

# 免疫检测点阻滞剂治疗黑色素瘤的研究进展

刘华丽 综述, 胡伟国, 宋启斌 审校

(武汉大学人民医院, 武汉 湖北 430060)

**摘要:**免疫检测点是指免疫系统中存在的抑制性信号,对维持自身免疫耐受和调节生理情况下机体免疫反应的持续性和强度有重要作用。利用免疫检测点的抑制性信号通路抑制 T 细胞活性是肿瘤免疫逃逸的重要机制。阻断免疫检测点可有效增强机体内源性抗肿瘤免疫效应。目前越来越多的证据显示免疫检测点阻滞剂如抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4)、程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)等抗体在治疗黑色素瘤中有良好疗效。抗 CTLA-4 抗体伊匹单抗(ipilimumab)和抗 PD-1 抗体纳武单抗(nivolumab)与派姆单抗(pembrolizumab)已经获批用于黑色素瘤患者的治疗。文章将从作用机制、临床试验以及疗效预测 3 个方面总结现已报道在黑色素瘤患者中有疗效的免疫检测点阻滞剂,重点总结抗 CTLA-4 和 PD-1 单抗药物治疗黑色素瘤患者的临床研究。

**关键词:**黑色素瘤;免疫检测点阻滞剂;CTLA-4;PD-1

**中图分类号:**R739.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2016)12-1062-06

**doi:**10.11735/j.issn.1671-170X.2016.12.B016

## Advances of Immune Checkpoint Inhibitors in Treatment of Melanoma

LIU Hua-li, HU Wei-guo, SONG Qi-bin

(Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, China)

**Abstract:** The immune checkpoint refers to a plethora of inhibitory pathways in the immune system, which plays a crucial role in maintaining self-tolerance and modulating the duration and amplitude of physiological immune responses. But the immune-checkpoint pathways are hijacked by tumors to circumvent effective anti-tumor immunity. The blockade of immune checkpoints can effectively activate anti-tumor immunity. To date, accumulating evidence indicates that monoclonal antibodies (mAbs) against the immune checkpoints, including cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) and programmed death protein 1 (PD-1) have demonstrated high activity in melanoma. Ipilimumab, an anti CTLA-4 antibody, as well as nivolumab and pembrolizumab, both anti PD-1 inhibitors, have been approved for the treatment of melanoma. In this review, we summarize the mechanism, clinical trials and response prediction of checkpoint inhibitors that have been reported be effective in treatment of melanoma, highlighting the anti-CTLA-4 and PD-1 agents.

**Subject words:** melanoma; immune checkpoint inhibitors; CTLA-4; PD-1

正常情况下,机体可以通过天然和获得性免疫进行识别和杀伤并最终清除机体损伤或发生突变的细胞,即机体具有免疫监视的功能。在生理情况下,免疫检测点一方面参与维持对自身抗原的免疫

耐受,避免自身免疫性疾病,另一方面避免免疫反应的过度激活对自身组织造成损伤<sup>[1]</sup>。而肿瘤细胞可异常上调免疫检测点及其配体,抑制 T 细胞的免疫活性,引起肿瘤免疫逃逸<sup>[2]</sup>。免疫逃逸是肿瘤发生发展的重要环节,因而阻断检测点与其配体的结合可打破免疫耐受,促进肿瘤细胞的免疫清除。目前已知的与免疫反应调节相关的免疫检测点分子有:抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)、程序性

**基金项目:**国家自然科学基金(81372407)

**通讯作者:**宋启斌,教授,主任医师,博士;武汉大学人民医院肿瘤中心,湖北省武汉市武昌区张之洞路 99 号(430060);E-mail: qibinsong@163.com

**收稿日期:**2016-02-25; **修回日期:**2016-04-17

细胞死亡蛋白-1(PD-1)、T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(Tim-3)、淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)等<sup>[3,4]</sup>。针对这些受体的多项研究已开展,但至今为止只有伊匹单抗(ipilimumab)、纳武单抗(nivolumab)和派姆单抗(pembrolizumab)获批用于转移性黑色素瘤的治疗。本文将从作用机制、临床试验以及疗效预测3个方面总结对黑色素瘤患者治疗有疗效的免疫检测点阻滞剂。

## 1 抗CTLA-4抗体

CTLA-4与CD28共刺激分子同源,主要表达于活化的T淋巴细胞表面,可与抗原提呈细胞(APC)表面的协同刺激分子B7结合,抑制白细胞介素-2(IL-2)生成和激酶级联信号通路,并下调参与细胞周期调节的重要分子,从而抑制T细胞活化<sup>[5]</sup>。CTLA-4被认为是抑制机体抗肿瘤的免疫因子,阻断CTLA-4可有效增强机体对弱免疫原性肿瘤的免疫应答<sup>[6]</sup>,以CTLA-4为靶点的单克隆药物是目前肿瘤靶向免疫治疗的热点及方向。目前已有以CTLA-4为靶点的伊匹单抗和曲美母单抗(tremelimumab)进入临床试验阶段,且2013年3月25日美国食品药品监督管理局(FDA)正式批准伊匹单抗可用于手术不能切除或转移性黑色素瘤患者的治疗,作为一种新型的治疗晚期黑色素瘤一线药物。

### 1.1 伊匹单抗

伊匹单抗,是抗CTLA-4全人型免疫球蛋白G1单克隆抗体,是首个被美国FDA批准的靶向免疫检查点治疗药物(具体用法:3mg/kg,3周为1个周期,共4个周期)。

关于伊匹单抗治疗黑色素瘤的I期临床试验在2002年首次报道,其缓解率为11.7%。随后开展的一项随机、双盲II期临床试验(CA184-022),217例初治、不可手术的3~4期黑色素瘤患者纳入研究,随机分为伊匹单抗3个不同剂量组(0.3mg/kg、3mg/kg以及10mg/kg),结果显示总缓解率在0.3mg/kg、3mg/kg以及10mg/kg剂量组中分别为0.42%和11.1%,不良反应的发生率分别26.4%、64.8%和70.4%,表明总缓解率随着剂量增加而升高( $P=0.0015$ ),但不良反应发生率亦增高<sup>[7]</sup>。早期II期临床试验显示,伊匹单抗治疗黑色素瘤患者的主要免疫相关的不良反应

主要表现为胃肠道反应<sup>[7,8]</sup>。伊匹单抗治疗黑色素瘤患者的第1项III期临床试验(MDX010-20),676例一线治疗出现疾病进展的3~4期黑色素瘤患者纳入研究,随机分为伊匹单抗组(3mg/kg)、gp100肽疫苗单药组和联合组。结果显示伊匹单抗显著提高中位生存期(3.5个月)。同时,2年生存率在伊匹单抗(3mg/kg)单药组和联合组中为23.5%和21.6%,而gp100肽疫苗单药组仅为13.7%。患者从伊匹单抗的最大获益并不是中位生存期的改善,而是5年生存率的提高,表明伊匹单抗具有持久的药效<sup>[9]</sup>。基于上述的试验结果,伊匹单抗在2011年3月获得美国FDA批准作为不可手术切除的3期和4期黑色素瘤的一线或二线治疗方案。

目前,已有关于伊匹单抗联合其他免疫治疗或靶向药物的初期研究<sup>[10]</sup>。关于伊匹单抗联合粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)<sup>[11]</sup>、贝伐单抗治疗的研究显示出满意的结果。尽管如此,伊匹单抗单药治疗仍是标准治疗方案。更多关于伊匹单抗联合治疗的研究仍需进行,以明确获益和不良反应。

### 1.2 曲美母单抗

曲美母单抗是人免疫球蛋白G2单克隆抗体<sup>[12]</sup>。I、II期临床试验显示该药的安全性与有效性,并且曲美母单抗两种给药方案(10mg/kg每月给药和15mg/kg每3月给药1次),虽然在客观缓解率(ORR)、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)接近,但是15mg/kg剂量组却具有更小的毒性,因而在今后的临床试验中曲美母单抗的推荐剂量为15mg/kg,每3月给药1次<sup>[13]</sup>。

一项III期临床试验,对比曲美母单抗与传统标准化疗药达卡巴嗪或替莫唑胺治疗不可手术切除或转移的初治黑色素瘤患者,结果显示OS为11.8个月vs10.7个月,无统计学差异,但此临床研究结果仍表明,曲美母单抗单药治疗黑色素瘤的效果并不劣于达卡巴嗪或替莫唑胺单药化疗<sup>[14]</sup>。

关于伊匹单抗与曲美母单抗在改善生存上的疗效差异可能与其发挥活性作用的机制不同有关,因为伊匹单抗存在细胞毒作用,可选择性清除调节性T细胞(Tregs)<sup>[15,16]</sup>,而曲美母单抗是一种IgG2,缺乏抗体依赖性细胞毒作用。目前关于曲美母单抗与PD-L1靶向药物或其他免疫治疗联合应用的研究正在进行中<sup>[10]</sup>。

### 1.3 抗 CTLA-4 抗体治疗疗效预测指标

抗 CTLA-4 类药物最重要的是筛选靶向药物治疗的优秀人群。目前研究显示良好的体能状态、低肿瘤负荷、低乳酸脱氢酶(LDH)以及淋巴细胞计数升高可能提示患者使用抗 CTLA-4 抗体有较好疗效<sup>[17,18]</sup>。此外,黑色素瘤患者的基因突变丰度与伊匹单抗和曲美母单抗治疗疗效相关( $P=0.01$ )<sup>[19]</sup>。一项 II 期临床研究(CA184004)表明,基线水平(治疗前)免疫相关基因(如 CD8A、CCL4、CCL5、CXCL10、CD38 等)高表达可作为患者接受伊匹单抗治疗可能有效的预测指标<sup>[20]</sup>。但目前关于抗 CTLA-4 抗体的治疗疗效预测标志物并没有标准化。最近,有学者提出由肿瘤细胞产生的新抗原作为预测免疫治疗有效性的重要指标,因为肿瘤抗原与正常组织之间的差异性越大,就越有可能被免疫系统识别,因而可增强抗肿瘤免疫<sup>[21]</sup>。目前认为筛选适合抗 CTLA-4 药物治疗的优秀人群最好的方法可能是以上标志物的合理组合。

## 2 抗 PD-1 抗体

PD-1 受体是免疫抑制性受体,与配体 PD-L1 或 PD-L2 结合。PD-1 可表达于活化 T 细胞、B 细胞、树突状细胞、单核细胞和自然杀伤 T 细胞表面<sup>[22]</sup>。PD-1 与 PD-L1/PD-L2 结合可募集酪氨酸磷酸酶 SHP2,进而导致 TCR 信号通路上多个关键分子去磷酸化,抑制 T 细胞的增殖和活性,负性调节机体免疫应答反应<sup>[23]</sup>。抗 PD-1 抗体可有效阻断 PD-1 与其配体的结合,进而促进机体对肿瘤的免疫应答。目前抗 PD-1 药物在治疗黑色素瘤中研究较深入的是纳武单抗和派姆单抗。

### 2.1 纳武单抗

纳武单抗是抗 PD-1 的全人型免疫球蛋白 G4 单克隆抗体。一项 I 期临床试验(NCT00730639)纳入 296 例肿瘤患者(其中 104 例晚期黑色素瘤、122 例非小细胞肺癌、17 例去势抵抗的前列腺癌、34 例肾细胞癌以及 19 例结直肠癌),评价纳武单抗的治疗安全性与有效性。具体治疗剂量为 0.1mg/kg~10.0mg/kg 不同剂量,静脉给药,每 2 周 1 次。治疗第 8 周进行疗效评价。结果显示,3~4 级药物相关性不良事件发生率为 14%,其中发生 3 例肺毒性的死亡。入组 94 例黑色素瘤中,累计缓解率为 28%<sup>[24]</sup>,

初步证实纳武单抗治疗黑色素瘤的安全性与有效性。一项随机、非盲 III 期临床试验(NCT01721746),对比纳武单抗与化疗作为非一线治疗手段治疗晚期黑色素瘤的疗效与安全性。405 例黑色素瘤患者纳入研究,根据 BRAF 基因型,瘤组织 PD-L1 表达量以及既往对伊匹单抗最佳总反应期随机分层,结果显示,纳武单抗免疫治疗组(272 例)和化疗组(133 例)的 ORR 分别为 31.7% 与 10.6%,PFS 为 4.7 个月和 4.2 个月,无显著性差异。3~4 级治疗相关性不良事件在免疫治疗组与化疗组中的发生率为 9%和 31%。纳武单抗治疗组不良事件以乏力、皮肤瘙痒和腹泻最为常见<sup>[25]</sup>。基于以上研究结果,在 2014 年纳武单抗被批准用于伊匹单抗和 BRAF 抑制剂(BRAF-V600 人群)治疗出现疾病进展的转移性黑色素瘤患者的治疗。

此外,亦有纳武单抗联合伊匹单抗治疗的研究报道。一项关于纳武单抗与伊匹单抗联合治疗的 I 期试验(NCT01024231),比较了不同剂量的纳武单抗与伊匹单抗以同步(53 例)和序贯(33 例)两种方式联合治疗的疗效与安全性。同步治疗组中,最大剂量给药(纳武单抗 1mg/kg+伊匹单抗 3mg/kg)队列,其中客观缓解率为 53%,3 例为完全缓解,并且所有客观缓解的肿瘤消退是快速且大幅度的(>80%),3~4 级不良事件发生率为 53%,积极处理后有效控制;序贯治疗组中,ORR 为 20%,3~4 级不良事件发生率为 18%。以上表明抗 CTLA-4 与抗 PD-1 药物的协同作用<sup>[26]</sup>。而另外一项随机双盲 II 期临床试验(NCT01927419),142 例初治转移性黑色素瘤患者纳入研究,分为伊匹单抗与纳武单抗联合治疗组和伊匹单抗单药组;ORR 在联合治疗组为 61%,单药组为 11% ( $P<0.01$ ),并且联合治疗组的完全缓解率为 22%,进一步证实了抗 CTLA-4 与抗 PD-1 药物的协同作用<sup>[27]</sup>。一项随机、双盲 III 期临床试验(NCT01844505),945 例黑色素瘤患者纳入研究,设联合组和单药组。研究结果显示:PFS 分别为纳武单抗与伊匹单抗联合组 11.5 个月,纳武单抗单药组 6.9 个月,以及伊匹单抗单药组 2.9 个月,联合组显著提高了 PFS( $P<0.01$ ),其中 BRAF 突变型患者提高 11.7 个月,BRAF 野生型患者提高 11.24 个月<sup>[28]</sup>。基于上述研究结果,纳武单抗被美国 FDA 以及欧洲 EMA 批准用于转移性黑色素瘤患者(与 BRAF 突变

型或野生型)的一线治疗。同时,纳武单抗联合伊匹单抗也被批准用于 *BRAF* 野生型转移性黑色素瘤患者的治疗。

## 2.2 派姆单抗

派姆单抗是一针对 PD-1 的高选择性、IgG4-κ 同种型人源性单克隆抗体,此 IgG4 免疫亚型无细胞毒作用(因其不结合 Fc 受体和不激活配体),可阻断 T 淋巴细胞表面的 PD-1 受体,因而可打破 PD-1 与 PD-L1/PD-L2 结合所致抗肿瘤免疫抑制,进而引起抗肿瘤细胞的免疫反应。最近派姆单抗已被 FDA 批准用于伊匹单抗治疗出现进展的晚期黑色素瘤患者的治疗。

关于派姆单抗单药治疗晚期黑色素瘤患者(n=135)的第 1 项 I 期临床研究(NCT01295827),设置 3 种剂量方案(10mg/kg,每 2 周 1 次;10mg/kg,每 3 周 1 次;2mg/kg,每 3 周 1 次),评估了派姆单抗的药物安全性、缓解率(RR)及 PFS。结果显示,ORR 达 44%,其中 2mg/kg,每 3 周 1 次剂量组为 25%,10mg/kg,每 2 周 1 次剂量组为 52%;中位无疾病进展期(mPFS) >7 个月,3~4 级药物相关性不良事件发生率为 13%,主要是乏力、皮疹、皮肤瘙痒和腹泻。此项研究初步表明晚期黑色素瘤患者(含接受伊匹单抗治疗后出现疾病进展的患者)接受派姆单抗治疗后可获得较好疗效,且呈持久性,并且不良反应较轻<sup>[29]</sup>。

在派姆单抗之前,黑色素瘤的标准用药为 *BRAF* 抑制剂(用于 *BRAF* 突变型黑色素瘤患者)和伊匹单抗(*BRAF* 野生型或突变型黑色素瘤患者)。因此,评估派姆单抗对 *BRAF* 抑制剂与伊匹单抗治疗无效的患者是否有效极为重要。一项多中心、非盲 I 期临床研究(NCT01295827),观察了派姆单抗在 173 例伊匹单抗治疗无效的黑色素瘤患者中的疗效。纳入研究的患者被随机分为两个剂量组,2mg/kg 和 10mg/kg。试验结果显示,ORR 在两剂量组间没有差异,均为 26%;药物相关性不良反应主要为乏力、皮肤瘙痒以及皮疹。该项研究结果提示,派姆单抗(2mg/kg 或 10mg/kg,每 3 周 1 次)可能对伊匹单抗耐受患者有疗效<sup>[30]</sup>。另一项 II 期临床试验(KEYNOTE 002),纳入伊匹单抗治疗后 24 周内出疾病进展的黑色素瘤患者和 *BRAF* 和 (或)MEK 抑制剂耐受的 *BRAF* V600 突变阳性的黑色素瘤患者

540 例,随机分为 2mg/kg 派姆单抗治疗组(180 例)、10mg/kg 派姆单抗治疗组(181 例)和化疗组(179 例)。研究结果显示,两种剂量的派姆单抗相较化疗方案,均可显著延长 PFS( $P < 0.001$ )。派姆单抗治疗组中 3~4 级治疗相关性不良事件以乏力为主,其他还包括水肿、肌肉痛、垂体功能减退症、结肠炎、腹泻、食欲减退等<sup>[31]</sup>。基于上述两项研究,我们可以初步结论,派姆单抗的选择剂量为 2mg/kg。

最近,一项 III 期临床试验(KEYNOTE-006),评估了伊匹单抗与派姆单抗在黑色素瘤患者中的疗效,834 例患者纳入研究。该项研究显示派姆单抗相较伊匹单抗,延长了晚期黑色素瘤患者 PFS 以及 OS,并且 3~4 级不良反应发生率更低<sup>[32]</sup>。该项研究结果促进了美国 FDA 批准派姆单抗用于晚期黑色素瘤患者的治疗。派姆单抗的药物毒性在所有临床试验中表现一致,并且比化疗和伊匹单抗治疗的不良事件发生率<sup>[31,32]</sup>。

## 2.3 抗 PD-1 药物的治疗疗效预测指标

目前关于筛选可能对 PD-1 抗体药物治疗有效的患者的预测指标主要有 PD-L1 的表达,有研究表明,PD-L1 阳性与更高的 ORR 和更长的 PFS<sup>[33]</sup>,但总生存率有无差异存在争议。PD-L1 预测免疫治疗疗效有待于大样本 II 期、III 期临床试验进一步验证。其他指标还包括瘤组织及周围的 PD-1 与 PD-L1 阳性丰度,CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润和 CD4<sup>+</sup>密度等<sup>[34]</sup>。

除 CTLA-4、PD-1 免疫检测点阻滞剂外,尚有 PD-L1 阻滞剂<sup>[35]</sup>、抗 LAG3 抗体<sup>[36]</sup>、Tim-3 阻滞剂<sup>[37]</sup>等对治疗黑色素瘤患者有疗效的报道。更多靶向其他免疫检查点的新型药物正不断纳入临床研究。

## 3 结 语

免疫检测点阻滞剂与传统化疗相较,疗效更佳,并且治疗相关性不良事件发生率更低,极大地改变了黑色素瘤的治疗现状,但如何确定免疫检测点抑制剂治疗效果最佳的靶向人群尚需更多研究。尽管如此,免疫治疗将给黑色素瘤乃至整个肿瘤治疗领域带来重大改变。

## 参考文献:

- [1] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 12(4):252-264.
- [2] Chen L, Files DB. Molecular mechanisms of T cell costimulation and co-inhibition [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(4):227-242.
- [3] Okazaki T, Okazaki IM, Wang J, et al. PD-1 and LAG-3 inhibitory co-receptors act synergistically to prevent autoimmunity in mice [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(2):395-407.
- [4] Fourcade J, Sun Z, Pagliano O, et al. PD-1 and Tim-3 regulate the expansion of tumor antigen-specific CD8(+) T cells induced by melanoma vaccines[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(4):1045-1055.
- [5] Lee KM, Chuang E, Griffin M, et al. Molecular basis of T cell inactivation by CTLA-4[J]. *Science*, 1998, 282(5397):2263-2266.
- [6] Van Elsas A, Suttmuller RP, Hurwitz AA, et al. Elucidating the autoimmune and antitumor effector mechanisms of a treatment based on cytotoxic T lymphocyte antigen-4 blockade in combination with a B16 melanoma vaccine: comparison of prophylaxis and therapy[J]. *J Exp Med*, 2001, 194(4):481-489.
- [7] Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2):155-164.
- [8] O'Day SJ, Majo M, Chiarion-Sileniv, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(8):1712-1717.
- [9] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8):711-723.
- [10] Blank CU, Enk A. Therapeutic use of anti-CTLA-4 antibodies [J]. *Int Immunol*, 2015, 27(1):3-10.
- [11] Hodi FS, Lee SJ, McDermott DF, et al. Ipilimumab plus sargramostim vs ipilimumab alone for treatment of metastatic melanoma: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 312(17):1744-1753.
- [12] Tarhini AA, Kirkwood JM. Tremelimumab, a fully human monoclonal IgG2 antibody against CTLA-4 for the potential treatment of cancer [J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2007, 9(5):505-514.
- [13] Camacho LH, Antonia S, Sosman J, et al. Phase I/II trial of tremelimumab in patients with metastatic melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(7):1075-1081.
- [14] 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]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(5):616-622.
- [15] Simpson TR, Li F, Montalvo-Ortiz W, et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells codefines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(9):1695-1710.
- [16] Bulliard Y, Jolicoeur R, Windman M, et al. Activating Fc  $\gamma$  receptors contribute to the antitumor activities of immunoregulatory receptor-targeting antibodies [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(9):1685-1693.
- [17] Berrocal A, Arance A, Lopez Martin JA, et al. Ipilimumab for advanced melanoma: experience from the Spanish Expanded Access Program [J]. *Melanoma Res*, 2014, 24(6):577-583.
- [18] Ku GY, Yuan J, Page DB, et al. Single-institution experience with ipilimumab in advanced melanoma patients in the compassionate use setting; lymphocyte count after 2 doses correlates with survival [J]. *Cancer*, 2010, 116(7):1767-1775.
- [19] Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23):2189-2199.
- [20] Ji RR, Chasalow SD, Wang L, et al. An immune-active tumor microenvironment favors clinical response to ipilimumab [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(7):1019-1031.
- [21] Linnemann C, van Buuren MM, Bies L, et al. High-throughput epitope discovery reveals frequent recognition of neo-antigens by CD4+ T cells in human melanoma [J]. *Nat Med*, 2015, 21(1):81-85.
- [22] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26:677-704.
- [23] Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, et al. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2 [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(6):1201-1217.
- [24] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26):2443-2454.
- [25] Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who

- progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): 375–384.
- [26] Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2): 122–133.
- [27] Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2006–2017.
- [28] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1): 23–34.
- [29] Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2): 134–44.
- [30] Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9948): 1109–1117.
- [31] Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 908–918.
- [32] Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2521–2532.
- [33] Taube JM, Anders RA, Young GD, et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(127): 127–137.
- [34] Tumeu PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance [J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 568–571.
- [35] Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies [J]. *Int Immunol*, 2015, 27(1): 39–46.
- [36] Woo SR, Turnis ME, Goldberg MV, et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(4): 917–927.
- [37] Ngiow SF, Teng MW, Smyth MJ. Prospects for TIM3-targeted antitumor immunotherapy [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(21): 6567–6571.

## 坚决贯彻执行《发表学术论文“五不准”》规定

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,重申和明确科技人员在发表学术论文过程中的科学道德行为规范,中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院和自然科学基金委共同研究制定并联合下发了《发表学术论文“五不准”》的通知。

(1)不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。

(2)不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。

(3)不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。

(4)不准提供虚假同行评议人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评议人,应确保所提供的评议人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评议环节的任何弄虚作假行为。

(5)不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

希望广大科技工作者、读者和作者,以及本刊编委、审稿专家和有关工作人员都应加强学术道德自律,共同努力,捍卫学术尊严,维护良好学风。