

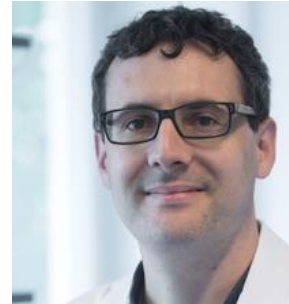
TERTIARY LYMPHOID STRUCTURES IN METASTATIC MELANOMA AND NON-SMALL CELL LUNG CANCER TISSUES AS PREDICTIVE MARKERS FOR THE OUTCOME OF CHECKPOINT INHIBITOR TREATMENT

TERTIÄRE LYMPHOIDE STRUKTUREN BEIM METASTASIIERTEN MELANOM UND NICHT-KLEINZELLIGENLUNGENKREBS ALS PRÄDIKTIVER MARKER FÜR DEN THERAPEUTISCHEN ERFOLG VON IMMUNTHERAPIE MIT CHECKPOINT INHIBITOREN



MARIES VAN DEN BROEK

Institute of Experimental Immunology
University of Zurich



LUKAS FLATZ

Departments of Oncology and Dermatology,
Kantonsspital St.Gallen, SNSF Professor, University
of Zurich

KEYWORDS - TERTIARY LYMPHOID STRUCTURES, IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS, BIOMARKERS

SCHLAGWÖRTER – TERTIÄRE LYMPHOIDE STRUKTUREN, IMMUNCHECKPOINT INHIBITOREN, BIOMARKER

SUMMARY

Treatment with immune checkpoint inhibitors revolutionized the treatment of many stage IV cancers including melanoma and non-small cell lung cancer (NSCLC). Such therapies result in clinical benefit in only a proportion of patients and often induce toxicities. Predicting benefit and adverse side effects, however, is currently not possible due to the lack of biomarkers. Cancer-associated tertiary lymphoid structures (TLS) correlate with prolonged survival, presumably because they act as a local hub that supports tumor-specific immunity. TLS can be readily quantified in H&E sections, which allows the integration of this parameter in the standard pathology workflow.

We will investigate whether the presence of TLS within the tumor microenvironment correlates with the clinical response and/or development of toxicities in patients treated with immune checkpoint inhibitors. We will use two independent prospective cohorts of patients with melanoma and NSCLC. In addition, we will screen whether conventional laboratory parameters including blood sedimentation rate, white blood count and inflammation markers can be used as a surrogate marker of TLS, clinical response or adverse effects in the blood. Our findings will help us defining a signature that predicts clinical response as well as adverse effects to immune checkpoint inhibition that can be integrated into routine pathology.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Anwendung der Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren hat die Behandlung von vielen fortgeschrittenen Krebserkrankungen, einschließlich dem Melanom und nicht-kleinzelligem Lungenkrebs, revolutioniert. Diese Therapien können schwere Autoimmunnebenwirkungen verursachen, jedoch gibt es derzeit keine prädiktiven Biomarker, die darauf hinweisen, welche Patienten von der Behandlung profitieren und/oder schwere Nebenwirkungen entwickeln. Erste Studien konnten zeigen, dass Krebs-assoziierte tertiäre lymphatische Strukturen (TLS) mit einem verlängerten Überleben vergesellschaftet sind. Es wird vermutet, dass diese notwendig sind, um Krebs-spezifische Immunantworten aufrecht zu erhalten oder sogar zu initiieren. In zwei unabhängigen prospektiven Kohorten soll im Rahmen dieses Projekts untersucht werden, ob das Vorhandensein von TLS innerhalb der Tumor-Mikroumgebung ein prädiktiver Marker für das klinische Ansprechen sowie für die Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren ist. Wir werden dazu das klinische Ansprechen nach iRECIST Kriterien sowie die Entwicklung von Nebenwirkungen mit dem Vorhandensein von TLS vor und nach der Behandlung korrelieren. Unter Verwendung von bereits verfügbaren konventionellen Laborparametern (unter anderem Blutsedimentationsrate, Leukozytenzahl und Entzündungsmarkern) werden wir zudem nach einem Ersatzmarker für TLS, klinischem Ansprechen und Nebenwirkungen im Blut suchen. Diese Ergebnisse werden uns helfen, eine Klassifizierung zu entwickeln, die das klinische Ansprechen sowie die Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren vorhersagt und in die routinemäßige Pathologie integriert werden kann.