

Význam radioterapie u renálního karcinomu a možnosti její kombinace s imunoterapií

Milan Vošmik, Mustafa Aml Banni, Libor Hruška

Klinika onkologie a radioterapie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Imunoterapie se stala běžně používanou systémovou léčbou pokročilého a metastatického karcinomu z renálních buněk. Role radioterapie u karcinomu ledvin se přesunula z paliativní indikace ke stereotaktické, kraniální a extrakraniální, radioterapii a radiochirurgii, která může být účinnou alternativou k chirurgickému řešení, zejména u oligometastatických onemocnění. Slibně se jeví hypotéza, že radioterapie může aktivovat imunitní systém a tím zvýšit účinnost imunologické léčby. Bohužel je stále velmi málo klinických dat o skutečné účinnosti kombinace radioterapie a imunoterapie pro karcinom ledvinových buněk. Skutečný klinický přínos mohou potvrdit až výsledky randomizovaných klinických studií.

Klíčová slova: radioterapie, stereotaktická radioterapie, imunoterapie, karcinom z renálních buněk.

The role of radiotherapy in renal cell carcinoma and the potential of its combination with immunotherapy

Immunotherapy has become a commonly used systemic treatment for advanced and metastatic renal cell carcinoma. The role of radiotherapy in renal cancer has shifted from palliative irradiation to the stereotactic, cranial and extracranial, radiotherapy and radiosurgery, which can be an effective alternative to surgery, especially in oligometastatic disease. The hypothesis that radiotherapy can activate the immune system and thus increase the effectiveness of immunological treatment seems promising. Unfortunately, there is still very little clinical data on the true efficacy of the combination of radiotherapy and immunotherapy for renal cell carcinoma. The true clinical benefit can only be confirmed by the results of randomized clinical trials.

Key words: radiotherapy, stereotactic radiotherapy, immunotherapy, renal cell carcinoma.

Úvod

Z epidemiologického hlediska patří Česku bohužel stále nelichotivé postavení ve smyslu nejvyšší incidence karcinomu z renálních buněk na světě. Ta se v posledních letech drží okolo 30 případů na 100 000 obyvatel (1). Z terapeutického hlediska, základní kurativní léčebnou metodou karcinomů ledvin je operační řešení, a to jak primárního nádoru a případné lymfadenopatie, tak možných oligometastáz. V případě inoperabilních a metastatických nádorů se v posledních letech do standardů systémové léčby jednoznačně prosadila cílená biologická léčba (především antiangiogenní léčiva) a imunologická léčba

založená na blokádě imunologických kontrolních bodů (zejména anti-PD-1 a anti-CTLA-4 terapie). Naproti tomu léčba ionizujícím zářením se v léčebných standardech pro karcinomy ledvin prakticky vůbec neobjevovala a radioterapie byla donedávna rezervovaná pouze pro paliativní indikace. S rozvojem ozařovacích technik, zejména stereotaktické radioterapie a stereotaktické radiochirurgie, se tyto metody začaly stále více uplatňovat u oligometastatického onemocnění jako náhrada operačního řešení oligometastáz. S rozvojem imunologické léčby se v posledních letech pozornost stále více soustřeďuje i na vzájemné ovlivnění radioterapie a imunote-

rapie. Cílem tohoto přehledového článku je zpracovat aktuální literární data o využití radioterapie u karcinomů ledvin a možnosti její kombinace s moderní imunologickou léčbou.

Indikace radioterapie u karcinomu z renálních buněk

Indikace radioterapie u renálního karcinomu jsou velmi limitované. Renální karcinom byl obecně vždy pokládán za radiorezistentní nádor. Hypotézu o radiorezistenci karcinomu z renálních buněk potvrzovaly kromě klinických zkušeností i radiobiologické práce s buněčnými liniemi (2). Studie s radioterapií v kurativní, předoperační nebo pooperační

indikaci neprokázaly žádný klinický benefit pro pacienty ve smyslu zlepšení celkového přežití (3, 4). Právě z tohoto důvodu byla ještě před dvěma dekádami radioterapie aplikována u renálního karcinomu pouze v paliativních indikacích, kdy prakticky již nebylo jiné možné řešení, a to zejména u metastatického postižení mozku a při bolestivých metastázách ve skeletu.

S rozvojem stereotaktické radioterapie (SRT) a stereotaktické radiochirurgie, využívající aplikace vysokých dávek záření v jedné až několika málo frakcích do limitovaného ozařovaného objemu, byla účinnost těchto technik testována i u renálního karcinomu. Postupně byla publikována řada prací, které popisovaly výsledky stereotaktického ozaření jak primárního nádoru v ledvině jako alternativy k chirurgickému řešení, tak vzdálených metastáz, lokalizovaných v mozku i extrakraniální. Publikovaných klinických dat, která se týkají přímo renálního karcinomu, není příliš mnoho, ale důkazy o efektivitě SRT u této malignitě předloženy byly. Stereotakticky byly ozařovány primární nádory ledvin, pokud nebyl pacient z nejrůznějších důvodů vhodný k nefrektomii či jinému operačnímu řešení, vzdálené metastázy v mozku, parenchymových orgánech či skeletu, případně uzlinové metastázy.

Prospektivní německá studie hodnotila efekt SRT u 40 pacientů s celkem 45 primárními nádory ledvin, mezi kterými bylo 30 renálních karcinomů a 15 uroteliálních karcinomů. Pro všechny tyto pacienty by nefrektomie byla spojena s nutností následné hemodialýzy. Nádorová ložiska byla ozařována jednorázově dávkou 25 Gy. Lokální kontrola 9 měsíců po léčbě byla 98 %, redukce objemu nádoru byla zaznamenána u 38 ložisek, včetně 19 kompletních remisí (5).

Vysokou účinnost stereotaktického ozaření primárních nádorů ledvin pak potvrdily i další práce. Siva et al. v roce 2012 našel pro systematické review 10 publikací s celkem 126 případy SRT primárního renálního karcinomu. Většina těchto pacientů byla ozařována dávkou 40 Gy v 5 frakcích. Lokální kontrola po aplikované SRT byla 94 % (v rozsahu 84–100 %) (6). Nutno ovšem uvést, že SRT nádoru v oblasti ledviny může být spojena i s rizikem renální atrofie, jak ukazuje práce japonských autorů.

Proto je nutné při indikaci a plánování záření hlídat toleranční limity objem ledvinného parenchymu, ozařený dávkou 20 Gy a více (7). Popsán byl i případ krvácení do nádoru po SRT renálního karcinomu (8).

V rámci léčby vzdálených metastáz se SRT uplatňuje v léčbě oligometastatického postižení mozku i extrakraniálních metastáz v oblasti parenchymatózních orgánů či skeletu. Již v roce 2000 byla publikována retrospektivní práce o efektivitě u SRT mozkových metastáz renálního karcinomu. Bylo ozařováno 24 ložisek u 10 pacientů a zaznamenaná lokální kontrola v jednom a dvou letech po léčbě odpovídala 90 % a 55 %, resp. (9). Tyto velmi dobré výsledky SRT mozkových metastáz potvrzovaly následně i další práce (10, 11).

Podobně nadějně výsledky byly zaznamenány i při aplikaci extrakraniální SRT. Wersäll et al. prezentoval výsledky SRT u 58 nemocných s renálním karcinomem, u kterých bylo ozařováno celkem 162 ložisek. Mezi pacienty v souboru byla většina nemocných se vzdálenými extrakraniálními metastázami, pouze v 8 případech se jednalo o SRT primárního nádoru. Nejčastěji se jednalo o plicní metastázy (72 %), ale ozařována byla i metastatická ložiska v dalších tkáních a orgánech, např. játrech, skeletu, druhostranné ledvině, retroperitoneálních uzlinách, nadledvinách atd. Byly zaznamenány pouze tři lokální progresy, což odpovídalo 98 % lokální kontrole. Statisticky ovšem bylo nutné odečíst pacienty, kteří zemřeli časně po absolvování SRT. Většinou se jednalo o úmrtí z důvodů vícečetné progresy nádoru, ale v jednom případě se ovšem mohlo jednat o komplikaci vlastní SRT. Po odečtení těchto pacientů byla lokální kontrola 90 % (12).

Jinou studií, která hodnotila SRT extrakraniálních metastáz renálního karcinomu, byla retrospektivní studie Německé společnosti radiační onkologie (DEGRO), která zahrnuje 46 pacientů s 67 metastázami renálního karcinomu v plicích. Při mediánu sledování 28,3 měsíce, 1letá a 3letá lokální kontrola byla 98 % a 92 %, 1leté a 3leté celkové přežití bylo 84 % a 44 %, resp. (13).

Kothari et al. dohledal pro systematické review 26 publikací, které hodnotily výsledky kraniální a extrakraniální SRT. Celkem se jednalo o 810 pacientů s 2 433 ložisky intrakraniálními a 389 pacientů s 730 ložisky extrakra-

niálními. Vážená lokální kontrola byla 92 % po kraniální a 86 % po extrakraniální SRT. Toxicita stupně 3–4 se pohybovala od 0 % do 4 %, zaznamenaná mortalita spojená s léčbou byla 0,5 % (14). Jiná práce, metaanalýza 28 studií zahrnuje celkově 1 602 pacientů s 3 892 ložisky, 1 159 extrakraniálně a 2 733 intrakraniálně. Jednoletá lokální kontrola odpovídala 89 % po extrakraniální ložiska a 90 % po intrakraniální ložiska. Jednoleté celkové přežití bylo 87 % po léčbě extrakraniálního onemocnění a 50 % po léčbě intrakraniálního onemocnění. Toxicita stupně 3–4 byla zaznamenána v 0,7 % a 1,1 %, resp. (15).

Abskopální efekt

V roce 2009 popsal Wersäll et al. 4 případy spontánní regrese neozařovaných metastáz renálního karcinomu po SRT primárního nádoru nebo jiných metastáz. Tyto regrese odpovídaly jevu, pro který se vžil v literatuře termín abskopální efekt. Autoři v diskuzi vyjádřili předpoklad, že tento abskopální efekt byl způsoben aktivací imunitního systému díky stereotaktickému ozaření, přičemž v závěru navrhuje organizaci studií, které budou kombinovat stereotaktické ozaření s imunomodulačními léčivými (16). Vizionářský význam tohoto návrhu vyniká ještě více, pokud si uvědomíme, že článek byl publikován 6 let před kazuistikou prof. Michaela Postowa v *New England Journal of Medicine*, která vzbudila obrovský odborný zájem o studium léčebné kombinace radioterapie imunoterapie, založené na bloádě imunitních kontrolních bodů. Jednalo se o případ 33leté pacientky, která byla léčena v rámci klinické studie ipilimumabem, nicméně vzhledem k postupné pomalé progresi nemoci a obtížím byla indikována paliativní radioterapii paravertebrálního metastatického ložiska. Ozaření mělo překvapivě efekt nikoliv pouze lokální, ale na ozaření zareagovala léčebnou odpovědí i další ložiska mimo ozařovaný objem (17).

Abskopální efekt spojený s imunoterapií, tedy regrese neozařených nádorových ložisek, která nastala po ozaření jednoho či dvou ložisek v průběhu nepřilší efektivní imunologické léčby, byl pozorován u dalších pacientů s různými malignitami, včetně karcinomu z renálních buněk. Hori et al. např. popsal případ 40leté pacientky, léčené pro

metastatický renální karcinom nivolumabem. Přes počáteční příznivý efekt léčby v oblasti plicního postižení u pacientky postupně progredovala paraaortální a supraklavikulární lymfadenopatie a také některé metastázy v plicích. Po paliativním ozáření uzlin paraaortálně (40 Gy ve 20 frakcích) a supraklavikulárně (30 Gy v 10 frakcích) došlo také k prokazatelné regresi plicních ložisek a zlepšení celkového stavu pacientky (18). Podobně, Matsushita et al., demonstroval abskopální efekt u dvou pacientů s metastatickým renálním karcinomem léčených nivolumabem ve třetí linii. V obou případech byla radioterapie indikována s paliativním záměrem. V prvním případě se jednalo o analgetickou radioterapii obratle L4 v dávce 36 Gy v 12 frakcích, ve druhém případě byla dávkou 66 Gy v 33 frakcích ozářena objemnější metastáza v oblasti pravého musculus iliopsoas. V obou případech následně také začala regredovat metastatická ložiska i mimo ozařovaný objem.

Vysvětlení abskopálního efektu je poměrně jednoduché. Po ozáření dochází k aktivaci dendritických (antigen-prezentujících) buněk zanikajícími nádorovými buňkami a jejich uvolněnými antigeny. Dendritické buňky následně stimulují v lymfatických uzlinách specifické Tc-lymfocyty. Aktivované Tc lymfocyty infiltrují jednotlivá ložiska nádorové tkáně, a to i mimo původní ozařovaný objem. V ideálním případě aktivované Tc-lymfocyty nádorové buňky rozpoznají, napadnou a zlikvidují (19). Mechanismus abskopálního efektu na molekulárně-biologické úrovni byl podrobněji vysvětlen i v naší literatuře dříve (20, 21).

Moderní imunologická léčba, založená na blokádě imunitních kontrolních bodů, blokuje interakci mezi CTLA-4 a CD80 nebo CD86 (anti-CTLA-4 protilátky, např. ipilimumab) a mezi PD-1 receptorem a ligandem PD-L1, případně PD-L2 (anti-PD-1 protilátky, např. nivolumab nebo pembrolizumab, a anti-PD-L1 protilátky, např. avelumab či atezolizumab). Receptory CTLA-4 a PD-1 jsou umístěny na membránách Tc-lymfocytů. Fyziologická interakce mezi CTLA-4 a CD80 nebo CD86, a PD-1 a PD-L1 snižuje aktivitu Tc lymfocytů, tedy způsobuje útlum protinádorové imunitní odpovědi. Pokud ovšem není protinádorová imunita aktivovaná, pak bude pravděpodobně účinnost anti-CTLA-4, anti-PD-1 nebo anti-

-PD-L1 terapie velmi limitována. Radioterapií navozená efektivita imunoterapie po předchozí postupné progresi při stejné léčbě, jak byla zaznamenána ve výše uvedených kazuistikách, lze vysvětlit tak, že právě radioterapie výše popsaným mechanismem nastartovala imunitní odpověď, kterou pak imunoterapie udržovala aktivovanou. Tato hypotéza nastartovala obrovský odborný zájem o problematiku abskopálního efektu u pacientů léčených imunoterapií a je i hlavním východiskem velkého množství klinických studií, které kombinují radioterapii a imunoterapii u jednotlivých onkologických diagnóz.

Klinická data kombinace radioterapie a imunoterapie

Dat z klinických studií, které se týkají kombinace imunoterapie a radioterapie u renálního karcinomu, je zatím bohužel velice málo. První zkušenosti pocházejí z kazuistik, z nichž některé byly již uvedeny, a retrospektivních studií.

Trial GETUG-AFU-26 NIVOREN je studií fáze 2, která hodnotí efekt anti-PD-1 protilátky nivolumabu u pacientů s metastatickým renálním karcinomem po selhání předchozí antiangiogenní terapie. Do této studie bylo zařazeno také 73 pacientů, kteří měli asymptomatické metastázy v mozku. V této skupině bylo 34 pacientů, kteří byli předléceni lokální léčbou (88 % z těchto pacientů podstoupilo kraniální SRT) a 39 pacientů, kteří lokální terapií předléceni nebyli. Přestože byla prokázána efektivita imunoterapie v léčbě mozkových metastáz, tato práce naznačuje, že při porovnání s kombinací imunoterapie a lokální léčby není samostatná imunoterapie dostatečně účinná. Medián přežití bez intrakraniální progresy byl 4,8 měsíce proti 2,7 měsíce (RR 2,04; 95% CI, 1,08–3,83), resp., přičemž u většiny pacientů nepředlčených lokální terapií (72 %) byla nutná následná fokální terapie mozku. Na druhou stranu jednoleté celkové přežití bylo 59 % ve skupině předlčených proti 67 % ve skupině nepředlčených (22).

Velmi diskutovanou otázkou je správné načasování radioterapie a imunoterapie. Retrospektivní práce z Johns Hopkins Hospital v Baltimore hodnotila 260 pacientů, kteří byli léčeni SRT pro mozkové metastázy maligního melanomu, nemalobuněčného karcinomu

plíc a renálního karcinomu. Byly srovnávány výsledky léčby u pacientů, kteří podstoupili SRT v kombinaci s imunoterapií současně, sekvenčně nebo podstoupili pouze SRT. Pacienti s renálním karcinomem sice tvořili pouze 13 % celého souboru, ale tato studie demonstrovala, že nejvyšší efektivita jak ve smyslu celkového přežití, tak intrakraniální kontroly onemocnění je při aplikaci SRT a imunoterapie současně (23).

Dvě zajímavé práce byly prezentovány na konferenci Americké společnosti klinické onkologie, zaměřené na urologické nádory (GU ASCO), v roce 2020. Masini et al. prezentovala první výsledky italské jednoramenné multicentrické studie fáze 2 NIVES, která zařadila 69 pacientů s metastatickým renálním karcinomem po předchozí antiangiogenní terapii k léčbě nivolumabem a SRT jednoho metastatického ložiska v dávce 3krát 10 Gy. Celková léčebná odpověď byla 19 % a lokální kontrola onemocnění při střední době sledování 15 měsíců 63,5 % (24). Ve studii RADVAX RCC, která byla prováděna ve dvou univerzitních centrech v USA (Johns Hopkins University v Baltimore a University of Texas v Dallasu), bylo léčeno 25 pacientů s metastatickým renálním karcinomem z jasných buněk imunoterapií a SRT. Imunoterapie spočívala v aplikaci ipilimumabu (1 mg/kg 4 cykly à 3 týdny) a nivolumabu (3 mg/kg s ipilimumabem, následně à 2 týdny samostatně). Mezi první a druhou dávkou imunoterapie byla aplikována SRT v dávce 50 Gy v 5 frakcích. Ze zařazených pacientů 11 (44 %) mělo před zařazením do studie ještě jinou systémovou terapii. Celková léčebná odpověď byla 56 %. U 10 pacientů (40 %) si toxicita léčby vyžádala kortikoterapii, ve dvou případech se jednalo o pneumonitidu v ozařované oblasti (25).

Podobně jako u dalších diagnóz, uvedené nadějně výsledky u pacientů s renálním karcinomem vedly a vedou k přípravě a organizaci klinických studií, které do svého designu zahrnují kombinaci SRT a imunoterapie. Jedná se především o studie fáze 2 a jejich výsledky budou dostupné jistě až v průběhu příštích let.

Závěr

Imunoterapie si již postupně získala své postavení v léčebných standardech jako systémová terapie pokročilého a metastatického

onemocnění karcinomu z renálních buněk, nevhodného k lokální léčbě. Využití radioterapie se u renálních nádorů posunulo od původní paliativní radioterapie, která využívala konvenční a konformních techniky záření, k většímu využívání stereotaktické kraniální i extrakraniální

radioterapie a radiochirurgie, která může být alternativou operačního výkonu zejména u oligometastatického onemocnění.

Slibnou se jeví hypotéza, že radioterapie může aktivovat imunitní systém a zvýšit tak účinnost imunologické léčby, založené na

blokádě imunologických kontrolních bodů. Klinických dat, které se týkají renálního karcinomu, je zatím velice málo. Skutečný přínos kombinace radioterapie a imunoterapie potvrdí nebo vyvrátí až výsledky randomizovaných klinických studií.

LITERATURA

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2021-9-25]. Dostupný z: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007].
2. Deschavanne PJ, Fertil B. A review of human cell radiosensitivity in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;34(1):251-266.
3. Juusela H, Malmio K, Alfthan O, et al. Preoperative irradiation in the treatment of renal adenocarcinoma. *Scand J Urol Nephrol.* 1977;11(3):277-281.
4. Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13(5):665-672.
5. Staehler M, Bader M, Schlenker B, et al. Single fraction radiosurgery for the treatment of renal tumors. *J Urol.* 2015;193(3):771-775.
6. Siva S, Pham D, Gill S, et al. A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2012;110(11 Pt B):E737-743.
7. Yamamoto T, Kadota N, Takeda K, et al. Renal atrophy after stereotactic body radiotherapy for renal cell carcinoma. *Radiat Oncol.* 2016;11:72.
8. Hilleary LA, Wratten C, Siva S, et al. Intratumoural renal cell carcinoma haemorrhage following stereotactic radiotherapy: a case report. *BMC Cancer.* 2019;19(1):671.
9. Ikushima H, Tokuyasu K, Sumi M, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(5):1389-1393.
10. Noel G, Valery CA, Boissier G, et al. LINAC radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2004;22(1):25-31.
11. Scorsetti M, Facchetti A, Navarria P, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy and radiosurgery for the treatment of patients with radioresistant brain metastases. *Anticancer Res.* 2009;29(10):4259-4263.
12. Wersäll PJ, Blomgren H, Lax I, et al. Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. *Radiation Oncol.* 2005;77(1):88-95.
13. Hoerner-Rieber J, Duma M, Blanck O, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for pulmonary metastases from renal cell carcinoma-a multicenter analysis of the German working group „Stereotactic Radiotherapy“. *J Thorac Dis.* 2017;9(11):4512-4522.
14. Kothari G, Foroudi F, Gill S, et al. Outcomes of stereotactic radiotherapy for cranial and extracranial metastatic renal cell carcinoma: a systematic review. *Acta Oncol.* 2015;54(2):148-157.
15. Zaorsky NG, Lehrer EJ, Kothari G, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for oligometastatic renal cell carcinoma (SABR ORCA): a meta-analysis of 28 studies. *Eur Urol Oncol.* 2019;2(5):515-523.
16. Wersäll PJ, Blomgren H, Pisa P, et al. Regression of non-irradiated metastases after extracranial stereotactic radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol.* 2006;45(4):493-497.
17. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med.* 2012;366(10):925-931.
18. Hori K, Hirohashi Y, Aoyagi T, et al. Abscopal effect following nivolumab induction in a patient with metastatic renal cell carcinoma-unique pathological features of the primary specimen: A case report. *Exp Ther Med.* 2020;19(3):1903-1907.
19. Chen Z, Moyana T, Saxena A, et al. Efficient antitumor immunity derived from maturation of dendritic cells that had phagocytosed apoptotic/necrotic tumor cells. *Int J Cancer.* 2001;93:539-548.
20. Vošmik M. Mechanismus synergie radioterapie a terapie pomocí checkpoint inhibitorů. *Onkol Revue.* 2020;7(1 Spec.):11-15.
21. Pohanková D, Kopecký J. Kombinovaná léčba radioterapie s checkpoint inhibitory. *Onkologie.* 2020;14(5):213-218.
22. Flippot R, Dalban C, Laguerre B, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Brain Metastases From Renal Cell Carcinoma: Results of the GETUG-AFU 26 NIVOREN Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(23):2008-2016.
23. Chen L, Douglass J, Kleinberg L, et al. Concurrent Immune Checkpoint Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Renal Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(4):916-925.
24. Masini C, Iotti C, De Giorgi U, et al. Nivolumab (NIVO) in combination with stereotactic body radiotherapy (SBRT) in pretreated patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): First results of phase II NIVES study. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(6_suppl):613-613.
25. Hammers HJ, Vonmerveldt D, Ahn C, et al. Combination of dual immune checkpoint inhibition (ICI) with stereotactic radiation (SBRT) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (RADVAX RCC). *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(6_suppl):614-614.