

## DGFIT Guest Faculty auf dem 23. Urologischen Winterworkshop in Leogang/Österreich

Die Veranstaltung eines Satelliten Symposiums durch die DGFIT im Rahmen des alljährlichen Urologischen Winterworkshops in Leogang/Österreich hat bereits Tradition. In diesem Jahr lag der Fokus auf Themen aus der Immun- und Targettherapie des Nierenzellkarzinoms. Das Symposium fand unter Leitung von Prof. Dr. M. Siebels (München) und PD Dr. D. Rüttinger (München/Penzberg) statt.



R. Lang,  
Planegg

Auch 2013 erreichten zahlreiche klinische Studien zum metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) ihre klinischen Endpunkte bzw. wurden Ergebnisse veröffentlicht. Im Rahmen eines Jahresrückblickes diskutierte

Herr Lang die wichtigsten Studien.

### COMPARZ-Studie:

Pazopanib hatte bisher in der Erstlinien-Therapie des mRCC nur eine Empfehlung als zweite Option. Eine Nichtunterlegenheitsstudie im direkten Vergleich mit Sunitinib wurde aufgelegt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte waren insbesondere die Lebensqualität. Beim medianen PFS lag Pazopanib bei 8,4, Sunitinib bei 9,5 Monaten (HR 1,05). Die Nichtunterlegenheit von Pazopanib konnte somit nachgewiesen werden. Bezüglich der Verträglichkeit war ein signifikanter Vorteil zugunsten von Pazopanib nachweisbar.

Das Medikament ist nun bei gleicher Wirksamkeit und gewissen Vorteilen in der Verträglichkeit in der Erstlinien-Therapie des mRCC zugelassen, bzw. kann nun dafür ohne die bisherige Einschränkung empfohlen werden. Ein Kritikpunkt bleibt allerdings,

dass etwa ein Drittel der Patienten in Asien rekrutiert wurden und somit Unterschiede im Nebenwirkungsprofil möglicherweise nur bedingt auf eine europäische Population übertragbar sind.

### INTORSECT-Studie:

Patienten mit mRCC, die unter Sunitinib progredient waren, wurden in der Zweitlinien-Therapie randomisiert verglichen: Temsirolimus wurde Sorafenib gegenübergestellt, Endpunkt war PFS. Es war die erste Studie mit direktem Vergleich eines mTor-Inhibitors mit einem TKI in der Zweitlinien-Therapie. Hinsichtlich des PFS ergab sich kein signifikanter Unterschied allerdings war im medianen Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied zugunsten von Sorafenib nachweisbar (16,6 vs. 12,3 Monate). Diese Beobachtung untermauert die Hypothese, dass Patienten im Rahmen der Sequenztherapie von der Kombination verschiedener TKIs profitieren. Allerdings wurde in der Studie die Drittlinien-Therapie nicht längerfristig nachverfolgt, sodass eine gewisse Unsicherheit besteht, ob das verbesserte Gesamtüberleben auf eine nicht erfasste Drittlinien-Therapie oder auf die Therapie mit Sorafenib zurückzuführen ist.

### TIVO-1-Studie:

Hier wurde Sorafenib mit Tivozanib in der Erstlinien-Therapie des mRCC verglichen. Primärer Endpunkt war wieder PFS, sekundärer Endpunkt

unter anderem das Gesamtüberleben (OS). Tivozanib hatte ein medianes PFS von 11,9, Sorafenib von 9,1 Monaten, hierbei war ein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar. Das mediane Gesamtüberleben war bei Sorafenib mit 29,3 Monaten allerdings etwas länger im Vergleich zu Tivozanib (28,8 Monate; Unterschied nicht signifikant). In der weiteren Folge erhielten 65% der Patienten im Sorafenib-Arm aber nur 26% der Patienten im Tivozanib-Arm eine Folgetherapie. Ein überwiegender Anteil der Patienten im Sorafenib-Arm erhielt als Cross-over Tivozanib, wogegen nur ein sehr geringer Anteil der Patienten im Tivozanib-Arm (13%) einen TKI in der Folge erhielt. Letztlich wurde bemängelt, dass hier eine Monotherapie versus eine Sequenztherapie verglichen wurde. Das verlängerte Gesamtüberleben im Sorafenib-Arm ist also wahrscheinlich eine Folge des Cross-over-Effektes, letztlich kann aber eine bessere Wirksamkeit des Sorafenib nicht sicher ausgeschlossen werden. Basierend auf diesen Ergebnissen erfolgte keine Zulassung durch die FDA.

Ferner wurde im Rahmen einer Phase-III-Studie Dovitinib mit Sorafenib in der Drittlinien-Therapie verglichen. Hier ergab sich sowohl beim medianen PFS als auch beim medianen OS kein signifikanter Unterschied, so dass kein Nachweis eines Nutzens dieser Substanz im Rahmen der Drittlinien-Therapie gegeben ist.



Prof. Dr.  
M. Siebels,  
München

Nach wie vor ist die Operation die einzige kurative Option in der Behandlung von Patienten mit Nierenzellkarzinom.

Nierenzellkarzino-  
me werden zu-  
nehmend nierener-  
haltend operiert,  
nicht zuletzt des-  
halb, weil Nierenzellkarzinome frühzei-  
tiger, das heißt mit einem Durchmesser  
< 4 cm diagnostiziert werden. Patienten  
profitieren zudem im Sinne einer Sen-  
kung des kardiovaskulären Risikos und  
auch bezüglich der Gesamtsterblichkeit.  
Die partielle Nephrektomie ist bis zum  
Stadium T1 (Tumgröße < 7 cm) Stan-  
dard, wenn sie technisch machbar ist und  
das Team über die entsprechende Exper-  
tise verfügt. Im Stadium T2 ist der Erfolg

einer partiellen Nephrektomie von der  
sorgfältigen Patientenselektion und von  
der chirurgischen Expertise abhängig.

Hinsichtlich des Verfahrens ist die  
offene Operationstechnik immer noch  
der Goldstandard. Zunehmend wer-  
den in letzter Zeit laparoskopische und  
neuerdings auch roboterassistierte Ver-  
fahren genutzt. Bei kleinen Tumoren  
( $\leq 4$  cm) scheint aus onkologischer Sicht  
zwischen laparoskopischer und offener  
Operation im Ergebnis kein Unterschied  
zu bestehen. Tumoren > 4 cm sollten  
allerdings nicht laparoskopisch versorgt  
werden; denn im Vergleich zur offenen  
Operation erhöht sich die Zahl positiver  
Schnittränder, die Nierenfunktionsver-  
luste und die allgemeinen Komplika-  
tionsraten nehmen zu. Die Expertise des  
Zentrums und des Operateurs spielen  
in diesem Zusammenhang, wohl nicht  
zuletzt aufgrund der noch schwierig zu  
bewerkstellenden kalten Ischämie bei

Laparoskopie und roboterassistierten  
Verfahren, die ausschlaggebende Rolle.

Auf die generelle ipsilaterale Adre-  
nalektomie sollte neueren Daten zu-  
folge verzichtet werden. Erforderlich ist  
sie nur bei Verdacht auf Tumorinfiltra-  
tion oder Metastasen.

Minimal-invasive Verfahren wie Kryo-  
therapie oder Thermoablation, die bei  
kleinen Tumoren Anwendung finden  
können, sollten nur in Fällen angewen-  
det werden, in denen bei sehr hohem  
Alter, Komorbidität oder drohender  
Dialyse eine operative Entfernung des  
Tumors nicht sinnvoll ist. Voraussetzung  
für den Einsatz dieser Verfahren ist die  
biopsische Sicherung der Diagnose.  
Neue Verfahren wie high intensity fo-  
cussed ultrasound (HIFU), Mikrowellen-  
therapie und Lasertherapie sollten aus-  
serhalb von Studien nicht angewandt  
werden.

maßgeschneiderten Therapieplan ent-  
werfen. Dazu gehören Faktoren, die den  
Patienten betreffen (Komorbiditäten, Be-  
gleitmedikation, körperliche Aktivität),  
Tumorfaktoren (Risikoklassifizierung, Tu-  
mordynamik), Therapiefaktoren (Neben-  
wirkungsprofil, Sequenztherapie) und  
auch der Therapeutenfaktor (persönliche  
Erfahrung, klinische Studien).

Entsprechende Patientenprofile mit  
der resultierenden Erstlinien-Therapie  
sind in der folgenden Tabelle dargestellt  
(Tab. 1, aus: Bergmann et al., Onkolo-  
gie 2014 (in press)).



PD Dr.  
H. Kübler,  
München

Herr PD Dr. Kübler,  
leitender Oberarzt  
der Urologischen  
Klinik und Poliklinik  
der Technischen  
Universität Mün-  
chen (Klinikum  
rechts der Isar)  
berichtete zum  
Thema Patienten-  
orientierte medi-  
kamentöse Thera-  
pie des mRCC und

ging dabei der Frage nach, welche Sub-  
stanzen für welche Patienten am besten  
geeignet sind.

Während vor nicht allzu langer Zeit  
kaum systemisch-medikamentöse The-  
rapien für das mRCC zur Verfügung  
standen, sieht sich der behandelnde  
Arzt heute eher der Qual der Wahl aus-  
gesetzt. Entsprechend komplex sind  
die einschlägigen Leitlinien wie die des  
National Comprehensive Cancer Net-  
works (NCCN) in der aktuellen Version  
2.2014. Der Wunsch nach vereinfach-  
ten Behandlungsalgorithmen liegt also  
nahe. Tatsächlich konnten mittlerweile  
Kriterien identifiziert werden mit de-  
ren Hilfe eine Risiko-Stratifizierung für

Patienten mit mRCC möglich ist (z.B.  
Motzer-Score, Heng-Kriterien). Den-  
noch bleibt weiterhin unklar, welche  
Erstlinien-Therapie (z.B. Bevacizumab  
plus IFN-, Pazopanib, Sorafenib, Su-  
nitinib) denn nun für welche Pati-  
entenpopulation am besten geeignet  
ist. Prädiktive Biomarker könnten hier  
Abhilfe schaffen, müssten dafür aber  
konsequenter in prospektiver Weise  
innerhalb kontrollierter klinischer Studien  
untersucht werden.

Derzeit kann man also basie-  
rend auf bekannten Faktoren einen

193

Tab. 1: Patientenprofile und daraus resultierende Erstlinien-Therapie.

Gruppe	Tumordynamik	Prognose	Therapiebeginn	Erstlinien-Therapie
A	indolent – keine/langsam	gut	wait & see	Beginn langsam analog B
B	indolent – intermediär	gut bis progredient	sofort	Bev.+IFN Pazopanib
C	aggressiv	intermediär bis schlecht	sofort	Bev.+IFN Pazopanib
D	aggressiv	schlecht	sofort	Temsirolimus alternativ TKI, ggfs. BSC



Prof. Dr.  
C. Doehn,  
Lübeck

Jährlich erkranken mehr als 17.000 Patienten in Deutschland an einem Nierenzellkarzinom – Tendenz weiter steigend. In einer unbekanntem Minderzahl von Patienten kommt es zu einer Metastasierung der Erkrankung.

Derzeit stehen – außer den seit vielen Jahren bekannten Zytokinen Interferon-alpha und Interleukin-2 – insgesamt 7 andere, „neue“ Medikamente zur Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms zur Verfügung. Es handelt sich um die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Axitinib, Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib, die mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren Everolimus und Temsirolimus sowie der VEGF-Antikörper Bevacizumab, der in Kombination mit Interferon-alpha eingesetzt wird. Die

letzten genannte Kombination ist aktuell die einzige Kombinationstherapie, die im klinischen Alltag eingesetzt wird. Die Kombination eines TKI mit einem anderen Partner hat sich als zu toxisch erwiesen. Die Kombination von Bevacizumab mit einem mTOR-Inhibitor hat keine Verlängerung von PFS und/oder OS erbracht. Neuere Kombinationen befinden sich erst in der klinischen Prüfung.

Die häufigste Form einer Sequenztherapie nach Start mit einem TKI betrifft den Einsatz eines anderen TKI oder eines mTOR-Inhibitors. In der Record-3-Studie (Sunitinib gefolgt von Everolimus vs. Everolimus gefolgt von Sunitinib) hat sich die erstgenannte Sequenz als effektiver (gemessen am PFS) erwiesen. Damit bleibt als sinnvolle Sequenz der Beginn eines TKI gefolgt von Everolimus. Die gerade in Vortragsform vorgestellten Ergebnisse der SWITCH-Studie (Sunitinib gefolgt von Sorafenib vs. Sorafenib gefolgt von Sunitinib) lassen den ersten Schluss zu, dass es keinen Unterschied zwischen den beiden

Therapiearmen gibt. Gleichwohl ist die bestmögliche Sequenz weiterhin unklar bzw. es existieren viele patienten- und tumorspezifische Gründe, welche ein individuelles Vorgehen verlangen.

Das Nebenwirkungsmanagement setzt Kenntnis in der Dokumentation und der Art von medikamentenassoziierten Nebenwirkungen voraus. Nebenwirkungen lassen sich grob in klinische und laborchemische Nebenwirkungen unterteilen. Bei den klinischen Nebenwirkungen dominieren neben Fatigue und Hypertonus vor allem die gastroenterologischen und dermatologischen Nebenwirkungen. Mittlerweile existiert eine Vielzahl von hilfreichen Publikationen, welche das Management erleichtern. Das Einbeziehen von anderen Fachdisziplinen sollte die meisten Probleme lösen und den Patienten möglichst lange „auf einem Medikament“ belassen können.

*Priv.-Doz. Dr. med. Dominik Rüttinger,  
2. Vorsitzender der DGFIT e.V.*

## Clinical Science Award 2013

Der „Clinical Science Award 2013“ (CSA) der Deutschen Gesellschaft für Immun- und Targeted Therapie e.V. (DGFIT) wurde an Dr. med. Bastian Schilling aus Essen verliehen. Der unabhängigen Jury fiel es dieses mal besonders schwer, aus den sechs eingereichten durchweg sehr interessanten Arbeiten die exzellenteste auszuwählen. Im Rahmen der Preisverleihung auf dem Deutschen Krebskongress in Berlin am 22. Februar 2014 stellte Dr. Schilling seine innovativen Ergebnisse vor und diskutierte diese anschließend mit dem versierten Auditorium.

Auch in diesem Jahr schreibt die DGFIT e.V. den Clinical Science Award aus, um Arbeiten und Arbeitsgruppen rund um das Forschungsgebiet der Immun- und Targeted Therapie zu fördern. Bewerbungen bei der Geschäftsstelle sollten bis 01.08.2014 erfolgen (Näheres hierzu auch unter [www.dgfit.de](http://www.dgfit.de)).

Die prämierte Arbeit wird nun von dem Preisträger Dr. med. Bastian Schilling vorgestellt. Die DGFIT wünscht Ihnen viel Spaß beim Lesen und freut sich auf Bewerbungen für den CSA 2014.



Der Vorstand der DGFIT bei der Übergabe des „Clinical Science Award 2013“ an den Preisträger (v. links): Prof. Dr. H. Heinzer, Prof. Dr. M. Siebels, Dr. B. Schilling, Prof. Dr. A. Hegele

**Dr. med. Bastian Schilling**  
(Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen)

## „Vemurafenib reverses immunosuppression by myeloid derived suppressor cells“

Das Maligne Melanom ist der Hauttumor mit dem höchsten Metastasierungsrisiko und somit der höchsten Mortalität. Die 5-Jahres Überlebensrate bei Fernmetastasen liegt aktuell bei 15,2% [1]. Auch wenn das Überleben der betroffenen Patienten sich in den letzten Jahren dank verbesserter Supportivtherapie und neuen Therapeutika verlängert hat, ist das metastasierte Melanom weiterhin nur selten heilbar.

Die systemische Behandlung des fortgeschrittenen Malignen Melanoms stützt sich zurzeit vor allem auf Immun- und zielgerichtete Therapeutika [2]. Zielgerichtete Substanzen hemmen dabei hauptsächlich den MAPK-Signalweg, in dem sich im Malignen Melanom oft aktivierende Mutationen finden. Die häufigste Mutation betrifft dabei das Codon 600 (BRAF-V600). Findet sich eine solche Mutation, stehen zwei in Deutschland als Monotherapie zugelassene selektive BRAF-Inhibitoren (sBRAFi) zur Verfügung: Vemurafenib und Dabrafenib. Mit Ansprechraten über 70% führen diese Medikamente oft zu beeindruckenden Tumorregressionen. Das Ansprechen ist zeitlich jedoch im Durchschnitt auf 6 Monate begrenzt. Immuntherapeutika wie Ipilimumab, ein anti-CTLA4-Antikörper, haben hingegen niedrigere Ansprechraten, können jedoch für Jahre eine Tumorkontrolle in einer kleinen Patientengruppe erreichen. Es ist daher postuliert worden, sBRAFi mit Immuntherapien zu kombinieren, um die Nachteile der Einzelsubstanzen zu überwinden [3]. Dazu ist es jedoch erforderlich, die Wirkungen von sBRAFi auf das humane Immunsystem zu kennen.

Lymphozyten, vor allem T-Zellen, sind die wesentlichen Effektorzellen der anti-Tumorimmunität im Malignen Melanom. Den Lymphozyten stehen jedoch myeloide Zellen als ein immun-suppressiver Faktor in Tumorpazienten

gegenüber. Dabei sind myeloid-derived suppressor cells (MDSC) eine wesentliche Population, die sich durch einen heterogenen Phänotypen auszeichnen und über verschiedene Mechanismen die anti-Tumorimmunität unterdrücken. In einer letztes Jahr von uns publizierten Arbeit, die von der Deutschen Gesellschaft für Immun- und Targeted Therapie e.V. (DGFIT) mit dem Clinical Science Award 2013 prämiert wurde, wurden MDSC in Melanompazienten näher definiert und der Effekt des sBRAFi Vemurafenib auf diese Zellen erstmals untersucht [4]. Zunächst konnten zwei phänotypisch distinkte MDSC-Subpopulationen in Melanompazienten definiert werden: Bereits bekannte monozytäre MDSC (moMDSC) als CD45+Lin-HLA-DR-/lowCD14+CD15dimCD66b-CD33+CD11b+Arginase1-CD16-/low und eine bisher nicht in Melanompazienten beschriebene Subpopulation von granulozytären MDSC (grMDSC) als CD45+Lin-HLA-DR-CD14-CD15+CD66b+CD33+CD11b+Arginase1+CD16-/low. Beide Subpopulationen unterdrücken ex vivo autologe T-Zellen unabhängig voneinander. Die Analyse von peripheren mononukleären Zellen (PBMC) eines größeren Melanompazientenkollektivs erbrachte dann, dass ausschließlich Pazienten mit vorhandenen Fernmetastasen eine Akkumulation beider Subpopulationen im Vergleich zu gesunden Spendern und Pazienten in früheren Tumorstadien zeigen. Interessanterweise findet sich keine erhöhte MDSC-Frequenz in Pazienten, die zuvor Fernmetastasen hatten aber zum Zeitpunkt der Blutentnahme tumorfrei waren, so dass beide Subpopulationen mit der Erkrankung assoziiert sind. Da sBRAFi bei den meisten Pazienten zu einer Tumorregression führen, wurden dann PBMC von Pazienten vor und unter Vemurafenib-Therapie untersucht. Dabei konnten wir zeigen, dass bei Tumorregression die Frequenz von moMDSC und grMDSC sinkt. Bei Progress der Erkrankung kam

es dann zum erneuten Ansteigen der MDSC-Frequenzen. In weiterführenden in vitro Studien konnten wir zeigen, dass Melanomzellen, die mit Vemurafenib behandelt wurden, die Fähigkeit zur Induktion von moMDSC verlieren. Vemurafenib selbst hatte keinen Einfluss auf die MDSC-Induktion, so dass analog zu den Ergebnissen an Pazientenproben eine indirekte Reduktion der Induktion über Tumorzellhemmung anzunehmen ist. Die durch Vemurafenib häufig zu erreichende, massive Reduktion der Tumorlast und die damit verbundene verringerte MDSC-Frequenz könnte jedoch ein vielversprechendes Zeitfenster für den Beginn einer Immuntherapie sein.

Für den Erfolg einer solchen Kombination von sBRAFi und Immuntherapien sind Lymphozyten als Effektorzellen der anti-Tumorimmunität von entscheidender Bedeutung. In ersten Arbeiten zu den immunologischen Aspekten der sBRAFi-Therapie zeigte sich, dass diese die Funktionalität von humanen Lymphozyten in vitro nicht negativ beeinflussen und die Erkennung von mit sBRAFi behandelten Melanomzelllinien erhöhen [5, 6]. In situ konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit sBRAFi die Infiltration von Melanommetastasen durch T-Zellen steigert und die Antigenexpression durch die Tumorzellen erhöht [7, 8]. Zur Anzahl und Funktionalität von Lymphozyten unter sBRAFi Therapie gibt es jedoch nur wenige Daten aus Pazienten, die Dabrafenib erhalten haben. Hong et al. konnten in ihrer Untersuchung keinen Einfluss auf die Anzahl und Funktionalität von peripheren Lymphozyten ex vivo zeigen [9]. In einer vergleichenden Studie konnte von uns in Kooperation mit zahlreichen deutschsprachigen Hauttumorzentren nun jedoch gezeigt werden, dass Dabrafenib und Vemurafenib sich in ihrem Einfluss auf periphere Lymphozyten in Melanompazienten deutlich unterscheiden [10]. Es konnte gezeigt werden, dass Vemurafenib aber nicht Dabrafenib die Anzahl der zirkulierenden Lymphozyten signifikant senkt. Dabei fand sich ein selektiver Verlust von CD4+ T-Zellen, die sich zusätzlich in ihrer Zusammensetzung veränderten. Unter Therapie mit Vemurafenib findet sich eine signifikante Reduktion des Anteils von „central

memory“-Zellen während der Anteil naiver CD4+ T-Zellen ansteigt. Auch fand sich ein Einfluss von Vemurafenib auf die Funktion dieser Zellen: CD4+ T-Zellen, die aus Proben isoliert wurden, die unter Therapie mit Vemurafenib gewonnen wurden, produzierten nach Stimulation signifikant geringere Mengen IFN- $\gamma$  und IL-9 als solche, die aus vor Therapiebeginn gewonnenen Proben isoliert wurden. Sowohl IFN- $\gamma$  und IL-9 sind jedoch Zytokine, die für die anti-Tumorimmunität durch T-Zellen wichtig sind. Es ist also zu fordern, dass sBRAFi individuell auf ihre immunmodulatorischen Effekte untersucht werden sollten, insbesondere dann, wenn Kombinationen mit Immuntherapien geplant sind.

In unseren Arbeiten konnten wir neue Daten zu den immunologischen Aspekten der Therapie mit sBRAFi gewinnen, die wie in Abbildung 1 gezeigt bereits vorhandene Erkenntnisse ergänzen. In einer von der DGFIT mit dem Clinical Science Award 2013 ausgezeichneten Arbeit konnten wir den Effekt von Vemurafenib auf humane MDSC erstmals beschreiben. In einem weiterführenden Projekt gelang es zudem, die erste komparative Studie zweier

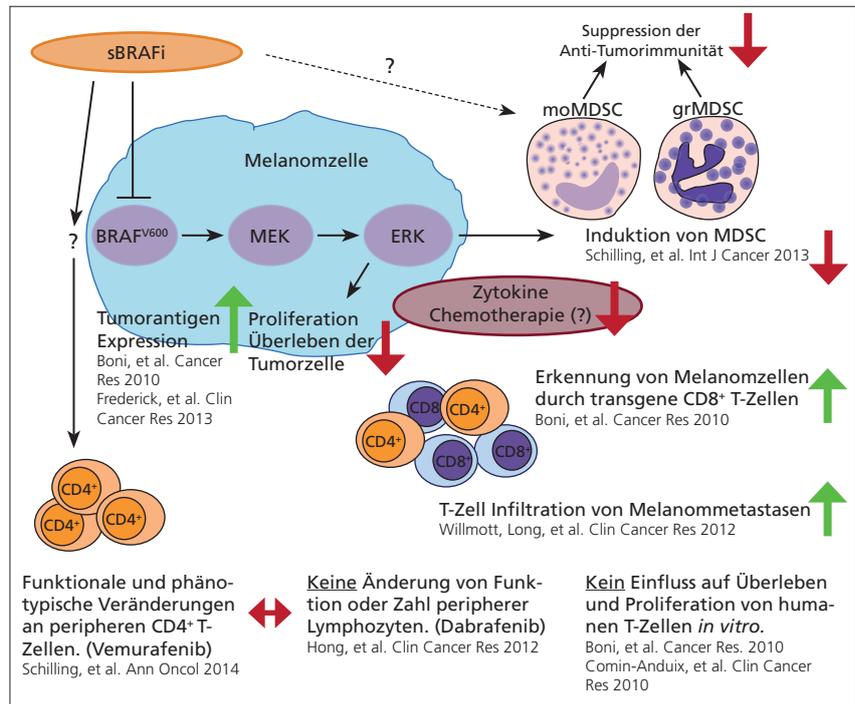


Abb. 1: Immunologische Aspekte der Therapie mit sBRAFi.

sBRAFi durchzuführen und wesentliche Unterschiede in den immunmodulatorischen Eigenschaften von Vemurafenib und Dabrafenib aufzuzeigen. Wir sind überzeugt, dass unsere translationalen

Erkenntnisse für das Gelingen zukünftiger, neuer Kombinationen von zielgerichteten- und Immuntherapien für das fortgeschrittene Maligne Melanom von klinischer Relevanz sind.

**AUTOR**

Dr. med. Bastian Schilling

Universitätsklinikum Essen (AÖR)  
Klinik für Dermatologie  
Hufelandstraße 55  
45147 Essen



**Literatur**

1. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians 2012; 62:220-241.
2. Schadendorf D and Hauschild A. Melanoma in 2013: Melanoma – the run of success continues. Nature reviews. Clinical oncology 2014; 11:75-76.
3. Ribas A and Wolchok JD. Combining cancer immunotherapy and targeted therapy. Curr Opin Immunol 2013; 25:291-296.
4. Schilling B, Sucker A, Griewank K, et al. Vemurafenib reverses immunosuppression by myeloid derived suppressor cells. Int J Cancer 2013; 133:1653-1663.
5. Comin-Anduix B, Chodon T, Sazegar H, et al. The oncogenic BRAF kinase inhibitor PLX4032/RG7204 does not affect the viability or function of human lymphocytes across a wide range of concentrations. Clin Cancer Res 2010; 16:6040-6048.
6. Boni A, Cogdill AP, Dang P, et al. Selective BRAFV600E inhibition enhances T-cell recognition of melanoma without affecting lymphocyte function. Cancer Res 2012; 70:5213-5219.
7. Frederick DT, Piris A, Cogdill AP, et al. BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression and a more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma. Clin Cancer Res 2013; 19:1225-1231.
8. Wilmott JS, Long GV, Howle JR, et al. Selective BRAF inhibitors induce marked T-cell infiltration into human metastatic melanoma. Clin Cancer Res 2012; 18:1386-1394.
9. Hong DS, Vence L, Falchook G, et al. BRAF(V600E) inhibitor GSK2118436 targeted inhibition of mutant BRAF in cancer patients does not impair overall immune competency. Clin Cancer Res 2012; 18:2326-2335.
10. Schilling B, Sondermann W, Zhao F, et al. Differential influence of vemurafenib and dabrafenib on patients' lymphocytes despite similar clinical efficacy in melanoma. Ann Oncol 2014; 25:747-753.