

# Imunoterapie v léčbě urologických malignit

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Petr Filipenský, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u svaté Anny, Brno

<sup>2</sup>Urologické oddělení, FN u svaté Anny, Brno

Účinnost nových imunoterapeutik, zejména checkpoint inhibitorů, je příslibem pro širokou škálu nádorů v uroonkologii. Tento vývoj je nejlépe ilustrován současnou léčbou u pacientů s metastatickým renálním a uroteliálním karcinomem. Pro optimální dosažení účinnosti těmito terapeutickými intervencemi je zapotřebí vývoj biomarkerů předvídajících léčebnou odpověď.

**Klíčová slova:** imunoterapie, renální karcinom, karcinom prostaty, uroteliální karcinom.

## Immunotherapy in the treatment of urological malignancies

The efficacy of novel immunotherapeutics, particularly checkpoint inhibitors, hold promise for a wide variety of tumor types in uro-oncology. This development is perhaps best illustrated by the current treatment for patients with metastatic renal cell carcinoma and urothelial cancer. Further development of biomarkers for predicting therapeutic response is required to achieve optimal efficacy with these therapeutic interventions.

**Key words:** immunotherapy, renal cell cancer, prostate cancer, urothelial cancer.

## Úvod

Imunoterapie se v onkologii v posledních letech stává jedním ze základních léčebných pilířů. Nachází uplatnění u řady nádorových onemocnění. Jde zejména o molekuly CTLA 4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4), PD 1 a PD L1,2 (programmed cell death ligand 1,2). Označují se obvykle jako „check point inhibitory“. K pokroku v oblasti imunoterapie došlo především díky porozumění molekulárním interakcím nádorových buněk s imunitním systémem (1).

## Imunoterapie v léčbě renálního karcinomu

Imunoterapie se v léčbě metastatického renálního karcinomu (mRCC) významně uplatňovala již v 90. letech minulého století. Dva primární cytokiny, interferon (IFN)- $\alpha$  a interleukin (IL)-2 prokázaly významnou účinnost jak v monoterapii, tak v kombinačních režimech (2). Běžně byl využíván léčebný režim dle Atzpodienu, který vykazoval odpověď u přibližně 30 % léčených,

ale na druhou stranu byl provázen vysokou toxicitou (3).

Klíčovou pro použití inhibitorů kontrolních bodů imunitní reakce, tj. „check point inhibitorů“, je studie fáze III s nivolumabem CheckMate025, která randomizovala 821 předléčených pacientů s pokročilým nebo metastatickým klarocelulárním renálním karcinomem, a to do dvou ramen, nivolumab v dávce 3 mg/kg i.v. každé 2 týdny nebo 10 mg perorálního everolimu denně (4). Léčba probíhala do progresu choroby nebo do nepřijatelné toxicity. Nivolumab zlepšil výsledky ve srovnání s everolimem; medián přežití byl 25 měsíců u nivolumabu oproti 19,6 měsíců u everolimu. Profil toxicity nivolumabu byl v souladu s předchozími studiemi tohoto přípravku, avšak ve srovnání s everolimem bylo hlášeno méně závažných nežádoucích účinků souvisejících s léčbou.

## Imunoterapie v 1. linii léčby mRCC

Velkou změnu v dosavadním přístupu k léčbě první linie metastatického renálního

karcinomu střední a špatné prognózy přinesly výsledky studie CheckMate214 (5). Studie fáze III na 1 096 pacientech s pokročilým světlobuněčným renálním karcinomem randomizovala nemocné do dvou ramen. V jednom rameni byli léčeni nivolumabem v dávce 3 mg/kg plus ipilimumabem v dávce 1 mg/kg každé 3 týdny ve 4 dávkách následované nivolumabem 3 mg/kg každé 2 týdny oproti druhému rameni s orálním sunitinibem v dávce 50 mg denně po dobu 4 týdnů v 6týdenním cyklu. Primárním cílem bylo zhodnocení celkového přežití. Medián follow-up byl 25,2 měsíců ve skupině nemocných střední a špatné prognózy. Celkové přežití v rameni nivolumab/ipilimumab vs. rameno se sunitinibem bylo 80 % vs. 72 % po dobu 1 roku a 75 % vs. 60 % po dobu 18 měsíců. Medián OS ve skupině léčené imunoterapií nebyl dosažen vs. 26,0 měsíců pro sunitinib (HR = 0,63, P < 0,001). Rozdíl byl také v počtu objektivních odpovědí, 42 % imunoterapie vs. 27 % sunitinib (P < 0,001),



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

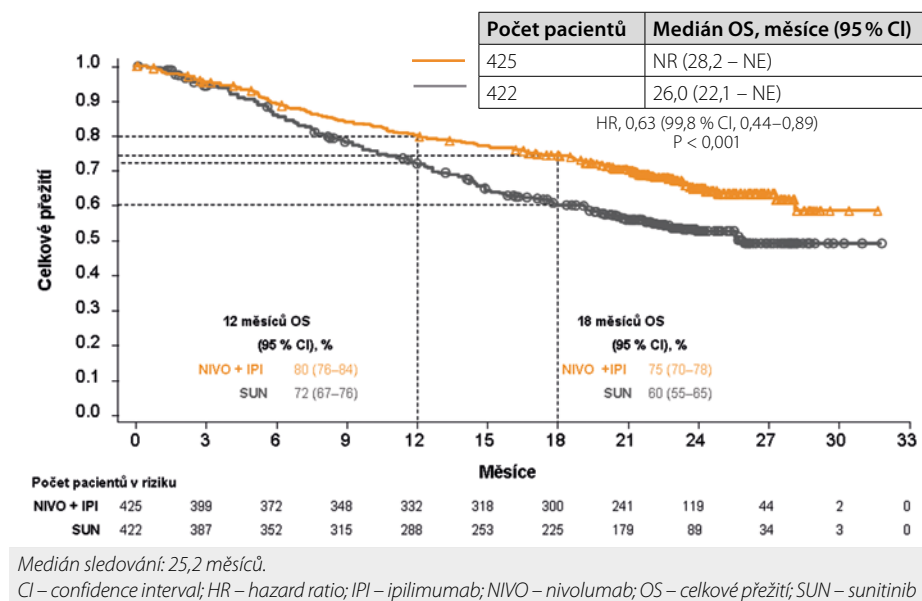
MUDr. Jana Katolická, Ph.D., jana.katolicka@fnusa.cz

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u svaté Anny, Pekařská 53, 565 91 Brno

Cit. zkr: Urol. praxi 2019; 20(3): 112–115

Článek přijat redakcí: 18. 2. 2019

Článek přijat k publikaci: 26. 3. 2019

**Graf 1.** Metastatický renální karcinom, 1. linie léčby, studie CheckMate 214: celkové přežití nemocných se střední a špatnou prognózou**Tab. 1.** Probíhající studie fáze III – kombinace imunoterapie s TIK inhibitory

Studie	Léčebné rameno	n	Linie léčby
NCT02811861	Sunitinib versus lenvatinib + everolimus versus lenvatinib + pembrolizumab	735	první
NCT02684006	Avelumab + axitinib versus sunitinib	830	první
NCT03141177	Nivolumab + cabozantinib versus sunitinib	630	první
NCT02420821	Atezolizumab + bevacizumab versus sunitinib	915	první
NCT02853331	Pembrolizumab + axitinib versus sunitinib	840	první

n – počet nemocných; TIK – tyrosin kinasové inhibitory

**Tab. 2.** Výsledky léčby sipuleucelem-T

Sipuleucel-T přínos	
Celkové přežití	delší o 4 měsíce
Redukce rizika úmrtí	o 22 %
Toxicita	nízká frekvence nežádoucích účinků
Sipuleucel-T bez přínosu	
Doba do objektivní progresy choroby	neprokázán přínos
Doba do progresy choroby	neprokázán přínos
Odpověď v PSA	bez statisticky signifikantního rozdílu

s 9 % kompletních remisí po kombinaci nivolumab + ipilimumab vs. 1 % po monoterapii sunitinibem. Medián přežití bez progresy choroby byl 11,6 měsíců vs. 8,4 měsíce (HR = 0,82, P = 0,03) (graf 1). Nivolumab plus ipilimumab signifikantně prodloužil celkové přežití ve skupině nemocných ve střední a špatné prognóze s pokročilým renálním karcinomem. Pro nežádoucí účinky související s léčbou byla terapie přerušena ve 22 % v rameni nivolumab/ipilimumab a ve 12 % v rameni sunitinibem. Stupeň nežádoucích účinků 3 nebo 4 byl pozorován u 46 % pacientů léčených imunoterapií nivolumab/ipilimumab oproti 63 % léčených sunitinibem; nejčastější potíže po léčbě nivolumab/ipilimumab byly zvýšená hladina lipasy (10 %), průjem (4 %), únava (4 %).

Po léčbě sunitinibem to byla hypertenze (16 %), kožní změny v rámci hand-foot syndromu (9 %) a také zvýšená hladina lipasy (7 %). S imunoterapií související nežádoucí účinky různých stupňů mělo 80 % pacientů po podání nivolumabu s ipilimumabem, 35 % z nich užilo vysoké dávky kortikosteroidů. Výsledky této studie posunuly podání imunoterapie do první linie léčby metastatického renálního karcinomu. V současné chvíli je imunoterapie standardní léčebnou metodou jak v první, tak druhé a třetí linii léčby mRCC.

Vzhledem k dobré účinnosti imunoterapie i anti-VEGFR (anti-vascular endothelial growth factor receptor) terapie u metastatického karcinomu ledviny, probíhá v současné chvíli několik studií kombinujících obě léčebné modality

(tabulka 1) (28). Výsledky některých z nich lze očekávat v nejbližší době.

## Imunoterapie v léčbě karcinomu prostaty

Většina nově diagnostikovaných nádorů prostaty je ve stadiu lokalizované nebo lokálně pokročilé choroby. Přibližně u 20–30 % těchto nemocných dochází k relapsu po vstupní kurativní léčbě. Asi 5 % pacientů je de novo diagnostikovaných s metastatickou chorobou (6). Imunoterapie, prozatím, v léčbě karcinomu prostaty nepřesvědčila tak významně jako ARTA preparáty, chemoterapie a radionuklid radium 223. V současné chvíli, v našich podmínkách, není standardní léčebnou možností pro pacienty s metastatickým kastroforně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC). Důvodem, jak prokázaly výzkumy, je, že imunitní mikroprostředí karcinomu prostaty je nestabilní, dynamicky se mění a predominantně je imunosupresivní (7).

Moderní imunoterapie získala debut v léčbě metastatického karcinomu prostaty v roce 2010, kdy **sipuleucel-T**, vakcína získaná z vlastního imunitního systému pomocí leukaferézy, prokázal vliv na celkové přežití ve dvou studiích fáze III (8, 9). V rámci studie IMPACT byl sipuleucel-T aplikován třikrát jako čerstvě připravená intravenózní infuze, a to každé 2 týdny (9). Vakcinace je obecně velmi dobře tolerovaná, jako nežádoucí účinek se nejčastěji objevuje zimnice, horečka, únava. Sipuleucel-T je efektivní u pacientů s funkčním imunitním systémem, bez předchozí chemoterapie. Navzdory statisticky signifikantnímu a klinicky významnému zlepšení OS (25,8 vs. 21,7 měsíců; HR 0,78; 95 % CI, 0,61 až 0,98; p = 0,03) se nijak významně, zejména díky vysoké ceně, v léčbě asymptomatického nebo mírně symptomatického onemocnění neuplatnil (tabulka 2).

Jednou z dalších testovaných možností je využití **allogení vakcinace**. Dvě studie fáze III s vakcínou GVAX, a to VITAL-1, VITAL-2 byly předčasně uzavřené pro nedosažené výsledky (10, 11). Ani jedna z nich neprokázala prodloužení přežití, a to i přesto, že byly testovány dvě odlišné skupiny nemocných, jak asymptomatický mCRPC pacient, tak symptomatický nemocný s mCRPC. Z vektorových vakcín se ve studiích uplatnili jak DNA vakcíny, tak vakcíny na bázi virových vektorů. Nejvíce studovaná DNA vakcína v léčbě ca prostaty dosud byla pTVG-HP.

Tab. 3. Faktory limitující podání cisplatinu

Faktor	
ECOG performans status (ECOG PS)	≥ 2
Glomerulární filtrace (GF)	< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Ztráta sluchu (stupeň)	≥ 2
Neuropatie (stupeň)	≥ 2
Srdeční selhání (stupeň)	III a více

Ve studiích fáze I a II u mužů s biochemicky recidivujícím karcinomem prostaty prokázal přínos v prodloužení doby do zdvojení PSA (PSA-DT). Ve studiích fáze I/II u nemetastatického CRPC bylo prodloužení PSA-DT o 6,5–9,3 měsíce po dobu jednoletého sledování od ukončení léčby (12). PROSTVAC-VF vakcína, na bázi virových vektorů, je určená k tomu, aby umožnila imunitnímu systému rozpoznat a napadnout buňky karcinomu prostaty spuštěním specifické a cílené imunitní odpovědi T buněk na nádorové buňky, které exprimují antigeny prostatického antigenu asociované s nádorem. Studie fáze II na 125 pacientech s minimálně symptomatickým mCRPC, s randomizací vakcína vs. placebo sice primárního cíle doby bez progresu choroby nedosáhla, ale hodnocení OS po 3 letech sledování bylo významně zvýšeno, a to o 8,5 měsíce (25,1 vs. 16,6 měsíců, HR 0,56;  $p = 0,0061$ ) (13). Nyní se očekávají výsledky ze studie fáze III.

Z imunomodulačních látek se v rámci testování uplatnil **tasquinimod**, blokující imunomodulační protein S100A9, který hraje klíčovou roli ve funkci regulačních myeloidních buněk. Jejich modulací snižuje imunosupresi a angiogenezi mikroprostředí nádorů, a tím brání šíření metastáz. Studie fáze II provedená u 206 asymptomatických nebo minimálně symptomatických, chemoterapii-naivních mCRPC pacientů srovnávala tasquinimod vs. placebo (14). Progrese choroby, jako primární cíl, byl dosažen v 3,3 měsících pro placebo vs. 7,6 měsíců pro tasquinimod ( $p = 0,0042$ ). Imunoterapie prokázala také přijatelný bezpečnostní profil. Dlouhodobá analýza OS ukázala přínos pouze pro skupinu s kostním postižením; 34,2 tasquinimod vs. 27,1 měsíců placebo ( $p = 0,19$ ; HR, 0,73; 95% CI, 0,46–1,17). Studie fáze III, která následně proběhla, zůstala z hlediska celkového přežití bez přínosu (21,3 měsíců pro tasquinimod vs. 24 měsíců placebo; HR 1,10;  $p = 0,25$ ) (15). V imunoterapii karcinomu prostaty jsou zkoušeny také molekuly, které ovlivňují kontrolní body imunitní reakce.

Dvě studie používající ipilimumab (**anti CTLA-4**) u pokročilého karcinomu prostaty neprokázaly zlepšení přežití (16, 17). **Inhibitory PD-1 a PD-L1**, používané jako monoterapie ve studiích s metastatickým karcinomem prostaty, ukazují, že většina nádorů prostaty je PD-L1 negativních. Podskupina pacientů, které léčba anti-PD-1/PD-L1 přináší benefit, má mikrosatelitní nestabilitu. Tvoří ji přibližně 2 % až 5 % všech mužů s pokročilým karcinomem prostaty, což je velmi malé číslo (18). Terapie pomocí ARTA je dnes v popředí léčby metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty a probíhají studie kombinace těchto preparátů s „check point inhibitory“. Jedním z příkladů je studie kombinující enzalutamid s pembrolizumabem v terapii mCRPC. Pembrolizumab je podáván nemocným, u kterých na enzalutamidu dochází k progresi choroby. Na základě předběžných výsledků se odpovědi pohybují u přibližně 20 % pacientů, což je vyšší než u samotného pembrolizumabu (19). Imunoterapie u karcinomu prostaty, i přes do jisté míry slibné výsledky v rámci provedených studií, nemá prozatím v běžné klinické praxi významnějšího využití.

## Imunoterapie v léčbě uroteliálního karcinomu

Atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab získali v Evropě doporučení k léčbě na platinu refrakterního metastatického uroteliálního karcinomu (20). Atezolizumab a pembrolizumab navíc také k léčbě pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobitelné k léčbě cisplatinou (tabulka 3). Je ale nutné splnit podmínky stanovení exprese PD-L1 více nebo stejně 5 % u atezolizumabu a pro nádory, které vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) stejně a více 10 % v případě použití pembrolizumabu (21). Na základě jakých výsledků bylo v této indikaci k použití imunoterapie přistoupeno?

Multicentrická, jednoramenná studie fáze II CheckMate 275 s **nivolumabem** (22) zařadila nemocné s metastatickým nebo neresekabilním lokálně pokročilým uroteliálním karcinomem močového měchýře s progresí nebo rekurencí po nejméně jedné linii chemoterapie obsahující platinový derivát. Potvrzená objektivní odpověď byla dosažena u 28,4 % pacientů s expresí PD-L1 5 % nebo vyšší, u 23,8 % pacientů PD-L1 exprese 1 % nebo vyšší a u 16,1 % ze 143 pacientů s expresí PD-L1 méně než 1 %. Při zhodnocení

bezpečnostního hlediska u nivolumabu nebyly zjištěny žádné překvapující nežádoucí účinky. Obecně došlo k nežádoucím účinkům spojeným s léčbou u 64 % pacientů. Nejčastější nežádoucí příhodou jakéhokoli stupně, způsobenou léčbou, byla únava (17 %). Nežádoucí účinky stupně 3/4 se vyskytly u 18 %. Monoterapií nivolumabem bylo u celé léčené populace dosaženo mediánu celkového přežití 8,74 měsíce.

**Atezolizumabem** v multicentrické, nerandomizované studii fáze II (IMVigor 210) byli pacienti léčeni každé tři týdny intravenózně podaným atezolizumabem v dávce 1200 mg. Byl aplikován dvěma různými kohortám lokálně pokročilého nebo metastatického uroteliálního karcinomu: skupina A zahrnovala pacienty cisplatinou neléčené; skupina B zahrnovala pacienty, kteří měli progresi choroby během nebo po chemoterapii na bázi platiny. Na základě exprese PD-L1 byli nemocní zařazeni do tří podskupin: IC0 (< 1 %), IC1 (≥ 1 %, ale < 5 %) a IC2/3 (≥ 5 %). Ve skupině B, byla celková míra odpovědi (ORR) 15 % s 5 % kompletních remisí. Vysoká hladina exprese PD-L1 byla spojená s lepší ORR (27 %). Průměrné celkové přežití bylo 11,4 měsíce u pacientů ve skupině s IC2/3, dále 8,8 měsíců ve skupině IC1/2/3 a 7,9 měsíců v celé skupině léčených. Pacienti ze skupiny A, kteří nebyli způsobilí k léčbě cisplatinou, měli objektivní odpověď v 23 %, ORR bylo 28 % u pacientů s vysokou expresí PD-L1 a 21 % u pacientů PD-L1 negativních. Medián celkového přežití u všech nemocných byl 15,9 měsíce (23, 24). Léčba atezolizumabem byla v obou případech dobře tolerována. S vážnými nežádoucími účinky vyšších stupňů se potýkalo 15–16 % pacientů (23, 24). Následně provedená klinická studie fáze III IMVigor211 hodnotila účinnost atezolizumabu ve srovnání s chemoterapií druhé linie u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým uroteliálním karcinomem po progresi na léčbě na bázi platiny. Pacienti byli léčeni atezolizumabem 1 200 mg i.v. nebo chemoterapií docetaxelem 75 mg/m<sup>2</sup> nebo paklitaxelem 175 mg/m<sup>2</sup> nebo vinfluninem 320 mg/m<sup>2</sup> i.v. u pacientů v dobrém klinickém stavu s ECOG PS 0–1. Primárním cílem studie bylo prokázat, že léčba atezolizumabem prodlouží přežití déle než chemoterapie. Studie primárního cíle nedosáhla (25).

Přínos imunoterapie proti chemoterapii prokázala randomizovaná studie fáze III, studie Keynote 045, která srovnávala **pembrolizumab**

s chemoterapií (sestavující buď z paklitaxelu nebo docetaxelu nebo vinfluninu podle výběru ošetřujícího lékaře) u 542 pacientů s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastatickým uroteliálním karcinomem, u kterého došlo k progresi nebo recidivě po chemoterapii na bázi platiny. Benefit ve smyslu hodnocení přežití byl prokázán ve skupině s pembrolizumabem (medián OS byl 10,3 oproti 7,4 měsíce,  $p = 0,002$ ) bez ohledu na PD-L1 expresi. Také počet objektivních odpovědí byl v rameni s pembrolizumabem vyšší (21,0 % vs. 11,4 %;  $p = 0,001$ ). Přínos pembrolizumabu byl pozorován ve srovnání se všemi druhy použitých cytostatik, a také ve skupině nemocných s rizikovými faktory (včetně jatrních metastáz). Nežádoucí účinky po podání pembrolizumabu byly u menšího počtu nemoc-

ných než v ramenech s chemoterapií (26). Studie fáze II Keynote 052 hodnotila účinnost a bezpečnost pembrolizumabu u pacientů pro cisplatinu nevhodných s metastatickým nebo lokálně pokročilým karcinomem močového měchýře, kteří byli léčeni bez ohledu na expresi PD-L1. PD-L1 exprese byla i tak prospektivně posuzována, aby bylo možné lépe charakterizovat terapeutickou odpověď. Pacienti dostávali pembrolizumab 200 mg intravenózně každých 21 dní po dobu až 24 měsíců léčby. Byla pozorovaná ORR u 36,7 % (95 % CI 19,9–56,1) pacientů s expresí PD-L1 10 % nebo více (27).

## Závěr

Významného přínosu imunoterapie v léčbě malignit v urotraktu bylo dosaženo u me-

tastického karcinomu ledviny a uroteliálního karcinomu vývodných cest močových. Nivolumab je v současné chvíli v monoterapii indikován k léčbě druhé a třetí linie metastatického renálního karcinomu, v kombinaci s ipilimumabem do linie první pro nemocné se střední a špatnou prognózou. Atezolizumab, nivolumab a pembrolizumab získali doporučení pro léčbu metastatického uroteliálního karcinomu. Jejich využití se postupně začíná posouvat i do časnějších fází choroby. Naopak imunoterapie v léčbě metastatického karcinomu prostaty nepřesvědčila tak významně jako ARTA preparáty, chemoterapie nebo radionuklidy.

*Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.*

## LITERATURA

1. Bartůňková J, Podrazil M, Špišák R. Imunoterapie v léčbě nádorových onemocnění. *Remedia* 2015; 25: 34–38.
2. List T, Neri D. Immunocytokines: a review of molecules in clinical development for cancer therapy. *Clin Pharmacol* 2013; 5(Suppl. 1): 29–45.
3. Heinzer H, Huland E. Systemic chemotherapy and chemimmunotherapy for metastatic renal cell cancer. *World J Urol* 2001; 19: 111–119.
4. Motzer RJ, Escudier B, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1803–1813.
5. Motzer RJ, Tannir NM, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1277–1290.
6. Damber JE, Aus G. Prostate cancer. *Lancet* 2008; 371: 1710–1721.
7. Rodrigues DN, Rescigno P, Liu D, et al. Immunogenomic analyses associated immunological alterations. *J Clin Invest* 2018; 128(10): 4441–4453.
8. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer*. 2009; 115: 3670–3679.
9. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363: 411–422.
10. Higano C, Saad F, Somer B, et al. A phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer vs docetaxel plus prednisone in asymptomatic, castration-resistant prostate cancer (CRPC) *Proc Am Soc Clin Oncol* (2009 Genitourinary Cancer Symposium); Abstract # LBA150.
11. Cell Genesys, Inc. Cell Genesys Completes Patient Recruitment for First Phase 3 Clinical Trial of GVAX Immunotherapy for Prostate Cancer. [2009–02–01]. Dostupné z: [http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c\\_98399&p\\_iro-lnewsArticle&ID\\_1024159&highlight\\_](http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c_98399&p_iro-lnewsArticle&ID_1024159&highlight_)
12. Becker JT, McNeel DG. Presence of antigen-specific somatic allelic mutations and splice variants do not predict for immunological response to genetic vaccination. *J Immunother Cancer*. 2013; 1: 2.
13. DiPaola RS, Chen YH, Buble GJ, et al. A national multicenter phase 2 study of prostate-specific antigen (PSA) pox virus vaccine with sequential androgen ablation therapy in patients with PSA progression: ECOG 9802. *Eur Urol*. 2015 Sep; 68(3): 365–371.
14. Pili R, Haggman M, Stadler W, Gingrich J, Assikis V, Björk A, et al. Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study of tasquinimod in men with minimally symptomatic metastatic castrate-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1–10.
15. Sternberg C, Armstrong A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of tasquinimod in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 34: 2636–2643.
16. Beer TM, Kwon ED, Drake CG, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of ipilimumab versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients With metastatic chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 40
17. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184–043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 15: 700–712.
18. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site – when a biomarker defines the indication. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1409–1412.
19. Graff JN, Alumkal JJ, Drake CG, et al. Early evidence of anti – PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer. *Oncotarget*. 2016; 7: 52810–52817.
20. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
21. [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
22. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 18: 312–322.
23. Rosenberg JE, Censits JH, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387: 1909–1920.
24. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. 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.
25. Powles T, Durán I, et al. A Study of Atezolizumab Compared With Chemotherapy in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer [IMvigor211]. *Lancet* 2018; 391(10122): 748–757.
26. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*, 2017; 376(11): 1015–1026.
27. Balar A, Bellmunt J, O'Donnell P, et al. Pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer: preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-052 study. *Annals of Oncology*. 2016; 27(6): 1–36.
28. Santoni M, Massari F, Di Nunno V, et al. Immunotherapy in renal cell carcinoma: latest evidence and clinical implications. *Drugs Context*. 2018; 7: 212528.