

Das Spektrum der kombinierten Strahlen- und Immuntherapie

Aktuelle Anwendbarkeit und neueste Ansätze

Der Einsatz der Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) bei immunogenen Tumoren mit sehr begrenztem Überleben in fortgeschrittenen Stadien zeigte in den letzten Jahren ermutigende Erfolge. Zur Optimierung der Therapieergebnisse wurden Rationale zur Kombination der systemischen ICI- mit einer lokalen Behandlung wie der Radiotherapie entwickelt. Die prospektive Untersuchung dieser Kombinationstherapie in Studien erfolgt erst seit wenigen Jahren. In diesem Artikel werden die Hintergründe und die klinische Evidenz der Radioimmuntherapie evaluiert.

MAIKE TROMMER, CHRISTIAN BAUES UND SIMONE MARNITZ

SZO 2020; 1: 22–27.



Maïke Trommer

Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) werden in der modernen Tumortherapie bei verschiedenen Tumor-erkrankungen mit bahnbrechenden und praxisverändernden Erfolgen eingesetzt. Insbesondere bei Patienten mit immunogenen Tumoren (1), welche sehr eingeschränkte Überlebensraten in fortgeschrittenen Stadien haben, wie bei dem malignen Melanom (MM), bei Tumoren der Kopf-Hals-Region (HNSCC), dem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) und dem Nierenzellkarzinom (RCC), zeigte die Immuntherapie in den letzten Jahren vielversprechende Erfolge mit guten Ansprechraten und zum Teil Langzeitremissionen (2–5).

Obwohl das Ansprechen auf die ICI-Monotherapie bei einigen Patienten beeindruckend ist, sind die Behandlungserfolge oft von begrenzter Dauer, und die Mehrheit der Patienten spricht nicht gut auf diese Therapie an. Folglich werden derzeit und müssen zeitnah Kombinationsstrategien von ICI mit klassischen Therapien verstärkt untersucht werden. Die Kombination der ICI mit Chemotherapie hat beispielsweise beim NSCLC zum Einsatz einer Kombinationstherapie im klinischen Alltag geführt (6).

Es existieren verschiedene Gründe auf (strahlen-)biologischer Ebene sowie präklinische und mittlerweile auch einige klinische Ergebnisse, die Therapieergebnisse der systemischen ICI-Therapie durch die Hinzunahme einer lokal wirksamen Behandlung wie der Radiotherapie (RT) zu optimieren.

Durch die systemischen Effekte der RT selbst auf das Immunsystem können Tumoren durch Bestrahlung für die Immuntherapie sensibilisiert oder auch der lokale Effekt der Bestrahlung durch die Immuntherapie verstärkt werden. Die vielversprechenden Ergebnisse einiger retrospektiver Studien und die begrenzten (aber zunehmend vorliegenden) Ergebnisse prospektiver Studien dieser Kombinationstherapie werden im Folgenden diskutiert.

Indikationsspektrum

Das Indikationsspektrum für die ICI-Therapie bei verschiedenen Tumorerkrankungen erweitert sich laufend, da in schneller Abfolge positive Ergebnisse zahlreicher Studien veröffentlicht werden. Eine Übersicht der Indikationen zeigt die *Tabelle*.

Entsprechend dem Indikationsspektrum werden Kombinationstherapien intensiv beforscht, um die Therapieergebnisse zu verbessern.

Zu zerebral metastasierten Patienten liegen bisher die meisten Ergebnisse vor. Die Radioimmuntherapie wurde zunächst beim MM und beim NSCLC retrospektiv untersucht. Die vorliegenden Ergebnisse der Metaanalysen zeigen die Durchführbarkeit der Kombinationstherapie ohne erhöhte Toxizität. Eine simultane oder zeitnahe Applikation scheint von Vorteil zu sein (8–10).

Neueste Optionen beim NSCLC

Beim NSCLC ist mittlerweile der PD-L1-Inhibitor *Durvalumab* als adjuvante immunonkologische Therapie

ABSTRACT

Combination radiotherapy and immune therapy

The use of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in various tumor diseases with limited survival rates in advanced stages has shown encouraging results in recent years.

In order to optimize treatment outcomes, combination therapies of systemic ICI administration with radiotherapy as local treatment have shown promising results.

The prospective investigation of this combination has only been carried out for a few years. Background and clinical evidence of radioimmunotherapy are discussed in this article.

Keywords: checkpoint inhibition, radiotherapy, radioimmunotherapy.

Tabelle: **Zugelassene Indikationen für Checkpoint-Inhibitoren** (Stand 2019, angelehnt an Heinzerling et al.; [7])

Zugelassen in:	Wirkstoff	Zielstruktur	Indikation	Halbwertszeit (ca. Tage)
EU	Ipilimumab	CTLA-4	MM, RCC	15
	Nivolumab	PD-1	MM, NSCLC, RCC, HL, HNSCC, UC	25
	Pembrolizumab	PD-1	MM, NSCLC, HL, HNSCC, UC	26
	Avelumab	PD-L1	Merkelzell-CA	6
	Atezolizumab	PD-L1	UC, NSCLC	27
	Durvalumab	PD-L1	NSCLC	18
USA	Cemiplimab	PD-1	SCC	19

CA = Karzinom; MM = Malignes Melanom; NSCLC = nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom; RCC = Nierenzellkarzinom; HNSCC = Tumoren der Kopf-Hals-Region; HL = Hodgkin-Lymphom; UC = Urothelkarzinom; SCC = Plattenepithelkarzinom; CTLA-4 = Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4; PD-1 = Programmed Cell Death Receptor 1; PD-L1 = Programmed Cell Death Ligand 1

nach Radiochemotherapie (RCT) zugelassen und gilt somit als Erhaltungstherapie und als neuer Standard nach definitiver RCT von NSCLC-Patienten mit einem PDL-1-Status von mehr als 1%. Die zugrunde liegende Studie, der sogenannte PACIFIC-Trial, zeigte ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben gegenüber einer Placebothherapie nach erfolgreicher RCT (Hazard Ratio [HR]: 0,68; 99,73%-KI: 0,47–0,997; $p = 0,0025$) und eine deutlich reduzierte Fernmetastasierungsrate (Abbildung 1). Auch hier zeigte sich eine gute Verträglichkeit, insbesondere war die Pneumonitisrate nicht erhöht. Auch in dieser Studie wurden die besten Ergebnisse bei einer zügigen Applikation des ICI nach erfolgter Bestrahlung erzielt (11). Kürzlich zeigte eine randomisierte Phase-II-Studie eine Verbesserung der Therapieergebnisse beim fortgeschrittenen NSCLC, wenn zusätzlich zu einer Pembrolizumab-Gabe eine stereotaktische Strahlentherapie erfolgte (12). Die Ergebnisse erreichten keine Signifikanz, konnten jedoch insbesondere einen positiven Effekt der Kombination bei PD-L1-negativen Tumoren aufweisen.

Neueste Optionen bei Kopf-Hals Tumoren

Bei Kopf-Hals-Tumoren im fortgeschrittenen Stadium laufen derzeit Studien zur Radioimmuntherapie als adjuvante oder primäre Therapie: die Studien KEYNOTE-412 (NCT03040999), JAVELIN HEAD AND NECK 100 (NCT02952586) und ADRISK (NCT03480672). Die Ergebnisse stehen noch aus. Eine Subgruppenanalyse der Phase-III-Studie CheckMate141, die zur Zulassung des PD-1-Inhibitors Nivolumab beim rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs führte, zeigte, dass Patienten, die Nivolumab als Erstlinientherapie unmittelbar nach platinhaltiger RCT erhielten, von der immunonkologischen Therapie profitierten (13). Weitere Studien über die synergistischen Effekte von RT und ICI-Therapie bei unterschiedlichen Tumorentitäten befinden sich in Arbeit (14).

Rationalen der Kombinationstherapie

ICI wie Anti-CTLA-4-, Anti-PD-1- und Anti-PD-L1-Antikörper führen durch eine Hemmung ihres Target-

Checkpoints zu einer Aufhebung von tumorinduzierten inhibitorischen Interaktionen zwischen Antigen-präsentierenden Zellen und T-Lymphozyten. Dadurch wird das Immunsystem gewissermassen «entfesselt» und kann auf die Tumorzellen wirken. Abbildung 2 zeigt den Wirkmechanismus der PD-1/PD-L1 Achse. Die Bestrahlung wirkt vorwiegend lokal destruiierend auf den Tumor unter Schonung des Normalgewebes, hat aber auch immunstimulierendes Potenzial. Im Hinblick auf die immunmodulierenden Medikamente, die derzeit entwickelt und angewandt werden, um der tumorassoziierten Immunsuppression entgegenzuwirken, haben die immunogenen Effekte der RT an Bedeutung gewonnen. Durch die unter-

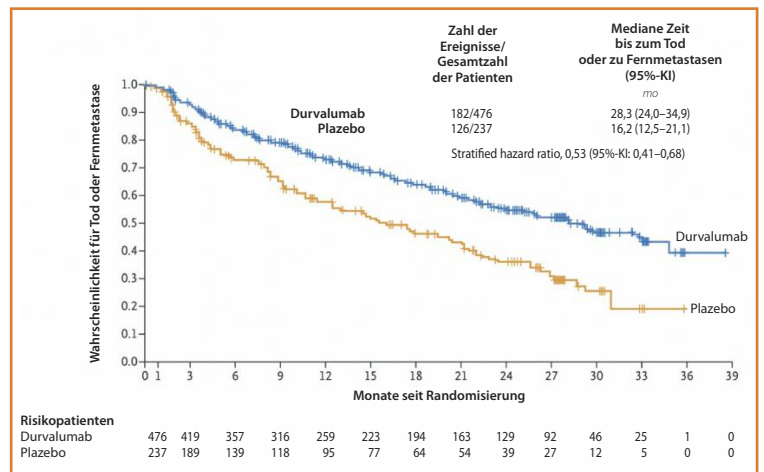


Abbildung 1: Analyse der Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen in den Vergleichsgruppen Durvalumab vs. Placebo. Gezeigt sind Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten von Fernmetastasen nach «Response Evaluation Criteria in Solid Tumors» (Version 1.1) (11).

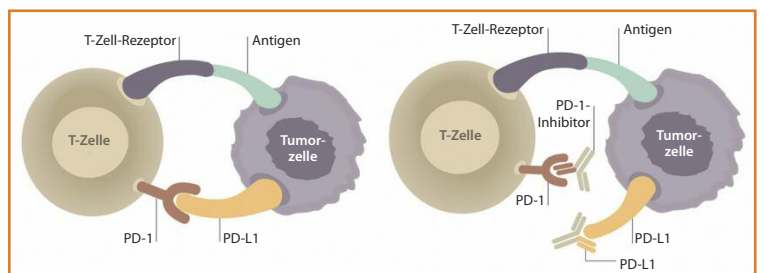


Abbildung 2: Wirkmechanismus des PD-1/PD-L1-Checkpoints. PD-1-Inhibitoren verhindern die Bindung des «programmed cell death ligand 1» mit dem Rezeptor. Die T-Zelle wird dadurch «enthemmt» (23).

schiedlichen Zelltodmechanismen, die durch die RT erreicht werden können, wie Apoptose, mitotische Katastrophe, autophagischer Zelltod, Nekroptose und Nekrose, werden verschiedene immunstimulierende Signale freigeschaltet. Welche Art des Zelltodes eintritt und wie das Immunsystem folglich stimuliert wird, hängt vor allem von der genetischen Beschaffenheit der Krebszellen, dem Tumormikromilieu sowie der Dosis und der Fraktionierung der RT ab.

Die darauf folgenden Immunreaktionen kann man sich durch eine Kombinationstherapie mit ICI zunutze machen. Die RT kann im Tumormikromilieu immunstimulierende, aber auch immuninhibierende Effekte auf zytotoxische T-Zellen aufweisen. Die Hochregulation der PD-1-Immuncheckpoint-Achse durch Bestrahlung – eigentlich ein immuninhibierendes Signal – kann dann in der Kombination mit PD-1-Blockern positive Effekte auf den Tumor zeigen (15).

Die RT kann auch dazu genutzt werden, die Tumormasse zu reduzieren, sodass ICI nur noch die mikroskopischen Tumorreste bekämpfen müssen. Das ist insbesondere in der oligometastasierten Situation von Bedeutung (16).

Bei schlechtem Ansprechen der Tumoren oder Nicht-eignung der Tumorbeschaffenheit für eine Immuntherapie kann die RT beispielsweise durch die Freisetzung von Neoantigenen dazu führen, dass der Tumor für die Immuntherapeutika wieder sichtbar wird: «Kalte» Tumoren können so in «heisse» Tumoren umgewandelt werden (12). So ist der sogenannte abskopale Effekt – definiert als das Ansprechen einer nicht im Bestrahlungsfeld liegenden Metastase auf die RT – als «systemisch wirkende Bestrahlung» im klinischen Alltag sehr selten, unter Kombinationstherapie aber häufiger zu beobachten (17).

Des Weiteren scheint eine RT mehrerer Lokalisationen eine erhöhte immunologische Wirksamkeit im Vergleich zur RT an nur einer Lokalisation zu zeigen, insbesondere im Rahmen einer Kombinationstherapie mit ICI. Zugrunde liegt die Annahme, dass unterschiedliche Metastasen differente tumorassoziierte Antigene und damit adaptive Immunantworten entwickeln können, die auf die bestrahlte Stelle beschränkt sind (18).

Luke und Kollegen berichteten von einem «adskopalen» Effekt unter *Radioimmuntherapie mit Hochpräzisionsbestrahlung (Stereotaxie) und Pembrolizumab*. Sie beobachteten eine ähnliche Tumorkontrollrate bei nur teilweise bestrahlten Tumorumfängen im Vergleich zur Bestrahlung des gesamten Tumors unter ICI-Gabe. Sie stellten andererseits zur Diskussion, dass möglicherweise der Niedrigdosisbereich für den nicht im Bestrahlungszielvolumen liegenden Teil des Tumors schon ausreichend war, um eine Immunantwort hervorzurufen (19).

Zusammenfassend ist die am meisten immunogene Kombinationsstrategie noch nicht gefunden, und

die Ergebnisse der Studien müssen abgewartet werden. Möglich ist, dass für jede einzelne Tumorentität in ihren verschiedenen Stadien eine optimale Therapie zur Induktion des körpereigenen Immunsystems existiert – angefangen beim Bestrahlungskonzept über die Applikationshöhe und -dauer der Immuntherapeutika bis zum geeigneten Kombinationschema.

Nebenwirkungsspektrum

Die Therapie mit Immuntherapeutika birgt ein komplett anderes Nebenwirkungsspektrum als die Therapie mit Chemotherapeutika. Über die Toxizität der immunmodulatorischen Medikamente wurde mittlerweile in zahlreichen Publikationen berichtet. Fast alle dieser Nebenwirkungen sind auf eine Überstimulation des Immunsystems mit autoimmun vermittelten Reaktionen zurückzuführen.

Natürlich ändert sich das Spektrum rasch bei der rasanten Zulassung neuer Therapeutika. Die Patienten sollten einen Patientenausweis mit sich tragen, der sie als Immuntherapie-Behandelte kenntlich macht. Bei ausgeprägten Nebenwirkungen muss sofort gehandelt werden, das Medikament abgesetzt und gegebenenfalls mit einer Steroidtherapie gegengesteuert werden.

Einige retrospektive Untersuchungen und systematische Literaturübersichten zur Toxizität der Radioimmuntherapie mit ICI liegen bereits vor. Insgesamt deuten alle Ergebnisse darauf hin, dass bei der Addition einer RT keine Erhöhung der Nebenwirkungsrate zu erwarten ist, diese Kombination insgesamt gut vertragen wird und sicher im klinischen Alltag angewendet werden kann (20).

Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Kombination Bestrahlung und Immuntherapie im Sinne von Immun-Checkpoint-Blockade stellt eine starke und sichere Möglichkeit dar, das Spektrum der onkologischen Therapien zu erweitern. Derzeit müssen die Ergebnisse der laufenden Studien abgewartet werden. Zur Beantwortung der vielen Fragestellungen im Hinblick auf die optimale Durchführung dieser Kombinationstherapie ist eine weitere intensive Beforschung dieses Themas notwendig.

Es wird beispielsweise vermutet, dass eine bereits bestehende Immunsystemaktivierung notwendig ist, um eine ausreichende Anti-Tumor-Wirkung der Radioimmuntherapie zu ermöglichen. Das könnte durch eine Art Impfung oder «In-situ-Vakzinierung» erreicht werden oder aber durch eine Modulation des Tumormikromilieus (21).

Es gibt weiterhin Hinweise darauf, dass *rationale Kombinationen eines zusätzlichen immunologisch aktiven Wirkstoffs als drittes Therapeutikum* die Wirksamkeit und die Ansprechraten der Radioimmuntherapie erhöhen könnten. Eine duale Checkpoint-

Blockade kann zu einer potenzierten Wirksamkeit führen, jedoch erhöht sich die Nebenwirkungsrate in dieser Kombination. Deshalb müssen Studien über mögliche Toxizitäten solcher Dreifach-Radioimmuntherapien durchgeführt und die vorteilhaftesten Kombinationen ausgewählt werden, bevor dies Eingang in die klinische Realität halten kann.

Manche Chemotherapeutika mit Wirkung auf das Immunsystem könnten sich ebenfalls als synergistisch mit der Radioimmuntherapie erweisen (22).

Um die richtigen Patienten mit der passenden Kombinationstherapie zu behandeln, ist es notwendig, durch verschiedene Strategien, wie zum Beispiel durch die Identifikation geeigneter Biomarker und genetischer Eigenschaften und anderer Voraussetzungen der Patienten, die passenden Patientenkohorten herauszufiltern.

Fazit

Die Radioimmuntherapie mit Checkpoint-Hemmern birgt ein mächtiges Erfolgspotenzial in der onkologischen Therapie verschiedenster Tumorentitäten. Die richtigen Werkzeuge und die richtige Anwendung zum Erreichen optimaler Therapieergebnisse sind jedoch noch nicht hinreichend untersucht. Die Zulassung von immunmodulatorischen Medikamenten und die Präzision und Technik der Radiotherapie ändern und verbessern sich stetig, sodass sich das onkologische Therapiespektrum durch diese Möglichkeiten zeitnah erweitern und eine individuelle Krebstherapie im Sinne der personalisierten Medizin greifbarer wird. ■

Dr. med. Maike Trommer
(Erstautorin, Korrespondenzadresse)
E-Mail: maike.trommer@uk-koeln.de

Dr. med. Christian Baues
Prof. Dr. Simone Marnitz

Klinik und Poliklinik für Radioonkologie,
Cyberknife- und Strahlentherapie
Universitätsklinik Köln
Kerpener Strasse 62
D-50937 Köln

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al.: Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 2013; 499(7457): 214–218. doi:10.1038/nature12213.
2. Robert C, Schachter J, Long GV, et al.: Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 372(26): 2521–2532. doi:10.1056/NEJMoa1503093.
3. Burtuss B, Harrington KJ, Greil R, et al.: Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. October 2019. doi:10.1016/S0140-6736(19)32591-7.
4. Low JL, Walsh RJ, Ang Y, Chan G, Soo RA.: The evolving immuno-oncology landscape in advanced lung cancer: first-line treatment of non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2019; 11: 1758835919870360 (in Press). doi:10.1177/1758835919870360.
5. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al.: Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(19): 1803–1813. doi:10.1056/NEJMoa1510665.
6. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, et al.: 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab

as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2019; 14(1): 124–129. doi:10.1016/j.jtho.2018.08.004.

7. Heinzlering L, de Toni EN, Schett G, Hundorfean G, Zimmer L.: Checkpoint Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int*. 2019; 116(8): 119–126. doi:10.3238/arztebl.2019.0119.

8. Lu VM, Goyal A, Rovin RA, Lee A, McDonald KL.: Concurrent versus non-concurrent immune checkpoint inhibition with stereotactic radiosurgery for metastatic brain disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol*. 2019; 141(1): 1–12. doi:10.1007/s11060-018-03020-y.

9. Lehrer EJ, Peterson J, Brown PD, et al.: Treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery and immune checkpoint inhibitors: An international meta-analysis of individual patient data. *Radiother Oncol*. 2019; 130: 104–112. doi:10.1016/j.radonc.2018.08.025.

10. Shepard MJ, Xu Z, Donahue J, et al.: Stereotactic radiosurgery with and without checkpoint inhibition for patients with metastatic non-small cell lung cancer to the brain: a matched cohort study. *J Neurosurg*. 2019; 30(aop): 1–8. doi:10.3171/2019.4.JNS19822.

11. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al.: Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018; 379(24): 2342–2350. doi:10.1056/NEJMoa1809697.

12. Theelen WSME, Peulen HMU, Lalezari F, et al.: Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019; 5(9): 1276–1282. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1478.

13. Gillison ML, Blumenschein G, Fayette J, et al.: CheckMate 141: 1-Year Update and Subgroup Analysis of Nivolumab as First-Line Therapy in Patients with Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. *Oncologist*. 2018; 23(9): 1079–1082. doi:10.1634/theoncologist.2017-0674.

14. Kang J, Demaria S, Formenti S.: Current clinical trials testing the combination of immunotherapy with radiotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016; 4(1): 718. doi:10.1186/s40425-016-0156-7.

15. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, et al.: Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer research*. 2014; 74(19): 5458–5468.

16. Pitroda SP, Chmura SJ, Weichselbaum RR.: Integration of radiotherapy and immunotherapy for treatment of oligometastases. *Lancet Oncol*. 2019; 20(8): e434–e442. doi:10.1016/S1470-2045(19)30157-3.

17. Trommer M, Yeo SY, Persigehl T, et al.: Abscopal Effects in Radio-Immunotherapy-Response Analysis of Metastatic Cancer Patients With Progressive Disease Under Anti-PD-1 Immune Checkpoint Inhibition. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 511. doi:10.3389/fphar.2019.00511.

18. Brooks ED, Chang JY.: Time to abandon single-site irradiation for inducing abscopal effects. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2019; 16(2): 123–135. doi:10.1038/s41571-018-0119-7.

19. Luke JJ, Lemons JM, Karrison TG, et al.: Safety and Clinical Activity of Pembrolizumab and Multisite Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2018; 36(16): 1611–1618. doi:10.1200/JCO.2017.76.2229.

20. Hwang WL, Pike LRG, Royce TJ, Mahal BA, Loeffler JS.: Safety of combining radiotherapy with immune-checkpoint inhibition. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018; 15(8): 477–494. doi:10.1038/s41571-018-0046-7.

21. Hammerich L, Marron TU, Upadhyay R, et al.: Systemic clinical tumor regressions and potentiation of PD1 blockade with in situ vaccination. *Nat Med*. 2019; 25(5): 814–824. doi:10.1038/s41591-019-0410-x.

22. Franchini D-M, Lanvin O, Tosolini M, et al.: Microtubule-driven stress granule dynamics regulate inhibitory immune checkpoint expression in T cells. *Cell Rep*. 2019; 26(1): 94–107.e97. doi:10.1016/j.celrep.2018.12.014.

23. Guha M.: The new era of immune checkpoint inhibitors. *The Pharmaceutical Journal* 2014; 293:7837/8. online; URL: 20067127.

Merkmale

- **Derzeit werden Kombinationsstrategien** von Immun-Checkpoint-Inhibitoren mit klassischen Therapien verstärkt untersucht und beforscht.
- **Eine simultane oder zeitnahe Applikation** von Radiotherapie und Immuntherapie scheint für das Therapie-Outcome von Vorteil zu sein.
- **Durvalumab in der Erhaltungstherapie nach definitiver Radiochemotherapie** ist der neue Standard bei NSCLC-Patienten mit einem PD-L1-Status von mehr als 1%.
- **Die Radiotherapie** kann insbesondere in Kombination mit der Immuntherapie das Tumormikromilieu verändern, aboskopale und adoskopale Effekte auslösen und «kalte» Tumoren in «heisse» Tumoren umwandeln.
- **Nach den bisher vorliegenden Studienergebnissen** ist bei der Addition einer Bestrahlung zur Immuntherapie keine Erhöhung der Nebenwirkungsrate zu erwarten.
- **Die am meisten immunogene Kombinationsstrategie** ist noch nicht gefunden, und die Ergebnisse der Studien müssen abgewartet werden.