비뇨기암에서의 면역관문 억제제의 치료 전략과 효능 및 안전성에 대한 리뷰

중앙대학교병원 비뇨기과

황광용 · 최세영 · 장인호

The Systematic Review of the Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitor in Urological Cancers

Gwang Yong Hwang, Se Young Choi, In Ho Chang

Department of Urology, Chung-Ang University Hospital, Seoul, Korea

To systematically review relevant literature on efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in patients with advanced and metastatic urothelial cell cancer (UCC), renal cell cancer (RCC), and prostate cancer. In platinum pretreated UCC, efficacy of pembrolizumab was superior to chemotherapy, with longer median overall survival (OS; 10.3 months vs. 7.4 months), a higher objective response rate (ORR; 21.1% vs. 11.4%, $p=0.001$), and a lower adverse event rate (60.9% vs. 90.2%). Three randomized controlled trials (RCTs) assessed the safety and efficacy of nivolumab in advanced RCC. The median OS (25.0 months vs. 19.6 months) and the ORR (25% vs. 5%) were higher in patients treated with nivolumab compared with second-line everolimus. In patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, 2 RCTs were identified, which did not show significant benefits for ipilimumab over placebo. In UCC and RCC, there was no conclusive association between programmed cell death receptor ligand 1 (PD-L1) expression in tumor tissue and clinical outcome during pembrolizumab and nivolumab treatment, respectively. Therefore, in metastatic UCC and RCC, pembrolizumab and nivolumab have superior efficacy and safety to second-line chemotherapy and everolimus, respectively. No beneficial effect of ipilimumab was observed in prostate cancer patients. PD-L1 expression status is currently not suitable as a predictive marker for treatment outcome. (Korean J Urol Oncol 2019;17:75-80)

Key Words: Immune checkpoint inhibitors · Immunotherapy · Urological cancer

서론

Received March 1, 2019, Revised April 1, 2019,
Accepted April 4, 2019

Corresponding Author: In Ho Chang

Department of Urology, Chung-Ang University Hospital, 102
Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea

E-mail: caucih@cau.ac.kr

Tel: +82-2-6299-1785, Fax: +82-2-6294-1406

ORCID code: <https://orcid.org/0000-0003-0240-1310>

• This research was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology, Republic of Korea (2017R1D1A1B03031514), and the Korea Health Technology R&D Project (HI17C0710).

면역관문 억제제는 비뇨기암을 포함한 여러 종류의 고형 종양에서 효과를 보였다. 역사적으로 따져보면, 비뇨기과적 악성종양의 치료는 면역 증진 치료를 포함한다.¹ 위험성이 높은 비근층침윤성방광암(nonmuscle invasive bladder cancer)의 경우 항암화학요법과 더불어 보조치료제로 방광 내에 결핵균의 구성 요소인 bacillus Calmette-Guérin (BCG)을 투여하는데, 이 치료법은 면역시스템을 활성화시킴으로써 재발 위험성을 32% 감소시켜준다.² 또한, 전이성신장암 (metastatic renal cell cancer) 환자의 10%-20%는 고농도의 in-

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2019 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

terleukin-2를 투여했을 때 지속적인 반응을 나타냈다.³ 최초로 시판된 자가조직세포기반의 백신 치료인 sipuleucel-T는 전이성거세저항성전립선암에서 효과를 나타냈다.⁴ 면역 증진 치료가 여러 특이적인 사례에서 효과를 보임에도 불구하고, 진행성과 전이성비뇨기암의 주된 전신치료는 요로상피세포암(urothelial cell cancer)과 전립선암(prostate cancer)에서의 항암화학요법, 전이성신장암에서의 vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway inhibitor, 전립선암에서의 안드로겐 차단 치료 등으로 구성된다.

지난 20년 동안, 진행성과 전이성요로상피세포암의 표준 1단계 치료는 cisplatin 기반의 항암화학요법이였다.^{5,6} 그러나 그 중, 50% 이상의 환자들은 cisplatin의 부작용으로 인해 신장기능, 심혈관, 수행도 등의 손상을 입게 된다.⁷ 더욱이, 1단계 항암치료 후 2단계 치료에서는 효과적인 치료방법이 없었고, 환자의 질병은 진행되었다. Paclitaxel, Docetaxel, vinflunine 등의 단일제제항암화학요법이 널리 적용됐지만, 10%의 환자만이 암에 반응을 보였고, 전체 생존 기간의 중간값은 7개월 정도였다.⁸

요로상피세포암과 반대로, 신장암의 경우 sunitinib과 sorafenib 같은 VEGF pathway inhibitors가 시판된 2005-2006년 전까지는 항암화학요법에 높은 저항을 보였기 때문에, 전신치료는 interferon-alpha와 고농도 interleukin-2로 구성되었다.³ VEGF pathway inhibitor와 everolimus와 같은 mammalian target of rapamycin inhibitor 모두가 전이성신장암 환자를 상당히 개선시키에도 불구하고,⁹ 1단계 표적요법 후 전이성신장암 환자의 전체 생존 기간 중간값은 12.5개월에 불과했다.¹⁰

전이성전립선암에서는, 안드로겐 차단 치료이 중추적 치료로 지속적인 반응을 보이는 결과를 반복적으로 보여주었다. 그렇기는 하지만, 결국 모든 환자가 전이성거세저항성전립선암을 겪게 된다.¹¹ 전이성거세저항성 전립선암의 치료로는 docetaxel¹²과 cabazitaxel¹³과 같은 항암화학요법, abiraterone,¹⁴ enzalutamide¹⁵와 같은 2세대 항안드로겐, 라둡-223¹⁶과 같은 방사성원소가 입증되었다. 이런 제제는 전이성거세저항성전립선암 환자의 생존을 개선시켰으나, 전체 생존 기간 중간값은 안정기에서 3년 정도이다.^{14,15}

현재는 진행성요로상피세포암, 전이성신장암, 전이성거세저항성전립선암에서 효과적인 치료의 부족으로 인해 비뇨기암 환자의 결과를 개선시킬 만한 내성 강한 새로운 치료에 대한 임상적 요구가 부각되고 있다. 면역관문 억제제는 비뇨기과 악성 종양 환자를 위한 치료제로 확장이 가능하다. 최근 들어 사용가능해진 면역관문 억제제는 T세포의 억제수용체의 기능을 방해하여 결과적으로 T세포를 억제로부터 해방시키는 모노클론 항체를 의미한다. 암세포들은

programmed cell death receptor ligand 1 (PD-L1) 발현을 통해 T세포 억제 수용체를 활성화하여 면역 감시로부터 회피하고, 그럼으로써 면역시스템에 의한 사멸을 방어한다.¹⁷ 면역관문 억제제에 의한 receptor-ligand interaction의 간섭은 T세포 매개 항암 면역 반응을 다시 성립한다.^{18,19} 이렇게 하여 nivolumab과 pembrolizumab과 같은 programmed cell death 1 (PD-1)에 대항하는 항체, 아테졸리주맵과 같은 PD-L1에 대항하는 항체, ipilimumab과 같은 cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4)에 대항하는 항체가 임상적으로 발표되었다.

비뇨기암에서 면역관문 억제제의 항암 효과에 관한 첫번째 단서는 전이성요로상피세포암과 신장암의 1기 임상 실험이 지속적인 반응을 보임에 따라 확인됐다.^{19,20} 그때부터, 비뇨기암에서 면역관문 억제제의 효능 평가가 몇몇 그룹을 중심으로 하여 임상적으로 실험되었다. 이 리뷰를 통해 요로상피세포암, 신장암, 전립선암을 포함하는 진행성비뇨기암에서 면역관문 억제제의 효능과 안정성을 분석하고자 한다.

결과 분석

1. 요로상피세포암

진행성요로상피세포암에서는, 542명의 환자를 대상으로 하여 1단계 백금기반 항암화학요법 후 pembrolizumab과 Bellmunt 등이 선정한 paclitaxel, docetaxel, vinflunine 같은 항암화학요법을 무작위로 처방한 뒤 질병 진행을 확인하는 하나의 무작위 임상 연구가 발표됐다.²¹ Pembrolizumab이 처방된 환자의 경우 Bellmunt 등이 선정한 항암화학요법에 비해 전체 생존 기간의 중간값이 10.3개월 대 7.4개월로 상당히 길어졌다. 무진행 생존 기간은 그룹 간의 차이가 없음에도 불구하고, 무진행 생존 기간 비율의 추산치는 12개월로 pembrolizumab이 처방된 환자가 더 높았다. 객관적 반응률은 pembrolizumab 그룹이 항암화학요법 그룹에 비해 21.1% 대 11.4%로 두배 가량 높았다. pembrolizumab 치료 동안 반응을 나타낸 환자 중에서 7% 정도가 완전한 반응과 14.1% 정도가 부분 반응을 보였다. Pembrolizumab 그룹에서, 반응 기간의 중간값은 도달하지 못했지만, 반대로 항암화학요법의 반응지속 중간값은 4.3개월이었다. PD-L1 발현 비율은 이전 수술에서 얻은 암조직을 통하여 확인하였다. 명확한 점수를 종합한 뒤, PD-L1 발현된 종양세포와 종양 침윤 면역세포를 총 종양세포 수와 비교하였을 때, 환자들의 모든 소그룹에서 PD-L1의 발현율과 상관없이 pembrolizumab 치료가 이점을 가지는 것을 발견했다. pembrolizumab과 항암화학요법을 처방받은 환자들 모두, 높은 PD-L1의 발현율인

10% 이상의 명확한 점수를 보이면서 짧은 전체 생존기간을 보였다.

2. 신장암

진행성신장암과 전이성신장암에서는 nivolumab의 효능을 평가하는 세가지의 무작위 임상 연구가 발표됐는데, 1b상과 2상 임상실험인 농도조절 실험 두 가지와 3상 임상실험인 활성 비교조절을 everolimus와 함께 실험한 한 가지이다. 이 세가지 실험에서 환자들은 항혈관신생치료를 사전 치료받았다

측정할 수 있는 전이성병소를 가진 투명신세포암 환자에서 무작위로 nivolumab 0, 3, 2, 또는 10 mg/kg를 3주 동안 처방하였다. 이 1b상과 2상 임상 실험은 각각 다른 인구분포와 실험 디자인, 목표로 수행하였다. 1b단계 실험은 chemokine과 종양연관 림프구 순환의 변화와 같은 면역 약역학적 효과가 농도와 상관없음을 확인하였고,²² 반대로 2단계 실험은 농도 반응 효과에서 상당한 차이를 보이지는 않았다.²³

3단계 실험에서는, 이전에 진행성투명신세포암과 전이성 투명신세포암 치료를 받았던, 821명의 환자들을 대상으로 everolimus와 nivolumab을 3 mg/kg로 2주 동안 무작위로 처방했다.²⁴ nivolumab 치료는 전체 생존 기간의 중간값이 19.6개월에 비해 25개월로 상당한 개선된 것을 보였다. 객관적 반응률은 25% 대 5%로 nivolumab 그룹이 everolimus 그룹에 비해 상당히 높음에도 불구하고, 무진행 생존 기간은 4.6개월 대 4.4개월로 차이가 없었다. 종합해보면, 세 가지의 무작위 임상 연구에서 1%보다 작은 1,080명 중에 8명의 환자만이 완전 반응을 보였다.

이 2단계와 3단계 실험에 nivolumab을 사용함으로써, 치료 전 PD-L1의 발현을 PD-L1 양성 종양세포와 총 종양세포수를 비교하는 방법을 통해 퍼센트로 확인하였다.^{23,24} 2단계 농도 실험을 통해, 5% 이상의 높은 PD-L1 발현에서 높은 객관적 반응률과 긴 전체 생존 기간 같은 유익한 효과를 관찰하였지만,²³ 반대로 3단계 실험에서는 nivolumab을 치료한 환자가 1% 이상의 높은 PD-L1 발현을 보였을 때 21.8개월에 비해 27.4개월로 더 짧아진 전체 생존 기간을 확인하였다.²⁴

3. 전립선암

전이성거세저항성 전립선암에서는 두 가지의 무작위 임상 실험이 진행되었는데, 항암화학요법에 적응한 환자와 docetaxel을 사전 치료받은 환자를 선별하여 ipilimumab이나 위약을 무작위로 처방했다.^{25,26} 그 중 하나의 연구에서는, 뼈에 직접적인 단일농도 방사선치료를 ipilimumab과 위약

보다 우선적으로 시행했다.²⁶ 두 가지 연구에서 모두, ipilimumab이 위약보다 생존적인 이점을 보이는데 실패했다. 그러나, 무진행 생존 기간이 개선됨을 보였고, ipilimumab을 치료받은 환자에게 전립선특이항원에서 반응이 보인 것은 조금의 효능을 확인한 결과였다.^{25,26}

이론적인 발견

요로상피세포암과 신장암은 완전히 다른 종양 특성을 보임에도 불구하고, 요로상피세포암은 많은 혈관신생을 통해 높은 돌연변이에서 벗어나고²⁷ 신장암은 항암화학요법에 내성을 가지는데, 면역 증진 치료는 모든 분포에서 적어도 소그룹 이상에서는 높은 잠재성을 보였다.³ 진행성요로상피세포암과 신장암의 환자에서, 면역관문 억제제인 pembrolizumab, nivolumab 각각은 생존율의 향상을 보여줌으로써, 무작위 비교통계 실험의 부작용 분석 결과에서도 유망함에 따라, 2차 치료에 대한 치료법의 패러다임을 바꿀 것이다. 대장군이 비교적 고위험군의 전이성거세저항성전립선암 환자가 대부분을 차지해서 인지, 면역관문 차단제 중 하나인 항 CTLA-4 항체인 ipilimumab은 생존적인 이점을 보이지는 못했다.

효능과 발전 가능성

1. 요로상피세포암

요로상피세포암에서 면역관문 억제제의 성공은 높은 돌연변이 존재와 관련 있을 것 같기 때문에,²⁷ 요로상피세포암에서 면역관문 차단제를 민감화할 수 있는 가능성이 있다.²⁸ 약 3개월의 전체 생존 기간의 이점을 기반으로,²¹ 미국 FDA에서는 pembrolizumab을 요로상피세포암의 2차 치료제 사용을 우선적으로 검토하고 있고, 유럽의약품 역시 검토 중이다. 지난 2상 임상 실험을 통해 요로상피세포암에서 atezolizumab과 nivolumab이 2차 치료제로 승인됐다.^{29,30} 요로상피세포암의 2차 치료제 승인을 얻은 후에, 면역관문 억제제는 더욱 빠르게 치료 단계와 질병 단계에서 쓰이고 있다.

최근 2단계 실험에서, 진행성요로상피세포암 환자 중 cisplatin 부적격 환자에 대해, 1차 치료제로 atezolizumab을 정맥주사로 1,200 mg씩 3주 동안 치료했는데, 객관적 반응률이 9% 완전관해율에 비해 23%로 나타났고, 전체 생존 기간의 중간값은 15.9개월이었다.²⁸ Pembrolizumab도 앞선 환자 분포도로 실험했을 때, 객관적반응률이 2단계 실험에서 비슷한 결과를 보였다.³¹ 대부분 carboplatin-gemcitabine을 1차 항암화학요법으로 처방받은 cisplatin 부적격 환자들의 전체 생존기간의 중간값은 9개월 정도가 최대인 것에 비해,³² 면

면역관문 억제제를 사용한 실험의 경우를 보면 전체 생존 기간의 중간값의 추정치가 12개월 이상으로 증진되는 것을 볼 때, 고령의 cisplatin 부적격 환자에게 1차 치료로써 응용할 수 있음을 확인할 수 있다. 추가적으로 여러 3상 임상 실험을 통해 cisplatin 적합 환자에게도 1차 치료로써 면역관문 억제제를 사용했을 때 효능이 증진되는 것을 확인했다. 현재 진행 중인 여러 1단계 무작위 임상 실험의 경우는 단일요법과 백금기반 항암화학요법, 항PD-1과 항CTLA-4 혼합법을 비교하는 실험을 통해 면역관문 차단제와 관습적인 백금기반 항암화학요법을 비교하는 연구이다.^{33,34} 마찬가지로, 근치적방광적출술 후 질병 진행 위험이 높은 환자들에게 보조치료제로써 면역관문 억제제의 사용을 다루는 연구가 진행 중이다.³³ BCG에 반응이 없거나 고위험 비근층침윤성방광암은 높은 재발률을 보이고 근육침윤성 질병으로 진행될 위험도 매우 높다. 현재, 근치적방광적출술은 BCG에 반응이 없거나 비근층침윤성방광암에서만 적용될 수 있는 치료 방법이다.³⁵ 치료전략으로써 면역관문 억제제 사용과 잠재력은 방광암 수술을 피할 수 있다는 가능성에서 온다. 이는 BCG 치료 후 PD-L1 발현이 더 높고³⁶ 근육침윤성 질환과 마찬가지로 BCG 무반응 비근층침윤성방광암에서 높은 돌연변이가 존재한다는 사실에 의해 뒷받침된다.³⁷ 현재 국제 다기관 2상 임상 실험을 통해 BCG 무반응 비근층침윤성방광암에서 pembrolizumab의 효능을 실험하고 있다.³³

2. 신장암

Nivolumab은 6개월 이상의 전체 생존 기간 증진을 통해 U.S. Food and Drug Administration 승인을 받았고, 그에 따라 진행성 투명세포 신장암의 2차 치료로써 everolimus를 대체하고 있다. CheckMate 025 임상을 통한 비용 대비 응답 분석을 통해 확인한 결과, 월간 비용 대비 응답이 \$54,315의 nivolumab이 \$224,711의 everolimus보다 더 효과적이었다. 그러나, 많은 연구를 통해 확인한 바에 따르면 비투명세포 신장암에서 면역관문 억제제의 효능이 여전히 부족하다는 것이다. 뿐만 아니라, nivolumab의 투명세포 신장암의 2차 치료제로써의 위치도 더 최근에 승인받은 tyrosine kinase inhibitor인 cabozantinib과 비슷하다는 것이다.^{38,39}

면역관문 차단제는 요로상피세포암뿐만 아니라 신장암에서 더 빠르게 치료 단계와 질병 단계에 신보조제와 보조제로 사용되고 있다. 최근 임상 실험은 주로 nivolumab과 ipilimumab의 조합과 같은 여러가지 조합 전략에 중점을 두고 있다.³³ 역사적인 관점에서부터, 혈관형성억제치료와 면역관문 차단제의 조합은 신장암 치료에서 논리적으로 뒷받침된다. Bevacizumab이 세포 독성 T 세포의 신장암으로의

이동을 증가시킴으로써 atezolizumab에 의해 유발된 국소 면역 반응을 잠재적으로 강화시킨다는 것이 밝혀졌다.⁴⁰ 현재 여러 임상 실험에서 모노클론 항체 bevacizumab이나 tyrosine kinase inhibitor인 axitinib을 면역관문 억제제와 조합하는 실험을 시작했다.³³

3. 전립선암

요로상피세포암과 신장암과는 반대로, 전이성거세저항성전립선암에서 면역관문 억제제의 효능을 나타낸 자료는 제한적이다. 비록, 3단계 임상 실험을 통해 전이성거세저항성전립선암 환자에서 ipilimumab의 어떤 이점도 밝히지 못했지만,^{25,26} 면역관문 차단제는 전이성거세저항성전립선암 환자 일부에게는 작용할 것으로 보인다. Enzalutamide 저항성을 가지는 전이성거세저항성전립선암 환자에 대해서, 2상 초기 임상 실험은 enzalutamide에 추가로 pembrolizumab을 처방했을 때 효능을 보였다.⁴¹ Sipuleucel-T가 주는 생존 효과는 면역 요법을 촉진하는 T 세포 활동이 전립선암 환자에게 영향을 미칠 수 있음을 나타낸다.⁴ 전이성거세저항성전립선암에서 T 세포 활동을 향상시키기 위해 항암 백신 접종, PARP 억제, 라툼-223, 항암화학요법 또는 enzalutamide와 조합된 면역관문 억제제를 포함한 여러 가지 조합 전략이 현재 개발 중이다.³³

결론

결론적으로, 면역관문 억제제는 진행성요로상피세포암 및 신장암 환자에 대해 기존 2차 치료에 비해 우수한 효과와 안전성 결과를 보여준다. 현재까지, 면역관문 억제제의 치료 패러다임은 전이성거세저항성전립선암 환자에게서 임상적인 이점을 보여주지 못했다. 면역관문 억제제와의 새로운 조합 전략에 관해 평가하는 연구는 비뇨기과암의 초기 치료 단계와 질병 단계에서 효능을 더욱 향상시킬 수 있다. 지금까지 PD-L1 발현은 예측 마커로서 결정적이지 않은 것으로 보이므로, 추가 연구는 대안적인 마커에 초점을 맞출 필요가 있다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

1. Carosella ED, Ploussard G, LeMaoult J, Desgrandchamps F.

- A systematic review of immunotherapy in urologic cancer: evolving roles for targeting of CTLA-4, PD-1/PD-L1, and HLA-G. *Eur Urol* 2015;68:267-79.
2. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56:247-56.
3. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516-24.
4. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.
5. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990;8:1050-5.
6. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-8.
7. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011;12:211-4.
8. Raggi D, Miceli R, Sonpavde G, Giannatempo P, Mariani L, Galsky MD, et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27:49-61.
9. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:v58-68.
10. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16:293-300.
11. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V, et al. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol* 2013;24:1141-62.
12. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-5.
13. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54.
14. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152-60.
15. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
16. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23.
17. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-64.
18. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2455-65.
19. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-54.
20. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515:558-62.
21. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015-26.
22. Choueiri TK, Fishman MN, Escudier B, McDermott DF, Drake CG, Kluger H, et al. Immunomodulatory activity of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2016;22:5461-71.
23. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1430-7.
24. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13.
25. Beer TM, Kwon ED, Drake CG, Fizazi K, Logothetis C, Gravis G, 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;35:40-7.
26. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh AJ, 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 Oncol* 2014;15:700-12.
27. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415-21.
 28. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, 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;389:67-76.
 29. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, 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;387:1909-20.
 30. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312-22.
 31. Balar AV, Castellano DE, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. Pembrolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer: results from the total KEYNOTE-052 study population. *J Clin Oncol* 2017;35(6_suppl):284.
 32. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30:191-9.
 33. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; [cited 2018 Dec 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>.
 34. Powles T, Smith K, Stenzl A, Bedke J. Immune checkpoint inhibition in metastatic urothelial cancer. *Eur Urol* 2017;72:477-81.
 35. Kamat AM, Sylvester RJ, Böhle A, Palou J, Lamm DL, Brausi M, et al. Definitions, end points, and clinical trial designs for non-muscle-invasive bladder cancer: recommendations from the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol* 2016;34:1935-44.
 36. Boorjian SA, Sheinin Y, Crispen PL, Farmer SA, Lohse CM, Kuntz SM, et al. T-cell coregulatory molecule expression in urothelial cell carcinoma: clinicopathologic correlations and association with survival. *Clin Cancer Res* 2008;14:4800-8.
 37. Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, Algaba F, Høyer S, Ulhøi BP, et al. Comprehensive transcriptional analysis of early-stage urothelial carcinoma. *Cancer Cell* 2016;30:27-42.
 38. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:917-27.
 39. Joseph RW, Chatta G, Vaishampayan U. Nivolumab treatment for advanced renal cell carcinoma: considerations for clinical practice. *Urol Oncol* 2017;35:142-8.
 40. Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, Sznol M, Korski K, Jones S, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun* 2016;7:12624.
 41. Graff JN, Alumkal JJ, Drake CG, Thomas GV, Redmond WL, Farhad M, et al. Early evidence of anti-PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer. *Oncotarget*. 2016;7:52810-7.