

Inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de próstata

Prostate cancer immunotherapy. State of the art

10.20960/revcancer.00048

02/14/2024

Inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de próstata

Prostate cancer immunotherapy. State of the art

Pablo Maroto Rey, Freya Bosma Ainaud, Georgia Anguera Palacios
Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona

Correspondencia: Pablo Maroto Rey. Servicio de Oncología Médica.
Hospital Sant Pau. C. de Sant Quintí, 89. 08025 Barcelona
e-mail: jmaroto@santpau.cat

DOI: 10.20960/revcancer.00048

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés

RESUMEN

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia en varones en el mundo, y la quinta causa de muerte por cáncer. En la última década la aprobación de nuevos tratamientos en la fase hormonosenible ha cambiado totalmente el tratamiento de esta enfermedad; sin embargo, y a pesar de la prolongación en supervivencia que se ha conseguido, el cáncer de próstata metastásico sigue siendo una enfermedad incurable. Por otra parte, una consecuencia de la incorporación de nuevos tratamientos a la fase hormonosenible es la falta de terapias que no muestren resistencia cruzada para la fase refractaria a castración. A pesar de que el cáncer de próstata es, *a priori*, un tumor atractivo para un tratamiento con inmunoterapia ya que expresa múltiples antígenos, el microambiente del cáncer de próstata es relativamente inmunosupresor y podría ser la causa de los múltiples fracasos con diferentes agentes inmunoterápicos. Hasta

la fecha, solo el sipuleucel-T en pacientes no seleccionados ha mostrado actividad clínica, si bien su coste, complejidad y algunas dudas en el diseño de los ensayos han impedido su uso generalizado. En la actualidad, solo aquellos pacientes con cáncer de próstata con inestabilidad de microsatélites se benefician de un tratamiento con inhibidores de los puntos de control inmunitarios. En el texto se resumen los ensayos más importantes y potenciales vías para aumentar la eficacia de la inmunoterapia.

Palabras clave: Cáncer próstata. Inmunoterapia. Tratamiento.

ABSTRACT

Prostate cancer is the second most common malignant neoplasm in men worldwide and the fifth cause of cancer-related death. Multiple new agents have been approved for metastatic hormone sensitive prostate cancer over the last decade, making prostate cancer castrate resistant state more difficult to treat. Furthermore, metastatic prostate cancer it is still an incurable disease; as a result, new strategies to improve cancer control are needed and agents targeting the immune system have shown encouraging results in many tumor types. Despite being attractive for immunotherapies due to the expression of various tumor associated antigens, the microenvironment in prostate cancer is relatively immunosuppressive and may be responsible for the failures of various agents targeting the immune system. To date, sipuleucel-T is the only immunotherapy that has shown significant clinical efficacy in non-selected patients with metastatic castrate resistant prostate cancer, although the high cost and potential trial flaws have precluded its widespread incorporation into clinical practice. Up to now, a special subgroup of patients with prostate cancer with high PD-L1 tumor expression, CDK12 mutations, tumors with microsatellite instability and mismatch repair-deficient have recently demonstrated excellent responses to immune checkpoint inhibitors and/or their combinations with other

agents. We have reviewed the immune therapy trials in prostate cancer and highlight important considerations for the next generation of clinical trials.

Keywords: Immunotherapy. Prostate cancer. Review.

revisiones en
CÁNCER

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia más frecuente en varones y la quinta causa de muerte por cáncer, lo que representa el 6,6 % de las muertes en varones (1). Aunque la mayoría de los pacientes se diagnostican en fases precoces, el 40 % de los pacientes que fallecen por cáncer de próstata han debutado con metástasis, subgrupo que presenta un pronóstico especialmente malo (2).

El tratamiento sistémico del cáncer de próstata ha experimentado un cambio sustancial, pasando de una estrategia de secuenciación a una estrategia de uso concomitante de diferentes fármacos en dobletes o tripletes en la fase hormonossensible, lo que ha conllevado una mejoría en supervivencia, y un retraso en la aparición de la fase resistente a castración, si bien, como consecuencia, la fase resistente a castración es más corta y disponemos de un menor número de opciones terapéuticas (3). A pesar de la mejora en supervivencia, el cáncer de próstata sigue siendo letal en su fase metastásica.

MICROAMBIENTE EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

El microambiente del cáncer de próstata es predominantemente inmunosupresor. Entre otros factores, la actividad de las células *natural killer* (NK) en el lecho prostático muestran una baja actividad citolítica (4), hay una alta secreción de TGF-beta por el tejido prostático, que tiene una actividad inhibitoria de las funciones linfocitarias y de las células NK, e incrementa el reclutamiento de células T regulatorias y linfocitos que disminuyen la actividad antitumoral (5). Los niveles de TGF-beta se asocian con un peor pronóstico: Gleason altos, estadios patológicos más avanzados y en pacientes metastásicos con una mayor carga tumoral.

El microambiente, sin embargo, es dinámico, y cambia a lo largo del tiempo y como consecuencia de los tratamientos. El tratamiento de deprivación androgénica incrementa la infiltración por linfocitos (TIL) (6), y los tumores resistentes a enzalutamida presentan elevados niveles de expresión de PD-L1 y PD-L2 (7).

INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata es un tumor *a priori* atractivo para un tratamiento con inmunoterapia. Con tratamientos poco tóxicos hormonales pueden conseguirse controles prolongados de enfermedad; además, muchos tumores tienen ya, de por sí, una cinética de crecimiento lenta, lo que permitiría dar el tiempo suficiente para la activación del sistema inmune. Por otra parte, el cáncer de próstata expresa antígenos asociados de tumores que, aunque no de expresión exclusiva en el tumor, son bastante específicos, como el PSA, el PSMA, la fosfatasa ácida prostática, PSCA, MUC-1, AKAP4 y MAGE4, entre otros (8).

Vacunas

Vacunas autólogas

Sipuleucel-T es la única inmunoterapia aprobada en el tratamiento del cáncer de próstata para pacientes no seleccionados por la FDA, sin aprobación de la EMA. Sipuleucel-T es una vacuna autóloga individualizada a partir de células dendríticas recogidas por leucoaféresis e incubadas con factores de crecimiento y fosfatasa alcalina prostática. Tras un período de 36-44 horas, las células dendríticas ya primadas son reinfundidas en el paciente para generar linfocitos CD4+ y CD8+ específicos contra PAP. En el ensayo IMPACT fueron aleatorizados 512 pacientes con cáncer de próstata resistente a castración y se demostró una mejora en 4,1 meses de mediana de supervivencia y una reducción del 22 % del riesgo de muerte. No hubo diferencias en el tiempo a progresión, algo coherente con otros ensayos realizados con inmunoterapia (9). Además de ser un ensayo realizado antes de la aprobación de los nuevos tratamientos dirigidos contra el RA, el ensayo IMPACT recibió múltiples críticas, entre otras que la rama control tuvo que padecer una leucoaféresis-placebo que

podría haber disminuido la supervivencia en una población añosa, al no estar exento de efectos secundarios. Como dato positivo, los pacientes tratados en IMPACT que mostraban un título de anticuerpos más alto lograron una mayor supervivencia.

Vacunas heterólogas

Diversos intentos de desarrollar vacunas heterólogas han concluido con resultados negativos. GVAX es una vacuna compuesta de células de líneas de cáncer de próstata tanto hormon sensible como resistente a castración, transducidas con un retrovirus genéticamente modificado para transportar GM-CSF con el objetivo de facilitar la activación de células presentadoras de antígenos. Dos ensayos de fase III (VITAL-1 y VITAL-2) fueron negativos en el contexto de enfermedad resistente a castración (10,11).

Vacunas basadas en vectores

Dentro de este grupo se encuentran las vacunas basadas en ADN, vacunas basadas en vectores virales y vacunas con péptidos personalizadas. De todas ellas, la que tuvo un desarrollo más extenso fue PROSTVAC-VF, una vacuna basada en un virus de la viruela cuya diana es PSA. En estudios preliminares sugerían prolongar el tiempo de doblaje de PSA, pero los ensayos de fase III no demostraron ningún beneficio en supervivencia respecto a placebo en pacientes con carcinoma de próstata metastásico resistente a castración (12).

INHIBIDORES DE LOS PUNTOS DE CONTROL

Anti-CTLA-4

Los primeros estudios en carcinoma de próstata refractario a castración vinieron de la mano de ipilimumab, anticuerpo que bloquea CTLA-4, un inhibidor de la respuesta inmunitaria. Un ensayo de fase I mostró en 2 de 14 pacientes con cáncer de próstata refractario a castración metastásico reducciones de PSA superior al

50 % (13). Un segundo ensayo realizado con tremelimumab mostró también respuesta en 3 de 11 pacientes (14). Otro ensayo de fase III con 799 pacientes que habían progresado tras un tratamiento con docetaxel fueron aleatorizados a ipilimumab o placebo. No se objetivaron diferencias en supervivencia global y solo un beneficio muy modesto en supervivencia libre de progresión (4 vs. 3,1 meses), si bien la respuesta por PSA superior al 50 % fue numéricamente más frecuente en los pacientes tratados con Ipilimumab. Un análisis *post-hoc* describió un grupo de pacientes con una mayor probabilidad de beneficiarse, aquellos con factores de buen pronóstico como hemoglobina por encima de 11 g/dl, fosfatasas alcalinas por debajo de 1,5 veces lo normal y no metástasis viscerales. Finalmente, cuando se analizó con un mayor seguimiento la probabilidad de estar vivo a 3 o 4 años, esta fue superior para el grupo de pacientes tratado con ipilimumab (a 3 años 15,3 vs. 7,9 %, a 4 años 10,1 % vs. 3,3 %) (15). Un segundo ensayo, sin embargo, que evaluaba el papel de ipilimumab en el contexto predocetaxel no objetivó diferencias en supervivencia global, con, nuevamente, un beneficio modesto en supervivencia libre de progresión (16).

Anti-PD1/PD-L1 y combinaciones

Anti-PD1/PD-L1 +/- docetaxel

Si bien desconocemos el valor pronóstico o predictivo de la expresión de PD-L1 en el cáncer de próstata, PD-L1 es detectable en el 29 % de los tumores (17). Pembrolizumab, un anticuerpo anti-PD1, mostró en el ensayo multicohorte KEYNOTE-199, realizado en 258 pacientes previamente tratados con docetaxel, una tasa de respuesta del 5 %, con una mediana de supervivencia de 9,5 meses si los tumores expresaban PD-L1 o 7,9 meses si eran negativos (18). Un segundo estudio sobre pacientes PD-L1 positivos mostró una tasa de respuesta del 17,4 % con una supervivencia de 7,9 meses (19).

Los resultados negativos en monoterapia impulsaron la búsqueda de combinaciones, con quimioterapia y terapias dirigidas al receptor androgénico, especialmente enzalutamida. En el ensayo de fase Ib/II KEYNOTE-365 (NCT-02861573), pembrolizumab más docetaxel y prednisona demostraron una tasa de respuesta por PSA del 34 %, con una ORR del 23 %, un tiempo a progresión radiológica de 8,5 meses, y 20,2 meses de supervivencia global en pacientes que no habían estado expuestos a quimioterapia (20). Un ensayo de fase III está actualmente reclutando pacientes de docetaxel más pembrolizumab vs. una monoterapia con docetaxel (21).

Combinaciones de ARSI/PDL1/PD1

A pesar de cierta evidencia preclínica de un efecto sinérgico de una combinación de enzalutamida con anti-PD1/PD-L1, la combinación con enzalutamida de atezolizumab o pembrolizumab en diferentes ensayos no ha mostrado una mayor eficacia. En el ensayo IMbassador 250, atezolizumab en combinación con enzalutamida se comparó contra enzalutamida en 759 pacientes con carcinoma de próstata resistente a castración metastásico que habían progresado a abiraterona y docetaxel. El ensayo no alcanzó el objetivo de supervivencia global, aunque sugería que, en aquellos pacientes con elevada expresión de PD-L1 y niveles elevados de células CD8+, podría ser más activo (22). Recientemente se han comunicado también resultados negativos de un combo de enzalutamida y pembrolizumab (ESMO 2023), tanto en fase hormonossensible como resistente a castración (23,24).

Los resultados negativos hasta ahora con las monoterapias con anti-CTLA4 y anti-PD-L1 o en combinación con hormonoterapia han obligado a buscar alternativas. Cabozantinib es un fármaco que inhibe múltiples tirosina cinasas, entre otras MET y AXL, a través de lo cual puede aumentar la respuesta inmune de los inhibidores de los puntos de control. La combinación de fármacos inhibidores de tirosina cinasa con inhibidores de puntos de control se ha demostrado eficaz

en otras neoplasias como el carcinoma renal (25). Cabozantinib inhibe AXL, lo que en modelos preclínicos facilita la infiltración por linfocitos T CD8+. La combinación de atezolizumab más cabozantinib, en un ensayo de fase II ha proporcionado según resultados preliminares: un superior tiempo a progresión comparado con el brazo comparador con enzalutamida (26). Ensayos de fase I y II de combinación de pembrolizumab con vacunas como ADXS31-142 (una vacuna con una cepa atenuada de *Listeria monocytogenes* en la que se ha integrado una proteína fusionada de PSA y un inmunoestimulante) mostraban respuestas, algunas duraderas, si bien no se ha validado en ensayos de fase III (27).

Anticuerpos biespecíficos

Los anticuerpos biespecíficos son una nueva familia de fármacos con capacidad para unirse a la vez a la diana, en cáncer de próstata PSMA y a las células T, generalmente CD3, activando las células T. AMG 212 mostró una alta tasa de respuestas bioquímicas en un ensayo de fase I en un tercio de los pacientes previamente tratados con quimioterapia y una terapia dirigida al receptor androgénico incluidos en un ensayo (28). Actualmente, AMG 212 ha sido modificado a AMG 160, con mayor vida media y una menor capacidad de inducir anticuerpos, y está siendo testado en diferentes ensayos (29). Hay otros potenciales blancos en estudio, como la molécula de adhesión relacionada con el antígeno carcinoma embrionario y la proteína DLL3 (30,31).

SITUACIONES ESPECIALES. CÁNCER DE PRÓSTATA CON INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES. MUTACIONES *CDK12*

Se puede detectar inestabilidad de microsatélites en un 5 % de los pacientes con cáncer de próstata. Pembrolizumab fue el primer fármaco aprobado por la FDA con la indicación específica de pacientes con inestabilidad de microsatélites,

independiente del tipo tumoral (32). En un ensayo de fase II, 17 pacientes recibieron pembrolizumab, con 15 evaluables para respuesta bioquímica, de los cuales 8 (53 %) presentaron reducciones superiores al 50 % (CI 95 %: 1,87-NR mos), con una supervivencia libre de progresión a los 6 meses del 64,1 % (CI 95 %: 33,7 %-83,4 %). De los pacientes que respondieron, 7 (87,5 %) seguían en remisión y en tratamiento más de 12 meses (rango 3-20 meses) (33).

Un 2-4 % de los cánceres de próstata presentan una pérdida bialélica de *CDK12*, que está asociada a un peor pronóstico. Los cánceres de próstata con mutación *CDK12* presentan una incidencia más elevada de mutaciones, fusiones de genes y neoantígenos, así como de infiltración por TILS (34). Varios estudios y casos de pacientes reportaron respuestas excepcionales con inhibidores de puntos de control (35,36).

CONCLUSIONES

El cáncer de próstata presenta muchas características inmunosupresivas que lo definen como un tumor inmunológicamente frío. Sin embargo, la inmunoterapia continúa siendo un tratamiento prometedor, al menos para un subgrupo de pacientes. Para aquellos pacientes sin inestabilidad de microsatélites o mutaciones en *CDK12*, precisamos encontrar maneras diferentes a otras neoplasias para revertir el ambiente inmunosupresor y conseguir inducir una respuesta inmunitaria. Los BiTE y CAR-T han mostrado resultados en pequeños ensayos de fase II, si bien, probablemente, el futuro pase por la identificación y compresión de los mecanismos subyacentes en la resistencia del tumor a la manipulación inmunológica y en la modificación del microambiente inmunosupresor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30. DOI: 10.3322/caac.21332
2. Francini E, Gray KP, Xie W, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer. *Prostate* 2018;12:889-95. DOI: 10.1002/pros.23645
3. James ND, de Bono JS, Spears M, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338-51. DOI: 10.1056/NEJMoa1702900
4. Pasero C, Gravis G, Guerin M, et al. Inherent and tumor-driven immune tolerance in the prostate microenvironment impairs natural killer cell antitumor activity. *Cancer Res.* 2016;76;2153-65. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1965
5. Flavell RA, Sanjabi S, Wrzesinski SH, et al. The polarization of immune cells in the tumour environment by TGFbeta. *Nat Rev Immunol* 2010;10:554-67. DOI: 10.1038/nri2808
6. Gannon PO, Poisson AO, Delvoye N, et al. Characterization of the intra-prostatic immune cell infiltration in androgen-deprived prostate cancer patients. *J Immunol Methods* 2009; 48:9-17. DOI: 10.1016/j.jim.2009.06.004
7. Bishop JL, Sio, A, Angeles A, et al. PD-L1 is highly expressed in Enzalutamide resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2015;6:234-42. DOI: 10.18632/oncotarget.2703
8. Westdorp H, Sköld AE, Snijer BA, et al. Immunotherapy for prostate cancer: lessons from responses to tumor-associated antigens. *Front Immunol* 2014;5:1-15.
9. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294
10. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-

- resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28;1099-105. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.0597
11. Small E, Demkow T, Gerritsen W, et al. A Phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer in combination with docetaxel vs docetaxel plus prednisone in symptomatic, castration resistant prostate cancer. *Genitourinary Cancer Symposium*; 2009.
 12. Stenzl A. Phase III trial of PROSTVAC in asymptomatic or minimally symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2020;77:131-2. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.07.025
 13. Small EJ, Tchekmedyian NS, Rini BI, et al. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:1810-5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2318
 14. McNeel DG, Smith HA, Eickhoff JC, et al. Phase I trial of tremelimumab in combination with short-term androgen deprivation in patients with PSA-recurrent prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61(7):1137-47. DOI: 10.1007/s00262-011-1193-1
 15. 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 Oncol* 2014;15:700-12. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70189-5
 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;35:40-7. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.1584
 17. Palicelli A, Bonacini M, Croci S, et al. What do we have to know about PD-L1 expression in prostate cancer? A systematic literature review. Part 1: focus on immunohistochemical results with

- discussion of pre-analytical and interpretation variables. *Cells* 2021;10:3165-87. DOI: 10.3390/cells10113165
18. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, 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. DOI: 10.1200/JCO.19.01638
 19. Hansen AR, Massard C, Ott PA, et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol* 2018;29:1807-13. DOI: 10.1093/annonc/mdy232
 20. Yu EY, Kolinsky MP, Berry WR, et al. Pembrolizumab plus docetaxel and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: long-term results from the phase 1b/2 KEYNOTE-365 Cohort B study. *Eur Urol* 2022;82:22-30. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.02.023
 21. Petrylak DP, Ratta R, Gafanov R, et al. Phase III study of pembrolizumab plus docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2021;17:3291-9. DOI: 10.2217/fon-2020-1133
 22. Powles T, Yuen KC, Gillessen S, et al. Atezolizumab with enzalutamide versus enzalutamide alone in metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized phase 3 trial. *Nat Med* 2022;28:144-53. DOI: 10.1038/s41591-021-01600-6
 23. Graff JN, Burotto M, Fong PC, et al. Pembrolizumab plus enzalutamide for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Randomized double-blind phase III KEYNOTE-641 study. *Ann Oncol* 2023;34(S2):S957. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.2721
 24. Gratzke CJ, Portland ME, et al. Pembrolizumab plus enzalutamide and androgen deprivation therapy for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: randomized double-blind phase 3 KEYNOTE-991 study. *ESMO Congress 2023, Abstract 1772MO*.

25. Choueiri TK, Powles T, Burottó M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus Sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:829-41. DOI: 10.1056/NEJMoa2026982
26. Exelixis and Ipsen announce positive results from phase 3 CONTACT-02 pivotal trial evaluating cabozantinib in combination with atezolizumab in metastatic castration-resistant prostate cancer. News release. Exelixis, Inc. August 21, 2023. [Accessed: August 21, 2023].
27. Stein MN, Fong L, Tutrone R, et al. ADXS31-142 immunotherapy \pm pembrolizumab treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer: open-label phase I/II KEYNOTE-046 study. *Oncologist* 2022;27:453-61. DOI: 10.1093/oncolo/oyac048
28. Hummel HD, Kufer P, Gröllich C, et al. Pasotuxizumab, a BiTE® immune therapy for castration-resistant prostate cancer: Phase I, dose-escalation study findings. *Immunotherapy* 2021;13:125-41. DOI: 10.2217/imt-2020-0256
29. Deegen P, Thomas O, Nolan-Stevaux O, et al. The PSMA-targeting half-life extended BiTE Therapy AMG 160 has potent antitumor activity in preclinical models of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27:2928-37. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3725
30. Lin TY, Park JA, Long A, et al. Novel potent anti-STEAP1 bispecific antibody to redirect T cells for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2021;9:e003114. DOI: 10.1136/jitc-2021-003114
31. Dorff TB, Narayan V, Forman SJ, et al. Novel redirected T-cell immunotherapies for advanced prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2022;28:576-84. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1483
32. FDA converts to full approval indication for KEYTRUDA® (pembrolizumab) for certain adult and pediatric patients with advanced microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient solid tumors. News release. Merck. March 29, 2023.

33. Graham LS, Montgomery B, Cheng HH, et al. Mismatch repair deficiency in metastatic prostate cancer: Response to PD-1 blockade and standard therapies. *Plos One* 2020;15:e0233260. DOI: 10.1371/journal.pone.0233260
34. Wu YM, Cieřlik M, Lonigro RJ. Inactivation of CDK12 delineates a distinct immunogenic class of advanced prostate cancer. *Cell* 2018;173:1770-82, e14. DOI: 10.1016/j.cell.2018.04.034
35. Antonarakis ES, Isaacsson Velho P, Fu W. CDK12-altered prostate cancer: clinical features and therapeutic outcomes to standard systemic therapies, poly (ADPribose) polymerase inhibitors, and PD-1 inhibitors. *JCO Precis Oncol* 2020;4:370-81.
36. Gongora ABL, Marshall CH, Velho PI, et al. Extreme responses to a combination of DNA-damaging therapy and immunotherapy in CDK12-Altered metastatic castration-resistant prostate cancer: a potential therapeutic vulnerability. *Clin Genitourin Cancer* 2022;20:183-8. DOI: 10.1016/j.clgc.2021.11.015