



HAL
open science

Combinaison radiothérapie-immunothérapie en cancérologie génito-urinaire

L. Ollivier, V. Guimas, E. Rio, L. Vaugier, I. Masson, V. Libois, M. Labbé,
Delphine Fradin, Vincent Potiron, S. Supiot

► **To cite this version:**

L. Ollivier, V. Guimas, E. Rio, L. Vaugier, I. Masson, et al.. Combinaison radiothérapie-immunothérapie en cancérologie génito-urinaire. *Cancer/Radiothérapie*, 2021, 25 (6-7), pp.565-569. 10.1016/j.canrad.2021.06.033 . inserm-03540455

HAL Id: inserm-03540455

<https://inserm.hal.science/inserm-03540455v1>

Submitted on 24 Jan 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Combinaison radiothérapie-immunothérapie en cancérologie génito-urinaire



Combination radiotherapy-immunotherapy in genitourinary cancer

L. Ollivier^{a,b}, V. Guimas^a, E. Rio^a, L. Vaugier^a, I. Masson^a, V. Libois^a, M. Labbé^b, D. Fradin^b, V. Potiron^a, S. Supiot^{a,*}

^a Institut de cancérologie de l'Ouest, département de radiothérapie, boulevard Jacques-Monod, 44800 Nantes Saint Herblain, France

^b Inserm UMR1232, CNRS ERL 6001, centre de recherche en cancérologie Nantes-Atlantique CRCINA–institut de recherche en santé de l'université de Nantes, 8, quai Moncoussu, BP 70721, 44007 Nantes cedex1, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 24 juin 2021

Accepté le 30 juin 2021

Mots clés :

Néoplasme de la prostate

Cancer du rein

Cancer de la vessie

Radio-oncologie

Radiothérapie stéréotaxique

PD1

PDL1, CTLA4

Inhibition des points de contrôle

immunitaire

Keywords:

Prostate neoplasm

Kidney cancer

Bladder cancer

Radiation oncology

Stereotactic body radiation therapy

PD1

PDL1

CTLA4

Immune check point inhibition

RÉSUMÉ

L'immunothérapie occupe une place grandissante en cancérologie urologique, principalement pour les cancers du rein et de la vessie. Sur la base de travaux précliniques encourageants, la combinaison de l'immunothérapie avec la radiothérapie ambitionne de majorer la réponse tumorale, y compris des tumeurs métastatiques ce qui suscite de nombreux espoirs dont cet article fait le bilan.

© 2021 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Immunotherapy occupies a growing place in urologic oncology, mainly for kidney and bladder cancers. On the basis of encouraging preclinical work, the combination of immunotherapy with radiotherapy aims to increase the tumor response, including in metastatic tumors, which raises many hopes, which this article reviews.

© 2021 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'irradiation entraîne une réponse immunitaire protéiforme, la mort cellulaire immunogène des cellules tumorales entraînant la libération d'antigènes tumoraux, le recrutement de

cellules immunitaires, l'altération des cellules tumorales et des modifications vasculaires [1]. En particulier, les faibles doses d'irradiation remodelent le système vasculaire irradié, reprogramment les macrophages et augmentent l'infiltration des lymphocytes [2]. L'irradiation stimule la génération d'antigènes associés aux tumeurs qui sont capturés par les cellules présentatrices d'antigènes telles que les cellules dendritiques et présentés sur le complexe MHC-I (Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe I) aux cellules T avec des signaux de co-stimulation [1].

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Stephane.supiot@ico.unicancer.fr (S. Supiot).

Une augmentation des dommages à l'ADN est également observée et conduit à la réponse à l'interféron de type I avec des effets pro-inflammatoires et une destruction immunogène par les cellules T. Ainsi, l'irradiation augmente l'expression des molécules co-stimulatrices et une diminution des molécules co-inhibitrices.

De ces effets immunomodulateurs de l'irradiation découle logiquement l'idée de combiner la radiothérapie à l'immunothérapie. L'immunothérapie du cancer vise à stimuler une réponse immunitaire antitumorale. À ce jour, la stratégie la plus efficace pour induire une immunité contre les tumeurs solides est l'inhibition des voies co-inhibitrices des lymphocytes T, c'est-à-dire les points de contrôle des lymphocytes T [3]. L'activation des cellules T se produit après la ligature du récepteur des cellules T (TCR) et de la molécule de co-stimulation CD28, ce qui conduit à une régulation positive des molécules co-inhibitrices, notamment CTLA4 (antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique), PD1 (Programmed cell Death protein 1), LAG-3 (Lymphocyte-activation gene 3), TIGIT (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains) et TIM-3 (T-cell immunoglobulin and mucin containing protein-3) [4]. L'activation de ces voies inhibitrices restreint ensuite les cellules T pour éviter l'induction de l'auto-immunité. L'inhibition de ces voies co-inhibiteurs par les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire des cellules T fait pencher cet équilibre vers une majoration de la fonction pro-inflammatoire des lymphocytes T et ainsi une augmentation des réponses immunitaires antitumorales [5]. De plus, certaines tumeurs apprennent à échapper au système immunitaire en activant les points de contrôle des cellules T. Ensemble, ces phénomènes ont conduit au développement d'inhibiteurs de CTLA4 et PD1/PDL1 (Programmed death-ligand 1) en tant qu'agents thérapeutiques pour le cancer.

Des efforts importants ont été déployés pour déterminer s'il pourrait y avoir un rôle pour ces inhibiteurs de points de contrôle des cellules T dans le traitement des patients atteints de cancer urologique (prostate, vessie, rein). Nous passons ici en revue les résultats des études combinant l'irradiation aux inhibiteurs des points de contrôle des lymphocytes T CTLA4 et PD1 dans les cancers urologiques.

2. Cancers de la prostate

Le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) a été l'un des premiers cancers pour lesquels l'immunothérapie a été approuvée à l'aide de sipuleucel-T [6]. Malheureusement, les inhibiteurs des points de contrôle des lymphocytes T CTLA4 et PD1 semblent avoir une efficacité limitée chez les patients non sélectionnés. De nombreux travaux cherchent tout de même à tirer profit de l'action immunomodulatrices de l'irradiation pour renforcer l'action de l'immunothérapie dans ces cancers.

L'efficacité clinique du blocage de CTLA4 dans le cancer évolué de la prostate a été évaluée dans une première étude de phase 3 (étude CA184-043) comparant ipilimumab contre placebo après une irradiation osseuse palliative (8 Gy en 1 fraction) chez des patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ayant progressé sous docetaxel [7]. Cet essai n'a pas atteint son critère d'évaluation principal et n'a pas montré d'amélioration de la survie globale. Cependant, il a été noté que le risque de décès diminuait au fil du temps ; alors qu'il était de 1,46 pendant 0 à 5 mois, il a diminué à 0,65 pendant 5–12 mois et à 0,60 au-delà de 12 mois. Une analyse mise à jour de cette étude avec un suivi supplémentaire de 2,4 ans a confirmé ce résultat selon lequel l'ipilimumab a potentiellement conféré un bénéfice de survie à des moments tardifs [8]. L'explication la plus plausible de ce résultat est qu'un petit sous-ensemble de patients a tiré un bénéfice significatif de l'ipilimumab. Une deuxième étude (étude

CA184-095) a alors évalué la même molécule chez des patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration naïf de chimiothérapie [9]. Dans cet essai, l'ipilimumab était associé à une survie médiane sans progression plus longue (5,6 mois contre 3,8 mois), mais malheureusement, n'a pas montré de bénéfice de survie. La question demeure de savoir pourquoi l'étude CA184-043 a démontré une séparation tardive des courbes de survie, alors que l'étude CA184-095 ne l'a pas fait. Les deux principales différences dans ces essais étaient l'administration d'une radiothérapie dirigée sur les os et un traitement antérieur par chimiothérapie. Cela peut suggérer qu'il existe un petit sous-ensemble de patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration qui sont sensibles à l'ipilimumab, mais uniquement après un traitement par radiothérapie. Sur la base de travaux précliniques, ces résultats négatifs ont été interprétés de différentes manières : dose d'irradiation trop faible, délai trop long entre la radiothérapie stéréotaxique et l'ipilimumab et trop peu de fractions de radiothérapie stéréotaxique. Fait intéressant, l'établissement d'une immunité antitumorale contre le mélanome est amélioré lorsque l'élimination des cellules T régulatrices par l'anticorps anti-CTLA-4 précède la radiothérapie [10]. Il est maintenant recommandé de commencer les médicaments immunomodulateurs avant la radiothérapie stéréotaxique fractionnée de haute dose pour les futures stratégies de radio-immunothérapie.

Les résultats des études concernant les inhibiteurs de PD1/PDL1 sont plus encourageants quoique contrastés. L'étude initiale de phase 1 toutes tumeurs du nivolumab a inclus 17 patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, mais aucun n'a connu de réponse objective [11]. Les études ultérieures avec le pembrolizumab ont indiqué que les patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ne sont pas uniformément résistants au blocage de PD1 et ont identifié certains patients qui ont bénéficié d'un bénéfice significatif [12,13]. Cette possibilité a été explorée plus en détail dans KEYNOTE-199, pour le pembrolizumab seul (cohortes 1 à 3) ou en association avec l'enzalutamide (cohortes 4 à 5) [14]. La cohorte 1 comprenait des patients atteints d'une maladie mesurable exprimant PD-L1 et avait un taux de réponse objective de 5 %, une survie sans progression médiane de 2,1 mois et une survie globale médiane de 9,5 mois. La cohorte 2 comprenait des patients atteints d'une maladie mesurable n'exprimant pas PD-L1 et présentait un taux de réponse globale de 3 %, une survie sans progression médiane de 2,1 mois et une survie médiane de 7,9 mois. La cohorte 3 incluait des patients atteints d'une maladie à prédominance osseuse (indépendamment du statut PD-L1) et avait une survie sans progression médiane de 3,7 mois et une survie globale médiane de 14,1 mois. Les conclusions sont limitées sans bras de contrôle, mais les résultats suggèrent que l'expression de PD-L1 n'est pas un marqueur robuste de la sensibilité au blocage de PD1 dans le cancer de la prostate évolué, et que l'anti-PD1 n'est pas largement efficace en tant qu'agent unique chez ces patients. Fait intéressant, les taux de réponse objective et les taux de réponse du PSA au pembrolizumab avaient tendance à être plus élevés chez les patients portant des mutations du gène de réparation homologue par recombinaison (HRR), en particulier chez les hommes présentant des mutations BRCA2 (Breast Cancer 2) ou ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated). Les analyses complètes des biomarqueurs immunitaires et génétiques de l'étude KEYNOTE-199 sont attendues avec impatience pour définir le petit sous-ensemble de patients qui auraient pu bénéficier du traitement par pembrolizumab.

Le cancer de la prostate naïf d'hormonothérapie pourrait mieux répondre à l'immunothérapie que le cancer de la prostate résistant à la castration. Chez la souris, les antagonistes des récepteurs aux androgènes (AR) suppriment les effets de l'immunothérapie en altérant les réponses immunitaires adaptatives par interférence

avec l'amorçage initial des cellules T [15]. Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade précoce, plusieurs études ont évalué PD-1/PD-L1 comme marqueur pronostique. Dans 2 cohortes de pièces de prostatectomie radicale avec plus de 800 patients parmi des patients naïfs de traitement hormonal. Cette étude a montré une expression élevée de PD-L1 (52,2 et 61,7 % dans les deux cohortes analysées, respectivement), avec une corrélation entre l'expression de PD-L1 et le marqueur de prolifération Ki-67, l'expression des récepteurs androgènes, et une survie sans récurrence biochimique significativement plus courte indépendamment du stade tumoral, du PSA, du score de Gleason et des marges chirurgicales [16]. De même, il a été démontré que la méthylation des promoteurs PD-1 [17] et PD-L1 [18] prédit indépendamment la survie sans progression biochimique dans deux cohortes indépendantes. Dans une autre cohorte de patients bénéficiant d'une radiothérapie de rattrapage après une rechute biochimique, les lymphocytes T infiltrant la tumeur exprimant PD-1 prédisaient la survenue de rechute [19].

L'irradiation génère une réponse immunitaire spécifique dans les cancers de prostate et semble fort logiquement un partenaire de choix pour l'immunothérapie. Ainsi, la radiothérapie augmente le nombre de cellules T spécifiques de la tumeur chez les patients [20]. Dans l'étude ORIOLE (Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer), le séquençage des cellules T a identifié une augmentation significative de l'expansion clonotypique après radiothérapie stéréotaxique ablative [21]. La radiothérapie à dose unique module les molécules costimulatrices et co-inhibitrices des lymphocytes T dans des lignées cellulaires de cancer de prostate [22]. Les auteurs ont observé que l'irradiation augmentait l'expression d'OX40L (ligand for OX40), 4-1BBL (ligand for 4-1BBL et ICOSL (Inducible Costimulator-Ligand), protéines impliquées dans la signalisation de costimulation dans l'activation des lymphocytes T. De plus, 72 h après l'irradiation, une diminution de l'expression de PD-L1 et CTLA-4 était observée, ainsi qu'une augmentation de l'activité des lymphocytes T CD8+ suite à leur interaction avec les cellules tumorales. Les données précliniques du tissu prostatique montrent que l'utilisation de la curiethérapie de haut débit de dose induit une conversion de 80 % des tumeurs froides en tumeurs intermédiaires ou chaudes [23]. Une augmentation de la survie est également observée dans un modèle murin de cancer de la prostate résistant à la castration traité par irradiation et un anticorps anti PD-1 ou anti PDL1 par rapport à l'immunothérapie seule [24,25]. En ce sens, un bénéfice a été retrouvé en phase I chez trois patients, et une bonne tolérance avec une curiethérapie de haut débit de dose, une déprivation androgénique et du et nivolumab [26]. Ces données encourageantes conduisent de multiples études cliniques combinant immunothérapie et radiothérapie des cancers de prostate aux stades précoces de la maladie. En France, l'étude randomisée de phase 2 POSTCARD du Groupe d'Etudes des Tumeurs uro-génitales (GETUG) P13 évalue les bénéfices d'une radiothérapie stéréotaxique de l'ensemble des oligométastases en combinaison avec un inhibiteur de PD-L1, chez des patients atteints de cancer de prostate sensibles à la castration [27]. L'ensemble de ces travaux devrait conduire à profondément modifier la prise en charge des cancers de prostate.

3. Cancers de la vessie

La charge mutationnelle élevée du cancer de la vessie le rend sensible à l'immunothérapie, en particulier avec des inhibiteurs de points de contrôle (PD-1 et PD-L1). Depuis 2016, cinq inhibiteurs de points de contrôle ont été approuvés pour le traitement du cancer de la vessie à divers stades de la maladie. Dans l'essai de phase 3 KEYNOTE-045, 542 patients atteints d'une maladie évoluée qui

a progressé avec le traitement de première ligne ont été randomisés pour recevoir le pembrolizumab (anti-PD-1) par rapport à la chimiothérapie de deuxième ligne [28]. Les patients recevant du pembrolizumab ont connu un allongement de la survie globale. Dans KEYNOTE-052, une étude de phase 2 à un seul groupe, le pembrolizumab comme traitement de première intention chez les patients non éligibles au cisplatine a donné un taux de réponse objectif de 24 %, avec 5 % de réponses complètes [29]. Malgré une phase 2 prometteuse, données, l'atezolizumab (anti-PD-L1) n'a pas allongé la survie globale dans un essai randomisé de phase 3 (IMvigor211) chez des patients atteints de cancer ayant progressé après un traitement à base de platine, par rapport à la chimiothérapie de deuxième intention [30]. Les deux médicaments ont été approuvés pour les patients inéligibles au cisplatine dont les tumeurs atteignent le seuil d'expression de PD-L1 sur la coloration immunohistologique. L'avelumab et le durvalumab (anti-PD-L1), et nivolumab (anti-PD-1) sont également approuvés en raison d'un bénéfice clinique dans le cadre avancé ou métastatique [31–33].

La radiothérapie, associée à une chimiothérapie radiosensibilisante après résection transurétrale de vessie, dénommée « thérapie trimodale » est une alternative à la cystectomie pour les patients non opérables ou qui déclinent la chirurgie [34]. La chimiothérapie utilisée dans la thérapie trimodale est souvent une combinaison de cisplatine avec du 5-fluoro-uracile ou du paclitaxel, ou du 5-fluoro-uracile avec de la mitomycine C, ou du cisplatine seul, et fonctionne à la fois comme agent radiosensibilisant ainsi que comme traitement systémique pour toute maladie micrométastatique. Plusieurs études évaluent la synergie potentielle entre la radiothérapie et l'immunothérapie, comme l'étude SWOG (SouthWestern Oncology Group)/NRG 1806, une étude randomisée de phase 3 de chimiothérapie avec et sans atezolizumab (NCT03775265). L'étude de phase 1 PLUMMB (Pembrolizumab in Muscle-invasive/Metastatic Bladder cancer) (NCT02560636) a étudié des doses croissantes de pembrolizumab combiné à une radiothérapie hebdomadaire hypofractionnée de la vessie chez des patients atteints d'une maladie localisée qui étaient trop fragiles pour une radiothérapie quotidienne ou qui souffrent de symptômes locaux importants dans le cadre d'une maladie métastatique [35]. La première cohorte de dose a été arrêtée après que cinq patients souffraient d'une toxicité limitant la dose, dont un patient qui a présenté une perforation rectale de grade 4. Au vu de ces résultats, l'essai a été suspendu et les auteurs recommandent la prudence lorsque la radiothérapie est administrée à dose élevée par fraction pour les tumeurs pelviennes. En France, l'étude de phase 2 du GETUG et de l'AFU (Association française d'Urologie) 35 « Bladder Sparing » recrute activement des patients porteurs de cancers de vessie localement évolués pour évaluer les bénéfices de l'atezolizumab combiné à la radiochimiothérapie en fractionnement conventionnel. À un stade métastatique, l'étude BLAD-RAD01 (NCT04428554) évalue la place de la radiothérapie de clôture des sites métastatiques après traitement systémique dont l'immunothérapie.

4. Cancers du rein

Les blocages des points de contrôle immunitaires tels que PD-1/PD-L1 et CTLA-4 ont montré un bénéfice oncologique considérable et ont modifié les stratégies de traitement ciblant le cancer du rein. CheckMate 025 était une étude de phase III qui comparait le nivolumab à l'évérolimus [36]. La survie globale médiane était favorable pour le nivolumab par rapport à l'évérolimus ainsi que le taux de réponse objective également supérieur dans le bras nivolumab. Le sunitinib et le pazopanib sont des agents de première intention couramment utilisés chez les patients atteints de cancer du rein évolué. Le développement récent des traitements combinés avec les ICI change les paradigmes de traitement, en

particulier pour les patients à risque intermédiaire ou faible. CheckMate 214 était une étude de phase III qui comparait le nivolumab et l'ipilimumab au sunitinib chez des patients atteints de cancer du rein évolué naïfs de traitement [37]. Chez les patients du groupe à risque intermédiaire ou faible selon les critères de l'International Metastatic Renal Cell Consortium (IMDC), la survie globale médiane n'a pas été atteinte dans le groupe combiné, tandis que qu'elle a atteint 26 mois dans le groupe sunitinib. IMmotion151 était une étude de phase III qui comparait l'atezolizumab plus bevacizumab au sunitinib chez des patients atteints d'un cancer du rein évolué naïf de chimiothérapie [38,39]. Dans l'ensemble, 40 % des patients atteints de cancer présentant une expression de PD-L1, avec plus de 1 % dans les cellules immunitaires infiltrant la tumeur. Chez les patients atteints de cancer exprimant PD-L1, la survie sans progression médiane était supérieure avec la combinaison thérapeutique par rapport sunitinib. JAVELIN Renal 101 impliquait également une association d'inhibiteur de points de contrôle immunitaire comme traitement de première intention [40]. Cet essai de phase III a porté sur 886 patients atteints d'un cancer du rein évolué naïf de traitement pour comparer l'avelumab associé à l'axitinib avec le sunitinib. Chez les patients atteints de cancer exprimant PD-L1, la survie sans progression médiane était favorable pour l'avelumab plus axitinib par rapport au sunitinib. Enfin, l'étude KEYNOTE-426 a montré le bénéfice du pembrolizumab associé à l'axitinib en comparaison avec le sunitinib [41].

La place de la radiothérapie est largement anecdotique dans la prise en charge des cancers localisés, mais reste fondamentale pour la palliation des stades métastatiques. En France, l'étude SABR (Stereotactic Ablative Radiotherapy)-PDL1 (NCT02992912) a combiné l'atezolizumab avec la radiothérapie stéréotaxique des sites métastatiques en laissant au moins une métastase non irradiée de façon à tenter de mesurer un effet abscopal sur ce site laissé indemne. L'étude STORM (NCT04299646) recrute actuellement des patients en situation de progression sous traitement systémique dont l'immunothérapie pour évaluer la place de la radiothérapie stéréotaxique chez les patients en situation d'oligoprogression d'un cancer du rein métastatique.

5. Conclusion

Alors que l'immunothérapie occupe une place grandissante dans la prise en charge des cancers du rein et de la vessie, l'association avec l'irradiation reste balbutiante et sous étudiée. À l'inverse, alors que l'immunothérapie s'est globalement avérée décevante dans les cancers de la prostate, de nombreux espoirs se portent sur la combinaison avec l'irradiation pour tenter de stimuler la réponse à l'immunothérapie à l'aide de l'irradiation. Il sera indispensable de définir les critères biologiques permettant de sélectionner les patients les mieux à même de bénéficier de l'association de radiothérapie et d'immunothérapie.

Déclaration de liens d'intérêts

Stéphane Supiot : l'étude POSTCARD GETUG P13 est financée par les laboratoires Astra-Zeneca. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Rôle des auteurs

Luc Ollivier : Writing- Reviewing and Editing, Valentine Guimas Reviewing and Editing Emmanuel Rio.

Reviewing and Editing, Loig Vaugier Reviewing and Editing, Ingrid Masson Reviewing and Editing,

Vincent Libois Reviewing and Editing, Maureen Labbé Writing- Reviewing and Editing, Delphine Fradin.

Writing-Reviewing and Editing, Vincent Potiron Writing- Reviewing and Editing, Stéphane Supiot.

Writing-Reviewing and Editing.

Références

- [1] Ko EC, Formenti SC. Radiotherapy and checkpoint inhibitors: a winning new combination? *Therap Advanc Med Oncol* 2018;10 [1758835918768240].
- [2] Guipaud O, Jallet C, Clément-Colmou K, François A, Supiot S, Milliat F. The importance of the vascular endothelial barrier in the immune-inflammatory response induced by radiotherapy. *Brit J Radiol* 2018;91:20170762.
- [3] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer* 2012;12:252–64.
- [4] Schildberg F, Klein S, Freeman G, Sharpe A. Coinhibitory pathways in the B7-CD28 ligand-receptor family. *Immunity* 2016;44:955–72.
- [5] Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996;271:1734–6.
- [6] 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.
- [7] Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh AJM, 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.
- [8] Fizazi K, Drake CG, Beer TM, Kwon ED, Scher HI, Gerritsen WR, et al. Final analysis of the ipilimumab versus placebo following radiotherapy phase III trial in postdocetaxel metastatic castration-resistant prostate cancer identifies an excess of long-term survivors. *European Urology* 2020;78:822–30.
- [9] 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.
- [10] Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, Dewyngaert JK, Babb JS, Formenti SC, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Can Res* 2009;15:5379–88.
- [11] 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. *New Engl J Med* 2012;366:2443–54.
- [12] 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.
- [13] Hansen AR, Massard C, Ott PA, Haas NB, Lopez JS, Ejadi S, et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol* 2018;29:1807–13.
- [14] Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, Goh J, Ojamaa K, Hoimes CJ, et al. Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 study. *J Clin Oncol* 2020;38:395–405.
- [15] Pu Y, Xu M, Liang Y, Yang K, Guo Y, Yang X, et al. Androgen receptor antagonists compromise T cell response against prostate cancer leading to early tumor relapse. *Sci Translat Med* 2016;8:333ra47–47ra.
- [16] Gevensleben H, Dietrich D, Golletz C, Steiner S, Jung M, Thiesler T, et al. The immune checkpoint regulator PD-L1 is highly expressed in aggressive primary prostate cancer. *Clin Can Res* 2016;22:1969–77.
- [17] Goltz D, Gevensleben H, Dietrich J, Ellinger J, Landsberg J, Kristiansen G, et al. Promoter methylation of the immune checkpoint receptor PD-1 (PDCD1) is an independent prognostic biomarker for biochemical recurrence-free survival in prostate cancer patients following radical prostatectomy. *Oncimmunology* 2016;5:e1221555.
- [18] Gevensleben H, Holmes EE, Goltz D, Dietrich J, Sailer V, Ellinger J, et al. PD-L1 promoter methylation is a prognostic biomarker for biochemical recurrence-free survival in prostate cancer patients following radical prostatectomy. *Oncotarget* 2016;7:79943–55.
- [19] Nardone V, Botta C, Caraglia M, Martino EC, Ambrosio MR, Carfagno T, et al. Tumor infiltrating T lymphocytes expressing FoxP3, CCR7 or PD-1 predict the outcome of prostate cancer patients subjected to salvage radiotherapy after biochemical relapse. *Cancer Biol Ther* 2016;17:1213–20.
- [20] Tabi Z, Spary LK, Coleman S, Clayton A, Mason MD, Staffurth J. Resistance of CD45RA- T cells to apoptosis and functional impairment, and activation of tumor-antigen specific T cells during radiation therapy of prostate cancer. *J Immunol* 2010;185:1330–9.
- [21] Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer: the ORIOLE Phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:650–9.
- [22] Bernstein MB, Garnett CT, Zhang H, Velcich A, Wattenberg MM, Gameiro SR, et al. Radiation-induced modulation of costimulatory and coinhibitory T-cell signaling molecules on human prostate carcinoma cells promotes productive antitumor immune interactions. *Can Biother Radiopharm* 2014;29:153–61.
- [23] Keam SP, Halse H, Nguyen T, Wang M, Van Kooten Losio N, Mitchell C, et al. High dose-rate brachytherapy of localized prostate cancer converts tumors from cold to hot. *J Immunotherap Can* 2020;8:e000792.

- [24] Dudzinski SO, Cameron BD, Wang J, Rathmell JC, Giorgio TD, Kirschner AN. Combination immunotherapy and radiotherapy causes an abscopal treatment response in a mouse model of castration resistant prostate cancer. *J Immunotherap Can* 2019;7:218.
- [25] Philippou Y, Sjoberg HT, Murphy E, Alyacoubi S, Jones KI, Gordon-Weeks AN, et al. Impacts of combining anti-PD-L1 immunotherapy and radiotherapy on the tumour immune microenvironment in a murine prostate cancer model. *Br J Can* 2020;123:1089–100.
- [26] Yuan Z, Fernandez D, Dhillon J, Abraham-Miranda J, Awasthi S, Kim Y, et al. Proof-of-principle phase I results of combining nivolumab with brachytherapy and external beam radiation therapy for Grade Group 5 prostate cancer: safety, feasibility, and exploratory analysis. *Prostate Can Prostatic Dis* 2021;24:140–9.
- [27] Supiot S, Libois V, Guimas V, Rio E, Rolland F, Bompas E, et al. Prostate cancer with oligometastatic relapse: Combining stereotactic ablative radiotherapy and durvalumab, a randomized phase II trial (POSTCARD - GETUG-P13). *J Clin Oncol* 2019;37:TP5088–90.
- [28] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *New Engl J Med* 2017;376:1015–26.
- [29] Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1483–92.
- [30] Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* 2018;391:748–57.
- [31] 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.
- [32] Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau H-T, Friedlander TW, Hoimes CJ, et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncol* 2017;3:e172411–20.
- [33] Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, Patel MR, Wang D, Kelly K, et al. Avelumab, an anti-programmed death-Ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol* 2017;35:2117–24.
- [34] Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, et al. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline. *J Urol* 2017;198:552–9.
- [35] Tree AC, Jones K, Hafeez S, Sharabiani MTA, Harrington KJ, Lalondrelle S, et al. Dose-limiting urinary toxicity with pembrolizumab combined with weekly hypofractionated radiation therapy in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101:1168–71.
- [36] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 2015;373:1803–13.
- [37] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New Engl J Med* 2018;378:1277–90.
- [38] Rini BI, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suarez C, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet* 2019;393:2404–15.
- [39] Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suarez C, et al. IMmotion151: a randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2018;36:578–80.
- [40] Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *New England J Med* 2019;380:1103–15.
- [41] Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-Cell carcinoma. *New Engl J Med* 2019;380:1116–27.