UNIVERSITÄT AUGSBURG
Universitätsbibliothek

OPEN ACCESS
OPUS AUGSBURG

Vorbereitung zur Facharztprüfung HNO: Folge 65

Johannes Döscher, Johannes Zenk

Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:

Döscher, Johannes, and Johannes Zenk. 2023. "Vorbereitung zur Facharztprüfung HNO: Folge 65." *HNO* 71 (4): 264–69. https://doi.org/10.1007/s00106-023-01277-y.

Nutzungsbedingungen / Terms of use:

licgercopyright

Dieses Dokument wird unter folgenden Bedingungen zur Verfügung gestellt: / This document is made available under these conditions:
Deutsches Urheberrecht
Weitere Informationen finden Sie unter: / For more information see:
https://www.uni-augsburg.de/de/organisation/bibliothek/publizieren-zitieren-archivieren/publiz/

Vorbereitung zur Facharztprüfung HNO

Folge 65

J. Döscher · J. Zenk
Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland

Redaktion
T. Eichhorn, Cottbus
M. Herzog, Cottbus
M. Neudert, Dresden
C. Offergeld, Freiburg
M. Plath, Heidelberg
J. Zenk, Augsburg

Prüfungssimulation

Fallschilderung: 80/m mit Rezidivtumor nach Tumorresektion und adjuvanter Radiatio

Ein 80-jähriger Patient wird mit akuter **oraler Blutung** eingeliefert. Ein großes **Oro-/Hypopharynxkarzinom** war 6 Monate zuvor reseziert und der Patient adjuvant mit bis zu 60 Gy bestrahlt worden. Bei Z. n. Tracheostoma-Anlage war eine Dekanülierung bei ausgeprägter Schwellung im Pharynx bisher nicht möglich. Die im Rahmen der Blutstillung durchgeführte Panendoskopie ergibt neben einem massiven Ödem vom Oro- bis in den Hypopharynx einen dringenden V. a. einen Rezidivtumor. Es zeigt sich eine exophytisch zerfallende Tumormasse von der rechten Tonsille ausgehend und entlang der rechten Rachenseitenwand in den rechten Hypopharynx ziehend. Eine Biopsie der Tumormasse wird genommen und ein Restaging durchgeführt. Hierbei ergibt sich der Nachweis eines **inoperablen Rezidivtumors**.

Prüfungsfragen

- Welche Tumorentität liegt vermutlich vor und wie gehen Sie differenzialdiagnostisch vor?
- Was sollte ein Restaging umfassen?
- Welche Therapieoptionen gibt es in der rezidivierten/metastasierten Situation des vorliegenden Tumors?
- Wie wirken Immuncheckpointinhibitoren?
- Was sind deren Nebenwirkungen?
- Gibt es Biomarker zur Abschätzung des Therapieerfolgs?

Welche Tumorentität liegt vermutlich vor und wie gehen Sie differenzialdiagnostisch vor?

Neben **Plattenepithelkarzinomen** kommen verschiedene andere maligne Neoplasien in Betracht. Hier sind insbesondere Tumoren der Speicheldrüsen, wie das **Mukoepidermoidikarzinom** und das **adenoidzystische Karzinom**, zu nennen. Des Weiteren muss an **Sarkome** oder **Lymphome** gedacht werden. Eine Blutung nach Strahlentherapie kann jedoch auch eine Komplikation der Therapie sein, der ein **Strahlenulkus** mit entsprechender Arrosion der Blutgefäße zugrunde liegt. Die Vorgeschichte und das klinische Verhalten des Tumors mit ausgeprägtem Lokalrezidiv sprechen allerdings am ehesten für ein Plattenepithelkarzinom.

Auch bei kurativ resezierten und adjuvant bestrahlten Tumoren kann es in kürzester Zeit zu einem Rezidiv kommen. Die Beschwerden und ein mögliches Ulkus als Nebenwirkung der Radiatio abzutun, kann fatale Folgen haben. Daher sollte bei jeder Auffälligkeit in der Nachsorge eine **Biopsie** durchgeführt werden.

Cave. Auch bei kurativ resezierten und adjuvant bestrahlten Tumoren kann es in kürzester Zeit zu einem Rezidiv kommen.

Was sollte ein Restaging umfassen?

Der Stellenwert des Restagings ist nicht ganz unumstritten, und so gibt es abweichende Konzepte, wie dieses im Rahmen der Nachsorge durchgeführt werden sollte. Unstrittig ist jedoch, dass etwa 3 Monate nach Abschluss der Primärtherapie eine **Baseline-Bildgebung** erfolgen sollte, um einerseits den Therapieerfolg bzw. -misserfolg zu messen und andererseits die Anatomie nach Therapie zu dokumentieren, um auch bei weiteren, später erfolgenden Bildgebungen verlässliche Vergleichsdaten zu haben. Internationale Leitlinien empfehlen die weitere Bildgebung in der Folgezeit dann nur bei Auffälligkeiten im Rahmen der Nachsorge. In Deutschland empfiehlt die Leitlinie zum Larynxkarzinom ein **Restaging** eindeutig nur bei V. a. ein **Rezidiv** oder Vorliegen von **Metastasen**.

In der weiteren Nachsorge sollen sich die Bildgebung und die für die Nachuntersuchung gewählten Zeitintervalle nach der Größe und Lokalisation des Primarius richten. Insbesondere bei **T1-Larynxkarzinomen** ist die **Endoskopie** der Bildgebung überlegen. In der Leitlinie zu **Mundhöhlenkarzinomen** wird empfohlen, ein **Restaging alle 6 Monate** in den ersten 2 Jahren, gefolgt von jährlichen Intervallen bis zum fünften Jahr durchzuführen. Hiervon zu unterscheiden ist die **Halssonographie**, welche bei jeder Nachsorge erfolgen sollte. Die Bildgebung sollte immer auch die potenziell von einer Metastasierung betroffenen Organe miterfassen, was bedeutet, dass neben der **Kopf-Hals-Region** auch der **Thorax** und das **Abdomen** untersucht werden sollten. Die Modalität der Bildgebung sollte zur optimalen Vergleichbarkeit möglichst identisch wie bei den Voruntersuchungen sein.

Die nationalen und internationalen Leitlinien sind hinsichtlich der Zeitintervalle eines Restagings nicht ganz einheitlich. Um die größtmögliche Sicherheit für die Patienten zu erlangen, empfiehlt es sich, die Intervalle analog der deutschen Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom zu wählen. Hierbei sollten natürlich die Größe und exakte Lokalisation des Primarius berücksichtigt und die Bildgebungsintervalle entsprechend angepasst werden [1, 2].

Merke. Für die größtmögliche Sicherheit der Patienten, empfiehlt es sich, die Intervalle analog der deutschen Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom zu wählen.

Welche Therapieoptionen gibt es in der rezidivierten/metastasierten Situation des vorliegenden Tumors?

Prinzipiell stehen 4 verschiedene Optionen und Kombinationen daraus, je nach Situation des Patienten und Vorbehandlung, zur Verfügung.

Dies sind:

- Chirurgie,
- Strahlentherapie,
- Chemotherapie,
- Immuntherapie.

Im vorliegenden Fall wäre zunächst über eine **Rettungschirurgie** nach bereits erfolgter Operation und adjuvanter Radiatio nachzudenken. Dies ist allerdings nur sinnvoll, wenn der Patient keine Fernmetastasen hat, der Befund kurativ resektabel erscheint und durch den erneuten Eingriff die Schluck- und Sprechfunktion nicht dramatisch eingeschränkt wird. Im hier beschriebenen Fall ist bereits festgestellt worden, dass der Tumor nicht mehr im Gesunden resektabel ist, weswegen diese Option ausscheidet.

Eine Bestrahlung kann in manchen Rezidivfällen ebenfalls sinnvoll sein. Entscheidend ist hier das Muster der eventuellen **Vorbestrahlung** bei Lokalrezidiven, sofern die **maximale Strahlendosis** nicht im Rahmen der Ersttherapie ausgeschöpft wurde. Aber auch einzelne Fernmetastasen können bisweilen kurativ bestrahlt werden. Eine operative Entfernung in der Bildgebung detektierter Fernmetastasen wird nur in den seltensten Fällen zur Diskussion stehen, da die Wahrscheinlichkeit doch sehr hoch ist, dass noch weitere, bis zu diesem Zeitpunkt nicht detektierbare Mikrometastasen bei dem Patienten vorliegen. Bei der Strahlentherapie kann dann, analog zur primären Radiatio, die konkomitante Gabe einer Chemotherapie sinnvoll sein.

In der klassischen rezidivierten/metastasierten Situation, bei der die gerade beschriebenen kurativen Rezidivtherapien ausscheiden, bleibt nur die **palliative Systemtherapie**. Hier muss zunächst zwischen 3 Substanzklassen unterschieden werden: der klassischen Chemotherapie, der zielgerichteten Therapie und der Immuntherapie. Die Medikamente dieser Substanzklassen können dann bestimmten Schemata entsprechend kombiniert werden. Für den Einsatz der Schemata gibt es mittlerweile klare Empfehlungen (**Tab. 1**).

Zunächst wird definiert, ob der Tumor des Patienten „platinnaiv" oder „platinrefraktär" ist. Unter „platinnaiv" versteht man Tumoren, die entweder ohne vorherige Gabe von Cis- oder Carboplatin

Tab. 1 Schemata und Substanzen in der palliativen Erstlinientherapie		
Platinnaiv		**Platinrefraktär**
CPS = 0	CPS ≥ 1	Nivolumab
EXTREME	Pembrolizumab-Monotherapie	Methotrexat
TPEx	Pembrolizumab + Chemotherapie	Docetaxel
CPS Combined Positive Score, *EXTREME* Cisplatin, 5-Fluorouracil (5-FU), Cetuximab; *TPEx* Cisplatin, Docetaxel, Cetuximab		

rezidivieren oder mit einer zeitlichen Verzögerung von mindestens 6 Monaten nach der letzten **platinhaltigen Chemotherapie** auftreten. „Platinrefraktär" bedeutet demgegenüber, dass der Patient einen Progress unter einer platinhaltigen Therapie aufweist bzw. ein Rezidiv weniger als 6 Monate nach Gabe der letzten Dosis auftritt. Diese Definition entstammt den entsprechenden klinischen Studien, in welche die Patienten anhand der Vorbehandlung eingeschlossen wurden.

Für **platinnaive Patienten** gibt es nun wiederum verschiedene Schemata, welche für die weitere Therapie infrage kommen. Der Goldstandard in dieser Situation ist mittlerweile eine Therapie mit dem **Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab**. Dieser kann als Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) verabreicht werden [3]. Falls eine solche Therapie entweder nicht möglich ist oder bereits ein Progress nach einer Immuncheckpointblockade besteht, empfiehlt sich das EXTREME-Schema (Cisplatin, 5-FU, Cetuximab) bzw. dessen Modifikation, das TPEx-Schema. Hierbei wird 5-FU durch das weniger toxische Docetaxel ersetzt [4].

Für Patienten mit einem **platinrefraktären Tumor** sind die Optionen deutlich stärker limitiert, und es muss von einer geringeren Wirksamkeit ausgegangen werden. Eine Ausnahme bildet der **Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab**, welcher in einer anti-PD-1-naiven Situation verabreicht werden kann und bei Ansprechen eine relativ gute Wirksamkeit erzielen kann. Wenn eine solche Therapie aufgrund der Vorbehandlung nicht mehr möglich ist, kann letztlich nur noch auf eine Monotherapie mit Substanzen wie Methotrexat, Docetaxel oder auch Cetuximab gesetzt werden.

Merke. Therapieoptionen in der rezidivierten/metastasierten Situation sind Salvage-Chirurgie, Wiederbestrahlung, Chemo-, zielgerichtete und Immuntherapie.

Wie wirken Immuncheckpointinhibitoren?

Unter physiologischen Bedingungen sind **Immuncheckpoints** entscheidend für die Aufrechterhaltung der **Selbsttoleranz**. Immuncheckpoints beugen einer Autoimmunreaktion vor und schützen dadurch das Gewebe bei einer pathogenen Infektion vor Schäden durch das eigene Immunsystem. **Karzinome** verursachen zahlreiche genetische und **epigenetische Veränderungen**. Hierdurch entstehen Antigene, anhand derer das Immunsystem Tumorzellen von gesunden Zellen unterscheiden kann. Das Ausmaß und die Qualität der **Immunantwort**, ausgelöst durch Antigenerkennung mithilfe des T-Zell-Rezeptors (TCR), werden durch ein **Gleichgewicht** zwischen kostimulatorischen und koinhibitorischen Signalen reguliert. Die Aktivierung spezifischer T-Zellen wird entweder durch antigenpräsentierende Zellen (APC) oder durch Tumorzellen über **Haupthistokompatibilitätskomplex-I-Moleküle** (MHC-I) induziert. Ein kostimulatorisches Signal, z. B. über CD27, und ein **aktivierendes Zytokinmilieu** sind ebenfalls erforderlich. Die T-Zell-Aktivierung kann durch eine Vielzahl von Checkpointmolekülen reguliert werden, z. B. PD-1 und CD27 (**Abb. 1**). Die Immuncheckpointblockade macht sich dieses Konzept zunutze, indem Antikörper, welche entweder die **natürliche Inhibition** aufheben (PD-1, „programmed cell death protein 1"/PD-L1, „programmed death ligand 1") oder als Agonisten eines **kostimulatorischen Rezeptors** (CD27) wirken, eingesetzt werden. Hierdurch kann die durch den Tumor ausgeübte Immunsuppression aufgehoben werden und dieser durch zytotoxische T-Zellen attackiert werden [5].

Merke. Nach Aufhebung der Immunsuppression durch Immuncheckpointblockade ist ein Erkennen des Tumors als „Fremdgewebe" durch das Immunsystem wieder möglich.

Was sind deren Nebenwirkungen?

Häufige Nebenwirkungen einer Immuncheckpointblockade sind autoimmune und **entzündliche Reaktionen**, welche als „immune-related adverse events" bezeichnet werden. Die Nebenwirkungen erschließen sich, wenn man sich die Rolle der Immuncheckpoints in der Aufrechterhaltung der Selbsttoleranz und **T-Zell-Regulation** vergegenwärtigt. Die häufigsten Nebenwirkungen sind autoimmune Entzündungen folgender Organe:

- Schilddrüse,
- Darm,
- Lunge,
- Leber,
- Hypophyse.

Aber auch weitere Organe, wie Herz und zentrales Nervensystem (ZNS), können davon betroffen sein, wenn auch deutlich seltener. Manche dieser autoimmunen Entzündungen sind in Abwesenheit von Immuncheckpointinhibitoren sehr ungewöhnlich, so wie eine **Hypophysitis** oder eine rasch progrediente Zerstörung pankreatischer Inselzellen, welche dann zu einem **insulinpflichtigen Diabetes mellitus** führt. Die meisten Nebenwirkungen können erfolgreich mit Steroiden bzw. weitergehender Immunsuppression sowie Pausieren der Immuncheckpointblockade behandelt werden. Bei Ausfall hormonproduzierender Organe müssen diese Hormone entsprechend substituiert werden.

Merke. Häufige Nebenwirkungen der Immuncheckpointinhibitoren sind autoimmune Entzündungsreaktionen in Schilddrüse, Lunge, Darm, Leber, Hypophyse.

Gibt es Biomarker zur Abschätzung des Therapieerfolgs?

Die Ansprechraten solider Tumoren auf Checkpointinhibitoren unterscheiden sich erheblich. HNO-Tumoren weisen hierbei ein deutlich schlechteres Ansprechen als beispielsweise Melanome auf. Um Patienten nicht vergeblich mit diesen Antikörpern zu behandeln und so eventuell eine wirksamere Therapie zu vergeben, wurde

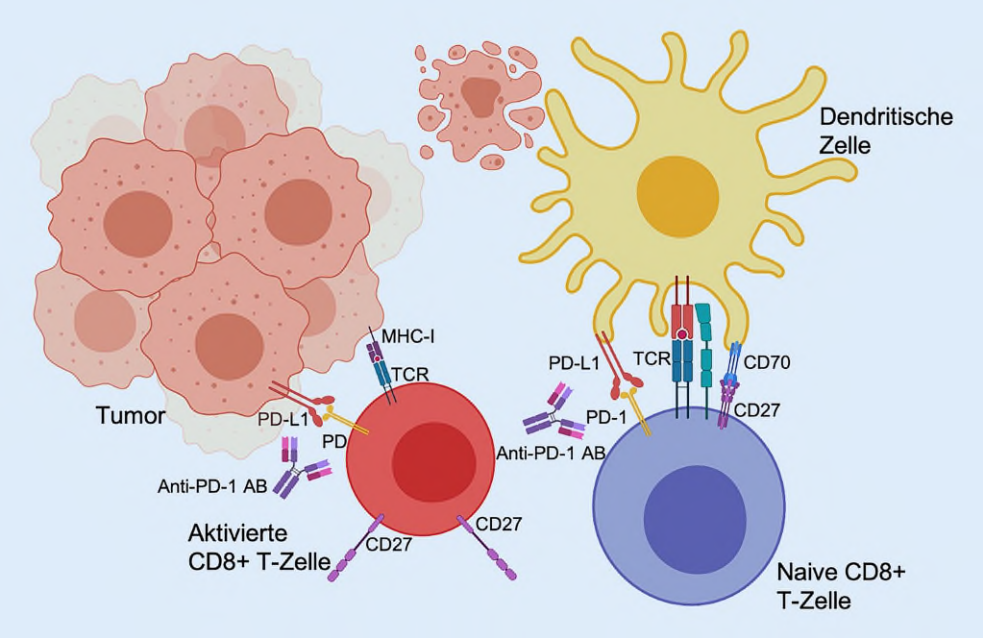

Abb. 1 ◀ Durch Expression von PD-L1 Immunescape der Tumorzellen (*links*) aufgrund inhibitorischer Wirkung auf Immunzellen durch Aktivierung des PD-1-Rezeptors. Durch Blockade dieser Achse Aufhebung der Inhibition und Reaktivierung der T-Zelle. *Rechts* Interaktion zwischen antigenpräsentierender Zelle und naiver T-Zelle. Durch Immuncheckpointblockade vermehrte Ausbildung aktivierter tumorantigenspezifischer T-Zellen. Erläuterung s. Text. *AB* Antikörper („antibody"), *MHC-I* Haupthistokompatibilitätskomplex-I-Molekül, *PD-1* „programmed cell death protein 1", *PD-L1* „programmed death ligand 1", *TCR* T-Zell-Rezeptor

im Rahmen der entsprechenden Zulassungsstudien für Pembrolizumab die prädiktive Aussage von Biomarkern überprüft. Hierbei hat sich die **Expression von PD-L1** auf Tumor- und Immunzellen etabliert und stellt nun den **Goldstandard** für die Behandlung der Malignome mit Immuncheckpointinhibitoren dar. Klinisch sind 2 Scores relevant: Der **TPS** (Tumor Positive Score) und der **CPS** (Combined Positive Score). Ersterer misst die PD-L1-Expression nur auf Tumorzellen, Letzterer hingegen auf Tumor- und Immunzellen. In der KEYNOTE-048-Studie wurde gezeigt, dass Patienten mit einem CPS von mindestens 1 signifikant besser auf Pembrolizumab ansprechen als Patienten mit einem CPS von 0. Ein weiterer Cut-off bildet ein CPS von 20. Hier suggerieren die Daten der Studie, dass bei Patienten mit einem CPS von <20 die Zugabe einer Chemotherapie das Ansprechen verbessern kann. Kritisch ist anzumerken, dass in der klinischen Erfahrung durchaus auch Patienten mit einem CPS $=0$ auf eine Immuncheckpointinhibition ansprechen können. Diese Patienten erfasst der zugelassene Biomarker nicht. Zudem werden in Deutschland sehr unterschiedliche Anti-PD-L1-Antikörper mit teilweise deutlich voneinander abweichenden Bindungsaffinitäten verwendet. Die Studien hatten jedoch bestimmte, mittlerweile von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) überprüfte und zugelassene Antikörper verwendet.

Merke. Mit der PD-L1-Expression als Biomarker lässt sich der Therapieerfolg unter Immuncheckpointinhibitoren einschätzen.

Schlüsselwörter. Kopf-Hals-Karzinom · Rezidiv · Medikamentöse Tumortherapie · Immuncheckpointinhibitor · Strahlentherapie

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. J. Döscher
Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Augsburg
Sauerbruchstraße 6, 86179 Augsburg, Deutschland
johannes.doescher@uk-augsburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Döscher und J. Zenk geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patient/-innen zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern/Vertreterinnen eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.0, 2021, AWMF Registernummer: 007/100OL https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/ (abgerufen am: 25. Jan. 2023)

2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Langversion 1.1, 2019, AWMF-Registernummer: 017/076OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/larynxkarzinom/ (abgerufen am: 25. Jan. 2023)
3. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, Psyrri A, Basté N, Neupane P, Bratland Å, Fuereder T, Hughes BGM, Mesía R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Ishak WWZ, Hong RL, González Mendoza R, Roy A, Zhang Y, Gumuscu B, Cheng JD, Jin F, Rischin D (2019) KEYNOTE-048 Investigators. 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 394(10212):1915–1928. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32591-7 (Erratum in: Lancet. 2020 Jan 25;395(10220):272. Erratum in: Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):564. Erratum in: Lancet. 2021 Jun 12;397(10291):2252)
4. Guigay J, Aupérin A, Fayette J, Saada-Bouzid E, Lafond C, Taberna M, Geoffrois L, Martin L, Capitain O, Cupissol D, Castanie H, Vansteene D, Schafhausen P, Johnson A, Even C, Sire C, Duplomb S, Evrard C, Delord JP, Laguerre B, Zanetta S, Chevassus-Clément C, Fraslin A, Louat F, Sinigaglia L, Keilholz U, Bourhis J, Mesia R, GORTEC; AIO; TTCC, and UniCancer Head and Neck groups (2021) Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 22(4):463–475. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30755-5
5. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (2022) Cellular and Molecular Immunology. Elsevier, Philadelphia, S 423–432

Infobox

Liebe Leserin, lieber Leser,
diese Checkliste soll Ihnen in der Prüfung zur Orientierung dienen, ob der Prüfling das zu erwartende Wissen parat hat.

Welche Tumorentität liegt am ehesten vor und welche Differenzialdiagnosen kommen in Betracht?

- ☐ Plattenepithelkarzinom
- ☐ Differenzialdiagnostisch in Betracht kommen: Speicheldrüsenkarzinome, Lymphome, Sarkome, Strahlenulkus

Was sollte ein Restaging umfassen?

- ☐ Bildgebung des Primarius nach Abschluss der Ersttherapie
- ☐ Mindestens jährliche Bildgebung der Kopf-Hals-Region, des Thorax und Abdomens
- ☐ Jedes Mal vergleichbare bildgebende Modalität

Welche Therapieoptionen gibt es in der rezidivierten/metastasierten Situation des vorliegenden Tumors?

- ☐ Salvage-Chirurgie
- ☐ Rebestrahlung
- ☐ Chemotherapie
- ☐ Zielgerichtete Therapie
- ☐ Immuntherapie
- ☐ Kombination der Optionen
- ☐ Vorgehen richtet sich nach folgenden Situationen:
- ☐ – Palliativer/kurativer Ansatz
- ☐ – Platinnaiv/-refraktär
- ☐ – Allgemeinzustand des Patienten

Wie wirken Immuncheckpointinhibitoren?

- ☐ Physiologisches Gleichgewicht aus immunstimulatorischen und -inhibitorischen Signalen
- ☐ Tumor exprimiert immuninhibitorische Liganden (PD-L1 [„programmed death ligand 1"], PD-L2)
- ☐ Aufhebung der Immunsuppression durch Immuncheckpointblockade
- ☐ Erkennen des Tumors als „Fremdgewebe" durch Immunsystem wieder möglich

Was sind die Nebenwirkungen?

- ☐ Autoimmune Entzündungsreaktion
- ☐ Häufig: Schilddrüse, Lunge, Darm, Leber, Hypophyse
- ☐ Seltener: zentrales Nervensystem (ZNS), Herz
- ☐ Therapie durch Immunsuppression (Steroide usw.)
- ☐ Pausieren der Therapie
- ☐ Hormonsubstitution bei Ausfall der entsprechenden sekretorischen Drüse

Gibt es Biomarker zur Abschätzung des Therapieerfolgs?

- ☐ Ansprechrate sehr unterschiedlich
- ☐ Mit PD-L1-Expression lässt sich Therapieerfolg einschätzen
- ☐ Einteilung nach TPS (Tumor Positive Score) und CPS (Combined Positive Score)
- ☐ Uneinheitliche Verwendung von Anti-PD-L1-Antikörpern