

Urologe 2019 · 58:1208–1211
<https://doi.org/10.1007/s00120-019-01038-2>
 Online publiziert: 30. August 2019
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

DGU  URO EVIDENCE



A. Uhlig^{1,2}

¹Klinik für Urologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

²UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Tumorthherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Ein Vergleich von Immuntherapie mit anderen medikamentösen Optionen

Originalpublikation

Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, Roßmeißl D, Hadjinicolaou AV, Peinemann F, Greco F, Seliger B (2017) Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 5. Art. No.: CD011673. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011673.pub2>.

Übersetzung

Hintergrund

Das metastasierte Nierenzellkarzinom (mNZK) hat seit Mitte der 2000er-Jahre einen therapeutischen Paradigmenwechsel von unspezifischer Zytokin-Therapie hin zu zielgerichteten Strategien erfahren, welche den Krebs, seine Mikroumgebung oder beides direkt angreifen.

Für mNZK-Patienten empfehlen die aktuellen Leitlinien als Behandlungsstandard in der Erstlinientherapie eine zielgerichtete Therapie mit Substanzen wie Sunitinib, Pazopanib bzw. Temsirolimus (für Patienten mit schlechter Prognose) und führen unspezifische Zytokine als Alternative in Einzelfällen auf.

Als das erste spezifische Immuntherapeutikum in der Zweitlinientherapie bereits vorbehandelter mNZK-Patienten wurde im November 2015 Nivolumab zu-

gelassen, ein Checkpoint-Inhibitor, welcher sich gegen das „programmed cell death protein 1“ (PD-1) richtet.

Ziele

Ziel dieses Reviews war es, die Auswirkungen von Immuntherapie alleine oder in Kombination mit dem Standard zielgerichteter Therapie bei der Behandlung des mNZK und deren Wirksamkeit zur Maximierung des Patientennutzens zu beurteilen.

Suchmethodik

Wir durchsuchten die Cochrane Library, MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid), ISI Web of Science und Register laufender klinischer Studien im November 2016. Einschränkungen hinsichtlich der Sprache wurden nicht vorgenommen. Um weitere Informationen zu erhalten, durchsuchten wir Quellenverzeichnisse und kontaktierten Experten auf dem Gebiet.

Auswahlkriterien

Wir schlossen verblindete und nichtverblindete randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und quasirandomisierte RCT an mNZK-Patienten ein.

Datensammlung und Analyse

Studieneinschluss und -analyse erfolgten nach dem publizierten Protokoll. Maßzahlen der primären Endpunkte waren relatives Risiko (RR) und Mittelwertdifferenz (MD) mit ihren 95%-Konfidenzintervallen (-KI). Die Qualität der Evidenz beurteilten wir mithilfe der GRADE-Methodik und dokumentierten Qualität und relative wie absolute Effektgrößen für jeden primären Endpunkt in unseren „Summary-of-findings-Tabellen“.

Hauptergebnisse

Wir identifizierten 8 Studien mit 4732 geeigneten Teilnehmern und zusätzlich 13 laufende Studien. Wir kategorisierten die Studien nach Vergleichen: Alle gegen die Standardtherapie in der Erstlinie (5 Vergleiche) oder in Zweitlinie (1 Vergleich) für das mNZK.

Eine Monotherapie mit Interferon (IFN-)α erhöht im Vergleich zum Standard zielgerichteter Therapie mit Temsirolimus oder Sunitinib wahrscheinlich die gesamte Ein-Jahres-Mortalität (RR 1,30, 95 %-KI 1,13 bis 1,51; 2 Studien; 1166 Teilnehmer; moderate Qualität der Evidenz), führt vermutlich zu ähnlicher Lebensqualität („quality of life“ [QoL] z. B. MD -5,58 Punkte, 95 %-KI -7,25 bis -3,91 für den „functional assessment of cancer-general“ [FACT-G]; 1 Studie; 730 Teilnehmer; niedrige Qualität

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.

der Evidenz) und könnte die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) Grad ≥ 3 leicht erhöhen (RR 1,17, 95 %-KI 1,03 bis 1,32; 1 Studie; 408 Teilnehmer; niedrige Qualität der Evidenz).

Wahrscheinlich gibt es keine Unterschiede zwischen IFN- α zusammen mit Temezirolimus und Temezirolimus alleine bezüglich der gesamten Ein-Jahres-Mortalität (RR 1,13, 95 %-KI 0,95 bis 1,34; 1 Studie; 419 Teilnehmer; moderate Qualität der Evidenz), aber die Inzidenz von UE Grad ≥ 3 könnte erhöht sein (RR 1,30, 95 %-KI 1,17 bis 1,45; 1 Studie; 416 Teilnehmer; niedrige Qualität der Evidenz). Bezüglich der QoL waren keine Informationen verfügbar. IFN- α alleine verglichen mit IFN- α zusammen mit Bevacizumab könnte die gesamte Ein-Jahres-Mortalität leicht erhöhen (RR 1,17, 95 %-KI 1,00 bis 1,36; 2 Studien; 1381 Teilnehmer; niedrige Qualität der Evidenz).

Dieser Effekt geht wahrscheinlich einher mit einer geringeren Inzidenz von UE Grad ≥ 3 (RR 0,77, 95 %-KI 0,71 bis 0,84; 2 Studien; 1350 Teilnehmer; moderate Qualität der Evidenz). Die QoL konnte aufgrund einer unzureichenden Datenlage nicht evaluiert werden.

Die Therapie mit IFN- α zusammen mit Bevacizumab verglichen mit dem Standard zielgerichteter Therapie (Sunitinib) könnte zu einer ähnlichen gesamten Ein-Jahres-Mortalität führen (RR 0,37, 95 %-KI 0,13 bis 1,08; 1 Studie; 83 Teilnehmer; niedrige Qualität der Evidenz) und zu einer ähnlichen Inzidenz von UE Grad ≥ 3 führen (RR 1,18, 95 %-KI 0,85 bis 1,62; 1 Studie; 82 Teilnehmer; niedrige Qualität der Evidenz). Die QoL konnte aufgrund einer unzureichenden Datenlage nicht evaluiert werden.

Die Therapie mit Impfungen (z. B. MVA-5T4 oder IMA901) oder Therapie nach Standard könnte zu einer ähnlichen gesamten Ein-Jahres-Mortalität führen (RR 1,10, 95 %-KI 0,91 bis 1,32; niedrige Qualität der Evidenz) und zu einer ähnlichen Inzidenz von UE Grad ≥ 3 führen (RR 1,16, 95 %-KI 0,97 bis 1,39; 2 Studien; 1065 Teilnehmer; niedrige Qualität der Evidenz). Die QoL konnte aufgrund einer unzureichenden Datenlage nicht evaluiert werden.

Bei vorbehandelten Patienten reduziert die zielgerichtete Immuntherapie

(Nivolumab) im Vergleich zum Standard zielgerichteter Therapie mit Everolimus wahrscheinlich die gesamte Ein-Jahres-Mortalität (RR 0,70, 95 %-KI 0,56 bis 0,87; 1 Studie; 821 Teilnehmer; moderate Qualität der Evidenz), verbessert wahrscheinlich die QoL (z. B. RR 1,51, 95 %-KI 1,28 bis 1,78 für eine klinisch relevante Verbesserung des „FACT-kidney symptom index disease related symptoms“ (FKSIDRS); 1 Studie, 704 Teilnehmer; moderate Qualität der Evidenz) und reduziert wahrscheinlich die Inzidenz von UE Grad ≥ 3 (RR 0,51, 95 %-KI 0,40 bis 0,65; 1 Studie; 803 Teilnehmer; moderate Qualität der Evidenz).

Schlussfolgerung der Autoren

Evidenz von moderater Qualität zeigt, dass IFN- α -Monotherapie verglichen mit dem Standard zielgerichteter Therapie alleine die Mortalität erhöht, während es keinen Unterschied gibt, wenn IFN mit dem Standard zielgerichteter Therapie kombiniert wird. Evidenz von niedriger Qualität zeigt, dass unter IFN alleine verglichen mit der Kombination die QoL schlechter ist und dass schwerwiegende UEs vermehrt mit IFN alleine oder in Kombination auftreten. Es gibt Evidenz von niedriger Qualität, dass IFN- α alleine verglichen mit IFN- α zusammen mit Bevacizumab die Mortalität erhöht, aber Evidenz von moderater Qualität bezüglich einer verringerten Inzidenz von UE. Evidenz von niedriger Qualität zeigt keinen Unterschied zwischen IFN- α zusammen mit Bevacizumab verglichen mit Sunitinib, bezüglich Mortalität und schwerwiegenden UEs. Evidenz von niedriger Qualität zeigt keinen Unterschied für Impfungen verglichen mit dem Standard zielgerichteter Therapien bezüglich der Mortalität und UE während es jedoch Evidenz von moderater Qualität dafür gibt, dass zielgerichtete Immuntherapie die Mortalität und die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen reduziert und die QoL verbessert.

Kommentar

Unter den Patienten mit Nierenzellkarzinom (NZK) bilden Individuen im metastasiertem Stadium eine nicht

zu vernachlässigende Gruppe, da etwa 30 % der NZK bei Erstdiagnose bereits metastasiert sind [1]. Hinzu kommen weitere 20 %, die im weiteren Verlauf metastasieren [2, 3]. Die Schätzungen zum 5-Jahres-Überleben dieser Patientengruppe schwanken meist zwischen 8 und 12 % [3, 4]. Diese Spannbreite ist einerseits dadurch zu erklären, dass die Prognose multifaktoriell bedingt ist, wie die zahlreichen Nomogramme zeigen, andererseits hat sie sich in den letzten Jahren durch neue Therapieformen verbessert [5–7].

Basierte die Therapie des mNZK zu Beginn auf Anwendung herkömmlicher Chemo- und unspezifischer Immuntherapeutika, so setzte Mitte der 2000er-Jahre eine Revolution ein [8]: Die Palette mit den bereits lange bekannten Zytokinen Interferon (IFN- α) und Interleukin (IL-2) wurde zunächst ergänzt durch VEGF-, Tyrosinkinase- und mTOR-Inhibitoren. Komplementiert wurde sie 10 Jahre später durch die (Immun-)Checkpoint-Inhibitoren (CPI): Die CPI-Therapie wird auch als „moderne Immuntherapie“ bezeichnet und beinhaltet zurzeit monoklonale Antikörper gegen das PD-1-Protein und das „cytotoxic T-lymphocyte antigen 4“ (CTLA-4).

Diese Fortschritte inklusive verbesserter Lebenserwartung und geringerer Nebenwirkungen haben dazu geführt, dass in der Erstlinie die Zytokin-Monotherapie nicht mehr in den EAU-Guidelines vertreten ist [9]. Anderweitige Immuntherapie mit Impfungen wie dem Tumorantigen 5T4 zeigten auch in Kombination mit anderen Therapeutika keine durchschlagenden Erfolg und spielen eine eher untergeordnete Rolle [10].

Aktuell erfolgt zur Wahl der mNZK-Therapie eine Einteilung der Patienten nach Histologie, Prognose und Therapielinie. Die Erstlinientherapie beinhaltet zurzeit z. B. Sunitinib oder Pazopanib bzw. Ipilimumab/Nivolumab oder Cabozantinib [9]. Zugelassen sind in der Erstlinie jedoch auch der TKI Tivozanib sowie der mTOR-Inhibitor Temezirolimus und der VEGF-Inhibitor Bevacizumab.

Um einen Überblick über die unübersichtliche Situation zu schaffen, insbesondere den Vergleich von Immuntherapie und zielgerichteten Therapieformen,

fasst das hier präsentierte Cochrane Review klinische Studien zur Immuntherapie oder Kombinationstherapien aus Immun- und Standardtherapeutika zusammen. Es handelt sich um ein Update, das sowohl die Rolle unspezifischer und moderner Immuntherapeutika, als auch deren potentielle synergistische Effekte bei einer Kombination mit zielgerichteten Standardtherapeutika oder Impfungen untersucht.

Die Methodik der Arbeit entspricht den Leitlinien für ein Cochrane Review, wobei beim Studieneinschluss der NZK-Patienten Crossover- und Cluster-randomisierte Studien nicht berücksichtigt wurden [11]. Restriktionen bezüglich des NZK-Subtyps wurden nicht angewendet, die meisten Studien wurden jedoch erwartungsgemäß an Patienten mit klarzelligem NZK durchgeführt. Als Behandlungsstandard für den Vergleich mit den klassischen und modernen Immuntherapeutika (einschließlich Tumorstabilisatoren) wurden die in den ESMO-Guidelines von 2014, den EAU- und der deutschen S3-Leitlinie jeweils von 2015 genannten Medikamente definiert, die jedoch auch in Kombination mit Immuntherapeutika angewendet werden durften [12–14]. Die primären Zielparame- ter waren das Gesamtüberleben (OS) inklusive der Ein-Jahres-Mortalität, QoL und unerwartete Medikamentennebenwirkungen (UAW) Grad ≥ 3 . Sekundäre Zielparame- ter waren progressionsfreies Überleben (PFS) und Tumorremission.

Insgesamt wurden 32 Studien eingeschlossen, von denen 8 zwischen 2007 und 2015 publizierte Arbeiten quantitativ in einer Metaanalyse untersucht werden konnten. Diese 8 Studien wurden in 6 Vergleichsgruppen gegenüber der Standardtherapie stratifiziert:

- IFN- α Monotherapie vs. Therapiestandard in der Erstlinie,
- IFN- α kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie vs. Therapiestandard in der Erstlinie,
- IFN- α Monotherapie vs. IFN- α kombiniert mit Bevacizumab in der Erstlinie,
- IFN- α kombiniert mit Bevacizumab vs. Therapiestandard in der Erstlinie,
- Vakzine vs. Therapiestandard in der Erstlinie,

- zielgerichtete Immuntherapie vs. Therapiestandard bei bereits vorbehandelten Patienten.

Im Ergebnisteil werden die Punktschätzer sämtlicher verfügbarer Endpunktdaten für die 6 Vergleichsgruppen ausführlich in Tabellen präsentiert; wenn möglich inklusive Subgruppen wie z. B. Risikoprofil oder Vortherapie.

Ein statistisches Pooling von jeweils 2 Studien war folgendermaßen möglich:

- für die Endpunkte OS, Remission und QoL für die zusammengefassten Vergleichsgruppen IFN- α -Monotherapie oder kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie vs. Therapiestandard in der Erstlinie,
- für OS, UAW, Progression und Remission für die Vergleichsgruppe IFN- α -Monotherapie vs. IFN- α kombiniert mit Bevacizumab in der Erstlinie,
- für OS, UAW und Remission für die Vergleichsgruppe Vakzine vs. Therapiestandard in der Erstlinie.

Zusammengefasst ist die IFN- α -Monotherapie wahrscheinlich dem Standard zielgerichteter Therapien bezüglich OS unterlegen. Die QoL scheint ähnlich, es könnten im Vergleich zu Sunitinib und Temezirolimus in geringerem Ausmaß mehr UAWs Grad ≥ 3 auftreten. Die Kombination von Temezirolimus und IFN- α scheint mehr UAW Grad ≥ 3 zu provozieren als Temezirolimus alleine. Das OS hingegen scheint gegenüber der IFN- α -Monotherapie oder Temezirolimus alleine jedoch unverändert. Die IFN- α -Monotherapie scheint im Vergleich zu IFN- α und Bevacizumab die Mortalität geringfügig zu erhöhen, begleitet von einer geringeren Inzidenz von UAW Grad ≥ 3 . Die Vakzinen MVA-5T4 oder IMA901 in Kombination mit Sunitinib unterscheiden sich bzgl. OS, Ein-Jahres-Mortalität und UAW Grad ≥ 3 nicht von Sunitinib alleine.

Keine Aussagen können die Autoren zu nichtklarzelligen Nierentumoren, anderen klassischen Immuntherapeutika sowie weiteren CPI außer Nivolumab machen.

Aufgrund der rasanten Entwicklung der NZK-Therapie haben neuere PD-1-

Inhibitoren und v. a. die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab keinen Eingang in dieses Review gefunden. Vergleiche von CPI gegenüber der klassischen Immuntherapie werden aufgrund der heutigen Evidenzlage bezüglich der Effizienz zielgerichteter Therapien voraussichtlich nicht mehr durchgeführt werden.

Insgesamt ist bei diesem Cochrane Review die Ausbeute an poolbaren Studien für die einzelnen Endpunkte innerhalb der Vergleichsgruppen gering. Dies resultiert in fehlenden „funnel plots“ bzw. statistischen Tests (Beggs/Eggers) zur Abschätzung des Publikationsbias [15, 16].

Interessant für die Zukunft wären Kosten-Nutzen-Analysen, doch auch diese bedürfen einer größeren Menge an Evidenzkonformität bezüglich Vergleichsgruppen und Endpunkten. Deren Realisierbarkeit scheint jedoch in Zukunft zunehmend schwieriger zu werden: Immer neue Medikamente drängen auf den Markt und werden zukünftig auf eine mögliche Kombinierbarkeit untersucht.

Bezüglich der optimalen Risikostratifizierung der Patienten z. B. nach den Motzer- oder Heng-Kriterien herrscht in den Studien Uneinigkeit. Dies lässt eine Zusammenfassung von Punktschätzern aus derartig unterschiedlichen Kollektiven kaum zu [6, 7].

Dennoch ist es wichtig, Evidenz bezüglich der auf dem Markt befindlichen Therapien zusammenzufassen: Insbesondere bei der Kombination zielgerichteter Therapien mit CPI treten offenbar vermehrt Nebenwirkungen an Haut, Darm, Pankreas, Schilddrüse, Leber, Nebennieren, Lunge, Gelenken und Nerven auf [17]. Die damit einhergehenden Einschränkungen müssen gegenüber dem Nutzen der Therapie aufgewogen werden. Weitere Metaanalysen sollten zudem Therapieeffekte in der Zweit- und Drittlinie untersuchen, da heutzutage immer mehr Patienten die Erstlinie überleben.

Das hier besprochene Cochrane Review mag aufgrund der Obsoleszenz der klassischen Immuntherapie und der inzwischen gestiegenen Zahl an CPI-Zulassungen Aktualisierungsbedarf haben, liefert aber eine gute Zusammenfassung bisher etablierter Therapieformen und

deckt noch zu lösende Forschungsfragen auf. Zudem zeigt sich eindrücklich die Problematik einer Vergleichbarkeit von Zulassungsstudien bei uneinheitlichen Patientenkollektiven. Diese Schwierigkeit wird durch die Komplexität der vorhandenen Therapievergleiche in Zahl der Pharmaka(kombinationen) aber auch Vortherapien und Dosierungen weiter vergrößert. Möglicherweise können hier zukünftig Netzwerkmetaanalysen Licht ins Dunkel bringen [18].

Korrespondenzadresse

A. Uhlig

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie
Nestorstraße 8/9, 10709 Berlin, Deutschland
uroevidence@dgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Uhlig gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C (2008) Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 34(3):193–205. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2007.12.001>
2. Athar U, Gentile TC (2008) Treatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review. *Can J Urol* 15(2):3954–3966
3. Motzer RJ, Russo P, Nanus DM, Berg WJ (1997) Renal cell carcinoma. *Curr Probl Cancer* 21(4):185–232
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M et al (2018) SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016. National Cancer Institute, Bethesda
5. Patel HD, Gupta M, Joice GA, Srivastava A, Alam R, Allaf ME et al (2019) Clinical stage migration and survival for renal cell carcinoma in the united states. *Eur Urol Oncol* 2(4):343–348
6. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V (2002) Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol* 20(9):2376–2381
7. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C et al (2009) Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 27(34):5794–5799
8. Mickisch GH (1999) Immunotherapy of renal cell carcinoma. *Urol Int* 63(1):16–21

9. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernandez-Pello S et al (2019) European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol* 75(5):799–810
10. Amato RJ, Hawkins RE, Kaufman HL, Thompson JA, Tomczak P, Szczylik C et al (2010) Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Clin Cancer Res* 16(22):5539–5547
11. Higgins JPT, Green S (Hrsg) (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011] (Available from <http://handbook.cochrane.org>)
12. German Cancer Society, German Cancer Aid, AWMF (2015) S3-guideline on diagnostics, therapy and follow-up of renal cell carcinoma, long version 1.0: the German guideline programme in oncology (Available from: https://extranet.who.int/ncdccc/Data/DEU_D1_Renal%20cell%20carcinoma.pdf)
13. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V et al (2014) Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25(Suppl 3):iii49–iii56
14. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M et al (2015) EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 67(5):913–924
15. Begg CB, Mazumdar M (1994) Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 50(4):1088–1101
16. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C (1997) Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315(7109):629–634
17. Oettel-Heuchel H, Grimm MO (2016) Therapy monitoring and management of adverse events in PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibition. *Urologe A* 55(5):677–690. <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0109-2>
18. Tonin FS, Rotta I, Mendes AM, Pontarolo R (2017) Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. *Pharm Pract (Granada)* 15(1):943

1. Fukuhara H, et al. External validation of the CHOKAI score for the prediction of ureteral stones: A multicenter prospective observational study. *Am J Emerg Med*. 2019 Jul 15:158348
Fazit: The CHOKAI score has a diagnostic performance superior to that of the STONE score in this population.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

Relevanz für die Praxis:

Ist das neu?:

2. Niglio SA, et al. Programmed Death-1 or Programmed Death Ligand-1 Blockade in Patients with Platinum-resistant Metastatic Urothelial Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2019 Jun 11. pii: S0302-2838(19)30444-0
Fazit: Our restricted mean survival time estimates may be used as benchmarks to contextualize survival outcomes and inform future trial design with anti-programmed death-1 (PD-1)/anti-programmed death ligand-1 (PD-L1) inhibitors. PD-1 versus PD-L1 blockade in patients with metastatic urothelial cancer yields comparable survival outcomes.

Schwerpunkt: Oncology – Genitourinary

Relevanz für die Praxis:

Ist das neu?:

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)