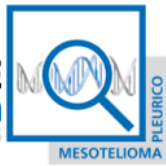

FONDAZIONE
Buzzi Unicem

ONLUS



Revisione Bibliografica Secondo semestre 2016
Elisa Roca (elisaroca@gmail.com)

Immunoterapia e Mesotelioma Pleurico Maligno

Introduzione

I **tumori** hanno sviluppato meccanismi multipli per eludere la loro distruzione da parte del **sistema immunitario**(1).

Esistono, infatti, diverse vie inibitorie del sistema immunitario che consentono a questo complesso sistema di tollerare le cellule e gli antigeni fisiologicamente contenuti nel nostro organismo e di non costituire una risposta immunitaria eccessiva. Tuttavia, questi canali inibitori sono fondamentali perché danno la capacità alle cellule immunitarie T di bloccare la crescita delle cellule tumorali. Tuttavia, la crescita neoplastica utilizza dei meccanismi di fuga dal controllo del sistema immunitario, facendo sì che le cellule T non siano in grado di sfruttare la loro attività citotossica nei confronti del tumore.

Sia la risposta immune innata che quella adattativa sono in grado di agire contro i tumori. Un deficit dei linfociti T citotossici e delle cellule natural killer può, infatti, consentire un incremento dell'incidenza tumorale. Uno dei meccanismi grazie ai quali i tumori sono in grado di sfuggire dal sistema immunitario è l'espressione di ligandi in grado di inibire l'espressione delle cellule T, come il CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4), il PD-L1 (programmed death 1 ligand) e il PD-1 (programmed death 1 receptor)(2).

Il **Mesotelioma Pleurico Maligno** (MPM) è considerato un tumore "infiammatorio", poiché è molto spesso caratterizzato da pattern di espressione infiammatorio, caratterizzato da un'importante infiltrazione linfocitica, macrofagica e delle cellule T(3 4).

Il permanere di una risposta infiammatoria di lunga durata a livello delle cellule mesoteliali contribuisce all'inizio, alla promozione, alla progressione ed alla trasformazione di queste cellule sane in cellule tumorali. Allo stesso modo i meccanismi di fuga al sistema immunitario consentono alla neoplasia di evitare la risposta immunitaria dell'ospite.

Inoltre, il ruolo del sistema immunitario nella biogenesi del MMP è complesso e sfaccettato e sembrerebbe coinvolgere sia la risposta immunitaria innata che quella adattativa(5 6).

Per questo motivo è interessante studiare i meccanismi immunitari che consentono ai tumori di svilupparsi sfuggendo al controllo del nostro organismo, con l'obiettivo di definire dei target ideali per un eventuale immunoterapia efficace nel MMP.

L'espressione di PD-L1 nel MPM sembrerebbe correlata con una maggiore estensione della malattia al momento della presentazione e con una maggiore incidenza per l'istotipo sarcomatoide(7) . Questa potrebbe essere una spiegazione plausibile alla prognosi infausta osservata in questi casi.

L'immunoterapia rappresenta una nuova frontiera nel trattamento dei tumori. I significativi progressi ottenuti nella comprensione del sistema immunitario hanno portato allo sviluppo di nuove molecole in grado di potenziare la risposta immunitaria dei pazienti. Pertanto, molti malati oncologici, indipendentemente dalle anomalie genetiche o metaboliche, potrebbero trarre un beneficio dal trattamento perché il target è proprio la risposta immunitaria del paziente e non la cellula tumorale.

Immuno check-points

Il termine **immuno-checkpoints** viene utilizzato per identificare una serie di vie inibitorie del sistema immunitario che sono cruciali per il mantenimento dell'auto-tolleranza e la prevenzione dell'eccessiva, prolungata e potenziale attività deleteria delle cellule T nei tessuti periferici(8).

È sempre più evidente che il cancro può utilizzare questi immuno-checkpoints per eludere la risposta immunitaria anti-tumorale, ad esempio attraverso la perdita di espressione di antigeni associati al tumore (tumor-associated antigens, TAA) e/o antigeni del sistema maggiore di istocompatibilità (major histocompatibility complex, MHC), o attraverso la produzione di citochine e l'espressione di nuove molecole di

membrana ad attività inibitoria.

Questo fenomeno di continuo rimodellamento molecolare è definito come **“cancer immunoediting”** che consta di tre fasi principali e sequenziali tra loro:

- eliminazione (completa distruzione delle cellule tumorali da parte del sistema immunitario dell'ospite),
- equilibrio (le cellule tumorali, attraverso una selezione operata dalle cellule T, diventano resistenti al sistema immunitario),
- evasione (le cellule tumorali originano lesioni clinicamente rilevabili)(9).

Al momento gli immuno-checkpoints noti per essere coinvolti nell'evoluzione del cancro del polmone sono il recettore del cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (**CTLA-4**) e l'asse programmed cell death-1 (**PD-1**)/programmed cell death-ligand 1 (**PD-L1**).

Cytotoxic T lymphocyte antigen-4

Poiché i checkpoints immunitari sono attivati nella maggior parte dei casi da un'interazione ligando-recettore, possono essere inibiti da anticorpi antagonisti o forme ricombinanti di ligandi/recettori.

Il CTLA-4, noto anche come CD152, è un recettore appartenente alla superfamiglia delle immunoglobuline (Ig) espresso sui linfociti T citotossici(10 11 12). A seguito del legame con uno dei suoi ligandi, B7-1 oppure B7-2 espressi sull'antigen-presenting cell (APC), trasmette all'interno del linfocita un segnale di tipo inibitorio, contribuendo così alla regolazione omeostatica della risposta immunitaria (13).

Il CTLA-4 è di vitale importanza per il mantenimento della tolleranza immune al tumore (14).

In particolare il recettore CTLA-4 agisce a livello dei segnali immuni costimolatori CD80 and CD86 attivati dalle cellule presentanti l'antigene, dunque, aumentano la soglia di attivazione dei linfociti T. La somministrazione sistemica di anticorpi inibenti il CTLA-4 in monoterapia o in combinazione con altre vaccini terapeutici inibenti le cellule tumorali induce una regressione del melanoma e delle neoplasie del colon nei modelli murini(14 16).

In uno studio di fase II, che valutava l'attività di un anticorpo anti-CTLA-4 (tremelimumab), sono stati arruolati 29 pazienti affetti da MPM resistente alla chemioterapia (28 pleurici e 1 peritoneale)(17 18 19) . In questa ricerca risposte cliniche obiettive sono state osservate solo in 29 pazienti. Tuttavia, la stabilizzazione di malattia è stata documentata in 9 pazienti che corrispondevano a circa il 31% dei pazienti con istologia epitelioide. I tassi di sopravvivenza media ad un anno erano del 48% e del 37% a due anni.

Programmed death receptor-1

Il PD-1 è un recettore di superficie appartenente alla superfamiglia delle Ig ed è espresso sulle cellule T e pro-B e riconosce come ligandi il PD-L1 e il PD-L2. Il PD-L1 è una proteina transmembrana il cui legame ai suoi recettori, PD-1 e B7.1, sulla superficie delle cellule T ne determina la loro disattivazione(20).

Il recettore PD-1 stimola le cellule all'inattivazione permettendo alla cellula tumorale di sfuggire alla sorveglianza del sistema immunitario(21).

L'attivazione di questo recettore avviene grazie all'incontro con il suo ligando: programmed death ligand 1 (PD-L1), che si trova solitamente all'interno del microambiente tumorale sulla superficie delle cellule cancerose(22).

Alcuni autori hanno dimostrato che PD-L1 è presente sulle cellule murine di topo in vivo(23). L'incremento dell'espressione di PD-L1 avviene in risposta ad un aumento della concentrazione di interferone γ (IFN- γ) ed al drenaggio delle cellule T nei linfonodi drenanti il tumore, supportando l'ipotesi che questa sia un'importante via di immunosoppressione locale.

L'azione dell'inibizione di PD-L1 sulle differenti sottopopolazioni di cellule T produce effetti opposti sulla progressione tumorale e suggerisce che la soppressione immune del tumore sia mediata da una specifica sottoclasse di cellule T.

Alcuni studiosi hanno dimostrato l'espressione di PD-L1 in circa il 40% dei 106 prelievi di mesotelioma analizzati. Si trattava in tutti questi casi di tumori con istotipo sarcomatoide, caratterizzati da una prognosi infausta (5.0 mesi versus 14.5)(24).

Trattamenti

Terapie bersaglio della risposta immunitaria

Il primo tentativo di immunopotenziamento è stato riportato nel 1975, quando venivano testate le somministrazioni intrapleuriche di vaccino con BCG irradiato e sterilizzato, che apportavano una riduzione della crescita neoplastica, secondaria all'attivazione del sistema immunitario(25 26). Ulteriori studi ripresero quest'idea utilizzando per esempio il *Mycobacterium vaccae* in combinazione alla chemioterapia(27 28 29). Un altro tentativo legato al potenziamento della risposta immune è quello legato all'utilizzo di citochine, come per esempio l'interferone (30 31 32 33). Sono stati impiegati anche vettori virali per rendere più efficace la terapia(34 35). L'interleuchina-2 è stata testata in questa malattia per attivare anche in questo caso il sistema immunitario contro il tumore(36 37 38 39 40). Un'altra citochina utilizzata nei protocolli di immunopotenziamento è il GM-CSF (Granulocyte/macrophage-colony)41 42 43 44. Alcuni studi hanno analizzato la possibilità di incrementare l'espressione del complesso maggiore di istocompatibilità (major histocompatibility molecules: MHCs) per mirare ad un'espansione dei cloni delle cellule T antitumorali(45 46). Altri protocolli sperimentali sono stati applicati come coadiuvanti del sistema immunitario e tra questi ricordiamo: il CpGm oligodeossinucleotide, il CpG ODNs, l'agonista di Toll-like receptor 3, l'agonista di Toll-like receptor-7(47 48 49).

L'**immunomodulazione** cerca di ovviare alla mancanza di immunità cellulare nei siti tumorali(50 51). I primi studi relativi a questa applicazione terapeutica risalgono agli anni '90 quando si valutarono trattamenti come le cellule LAK autologhe ed allogeniche per ridurre i versamenti pleurici (52). Altri studi dimostrarono la capacità citotossica delle CTLs contro cellule di MPM(53). Più recentemente, è stata studiata l'attività delle cellule dendritiche e la loro capacità di proteggere l'immunità anti-tumorale(54). Altri esempi di studi riguardano le valutazioni relative alle cellule B follicolari CD40-attivate e le cellule T autologhe con CAR (recettore antigenico chimerico)(55 56).

Un'ulteriore area immunoterapeutica riguarda l'**immunodeplezione**, definita spesso anche come linfo-deplezione. Si tratta della possibilità di eliminare gli infiltrati presenti nei foci tumorali(57). Promettenti studi hanno valutato la deplezione delle (Tumor-Associated Macrophages) TAMs dalla massa tumorale e la possibilità della reversibilità di queste cellule da TAMs a stato M1 (58 59). Allo stesso modo, alcune ricerche hanno dimostrato l'utilità di attivare le TAMs infiltranti il tessuto di MMP, promuovendo il rilascio di citochine e chemochine come il TNF- α , la proteina 10 IFN inducibile e l'IL6(60 61).

Vaccini

Fin dagli anni '90 l'identificazione della mesotelina è stata considerata molto importante, perché si sperava che potesse essere un marcatore specifico del MMP(62). Tuttavia, poiché questa proteina è presente anche in altre tipologie tumorali, sono stati sviluppati promettenti vaccini contro queste neoplasie(63 64).

Nonostante le controversie relative al possibile ruolo del virus SV40 nella biogenesi del MMP, sono stati analizzati degli antigeni del SV40 come eventuali dei target immunologici per questa patologia(65 66 67 68). È stata analizzata anche la proteina WT1 (Wilms' Tumor 1 protein) per valutarne l'efficacia diagnostica come marcatore specifico per il MMP69 (70 71 72).

Una delle strategie di cura di questa patologia è, dunque, quella di sviluppare dei vaccini cellulari ed alcuni studi hanno analizzato gli effetti delle cellule tumorali trasfettate con IL-4, IL-2, GM-CSF, B7-1, come cellule vaccino(73 74 75 76).

Sono stati testati anche dei vaccini costituiti da cellule dendritiche che potessero attivare sia le cellule Th1 che le CTL attivando la fagocitosi e l'apoptosi(77 78). Inoltre, alcuni autori hanno riportato che le cellule di MMP in apoptosi potessero essere utilizzate come induttori potenti delle CTLs antineoplastiche(79).

Anticorpi monoclonali

L'utilizzo degli anticorpi monoclonali è applicato già da molto tempo nelle tecniche di immunistochemica per la diagnostica differenziale e la discriminazione tra MMP ed altri tumori(80). Il primo approccio in questo ambito è stato quello di testare l'associazione di un anticorpo monoclonare con una tossina a scopo immunoterapico(81).

Altri studi hanno valutato anticorpi monoclonali reagenti con il recettore della transferrina 7D3 o coniugati con la ricina A o in combinazione con la doxorubicina(82 83).

L'anticorpo monoclonale K1 diretto contro la mesotelina è stato considerato come potenzialmente utile nel trattamento immunoterapico del MMP(84).

Diversi metodi di ingegneria biomedica sono stati applicati per disegnare degli anticorpi monoclonali coniugati con tossine per ottenere prodotti chimerici(85 86 87 88).

Sono state sviluppate anche delle proteine di fusione in grado di colpire le cellule tumorali quando soggette a radioterapia. Questi risultati hanno indicato effetti citotossici aumentati senza molti effetti collaterali associati(89).

Alcuni studiosi hanno sviluppato una immunotossina anti-MMP, coniugando l'esotossina dello pseudomonas ad un frammento dell'anticorpo anti-mesotelina(90). La mesotelina umana è stata coniugata anche ad un anticorpo diretto contro un recettore della cellula dendritica, aumentando il potenziale della vaccinazione con la mesotelina(91).

Un altro importante antigene contro cui sono stati sviluppati degli anticorpi monoclonali è la proteina Wingless-type (Wnt), coinvolta in diverse neoplasie(92 93 94).

Sono stati sviluppati, inoltre, anticorpi contro il CD26, un antigene di superficie coinvolto nello sviluppo tumorale(95).

Altri esempi di anticorpi monoclonali sono stati descritti in precedenza e si tratta di farmaci diretti contro il recettore CLA4 (ipilimumab e tremelimumab), oppure contro PD-L1 (pembrolizumab) o il recettore PD-1 (nivolumab)(96 97 98 99).

Il tremelimumab è stato studiato in pazienti pretattati durante uno studio a singolo braccio di fase II, tuttavia l'obiettivo primario che era il tasso obiettivo di risposta non è stato raggiunto(100). Nei pazienti trattati con questo farmaco il controllo di malattia era di circa il 31%. Inoltre, la sopravvivenza libera da malattia (PFS: progression free survival) era di 6.2 mesi (95% CI 1.3–11.1) e il tempo di sopravvivenza media (MST: mean survival time) era di 10.7 mesi (0.0–21.9)(101). Gli anticorpi monoclonali diretti contro PD-L1 o il recettore PD1 sono attualmente in corso di valutazione(102).

Recenti trials clinici

Tra studi più recenti, ve ne sono alcuni completati ed alcuni ancora in corso. Per i dettagli di questi protocolli di ricerca si rimanda al sito clinicaltrials.gov e, pertanto, si propone di seguito solo una lista sintetica.

In particolare, ecco un elenco schematico relativo agli studi completati:

- **Dendritic Cell-based Immunotherapy in Mesothelioma** (tumor lysate-loaded autologous dendritic cells)(103).

Si tratta di un vaccino con cellule dendritiche attivate con un lisato tumorale per il trattamento di pazienti affetti da MMP.

- **Dendritic Cell-based Immunotherapy Combined With Low-dose Cyclophosphamide in Patients With**

Malignant Mesothelioma (DC+CTX)

Si tratta di un'immunoterapia cellulo-basata combinata con ciclofosfamide a basso dosaggio in pazienti affetti da MMP(104 105 106).

- **Pilot Study of Allogeneic Tumor Cell Vaccine With Metronomic Oral Cyclophosphamide and Celecoxib in Patients Undergoing Resection of Lung and Esophageal Cancers, Thymic Neoplasms, and Malignant Pleural Mesotheliomas** (Allogeneic Tumor Cell Vaccine (K562); Drug: Celecoxib; Drug: cyclophosphamide). Questo studio riguarda la somministrazione di un vaccino con cellule tumorali allogeniche in combinazione con terapia orale metronomica a base di ciclofosfamide e celecoxib, come terapia adiuvante nel MPM(107 108 109).
- **Cyclophosphamide Plus Vaccine Therapy in Treating Patients With Advanced Cancer** (allogeneic tumor cell vaccine; Biological:autologous tumor cell vaccine; Biological: recombinant interferon alfa; Biological: recombinant interferon gamma; Biological:sargramostim; Drug:cyclophosphamide).
- **Study of Safety and Tolerability of Intravenous CRS-207 in Adults With Selected Advanced Solid Tumors Who Have Failed or Who Are Not Candidates for Standard Treatment** (Biological: CRS-207, Live-attenuated *Listeria monocytogenes* expressing human Mesothelin).
- **Safety and Immune Response to a Multi-component Immune Based Therapy (MKC1106-PP) for Patients With Advanced Cancer** (PSMA/PRAME).

Segue, invece, un elenco degli studi in corso:

- **Safety and Efficacy of *Listeria* in Combination With Chemotherapy as Front-line Treatment for Malignant Pleural Mesothelioma** (Immunotherapy plus chemotherapy; Biological: Immunotherapy with cyclophosphamide plus chemotherapy).
- **Dendritic Cells Loaded With Allogeneous Cell Lysate in Mesothelioma Patients (MesoCancerVac).**
- **CAR T Cell Receptor Immunotherapy Targeting Mesothelin for Patients With Metastatic Cancer** (Fludarabine; Biological:Anti-mesothelin CAR; Drug:Cyclophosphamide; Drug:Aldesleukin).
- **Genetically Modified T Cells in Treating Patients With Stage III-IV Non-small Cell Lung Cancer or Mesothelioma** (Aldesleukin; Biological: Autologous WT1-TCRc4 Gene-transduced CD8-positive Tcm/TnLymphocytes; Drug:Cyclophosphamide; Other: Laboratory Biomarker Analysis; Procedure: Therapeutic Conventional Surgery).
- **The Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody Tremelimumab in Malignant Mesothelioma (Tremelimumab).**
- **Adjuvant Tumor Lysate Vaccine and Iscomatrix With or Without Metronomic Oral Cyclophosphamide and Celecoxib in Patients With Malignancies Involving Lungs, Esophagus, Pleura, or Mediastinum** (H1299 Lysate Vaccine; Drug:Cyclophosphamide; Drug:Celecoxib).
- **A Study of Tremelimumab Combined With the Anti-PD-L1 MEDI4736 Antibody in Malignant Mesothelioma (NIBIT-MESO-1)** (tremelimumab plus MEDI4736).
- **A Clinical Study With Tremelimumab as Monotherapy in Malignant Mesothelioma** (Tremelimumab).
- **Phase II Study of Adjuvant WT-1 Analog Peptide Vaccine in MPM Patients After MSK10-134** (WT-1-vaccine Montanide+GM-CSF; Biological:Montanide adjuvant + GM-CSF).
- **Randomized Study of Adjuvant WT-1 Analog Peptide Vaccine in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) After Completion of Combined Modality Therapy** (WT-1-vaccine Montanide +GM-CSF; Biological: Montanide adjuvant + GM-CSF (This arm is closed))
- **Nivolumab in Patients With Recurrent Malignant Mesothelioma.**
- **Gene Therapy for Pleural Malignancies** (Adenoviral-mediated Interferon-beta; Biological:SCH721015).
- **Four Versus Six Cycles of Pemetrexed/Platinum for MPM** (Pemetrexed/platinum chemotherapy).
- **Intrapleural AdV-tk Therapy in Patients With Malignant Pleural Effusion** (AdV-tk+ valacyclovir).

La risposta all'Immunoterapia

L'immunoterapia ha determinato un cambiamento delle modalità con cui dovrebbero essere misurate le risposte obiettive, sia negli studi clinici che nella pratica clinica. Dagli studi condotti nel trattamento immunoterapico del melanoma, si è visto che la risposta antitumorale si rende evidente non prima di settimane o mesi rispetto all'inizio del trattamento, con un guadagno in sopravvivenza che si manifesta dopo diversi mesi. Questo perché i farmaci immunoterapici attivano il sistema immunitario che a sua volta determina una risposta cellulo-mediata.

La valutazione della risposta al trattamento è basata sull'impiego dei **criteri RECIST o WHO**. In corso di immunoterapia questi criteri convenzionali non sono adeguati per la presenza di infiltrato infiammatorio peritumorale che può mimare una pseudo-progressione e che è fenomeno tipico durante questo tipo di trattamento. Per ovviare a questa problematica sono stati creati i criteri per la valutazione della **risposta immunocorrelata (irCR)**, secondo cui una iniziale progressione radiologica, intesa come comparsa di nuove lesioni e/o incremento delle dimensioni di lesioni pre-esistenti, in assenza di progressione clinica, deve essere confermata ad una valutazione successiva(110). L'impiego corretto della irCR può permettere l'identificazione di un gruppo di pazienti lungo-sopravvivenenti tra quelli che potrebbero essere considerati in progressione con i criteri convenzionali e che quindi non potrebbero continuare a beneficiare del trattamento specifico. Altro aspetto che l'immunoterapia ha evidenziato è la necessità di capire se questo trattamento è per tutti o è importante selezionare i pazienti che maggiormente possano beneficiare della terapia immunologica(111).

Conclusioni

La correlazione tra il Sistema immunitario ed il MMP è complesso e sfaccettato. L'immunità ha sicuramente un ruolo chiave nell'induzione del danno al DNA delle cellule mesoteliali, con un forte legame patogenetico con l'esposizione all'asbesto.

Inoltre, sia il compartimento della risposta innata che quello della risposta acquisita contribuiscono all'equilibrio tra inibizione ed attivazione delle cellule coinvolte in questo complesso meccanismo.

I risultati degli studi relativi all'immunoterapia, sebbene non abbiano attualmente portato a risultati eclatanti, sono tuttavia estremamente promettenti e forniscono una nuova visione di questa patologia con la speranza che possa offrire nuovi spunti terapeutici.

Reference

- Hanahan D., Weinberg R.A., Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-74
- Currie AJ, Prosser A, McDonnell A, Cleaver AL, Robinson BW, Freeman GJ, et al. Dual control of antitumor CD8 T cells through the programmed death-1/programmed death-ligand 1 pathway and immunosuppressive CD4 T cells: regulation and counterregulation. *J Immunol* 2009;183:7898-908.
- Grigoire M. What's the place of immunotherapy in malignant mesothelioma treatments? *Cell Adh Migr* 2010; 4: 153-61.
- Cornelissen R, Heuvers ME, Maat AP, et al. New roads open up for implementing immunotherapy in mesothelioma. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 927240.
- H. Bielefeldt-Ohmann, A.G. Jarnicki, D.R. Fitzpatrick, Molecular pathobiology and immunology of malignant mesothelioma, *J. Pathol.* 178 (1996) 369-378.
- M.J. Garlepp, C.C. Leong, Biological and immunological aspects of malignant mesothelioma, *Eur. Respir. J.* 8 (1995) 643-650.
- Mansfield AS, Roden A, Peikert T, Sheinin YM, Harrington SM, Krco CJ, et al. B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis. *J Thorac Oncol* 2014;9:1036-40.
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12:252-264.
- Dun GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoeediting. *Annu Rev Immunol* 2004; 22:329-360.
- Calabr. L, Danielli R, Sigalotti L, Maio M. Clinical studies with anti-CTLA-4 antibodies in non-melanoma indications. *Semin Oncol* 2010; 37: 460-67.
- Hoos A, Ibrahim R, Korman A, et al. Development of ipilimumab: contribution to a new paradigm for cancer immunotherapy. *Semin Oncol* 2010; 37: 53-46.
- Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage III/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2046-54.
- Reck M, Paz-Ares L. Immunologic checkpoint blockade in lung cancer. *Semin Oncol* 2015; 42:402-417.
- Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271(5256):1734-1736.
- Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271(5256):1734-1736.
- van Elsas A, Hurwitz AA, Allison JP. Combination immunotherapy of B16 melanoma using anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)-producing vaccines induces rejection of subcutaneous and metastatic tumors accompanied by autoimmune depigmentation. *J Exp Med*. 1999;190(3):355-366.
- Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1104-1111.
- Ribas A, Kefford R, Marshall MA, et al. Phase III randomized, clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 616-22.
- Tarhini AA, Cherian J, Moschos SJ, et al. Safety and efficacy of combination immunotherapy with interferon alfa-2b and tremelimumab in patients with stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 322-28.
- Reck M, Paz-Ares L. Immunologic checkpoint blockade in lung cancer. *Semin Oncol* 2015; 42:402-417.
- Currie AJ, Prosser A, McDonnell A, et al. Dual control of antitumor CD8 T cells through the programmed death-1/programmed death-ligand 1 pathway and immunosuppressive CD4 T cells: regulation and counterregulation. *J Immunol*. 2009;183(12):7898-7908.
- Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(6):467-477.
- Currie AJ, Prosser A, McDonnell A, et al. Dual control of antitumor CD8 T cells through the programmed death-1/programmed death-ligand 1 pathway and immunosuppressive CD4 T cells: regulation and counterregulation. *J Immunol*. 2009;183(12):7898-7908.
- Mansfield AS, Peikert T, Roden A, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 expression and association with survival in mesothelioma. *European Lung Cancer Conference* 2014; 2014 Mar 26-29; Geneva, Switzerland. *J Thorac Oncol*. 2014;9(Supplement 9):S7-S52. Abstract #1270.
- M.V. Pimm, R.W. Baldwin, BCG therapy of pleural and peritoneal growth of transplanted rat tumours, *Int. J. Cancer* 15 (1975) 260-269.
- I. Webster, J.W. Cochrane, K.R. Burkhardt, Immunotherapy with BCG vaccine in 30 cases of mesothelioma, *S. Afr. Med. J.* 61 (1982) 277-278.
- M.E. O'Brien, A. Saini, I.E. Smith, A. Webb, K. Gregory, R. Mendes, C. Ryan, K. Priest, K.V. Bromelow, R.D. Palmer, N. Tuckwell, D.A. Kennard, B.E. Souberbielle, A randomized phase II study of SRL172 (*Mycobacterium vaccae*) combined with chemotherapy in patients with advanced inoperable non-small-cell lung cancer and mesothelioma, *Br. J. Cancer* 83 (2000) 853-857
- H.S. Pandha, P. Mortimer, B. Souberbielle, P. McCoubrie, M.E. O'Brien, Cutaneous toxicity after intradermal vaccination with *Mycobacterium vaccae* against lung cancer and malignant mesothelioma, *Br. J. Dermatol.* 144 (2001) 648-649
- R. Mendes, M.E. O'Brien, A. Mitra, A. Norton, R.K. Gregory, A.R. Padhani, K.V. Bromelow, A.R. Winkley, S. Ashley, I.E. Smith, B.E. Souberbielle, Clinical and immunological assessment of *Mycobacterium vaccae* (SRL172) with chemotherapy in patients with malignant mesothelioma, *Br. J. Cancer* 86 (2002) 336-341.
- R. Rosso, R. Rimoldi, F. Salvati, M. De Palma, A. Cinquegrana, G. Nicolò, A. Ardizzoni, U. Fusco, A. Capaccio, R. Centofanti, M. Neri, A.R. Cruciani, L. Maisto, Intrapleural natural beta interferon in the treatment of malignant pleural effusions, *Oncology* 45 (1988) 253-256..
- A. Hand, K. Pelin, K. Mattson, K. Linnainmaa, Interferon (IFN)-alpha and IFNgamma in combination with methotrexate: in vitro sensitivity studies in four human mesothelioma cell lines, *Anticancer Drugs* 6 (1995) 77-82
- F. Gattacceca, Y. Pilatte, C. Billard, I. Monnet, S. Moritz, J. Le Carrou, M. Eloit, M.C. Jaurand, Ad-IFN gamma induces antiproliferative and antitumoral responses in malignant mesothelioma, *Clin. Cancer Res.* 8 (2002) 3298-3304
- D.H. Serman, A. Recio, A.R. Haas, A. Vachani, S.I. Katz, C.T. Gillespie, G. Cheng, J. Sun, E. Moon, L. Pereira, X. Wang, D.F. Heitjan, L. Litzky, C.H. June, R.H. Vonderheide, R.G. Carroll, S.M. Albelda, A phase I trial of repeated intrapleural adenoviral-mediated interferon-beta gene transfer for mesothelioma and metastatic pleural effusions, *Mol. Ther.* 18 (2010) 852-860.
- C.L. Willmon, V. Saloura, Z.G. Fridlender, P. Wongthida, R.M. Diaz, J. Thompson, T. Kottke, M. Federspiel, G. Barber, S.M. Albelda, R.G. Vile, Expression of IFN-beta enhances both efficacy and safety of oncolytic vesicular stomatitis virus for therapy of mesothelioma, *Cancer Res.* 69 (2009) 7713-7720.
- H. Li, K.W. Peng, D. Dingli, R.A. Kratzke, S.J. Russell, Oncolytic measles viruses encoding interferon beta and the thyroidal sodium iodide symporter gene for mesothelioma virotherapy, *Cancer Gene Ther.* 17 (2010) 550-558.
- P. Lissoni, S. Barni, A. Ardizzonia, F. Paolorossi, E. Tisi, S. Crispino, G. Tancini, Intracavitary administration of Interleukin-2 as palliative therapy for neoplastic effusions, *Tumori* 30 (1992) 118-120.
- R. Nano, E. Capelli, M. Civallero, G. Terzuolo, E. Volpini, C. Nascimbene, P. Cremaschi, Effects of Interleukin-2 for the treatment of malignant mesothelioma, *Oncol. Rep.* 5 (1998) 489-492.
- S.H. Goey, A.M. Eggermont, C.J. Punt, R. Slingerland, J.W. Gratama, R. Oosterom, R. Oskam, R.L. Bolhuis, G. Stoter, Intrapleural administration of Interleukin 2 in pleural mesothelioma: a phase I-II study, *Br. J. Cancer* 72 (1995) 1283-1288.
- C. Jackaman, C.S. Bundell, B.F. Kinnear, A.M. Smith, P. Filion, D. van Hagen, B.W. Robinson, D.J. Nelson, IL-2 intratumoral immunotherapy enhances CD8+ T cells that mediate destruction of tumor cells and tumor-associated vasculature: a novel mechanism for IL-2, *J. Immunol.* 171 (2003) 5051-5063.
- G. Ali, L. Boldrini, M. Lucchi, A. Picchi, M. Dell'Omodarme, M.C. Prati, A. Mussi, V. Corsi, G. Fontanini, Treatment with Interleukin-2 in malignant pleural mesothelioma:

- immunological and angiogenetic assessment and prognostic impact, *Br. J. Cancer* 101 (2009) 1869–1875.
41. J.A. Davidson, A.W. Musk, B.R. Wood, S. Morey, M. Ilton, L.L. Yu, P. Drury, K. Shilkin, B.W. Robinson, Intralesional cytokine therapy in cancer: a pilot study of GM-CSF infusion in mesothelioma, *J. Immunother.* 21 (1998) 389–398.
 42. P.L. Triozzi, W. Aldrich, K.O. Allen, J. Lima, D.R. Shaw, T.V. Strong, Antitumor activity of the intratumoral injection of fowlpox vectors expressing a triad of costimulatory molecules and granulocyte/macrophage colony stimulating factor in mesothelioma, *Int. J. Cancer* 113 (2005) 406–414.
 43. A. Yoshimoto, K. Kasahara, K. Saito, M. Fujimura, S. Nakao, Granulocyte colony-stimulating factor-producing malignant pleural mesothelioma with the expression of other cytokines, *Int. J. Clin. Oncol.* 10 (2005) 58–62.
 44. A. Powell, J. Creaney, S. Broomfield, I. Van Bruggen, B. Robinson, Recombinant GM-CSF plus autologous tumor cells as a vaccine for patients with mesothelioma, *Lung Cancer* 52 (2006) 189–197.
 45. C. Leong, J. Marley, S. Loh, B. Robinson, M. Garlepp, Induction and maintenance of T-cell response to a nonimmunogenic murine mesothelioma cell line requires expression of B7-1 and the capacity to upregulate class II major histocompatibility complex expression, *Cancer Gene. Ther.* 3 (1996) 321–330.
 46. C.C. Leong, J.V. Marley, S. Loh, N. Milech, B.W. Robinson, M.J. Garlepp, Transfection of the gene for B7-1 but not B7-2 can induce immunity to murine malignant mesothelioma, *Int. J. Cancer* 71 (1997) 476–482.
 47. R.G. van der Most, H. Himbeck, S. Aarons, S.J. Carter, I. Larma, C. Robinson, A. Currie, R.A. Lake, Antitumor efficacy of the novel chemotherapeutic agent coramsine is potentiated by cotreatment with CpG-containing oligodeoxynucleotides, *J. Immunother.* 29 (2006) 134–142.
 48. G.W. Stone, S. Barzee, V. Snarsky, C. Santucci, B. Tran, R.S. Kornbluth, Regression of established AB1 murine mesothelioma induced by peritumorale injections of CpG oligodeoxynucleotide either alone or in combination with poly(I:C) and CD40 ligand plasmid DNA, *J. Thorac. Oncol.* 4 (2009) 802–808.
 49. S.S. Broomfield, R.G. van der Most, A.C. Prosser, S. Mahendran, M.G. Tovey, M.J. Smyth, B.W. Robinson, A.J. Currie, Locally administered TLR7 agonists drive systemic antitumor immune responses that are enhanced by anti-CD40 immunotherapy, *J. Immunol.* 182 (2009) 5217–5224.
 50. M. Mamede, T. Saga, T. Ishimori, Y. Nakamoto, N. Sato, T. Higashi, T. Mukai, H. Kobayashi, J. Konishi, Differential uptake of (18)F-fluorodeoxyglucose by experimental tumors xenografted into immunocompetent and immunodeficient mice and the effect of immunomodification, *Neoplasia* 5 (2003) 179–183.
 51. C.J. Bradish, K. Allner, R. Fitzgeorge, Immunomodification and the expression of virulence in mice by defined strains of semliki forest virus: the effects of cyclophosphamide, *J. Gen. Virol.* 28 (1975) 225–237.
 52. H. Yanagawa, S. Sone, K. Fukuta, Y. Nishioka, T. Ogura, Local adoptive immunotherapy using lymphokine-activated killer cells and Interleukin-2 against malignant pleural mesothelioma: report of two cases, *Jpn. J. Clin. Oncol.* 21 (1991) 377–383.
 53. M. Tani, H. Tanimura, H. Yamaue, S. Mizobata, M. Yamamoto, M. Iwahashi, K. Ura, Y. Nagai, T. Tsunoda, H. Wakasaki, K. Nanjo, K. Fujino, S. Yukawa, Successful immunochemotherapy for patients with malignant mesothelioma: report of two cases, *Surg. Today* 28 (1998) 647–651.
 54. J.P. Hegmans, A. Hemmes, J.G. Aerts, H.C. Hoogsteden, B.N. Lambrecht, Immunotherapy of murine malignant mesothelioma using tumor lysate
 55. C. Jackaman, S. Cornwall, P.T. Graham, D.J. Nelson, CD40-activated B cells contribute to mesothelioma tumor regression, *Immunol. Cell. Biol.* 89 (2011) 255–267.
 56. Y. Zhao, E. Moon, C. Carpenito, C.M. Paulos, X. Liu, A.L. Brennan, A. Chew, R.G. Carroll, J. Scholler, B.L. Levine, S.M. Albelda, C.H. June, Multiple injections of electroporated autologous T cells expressing a chimeric antigen receptor mediate regression of human disseminated tumor, *Cancer Res.* 70 (2010) 9053–9061.
 57. G.E. Plautz, P.A. Cohen, S. Shu, Considerations on clinical use of T cell immunotherapy for cancer, *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 51 (2003) 245–257.
 58. N.R. Miselis, Z.J. Wu, N. Van Rooijen, A.B. Kane, Targeting tumor-associated macrophages in an orthotopic murine model of diffuse malignant mesothelioma, *Mol. Cancer Ther.* 7 (2008) 788–799.
 59. J.D. Veltman, M.E. Lambers, M. van Nimwegen, R.W. Hendriks, H.C. Hoogsteden, J.P. Hegmans, J.G. Aerts, Zoledronic acid impairs myeloid differentiation to tumour-associated macrophages in mesothelioma, *Br. J. Cancer* 103 (2010) 629–641.
 60. A.S. Jassar, E. Suzuki, V. Kapoor, J. Sun, M.B. Silverberg, L. Cheung, M.D. Burdick, R.M. Strieter, L.M. Ching, L.R. Kaiser, S.M. Albelda, Activation of tumor-associated macrophages by the vascular disrupting agent 5,6- dimethylxanthenone-4-acetic acid induces an effective CD8+ T-cell-mediated antitumor immune response in murine models of lung cancer and mesothelioma, *Cancer Res.* 65 (2005) 11752–11761.
 61. K. Chang, I. Pastan, Molecular cloning of mesothelin, a differentiation antigen present on mesothelium, mesotheliomas, and ovarian cancers, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93 (1996) 136–140.
 62. K. Chang, I. Pastan, Molecular cloning and expression of a cDNA encoding a protein detected by the K1 antibody from an ovarian carcinoma (OVCAR-3) cell line, *Int. J. Cancer* 57 (1994) 90–97.
 63. P. Argani, C. Iacobuzio-Donahue, B. Ryu, C. Rosty, M. Goggins, R.E. Wilentz, S.R. Murugesan, S.D. Leach, E. Jaffee, C.J. Yeo, J.L. Cameron, S.E. Kern, R.H. Hruban, Mesothelin is overexpressed in the vast majority of ductal adenocarcinomas of the pancreas: identification of a new pancreatic cancer marker by serial analysis of gene expression (SAGE), *Clin. Cancer Res.* 7 (2001) 3862–3868.
 64. J. Yokokawa, C. Palena, P. Arlen, R. Hassan, M. Ho, I. Pastan, J. Schlom, K.Y. Tsang, Identification of novel human CTL epitopes and their agonist epitopes of mesothelin, *Clin. Cancer Res.* 11 (2005) 6342–6351.
 65. Adams, A. Gibbs, Simian virus 40 detection in human mesothelioma: reliability and significance of the available molecular evidence, *Front. Biosci.* 6 (2001) E12–E22.
 66. A.G. Elmishad, M. Bocchetta, H.I. Pass, M. Carbone, Polio vaccines, SV40 and human tumours, an update on false positive and false negative results, *Dev. Biol.* 123 (2006) 109–117.
 67. Y.C. Xie, C. Hwang, W. Overwijk, Z. Zeng, M.H. Eng, J.J. Mulé, M.J. Imperiale, N.P. Restifo, M.G. Sanda, Induction of tumor antigen-specific immunity in vivo by a novel vaccinia vector encoding safety-modified simian virus 40 T antigen, *J. Natl. Cancer Inst.* 91 (1999) 169–175.
 68. R.K. Bright, E.T. Kimchi, M.H. Shearer, R.C. Kennedy, H.I. Pass, SV40 Tag-specific cytotoxic T lymphocytes generated from the peripheral blood of malignant pleural mesothelioma patients, *Cancer Immunol.* 50 (2002) 682–690.
 69. N.G. Ordóñez, Immunohistochemical diagnosis of epithelioid mesothelioma: an update, *Arch. Pathol. Lab. Med.* 129 (2005) 1407–1414.
 70. R. Bei, A. Scardino, TAA polyepitope DNA-based vaccines: a potential tool for cancer therapy, *J. Biomed. Biotechnol.* 2010 (2010) 102758.
 71. R.J. May, T. Dao, J. Pinilla-Ibarz, T. Korontsvit, V. Zakhaleva, R.H. Zhang, P. Maslak, D.A. Scheinberg, Peptide epitopes from the Wilms' tumor 1 oncoprotein stimulate CD4+ and CD8+ T cells that recognize and kill human malignant mesothelioma tumor cells, *Clin. Cancer Res.* 13 (2007) 4547–4555.
 72. L.M. Krug, T. Dao, A.B. Brown, P. Maslak, W. Travis, S. Bekele, T. Korontsvit, V. Zakhaleva, J. Wolchok, J. Yuan, H. Li, L. Tyson, D.A. Scheinberg, WT1 peptide vaccinations induce CD4 and CD8 T cell immune responses in patients with mesothelioma and non-small cell lung cancer, *Cancer Immunol. Immunother.* 59 (2010) 1467–1479.
 73. C. Palumbo, R. Bei, A. Procopio, A. Modesti, Molecular targets and targeted therapies for malignant mesothelioma, *Curr. Med. Chem.* 15 (2008) 855–867.
 74. A.K. Nowak, R.A. Lake, H.L. Kindler, B.W. Robinson, New approaches for mesothelioma: biologics, vaccines, gene therapy, and other novel agents, *Semin. Oncol.* 29 (2002) 82–96.
 75. C.L. Chang, T.C. Wu, C.F. Hung, Control of human mesothelin-expressing tumors by DNA vaccines, *Gene. Ther.* 14 (2007) 1189–1198.
 76. S. Mukherjee, D. Nelson, S. Loh, I. van Bruggen, L.J. Palmer, C. Leong, M.J. Garlepp, B.W. Robinson, The immune anti-tumor effects of GM-CSF and B7-1 gene transfection are enhanced by surgical debulking of tumor, *Cancer Gene. Ther.* 8 (2001) 580–588.

77. M. Grégoire, C. Ligeza-Poisson, N. Juge-Morineau, R. Spisek, Anti-cancer therapy using dendritic cells and apoptotic tumour cells: pre-clinical data in human mesothelioma and acute myeloid leukaemia, *Vaccine* 21 (2003) 791–794.
78. F. Ebstein, C. Sapede, P.J. Royer, M. Marcq, C. Ligeza-Poisson, I. Barbieux, L. Cellerin, G. Dabouis, M. Grégoire, Cytotoxic T cell responses against mesothelioma by apoptotic cell-pulsed dendritic cells, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 169 (2004) 1322–1330.
79. F. Ebstein, C. Sapede, P.J. Royer, M. Marcq, C. Ligeza-Poisson, I. Barbieux, L. Cellerin, G. Dabouis, M. Grégoire, Cytotoxic T cell responses against mesothelioma by apoptotic cell-pulsed dendritic cells, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 169 (2004) 1322–1330.
80. J.E. King, N. Thatcher, C.A. Pickering, P.S. Hasleton, Sensitivity and specificity of immunohistochemical markers used in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a detailed systematic analysis using published data, *Histopathology* 48 (2006) 223–232.
81. S.M. Hsu, P.L. Hsu, X. Zhao, C.S. Kao-Shan, J. Whang-Peng, Establishment of human mesothelioma cell lines (MS-1, -2) and production of a monoclonal antibody (anti-MS) with diagnostic and therapeutic potential, *Cancer Res.* 48 (1988) 5228–5236.
82. T.W. Griffin, J. Collins, F. Bokhari, M. Stochl, A.B. Brill, T. Ito, G. Emond, H. Sands, Intraperitoneal immunoconjugates, *Cancer Res.* 50 (1990) 1031–1038.
83. T.W. Griffin, M. Stochl, J. Collins, J. Fernandes, V.E. Maher, Combined antitumor therapy with the chemotherapeutic drug doxorubicin and an anti-transferrin receptor immunotoxin: in vitro and in vivo studies, *J. Immunother.* 11 (1992) 12–18.
84. U. Brinkmann, K. Webber, A. Di Carlo, R. Beers, P. Chowdhury, K. Chang, V. Chaudhary, M. Gallo, I. Pastan, Cloning and expression of the recombinant FAb fragment of monoclonal antibody K1 that reacts with mesothelin present on mesotheliomas and ovarian cancers, *Int. J. Cancer* 71 (1997) 638–644.
85. P.S. Chowdhury, J.L. Viner, R. Beers, I. Pastan, Isolation of a high-affinity stable single-chain Fv specific for mesothelin from DNA-immunized mice by phage display and construction of a recombinant immunotoxin with anti-tumor activity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95 (1998) 669–674.
86. P.S. Chowdhury, G. Vasmatzis, R. Beers, B. Lee, I. Pastan, Improved stability and yield of a Fv-toxin fusion protein by computer design and protein engineering of the Fv, *J. Mol. Biol.* 281 (1998) 917–928.
87. R. Hassan, W. Ebel, E.L. Routhier, R. Patel, J.B. Kline, J. Zhang, Q. Chao, S. Jacob, H. Turchin, L. Gibbs, M.D. Phillips, S. Mudali, C. Iacobuzio-Donahue, E.M. Jaffee, M. Moreno, I. Pastan, P.M. Sass, N.C. Nicolaides, L. Grasso, Preclinical evaluation of MORAb-009, a chimeric antibody targeting tumor-associated mesothelin, *Cancer Immun.* 7 (2007) 20–30.
88. R. Hassan, S.J. Cohen, M. Phillips, I. Pastan, E. Sharon, R.J. Kelly, C. Schweizer, S. Weil, D. Laheru, Phase I clinical trial of the chimeric anti-mesothelin monoclonal antibody MORAb-009 in patients with mesothelin-expressing cancers, *Clin. Cancer Res.* 16 (2010) 6132–6138.
89. N. Sato, R. Hassan, D.B. Axworthy, K.J. Wong, S. Yu, L.J. Theodore, Y. Lin, L. Park, M.W. Brechbiel, I. Pastan, C.H. Paik, J.A. Carrasquillo, Pretargeted radioimmunotherapy of mesothelin-expressing cancer using a tetravalent single-chain Fv-streptavidin fusion protein, *J. Nucl. Med.* 46 (2005) 1201–1209.
90. T.K. Bera, J. Williams-Gould, R. Beers, P. Chowdhury, I. Pastan, Bivalent disulfide-stabilized fragment variable immunotoxin directed against mesotheliomas and ovarian cancer, *Mol. Cancer Ther.* 1 (2001) 79–84.
91. B. Wang, J.M. Kuroiwa, L.Z. He, A. Charalambous, T. Keler, R.M. Steinman, The human cancer antigen mesothelin is more efficiently presented to the mouse immune system when targeted to the DEC-205/CD205 receptor on dendritic cells, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1174 (2009) 6–17.
92. P. Polakis, Wnt signaling and cancer, *Genes Dev.* 14 (2000) 1837–1851.
93. B. He, L. You, K. Uematsu, Z. Xu, A.Y. Lee, M. Matsangou, F. McCormick, D.M. Jablons, A monoclonal antibody against Wnt-1 induces apoptosis in human cancer cells, *Neoplasia* 6 (2004) 7–14.
94. J. Mazieres, L. You, B. He, Z. Xu, S. Twogood, A.Y. Lee, N. Reguart, S. Batra, I. Mikami, D.M. Jablons, Wnt2 as a new therapeutic target in malignant pleural mesothelioma, *Int. J. Cancer* 117 (2005) 326–332.
95. T. Inamoto, T. Yamada, K. Ohnuma, S. Kina, N. Takahashi, T. Yamochi, S. Inamoto, Y. Katsuoka, O. Hosono, H. Tanaka, N.H. Dang, C. Morimoto, Humanized anti-CD26 monoclonal antibody as a treatment for malignant mesothelioma tumors, *Clin. Cancer Res.* 13 (2007) 4191–4200.
96. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517–26.
97. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711–23.
98. Lebbe C, Weber JS, Maio M, et al. Five-year survival rates for patients (pts) with metastatic melanoma (MM) treated with ipilimumab (ipi) in phase II trials. *Ann Oncol* 2012; 23: abstr 1116PD.
99. Maio M, Bondarenko I, Robert C, et al. Four-year survival update for metastatic melanoma (MM) patients (pts) treated with ipilimumab (ipi) plus dacarbazine (DTIC) on phase 3 study CA184-024. *Ann Oncol* 2012; 23: abstr 1127P.
100. Calabro` L, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Amato G, Giannarelli D, 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.
101. Maio M, Scherpereel A, Di Pietro A, Vasey P, Tsao AS, Calabro` L, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of tremelimumab for second- and third-line treatment of unresectable pleural or peritoneal mesothelioma. *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl); abstr TPS7609^).
102. Kindler HL, Zuo Z, Khattri A, Keck MK, Vigneswaran W, Husain AN, et al. T-cell inflamed phenotype and PDL1 expression in malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2014;32 (suppl); abstr 7589).
103. Hegmans JP, Veltman JD, Lambers ME, de Vries IJ, Figdor CG, Hendriks RW, Hoogsteden HC, Lambrecht BN, Aerts JG. Consolidative dendritic cell-based immunotherapy elicits cytotoxicity against malignant mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jun 15;181(12):1383-90. doi: 10.1164/rccm.200909-1465OC. Epub 2010 Feb 18.
104. Hegmans JP, Hemmes A, Aerts JG, Hoogsteden HC, Lambrecht BN. Immunotherapy of murine malignant mesothelioma using tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 May 15;171(10):1168-77. Epub 2005 Mar 11.
105. Hegmans JP, Veltman JD, Lambers ME, de Vries IJ, Figdor CG, Hendriks RW, Hoogsteden HC, Lambrecht BN, Aerts JG. Consolidative dendritic cell-based immunotherapy elicits cytotoxicity against malignant mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jun 15;181(12):1383-90. doi: 10.1164/rccm.200909-1465OC. Epub 2010 Feb 18.
106. Veltman JD, Lambers ME, van Nimwegen M, de Jong S, Hendriks RW, Hoogsteden HC, Aerts JG, Hegmans JP. Low-dose cyclophosphamide synergizes with dendritic cell-based immunotherapy in antitumor activity. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:798467. doi: 10.1155/2010/798467. Epub 2010 May 23.
107. Flores RM, Zakowski M, Venkatraman E, Krug L, Rosenzweig K, Dycoco J, Lee C, Yeoh C, Bains M, Rusch V. Prognostic factors in the treatment of malignant pleural mesothelioma at a large tertiary referral center. *J Thorac Oncol.* 2007 Oct;2(10):957-65.
108. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, Ajani JA, Kocha W, Minsky BD, Roth JA, Willett CG; Radiation Therapy Oncology Group; USA Intergroup. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20;25(24):3719-25.
109. Manegold C, Thatcher N. Survival improvement in thoracic cancer: progress from the last decade and beyond. *Lung Cancer.* 2007 Aug;57 Suppl 2:S3-5.
110. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15:7412-7415.
111. McCormick KA, Fleming B. Clinical practice guidelines. The Agency for Health Care Policy and Research fosters the development of evidence-based guidelines. *Health Progress* 1992; 73:30-40.