., Joseph R. W., Drakaki A., Vaishampayan U. N., Sridhar S. S., Quinn D. I., Durán I., Shaffer D. R., Eigl B. J., Grivas P. D., Yu E. Y., Li S., Kadel E. E., Boyd Z., Bourgon R., Hegde P. S., Mariathasan S., Thåström A., Abidoye O. O., Fine G. D., Bajorin D. F. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2.
- Perez-Gracia J. L., Loriot Y., Rosenberg J. E., Powles T., Necchi A., Hussain S. A., Morales-Barrera R., Retz M. M., Niegisch G., Durán I., Théodore C., Grande E., Shen X., Wang J., Nelson B., Derleth C. L., van der Heijden M. S. Atezolizumab in Platinum-treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Outcomes by Prior Number of Regimens. *European Urology.* 2018;73(3):462–468. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.11.023.
- Horn L., Mansfield A. S., Szczyńska A., Havel L., Krzakowski M., Hochmair M. J., Huemer F., Losonczy G., Johnson M. L., Nishio M., Reck M., Mok T., Lam S., Shames D. S., Liu J., Ding B., Lopez-Chavez A., Kabbavar F., Lin W., Sandler A., Liu S. V. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220–2229. DOI: 10.1056/NEJMoa1809064.

20. Schmid P., Adams S., Rugo H. S., Schneeweiss A., Barrios C. H., Iwata H., Diéras V., Hegg R., Im S.-A., Shaw Wright G., Henschel V., Molinero L., Chui S. Y., Funke R., Husain A., Winer E. P., Loi S., Emens L. A. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2108–2121. DOI: 10.1056/NEJMoa1809615.
21. McDermott D. F., Sosman J. A., Sznol M., Massard C., Gordon M. S., Hamid O., Powderly J. D., Infante J. R., Fassò M., Wang Y. V., Zou W., Hegde P. S., Fine G. D., Powles T. Atezolizumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Long-Term Safety, Clinical Activity, and Immune Correlates From a Phase Ia Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(8):833–842. DOI: 10.1200/Jco.2015.63.7421.
22. Antonia S. J., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Hui R., Yokoi T., Chiappori A., Lee K. H., de Wit M., Cho B. C., Bourhaba M., Quantin X., Tokito T., Mekhail T., Planchard D., Kim Y.-C., Karapetis C. S., Hiret S., Ostoros G., Kubota K., Gray J. E., Paz-Ares L., de Castro Carpeño J., Wadsworth C., Melillo G., Jiang H., Huang Y., Dennis P. A., Özgüroğlu M. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919–1929. DOI: 10.1056/NEJMoa1709937.
23. AstraZeneca Imfinzi (durvalumab): highlights of prescribing information. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Drug Approvals and Databases. 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761069s000lbl.pdf. Accessed: 19.05.2020.
24. Massard C., Gordon M. S., Sharma S., Rafii S., Wainberg Z. A., Luke J., Curiel T. J., Colon-Otero G., Hamid O., Sanborn R. E., O'Donnell P. H., Drakaki A., Tan W., Kurland J. F., Rebelatto M. C., Jin X., Blake-Haskins J. A., Gupta A., Segal N. H. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(26):3119–3125. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.9761.
25. Powles T., O'Donnell P. H., Massard C., Arkenau H.-T., Friedlander T. W., Hoimes C. J., Lee L. L., Ong M., Sridhar S. S., Vogelzang N. J., Fishman M. N., Zhang J., Srinivas S., Parikh J., Antal J., Jin X., Gupta A. K., Ben Y., Hahn N. M. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncology*. 2017;3(9):e172411. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2411.
26. Antonia S. J., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Hui R., Kurata T., Chiappori A., Lee K. H., de Wit M., Cho B. C., Bourhaba M., Quantin X., Tokito T., Mekhail T., Planchard D., Kim Y.-C., Karapetis C. S., Hiret S., Ostoros G., Kubota K., Gray J. E., Paz-Ares L., de Castro Carpeño J., Faivre-Finn C., Reck M., Vansteenkiste J., Spigel D. R., Wadsworth C., Melillo G., Taboada M., Dennis P. A., Özgüroğlu M. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2342–2350. DOI: 10.1056/NEJMoa1809697.
27. Boyerinas B., Jochems C., Fantini M., Heery C. R., Gulley J. L., Tsang K. Y., Schlom J. Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Activity of a Novel Anti-PD-L1 Antibody Avelumab (MSB0010718C) on Human Tumor Cells. *Cancer Immunology Research*. 2015;3(10):1148–1157. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0059.
28. FDA approves first treatment for rare form of skin cancer. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Drug Approvals and Databases. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-rare-form-skin-cancer>. Accessed: 19.05.2020.
29. Kaufman H., Russell J. S., Hamid O., Bhatia S., Terheyden P., D'Angelo S. P., Shih K. C., Lebbe C., Linette G. P., Milella M., Brownell I., Lewis K. D., Lorch J. H., Chin K. M., Mahnke L., von Heydebreck A., Cuillerot J.-M., Nghiem P. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with metastatic Merkel cell carcinoma previously treated with chemotherapy: Results of the phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15):9508. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9508.
30. Apolo A. B., Infante J. R., Balmanoukian A., Patel M. R., Wang D., Kelly K., Mega A. E., Britten C. D., Ravaud A., Mita A. C., Safran H., Stinchcombe T. E., Srdanov M., Gelb A. B., Schlichting M., Chin K., Gulley J. L. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(19):2117–2124. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.6795.
31. Motzer R. J., Penkov K., Haanen J., Rini B., Albiges L., Campbell M. T., Venugopal B., Kollmannsberger C., Negrier S., Uemura M., Lee J. L., Vasiliev A., Miller W. H., Gurney H., Schmidinger M., Larkin J., Atkins M. B., Bedke J., Alekseev B., Wang J., Mariani M., Robbins P. B., Chudnovsky A., Fowst C., Hariharan S., Huang B., di Pietro A., Choueiri T. K. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(12):1103–1115. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047.
32. Dirix L. Y., Takacs I., Jerusalem G., Nikolinakos P., Arkenau H. T., Forero-Torres A., Boccia R., Lippman M. E., Somer R., Smakal M., Emens L. A., Hrinchenko B., Edenfield W., Gurtler J., von Heydebreck A., Grote H. J., Chin K., Hamilton E. P. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN Solid Tumor study. *Breast cancer research and treatment*. 2018;167(3):671–686. DOI: 10.1007/s10549-017-4537-5.
33. Disis M. L., Patel M. R., Pant S., Infante J. R., Lockhart A. C., Kelly K., Beck J. T., Gordon M. S., Weiss G. J., Ejadi S., Taylor M. H., von Heydebreck A., Chin K. M., Cuillerot J.-M., Gulley J. L. Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with previously treated, recurrent or refractory ovarian cancer: A phase Ib, open-label expansion trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15):5509. DOI: 10.1200/Jco.2015.33.15_suppl.5509.
34. Disis M. L., Patel M. R., Pant S., Hamilton E. P., Lockhart A. C., Kelly K., Beck J. T., Gordon M. S., Weiss G. J., Taylor M. H., Chaves J., Mita A. C., Chin K. M., von Heydebreck A., Cuillerot J.-M., Gulley J. L. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with recurrent/refractory ovarian cancer from the JAVELIN Solid Tumor phase Ib trial: Safety and clinical activity. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15):5533. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5533.
35. Tykodi S. S., Brahmer J. R., Hwu W.-J., Chow L. Q. M., Topalian S. L., Hwu P., Odunsi K., Camacho L. H., Kauh J. S., Pitot H. C., Hamid O., Pardoll D. M., Agrawal S., Parker S., Goldberg S., Gupta A. K., Wigginton J. PD-1/PD-L1 pathway as a target for cancer immunotherapy: Safety and clinical activity of BMS-936559, an anti-PD-L1 antibody, in patients with solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(15):2510. DOI: 10.1200/Jco.2012.30.15_suppl.2510.
36. Brahmer J. R., Tykodi S. S., Chow L. Q. M., Hwu W.-J., Topalian S. L., Hwu P., Drake C. G., Camacho L. H., Kauh J. S., Odunsi K., Pitot H. C., Hamid O., Bhatia S., Martins R., Eaton K., Chen S., Salay T. M., Alaparthi S., Grosso J. F., Korman A. J., Parker S. M., Agrawal S., Goldberg S. M., Pardoll D. M., Gupta A., Wigginton J. M. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(26):2455–2465. DOI: 10.1056/NEJMoa1200694.
37. Chen L., Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. *Journal of Clinical Investigation*. 2015;125(9):3384–3391. DOI: 10.1172/JCI80011.
38. Naidoo J., Page D. B., Li B. T., Connell L. C., Schindler K., Lacouture M. E., Postow M. A., Wolchok J. D. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Annals of Oncology*. 2015;26(12):2375–2391. DOI: 10.1093/annonc/mdv383.
39. Bashey A., Medina B., Corringham S., Pasek M., Carrier E., Vrooman L., Lowy I., Solomon S. R., Morris L. E., Holland H. K., Mason J. R., Alyea E. P., Soiffer R. J., Ball E. D. CTLA4 blockade with ipilimumab to treat relapse of malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;113(7):1581–1588. DOI: 10.1182/blood-2008-07-168468.
40. Putnam W. S., Prabhu S., Zheng Y., Subramanyam M., Wang Y.-M. C. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and immunogenicity comparability assessment strategies for monoclonal antibodies. *Trends in Biotechnology*. 2010;28(10):509–516. DOI: 10.1016/j.tibtech.2010.07.001.