



Neues von der «European Lung Cancer Conference»

## Immuntherapie

Beim diesjährigen elcc war die Immuntherapie wieder eines der Schwerpunktthemen, das durch verschiedene Vorträge und Poster von vielen Seiten beleuchtet wurde. So besteht immer noch dringender Bedarf an prädiktiven Biomarkern und neue Erkenntnisse zur funktionellen Immunität des «Tumorenvironments» eröffnen neue Perspektiven.

### Immuntherapie – die neue Standardtherapie bei NSCLC?

Als die Behandlung vortheraPIerter NSCLC-Patienten Stadium IIIB/IV in einer Phase-I-Studie mit Nivolumab überraschenderweise ein Plateau nach 2–3 Jahren mit OS-Raten (Gesamtüberlebensraten) von 18% zeigte (1, 2), folgten weitere Studien mit PD-L1 bzw. PD-1-Inhibitoren in der Zweitlinie (3–8), erläuterte **Prof. Dr. med. Martin Reck**, Grosshansdorf, Deutschland. Alle Studien zeigten Überlebensvorteile für den jeweiligen Verum-Arm. In den CheckMate-Studien wiesen auch PD-L1-negative Patienten eine Therapieantwort auf, die bei PD-L1 exprimierenden Patienten jedoch stärker ausgeprägt war (9). In der POPLAR-Studie (8) dagegen schien die Expression von PD-L1 sowohl auf Tumorzellen als auch auf den Tumor infiltrierenden Lymphozyten (TILs) unabhängig voneinander ein prädiktiver Marker zu sein. PD-L1, der kein Ausschluss-Marker ist, stellt somit keinen idealen Indikator für das Therapieansprechen dar und unterstützt vielmehr die Auswahl der für eine entsprechende Therapie in Frage kommenden Patienten. Die Daten der Studien von PD-L1 bzw. PD-1-Inhibitoren in der Erstlinie werden zeigen, ob ein Testen der Expression von PD-L1 sinnvoll ist. Ferner wird eine Harmonisierung der Bestimmung der PD-L1 Expression dringend erwartet.

Noch unbeantwortet sind die Fragen nach der Wirksamkeit von PD-L1 Inhibitoren in Subgruppen mit Hirnmetastasen oder mit EGFR-Mutationen, die Wirksamkeit in der Dritt- und weiteren Therapielinien und die Dauer der Therapie.

#### Fazit zu PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren

- als Zweitlinientherapie
  - bestätigte überlegene Wirksamkeit gegenüber Docetaxel
  - geringere Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen
  - PD-L1 Expression kann als ergänzender Faktor bei nicht-Plattenepithel NSCLC herangezogen werden
  - kein Vergleich zu Zweitlinien Kombinationstherapien (z.B. Docetaxel+Nintedanib/Ramucirumab)
- als Erstlinientherapie
  - Studienergebnisse in Kürze erwartet

### Perspektiven der Immunonkologie bei thorakalen Tumorerkrankungen jenseits von NSCLC

Bekanntlich kann das Immunsystem somatische Mutationen – Tumorantigene oder Neoantigene – erkennen und Tumoren weisen in der Regel zwischen 10 und 200 Neoantigene auf, die von T-Zellen erkannt und attackiert werden können (10). Mit durchschnittlich 200 nicht-synonymen Mutationen pro Tumor haben NSCLC-Tumoren eine sehr hohe Mutationslast. Auch weisen Lungenkarzinome von Rauchern das Zehnfache an somatischen Mutationen auf als die von Nicht-Rauchern (11–13). Doch was wissen wir über andere thorakale Tumoren, fragte **Prof. Dr. med. Solange Peters**, Lausanne.

Das **kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC)** weist eine hohe Mutationsrate (180–240 Mutationen pro Tumor) auf (14–16). Zusätzlich sind in 48% der Fälle TILs nachzuweisen – meist an der Grenze zwischen Karzinomzellen und Stroma (18). PD-L1 wird bei 72% der Proben exprimiert und ist signifikant mit einem weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadium korreliert und unabhängig davon ein Prädiktor für einen günstigen Verlauf der Erkrankung (17–19). Ebenfalls exprimieren Tumor infiltrierende Makrophagen PD-L1 (18, 19).

Die CheckMate-032-Studie (20, 21) zeigte höhere OS im Kombinationstherapiearm (Nivolumab + Ipilimumab) als im Nivolumab-Monotherapiearm und dies bei vorbehandelten, schwer therapierbaren SCLC-Patienten. Die Ansprechrate betrug im Monotherapiearm 15%, im Kombinationstherapiearm 33% mit noch anhaltender Therapieantwort zum Zeitpunkt der Präsentation. Das Therapieansprechen war nicht allein auf die PD-L1-positiven Patienten beschränkt.

In der KEYNOTE- 028-Studie (22) konnte eine ORR von 29.2%, ein DCR von 33.3% und ein PFS (6-Monatsrate) von 32.5% nachgewiesen werden. Die PD-L1-Expression hatte keinen Einfluss auf die Therapieantwort.

Noch laufende Studien:

- ▶ KEYNOTE 068/EORTC 1416
- ▶ CA209-451 (Nivolumab\_anti-PD1/Phase-III)
- ▶ CheckMate 331 (Nivolumab\_anti-PD1/Phase-III)
- ▶ CA209-032 (Nivolumab\_anti-PD1/Phase-I/II)
- ▶ ETOP/STIMULI (Ipilimumab\_CTLA-4/Phase-II)
- ▶ ICE (Ipilimumab\_CTLA-4/Phase-II)
- ▶ Erste Studien zu «Engineered T cells» (TCR und CARs) laufen derzeit



**Prof. Solange Peters**

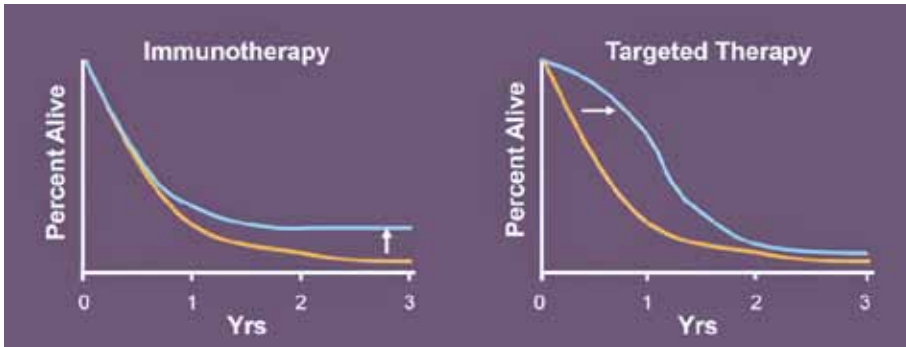


Abb. 1: Antwortmuster von Immuntherapie und zielgerichteter Therapie

### Fazit zu SCLC

- Pembrolizumab zeigte vielversprechende Anti-Tumor-Aktivität bei vorbehandelten PD-L1-positiven SCLC-Patienten
- Das Sicherheitsprofil bestätigte die Daten anderer Tumorentitäten in vorangegangenen Studien
- Höhere PD-L1 Expression war nicht mit höherem Therapieansprechen korreliert
- Angesichts der Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren bei SCLC-Patienten sollten weitreichendere Studien durchgeführt werden.

**Mesotheliome** weisen eine relativ geringe Mutationsrate auf. TILs, die in hoher Konzentration in Mesotheliome einwandern setzten sich bei 97% des Pleuramesothelioms aus infiltrierenden Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen zusammen (23,24). 20–70% der Mesotheliome exprimierten PD-L1 und die PD-L1-Expression korrelierte signifikant mit ungünstiger Prognose. Eine Überexpression kam häufiger bei nicht-epitheloider Histologie vor (25–30).

Erste klinische Daten zu Checkpoint-Inhibitoren waren für die CTLA4 Monotherapie unbefriedigend. Studien zu Pembrolizumab zeigten interessante Ergebnisse: MESOT-TREM-2008 (Phase-II) und -2012 (IIS) (Tremelimumab) (31, 32), DETERMINE (Phase-IIb; Tremelimumab), KEYNOTE-028 (Phase-Ib; Pembrolizumab) (25), Avelumab (Phase-Ib) (33). Noch andauernde Untersuchungen und Perspektiven sind die IFCT Investigator gesponsorte Phase-II-Studie zu Nivolumab Monotherapie oder Nivolumab+Ipilimumab Kombinationstherapie als Zweit- und Drittlinientherapie und die einarmige Phase-II Investigator gesponsorte Studie zu Nivolumab bei metastasierendem Mesotheliom (NCT02497508). Erste Studien zu «Engineered T cells» (TCR und CARs) laufen derzeit.

**Thymom und Thymuskarzinom:** Wiesen die TILs, die bei 30% der Thymuskarzinome nachgewiesen werden konnten, eine niedrige Rate an CD4+, CD8+ und CD20+ Zellen auf, so war dies mit einer signifikant ungünstigen Prognose verbunden) (34). Die PD-L1-Expression in Thymomen und Thymuskarzinomen ist hoch, stellt jedoch bei epithelalem Thymom keinen prognostischen Faktor dar. Ein hoher Expressionsgrad war mit unerwünschten pathologischen Erscheinungen verbunden) (35, 36).

Erste klinische Daten zu Checkpoint-Inhibitoren lieferte die ETOP/EORTC Nivothym Phase-II-Studie und viele Studien laufen

### Fazit zum Design von Studien mit Immuntherapie

- Medianes PFS ist ein schlechter Surrogatmarker für OS
- PFS HR ist besser, benötigt aber reife Daten
- Landmark PFS ist ein besserer Marker als OS für NSCLC-Patienten unter PD-1/PD-L1 Therapie
- ORR und DOR sind gut korreliert
- «Zeit unter TKI» oder «Zeit bis zur Chemotherapie» sind neue aber wichtige Endpunkte

### Fazit zu Immuntherapie-Immuntherapie Kombinationen in der Ära von «Nivolumab / Pembrolizumab für alle»

- Wichtig ist es, den Weg der Resistenzentwicklung gegenüber PD-1-Inhibitoren zu kennen und zu wissen, ob andere Immunmodulatoren bei diesen Patienten wirksam sind
- Da fast alle NSCLC-Patienten Nivolumab / Pembrolizumab erhalten, benötigen wir neue flexible Studiendesigns, um neue Immuntherapien bei Progredienz dieser Patienten einfach untersuchen zu können
- Grosse Herausforderungen aber die besten Aussichten für Patienten seit langem

derzeit zu diesen seltenen Entitäten, darunter auch erste Studien zu «Engineered T cells» (TCR und CARs).

### Thorakale Immuntherapie: Laufende Studien und Design klinischer Studien

Es gibt heute eine Vielzahl verschiedener Therapiemodalitäten für das Lungenkarzinom, liess **Prof. Dr. med. David Carbone**, Columbus, USA, wissen. So wie es verschiedene Muster der Krankheitsprogression und unterschiedliche Toxizitätsprofile gibt, unterscheiden sich die Wirkprinzipie der einzelnen Therapieoptionen. Daher kann es kein universelles Studiendesign geben, das für alle Therapiemodalitäten passen würde. Das Design klinischer Studien erfordert die Anpassung an die jeweilige Wirkungsweise der Therapie. Betrachtet man die Muster der Therapieantwort auf eine Immuntherapie und eine zielgerichtete Therapie, so verlaufen die Kurven sehr unterschiedlich (Fig. 1) (37). Die Herausforderungen der Immuntherapie liegen darin, einen verlässlichen Marker für einen Langzeit-Benefit zu bestimmen und chronische Toxizität, die selten aber teilweise sehr stark auftritt mit dem Benefit abzuwägen. Unbekannt ist hierbei noch die Kombinierbarkeit mit anderen Therapien bzw. die Therapiesequenz. Eine

weitere Gefahr stellt die Überbehandlung von Patienten bzw. die verpasste Gelegenheit aufgrund fehlender verlässlicher Marker dar.

### Forderung nach Markern für die immuntherapeutische Anwendung

Es besteht dringender Bedarf an prädiktiven Markern für die Immunonkologie, forderte **Prof. Dr. med. Keith Kerr**, Aberdeen, UK. Noch ist nicht klar definiert, wonach diese selektioniert werden sollen. Verschiedene Kriterien stehen zur Auswahl: molekulare Signatur des Tumors, Immunzellen (Gesamtinfiltrat?, bestimmte Zelltypen des Zellinfiltrats?) oder andere Immunregulatoren (PD-L2, IDO, LAG3, Interferon  $\gamma$  etc.?) (38). Auch die Mutationslast und andere mit der Instabilität des Genoms verbundene Faktoren (Polymerase E Mutationen, Mismatch Repair Gene, Microsatellite Instabilität, «smoking signature» von Mutationen, Rauchen) können Hinweise auf ein mögliches Ansprechen auf eine Immuntherapie geben. So zeigte die CheckMate-057-Studie (3), dass Nicht-Plattenepithelkarzinome von Rauchern besser auf Nivolumab ansprechen als Nichtraucher. Auch bestimmen die Anzahl und die Art der Mutationen die Sensitivität der PD-L1-Blockade beim SCLC (39). Nicht vergessen werden darf, dass es sich bei der Expression biologischer Marker um einen dynamischen und heterogenen Prozess handelt, der sich im Laufe der Therapie oder Erkrankung verändert. Es ist daher auch schwierig, cut-off-Werte festzusetzen.

Die Expression von PD-L1 wird seit Längerem immunhistochemisch bestimmt. Unbeantwortet bleiben hierbei bisher jedoch wesentliche Fragen, wie

- Ist das Therapieziel ein einzelner Faktor im Zielsystem?
- Ist der Biomarker vorhanden oder abwesend?
- Ist der Biomarker stabil und seine Funktion einzigartig?
- Ist der Biomarker leicht messbar?
- Ist der Biomarker ein zuverlässiger Prädiktor?

Auch ist unklar, ob die verschiedenen anti-PD-L1 immunhistochemischen Nachweismethoden dieselben sind und für jeden Wirkstoff verwendet werden können. PD-L1 ist sicher ein biologisch rationaler Biomarker, dessen Natur und komplexes Wirksystem jedoch noch viele Fragen offenlässt.

**Anschliessend werden einige Poster zu dieser Thematik, die am elcc vorgestellt wurden, besprochen.**

### 24h-blood profile gene expression biomarkers of the response to targeted therapy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer.

**Dr. med. Florent Baty** und seine Kollegen aus **St. Gallen** (40) untersuchten die Veränderung der Genexpression im Blut von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC infolge einer zielgerichteten Kombinationstherapie (Bevacizumab + Erlotinib). Die Genexpression zeigte nach 24h ein signifikantes Herunterregulieren von Genen der Zytokin-Zytokin-Rezeptor-Interaktion (IGF1R, IGF2R), der MPAK Signalkaskade (DAPK2, PLD1, MMP9) und der mTOR Signalkaskade (BIRC3). Die Expressionsstärke der Gene für ILR1, FLT3, PLD1, BIRC3 und IGF1R zum Zeitpunkt 0 und 24h nach Therapiebeginn stellen potentielle neue Biomarker für das Tumorschrumpfen nach 12 Wochen Therapie und für die Zeit bis zur Progression der Erkrankung unter Therapie dar, unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus.

### Highly exhausted PD-1hi T cell subsets in human NSCLC are co-defined by the predominant expression of distinct inhibitory receptors and correlate with clinical outcome

**Dr. med. Daniela Thommen** und ihre Kollegen aus **Basel** (41) zeigten, dass bei NSCLC-Tumoren die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Blockaden durch T-Zell Dysfunktionen eingeschränkt sein kann. So bestand trotz starker und anhaltender Heterogenität des Expressionslevels verschiedener inhibitorischer Rezeptoren inklusive PD-1, Tim-3, CTLA-4, LAG-3, BTLA, 2B4, CD160, TIGIT und KLRG-1 auf intratumoralen CD8+ T-Zellen eine klare Korrelation zwischen erhöhtem Expressionsgrad dieser inhibitorischen Co-Rezeptoren und Krankheitsprogression. PD-1hi exprimierende T-Zellen konnten als Surrogatmarker für stark dysfunktionierende T-Zellen identifiziert werden. Die Funktion der PD-1hi TILs konnte durch PD-1-Blockade nicht wiederhergestellt werden und korrelierte mit vermindertem PFS. Lediglich T-Zellen mit moderater Dysfunktion konnten durch PD-1-Blockade «gerettet» werden.

### Differences in expression of predictive biomarkers between primary and metastatic non-small cell lung cancer tumors

**Prof. Dr. med. Zoran Gatalica** und seine Kollegen aus Phoenix, USA, (42) untersuchten 10764 NSCLC Proben einer Tumorbank und teilten diese in Primärtumoren und Metastasen (Lymphknoten und Fernmetastasen verschiedener Organe) ein, um tumorspezifische Biomarker für wirksame Therapieziele zu bestimmen. Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der Ausdehnung der Tumorerkrankung und des Zeitpunkts der Probenentnahme für die Erstellung des molekularen Profils. Dieses kann erfolgreich genutzt werden, um wirksame Therapieziele in Tumoren zu identifizieren, jedoch kann die Heterogenität zwischen Primärtumor und Metastasen bezüglich räumlicher und zeitlicher Expression prädiktiver Biomarker erheblich sein. Dies muss bei der Erstellung des molekularen Profils berücksichtigt werden, um einen wirksamen Einsatz zielgerichteter Therapieoptionen und von Immuntherapie zu ermöglichen.

### Characterization of tumor infiltrating lymphocytes in resectable early stage non-small cell lung cancer

Trotz nachgewiesener anti-Tumor-Aktivität der Blockade des PD-L1 bei NSCLC-Tumoren zeigte die Mehrheit der Patienten mit PD-L1-Expression keine Therapieantwort. Diesem Widerspruch nachgehend zeigten **Dr. med. Sean R. R. Hall** und seine Kollegen aus **Bern** (43), dass die funktionelle T-Zell-Immunität (Immunphänotyp und diesem zugrundeliegende Veränderungen der TILs) noch wenig erforscht ist. So konnte unabhängig vom histologischen Typ der NSCLC-Erkrankung eine Erschöpfung der infiltrierenden T-Zellen (zytotoxische degranulierende CD4+ und CD8+ TILs) in frühen Krankheitsstadien nachgewiesen werden. Ferner unterschieden sich Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome bezüglich Anzahl und Phänotyps der infiltrierenden T-Zellen. Adenokarzinome zeigten verstärkte Infiltration durch CD4+ T-Zellen und eine verminderte Anzahl an CD8+ T-Zellen. Schliesslich zeigten TILs in Plattenepithelkarzinomen eine verminderte Expression von CD127 (einem essenziellen Schlüssel-molekül der T-Zell-Homöostase und des Überlebens von CD41 und CD81-TILs). In Adenokarzinomen dagegen war die Expression von CD127 nur auf CD8+ TILs vermindert.

### Validation of Prognostic Scores in Small Cell Lung Cancer

**Dr. med. Raphael Hagmann** und seine Kollegen aus **Basel** (44) untersuchten sieben verschiedene prädiktive Scores zu SCLC in Bezug auf das OS. Sie konnten den prognostischen Wert des Manchester Scores und des GPS bestätigen, jedoch nicht diesen komplexeren Score-Systeme. Die Autoren empfehlen den Gebrauch einfacher klinischer Faktoren und Laborparameter anstelle komplexer Score-Systeme zur prognostischen Beurteilung von SCLC-Patienten.

### Autophagy in early stage NSCLC – prognostic significance of the autophagy markers p62 and LC3B

**Dr. med. Sabina Berezowska** und ihre Kollegen aus **Bern** (45) untersuchten die Expression der Autophagie Marker LC3B und p62

und deren prognostische Aussagekraft für den Krankheitsverlauf. Die beiden Marker werden in NSCLC Tumoren unterschiedlich stark exprimiert und lassen biologisch signifikante Rollen in diesen Tumoren vermuten. Interessanterweise hatte den besten prognostischen Wert die Kombination aus niedriger zytoplasmatischer und niedriger nukleärer p62-Expression. Hohe LC3B Konzentrationen scheinen mit geringerer Tumoraggressivität verbunden zu sein, während hohe p62 Expression mit signifikant aggressiverem Tumorverhalten assoziiert war. Die zytoplasmatische / nukleäre p62 Expression hatte die stärkste prognostische Aussagekraft.

▼**Dr. Heidrun Ding**

Quelle: European Lung Cancer Conference (elcc) 2016, Genf 13.–15.4.2016

#### Literatur:

1. Gettinger SN et al. Checkmate-003. CMSTO 2014;poster 017
2. Brahmer JR et al. Nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): Survival and clinical activity by subgroup analysis. 2014 ASCO Annual Meeting;abstract 8112
3. Borghaei H et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;22:373:1627-39
4. Herbst RS et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-50
5. Fehrenbacher L et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1837-46
6. Brahmer J et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35
7. Rizvi NA et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015;16:257-65
8. Vansteenkiste J et al. Atezolizumab monotherapy vs docetaxel in 2L/3L non-small cell lung cancer: Primary analyses for efficacy, safety and predictive biomarkers from a randomized phase II study (POPLAR). *ECCO ESMO 2015;LBA 14*
9. Horn L et al. Phase 3, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab vs docetaxel in advanced non-squamous (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC): subgroup analysis. *ESMO Asia 2015;4170*
10. Freeman G et al. Checkpoint inhibition: a perspective and a glimpse into the future. *ESMO IO 2015*
11. Vogelstein B et al. Cancer genome landscapes. *Science* 2013;339:1546-58
12. Lawrence MS et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013;499:214-8
13. Pleasance ED et al. A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. *Nature* 2010;463:184-90
14. Rudin CM et al. Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in small-cell lung cancer. *Nat Genet* 2012;44:1111-6
15. Peifer M et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet* 2012;44:1104-10
16. George J et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015;6:524:47-53
17. Schultheis AM et al. PD-L1 expression in small cell neuroendocrine carcinomas. *Eur J Cancer* 2015;51:421-6
18. Yamane H et al. Programmed cell death protein 1 and programmed death-ligand 1 are expressed on the surface of some small-cell lung cancer lines. *Am J Cancer Res* 2015;5:1553-7
19. Ishii H et al. Significance of programmed cell death-ligand 1 expression and its association with survival in patients with small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:426-30
20. Calvo E et al. *ESMO 2015;poster 3098*
21. Antonia SJ et al. Phase I/II study of nivolumab with or without ipilimumab for treatment of recurrent small cell lung cancer (SCLC): CA209-032. 2015 ASCO Annual Meeting 2015;abstract 7503
22. Ott PA et al. Pembrolizumab for ED SCLC: Efficacy and Relationship with PD-L1 Expression *J Thorac Oncol* 2015; 10 (suppl 2):ORAL10.04
23. Ulljii H et al. The tumoral and stromal immune microenvironment in malignant pleural mesothelioma: A comprehensive analysis reveals prognostic immune markers. *Oncolmunology* 2015;4(6):e100928
24. Combaz-Lair C et al. Immune biomarkers PD-1/PD-L1 and TLR3 in malignant pleural mesotheliomas. *Human Pathology* 2016;52:9-18
25. Alley E. et al. Single-Agent Pembrolizumab for Patients with Malignant Pleural Mesothelioma (MPM). *WCLC 2015;abstract ORAL 11.03*
26. Mansfield AS et al. B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis. *J Thorac Oncol* 2014;9:1036-40
27. Cedres S et al. Analysis of expression of programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM). *PLoS One* 2015;10:e0121071
28. Cowan ML et al. PD-L1 expression in malignant mesothelioma: an immunohistochemical analysis of 33 cases. *Lab Invest* 2014;94
29. Kindler HL et al. T-cell inflamed phenotype and PDL1 expression in malignant mesothelioma. 2014 ASCO Annual Meeting ;abstract 7589
30. Marcq E et al. Targeting immune checkpoints: New opportunity for mesothelioma treatment? *Cancer Treat Rev* 2015;41:914-24
31. Calabro L et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013 ;14 :1104-11
32. Calabro L et al. Efficacy and safety of an intensified schedule of tremelimumab for chemotherapy-resistant malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Resp Med* 2015;3:301-9
33. Hassan R et al. Safety and clinical activity of avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with advanced, unresectable mesothelioma: a Phase Ib trial. *ESMO/ECCO 2015;abstract f3110*
34. Shin DY et al. The presence of extrathoracic metastasis is more prognostic of survival than Masaoka stage (IVa/IVb) in metastatic thymic epithelial tumor: a retrospective cohort study. *Lung Cancer* 2014;85:320-5
35. Katsuya Y et al. Immunohistochemical status of PD-L1 in thymoma and thymic carcinoma. *Lung Cancer* 2015;88:154-9
36. Padda SK et al. Diffuse high intensity PD-L1 staining in thymic epithelial tumors. *J Thorac Oncol* 2015;10:500-8
37. Ribas A et al. New challenges in endpoints for drug development in advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:336-41
38. Higgs B et al. High tumoral IFN mRNA, PD-L1 protein, and combined IFN mRNA/PD-L1 protein expression associates with response to durvalumab (anti-PD-L1) monotherapy in NSCLC patients. *ECCO 2015;115LBA*
39. Rizvi NA et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015;348:124-8
40. Baty F et al. 24h-blood profile gene expression biomarkers of the response to targeted therapy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *ELCC 2016;61PD*
41. Thommen D et al. Highly exhausted PD-1hi T cell subsets in human NSCLC are co-defined by the predominant expression of distinct inhibitory receptors and correlate with clinical outcome. *ELCC 2016;66P*
42. Gatalica Z et al. Differences in expression of predictive biomarkers between primary and metastatic non-small cell lung cancer tumors. *ELCC 2016;1PD*
43. Hall SRR et al. Characterization of tumor infiltrating lymphocytes in resectable early stage non-small cell lung cancer. *ELCC 2016; 980*
44. Hagmann R et al. Validation of Prognostic Scores in Small Cell Lung Cancer. *ELCC 2016;92P*
45. Berezowska S et al. Autophagy in early stage NSCLC – prognostic significance of the autophagy markers p62 and LC3B. *ELCC 2016;25P*