

# 從第一屆唐獎生技醫藥獎談癌症免疫治療的展望

文、圖/張景明 張金堅\*

澄清醫院中港院區血液腫瘤科 外科\*

## 前言

2014年6月19日，眾所矚目的第一屆唐獎之生技醫藥獎得獎者出爐，是由美國學者詹姆斯·艾利森 (James P. Allison) 與日本學者本庶佑 (Tasuku Honjo) 共同獲獎，以表彰他們在癌症免疫治療所做出的卓越貢獻。艾利森博士目前服務於美國德州大學安德森癌症中心 (MD Anderson Cancer Center) 免疫治療研究平台執行主任，其於1995年（當時還在加州大學柏克萊分校）率先發現細胞毒殺T淋巴球抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4) 的抑制劑具有抗腫瘤效果；而本庶佑博士目前為京都大學醫學研究科免疫基因醫學講座之客座教授，其於1992年發現細胞程序性死亡蛋白-1 (programmed cell death protein-1, PD-1)。CTLA-4、PD-1可說是當今最為熱門的癌症免疫治療話題，然而兩者的發展至今都有約20年左右的時間，才逐漸成熟並獲得成功。癌症的免疫治療一路走來也是跌跌撞撞，困難重重。100多年前，柯里醫師 (William Coley) 提出了類似的觀念，他是一位在美國紐約癌症醫院（史隆凱特靈癌症紀念醫院前身）的骨科醫師，他觀察到一名肉瘤的病人在一次嚴重的表皮感染過後，腫瘤竟意外消失，他大膽提出感染可以引發身體的免疫反應，進而對抗腫瘤。於是他試圖將處理後的死菌（又稱為柯里毒素）注射到病人體內，來引起免疫反應，並發表了幾個治療成功的案例，當然這樣的想法在當時受到相當大的挑戰。1957年，Thomas與Burnet提出癌症免疫監控 (immune surveillance) 的概念<sup>(1)</sup>；2002年，Schreiber提出癌症免疫編輯 (immunoediting) 觀念，認為癌症的形成，是從清除 (elimination)、平衡 (equilibrium)、逃脫 (escape)，3個“E”的過程<sup>(2)</sup>。以下針對CTLA-4與PD-1的理論基礎與臨床應用做簡單的介紹。

## 唐獎成立之背景

「唐獎」，有東方諾貝爾獎之稱，是台灣潤泰集團總裁尹衍樑先生於2012年12月捐助成立，為目前世界上獎金最高的學術獎，比諾貝爾獎的獎金還要高。其成立精神乃因現今人類在享受文明、科技所帶來豐碩果實與便利的同時，人類也同時面對氣候變遷、貧富差距、道德式微等考驗，為鼓勵世人重新省思、永

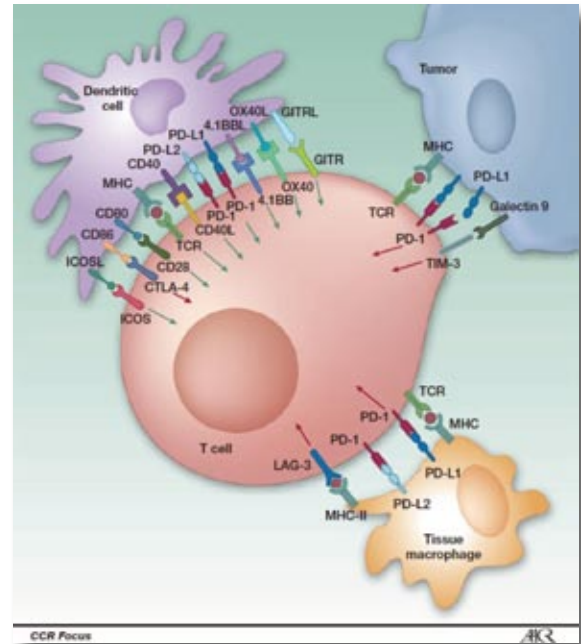


圖1 T細胞的活化或抑制，需要兩個訊號的傳遞，第一個訊號是MHC與TCR的結合來產生，第二個訊號則由許許多多抗原呈現細胞上的配體與T細胞上的接受器結合所產生<sup>(4)</sup>。

續發展，做出更多有利人類的研究，另外也特別與諾貝爾獎有所區隔，在諾貝爾獎六種獎項（物理、化學、生理醫學、文學、和平、經濟）之外，設立永續發展、生技醫藥、漢學、法治四大獎項，每兩年頒發一次，第一屆已於2014年6月公布獲獎名單。

## T細胞、抗原呈現細胞與腫瘤細胞間的關係

免疫學是一門相當複雜的學問，我們主要聚焦在T細胞如何活化，其與抗原呈現細胞 (antigen presenting cells, APC) 的關係，T細胞如何作用在周邊組織或腫瘤細胞，腫瘤細胞如何逃脫免疫細胞的攻擊，以及我們如何利用這複雜的交互關聯來達到治療癌症的目的。

T細胞免疫的過程牽涉許多步驟，首先帶有某種抗原的細胞會先與T細胞結合認識，進行T細胞的篩選與淘汰，此即為clonal selection，之後T細胞在淋巴組織中活化、增生，之後移行到身體發炎或與其對應組織抗原處，執行其免疫功能<sup>(3)</sup>。

以上T細胞的活化或抑制的過程，需要兩個訊號的傳入，第一個訊號是由抗原呈現細胞（可以是樹

突細胞或腫瘤細胞等)藉由主要組織相容性複合體(major histocompatibility complex, MHC)將抗原〔通常是一些胜肽類(peptide)〕呈現給T細胞上的T細胞接受器(T cell receptor, TCR),而第一個訊號的傳入,可以發生在淋巴結(主要是樹突細胞與T細胞間的作用)或是周邊組織、腫瘤(如腫瘤細胞與T細胞的作用)。第二個訊號則是由抗原呈現細胞上許多種的配體(ligand)與T細胞上的接受器結合後產生,可以是刺激性的訊號,也可以是抑制性的訊號(圖1)<sup>(4)</sup>。

抗原呈現細胞上的配體,有兩大類, B7家族(B7 family)、腫瘤壞死因子家族(tumor necrosis factor family); B7-1(即CD80)、B7-2(即CD86)、PD-L1(PD-1 ligand)、PD-L2(PD-2 ligand)即是B7家族的成員<sup>(5)</sup>。舉例來說,當B7-1與T細胞上CD28接受器結合,便會傳遞刺激性的訊號,而造成T細胞的活化;若B7-1與T細胞上的CTLA-4接受器結合,便會傳遞抑制性的訊號,造成T細胞的抑制。最終T細胞是活化或是抑制,則是依二個訊號之間的平衡,若是刺激性的訊號較強,則T細胞便會活化,反之亦然。然而身體很奇妙,當T細胞被活化後(如B7-1與CD28結合),T細胞會產生較多的抑制性接受器(如CTLA-4),以便對T細胞的活化產生煞車的效果,這在免疫學上,對於維持自我耐受性(self tolerance),以避免產生自體免疫疾病有很重要的貢獻;另外對於身體受到感染後,也可以對免疫系統產生煞車的效用,以避免免疫系統對組織的過度傷害。以上這樣的生理機制,我們稱之為免疫檢查站(immune checkpoints),癌症研究者也很聰明,想利用人體本身免疫系統這套微妙又複雜的絕妙武器,來達到讓自己的免疫細胞達到殺死癌細胞的目的。

### 嶄新的癌症免疫治療—免疫檢查站的臨床應用

如何強化自身的免疫能力來對抗癌症,特別是加強T細胞作用能力,一直是研究癌症的學者長久以來極要突破的治療方式。從圖1我們知道,目前有許多的免疫檢查站已被發現,然而直到今日,研究最深入的就是CTLA-4以及PD-1,也就是今年唐獎生技醫藥獎獲獎的兩位學者的研究主題。有關CTLA-4及PD-1的發展過程以及臨床實驗結果簡述如下:

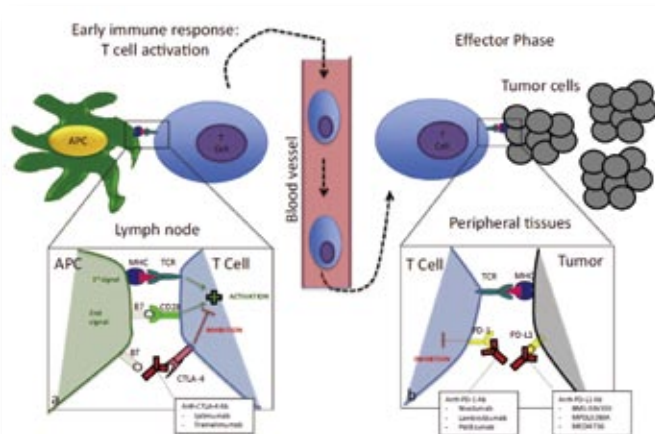


圖2 (圖左)代表早期的免疫反應,於淋巴結中發生,藉由MHC與TCR結合產生第一個訊號, B7與CD28結合產生第二個訊號,造成T細胞的活化,而活化後CTLA-4後表現增加,會與CD28競爭結合B7,因而產生抑制T細胞的訊號,而抗CTLA-4抗體便可以將這抑制性的訊號阻斷。(圖右)免疫作用期發生在周邊組織或是腫瘤細胞中, T細胞在接觸抗原後便會表現PD-1,當與腫瘤細胞上的PD-L1結合,便會傳遞抑制T細胞的訊息,若有抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體,便能將此抑制性的訊號阻斷, T細胞便可活化、毒殺腫瘤細胞<sup>(7)</sup>。

#### 1. CTLA-4

CTLA-4最早在1987年被學者Brunet提出,當年發表在Nature雜誌,除了瞭解到CTLA-4屬於免疫球蛋白家族,也發現CTLA-4主要表現在活化的淋巴球上。1995年老鼠的動物實驗發現, CTLA-4 knockout [CTLA-4(-/-)]的老鼠在出生1個月後很快就死亡,死因為瀰漫性的淋巴增生以及嚴重自體免疫疾病。由於這個實驗的啟發,艾利森大膽提出,若是將利用單株抗體將CTLA-4阻斷,可能可以提升免疫能力,進而殺死腫瘤。艾利森博士在動物實驗成功得證實了將CTLA-4阻斷可以使腫瘤縮小<sup>(6)</sup>,也因此獲得唐獎的殊榮。

如圖2,在淋巴結或是淋巴器官中,早期的免疫反應(或稱促發期的免疫反應, priming phase)在此發生,抗原呈現細胞將抗原由主要組織相容性複合體呈現給未曾接觸過抗原的T細胞上之T細胞接受器,然而要完成T細胞的活化必須還要第二個共同刺激訊號,如B7與CD28的結合;而在T細胞的活化之後,很快的T細胞細胞膜上的CTLA-4表現往上增加,且CTLA-4會



與CD28競爭結合B7，CTLA-4的結合能力比CD28還要高，因而T細胞變成接受到抑制性的訊號，故造成回饋抑制的煞車機制，使得T細胞不要太過活化<sup>(7)</sup>。至於CTLA-4如何傳遞抑制性的訊號的詳細機轉，目前仍在積極研究中。

也因此若有對抗CTLA-4的單株抗體（如ipilimumab、tremelimumab），則傳遞抑制的訊號消失，生理性的煞車功能被移除，將可將強T細胞的活化。但也是因為生理性的煞車功能的消失，對於自體組織的耐受性也可能消失，因而產生許多免疫相關的副作用（immune-related adverse effects, irAEs）。

目前有2個大型的第三期臨床試驗，證明ipilimumab可以明顯增加嚴重型黑色素瘤病人的存活時間。第一個試驗是學者Hodi在2010年發表在新英格蘭醫學期刊，共676位經過治療，第三期無法切除或第四期的黑色素瘤病人，隨機分為單獨使用ipilimumab、ipilimumab加上醣蛋白100疫苗(gp100 vaccine)、單獨使用醣蛋白100疫苗3組，主要試驗終點為整體存活，3組分別為10.0個月、10.1個月、6.4個月，可以看到有使用ipilimumab要比沒有使用ipilimumab要來的好，且有達到統計學上的差異( $p < 0.001$ )<sup>(8)</sup>。另一項更令人印象深刻的是，18%使用ipilimumab的病人可以存活超過2年，而只有5%單獨使用醣蛋白100疫苗的病人可以存活超過2年。另外值得一提的是，此試驗只有使用4次的ipilimumab（每隔3週）來做引導治療，如此短的治療卻可以有某些病人達到長期存活，或許與免疫系統得到再教育(re-educate)，並進而重新認識、控制腫瘤有關。

第二個試驗是學者Robert在2011年發表在新英格蘭醫學期刊，收錄502名未經過治療的轉移性黑色素瘤的病人，隨機分為ipilimumab加上化療dacarbazine（dacarbazine過去常用於黑色素瘤，可以增加腫瘤反應率，但卻無法增加存活率）或是單獨使用dacarbazine，主要試驗終點為整體存活，結果有加上ipilimumab那組病人成績明顯較好，11.2個月對9.1個月，第一年存活率為47.3%對36.3%，第二、三年存活率也都勝出，達到統計學上明顯差異( $p < 0.001$ )<sup>(9)</sup>。也因為這兩個重要的研究，美國FDA已經於2011年3月份通過ipilimumab於無法手術或已經轉移的黑色素瘤病人使用。

有關ipilimumab用於黑色素瘤的研究，其腫瘤反應率大約只有10-15%，腫瘤完全消失(complete response, CR)的機會更低，約為1-2%，且達到反應的時間較傳統化療或是酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)為慢，甚至長達6個月才可觀察到腫瘤變小，然而有反應的病人，常常可以看到其反應的時間很長，有機會可以達到長期的腫瘤控制<sup>(10)</sup>。免疫相關的副作用大概高達60%，而較嚴重(Grade 3-4)的副作用則有15-25%左右。目前有許多的免疫抑制劑可以有效治療免疫相關的副作用，但是相對的，伺機性感染的機會便會上升。

至於ipilimumab用於維持治療或是輔助治療是否有所幫助，目前有許多的臨床試驗正在進行中，相信不久的將來會有答案。

## 2.PD-1

本庶佑博士於1992年發現，在動物模式以及細胞株中，當細胞進行細胞程序化死亡時，PD-1基因的表現會增加<sup>(11)</sup>。在淋巴結中接觸過抗原的T細胞，會經由血流來到周邊組織或是腫瘤，而周邊組織或腫瘤內的這些接觸過抗原的記憶T細胞(antigen-experienced memory T cells, Tm)，其PD-1的表現會增加，當其與周邊組織或腫瘤細胞表現上的配體，如PD-L1、PD-L2結合，便會傳遞抑制T細胞活性的訊息，因此可以保護周邊組織因發炎反應所造成的間接傷害，或是使得腫瘤細胞不被T細胞殺死（圖2）<sup>(7)</sup>。

在腫瘤的微環境(tumor microenvironment)中，除了腫瘤浸潤淋巴球(tumor-infiltrating lymphocytes, TIL)常表現許多PD-1外，PD-1的分布較CTLA-4分布更廣泛，B細胞、自然殺手細胞(NK cell)、調節性T細胞(Treg)等也會表現有PD-1<sup>(12)</sup>，也因此PD-1單株抗體不只作用在T細胞而已，也會連同B細胞、自然殺手細胞、調節性T細胞等來一同對抗腫瘤。另一方面許多腫瘤細胞（泌尿道癌、乳癌、大腸癌、子宮頸癌、胃癌、胰臟癌、黑色素瘤、非小細胞肺癌、淋巴瘤、血癌和骨髓瘤等）都會表現PD-L1、PD-L2<sup>(13)</sup>。因此目前認為腫瘤細胞表現PD-L1，來做為腫瘤的一種免疫逃脫機制。這樣的逃脫機制目前發現有兩種方式，第一種是先天性免疫抗性(innate immune resistance)，許多腫瘤細胞內的致癌訊息傳導路徑(oncogenic signalling)會使得腫瘤細胞表面的PD-L1表現增加，因而使得T細

胞受到抑制而無法毒殺腫瘤；第二是後天性或是獲得性免疫抗性(adaptive immune resistance)，在腫瘤微環境中，T細胞的抗腫瘤免疫反應中會產生發炎訊號，如伽瑪干擾素( $\text{IFN-}\gamma$ )，而伽瑪干擾素反而會誘發腫瘤細胞產生更多的PD-L1，最後造成T細胞的抑制(圖3)<sup>(14)</sup>。

然而也因為腫瘤微環境中PD-1、PD-L1、PD-L2的廣泛表現，因而成為癌症免疫治療的絕佳武器。由於PD-1與PD-L1或PD-L2結合會造成T細胞的抑制，所以若能將這樣的結合給予阻斷，如使用對抗PD-1或對抗PD-L1、PD-L2的單株抗體，將使得T細胞活化，來對抗及毒殺癌細胞。在早期的動物實驗中，PD-1基因缺陷的老鼠，會產生自體免疫心肌炎、類紅斑症候群，但不至於像CTLA-4基因缺陷的老鼠幾乎因太強的免疫反應都死亡。

截至目前，此類治療研究最多的為nivolumab，此為抗PD-1單株抗體，根據一個第一／二期臨床試驗，收錄296名不同類腫瘤的病人，這樣病人都經過很多種的藥物治療，包括黑色素瘤、腎臟癌、非小細胞肺癌、大腸直腸癌，其中107名黑色素瘤病人，有28%的整體反應率，平均的反應時間相當長，為24個月，整體平均存活為17個月，一年的存活率為61%，兩年的存活率為43%。另外腎臟癌的反應率為27%，平均存活大於22個月，非小細胞肺癌反應率為18%。平均存活9.6個月<sup>(15)</sup>，效果相當顯著；也由於這個研究，過去被認為對免疫治療無效的非小細胞肺癌，nivolumab可能也有其治療的角色，讓學者又重新燃起希望。就黑色素瘤而言，抗PD-1單株抗體的效果可能要比抗CTLA-4單株抗體還要好。雖然nivolumab看起來效果更出色，但仍需有更多的證據來證實，目前有數個第三期臨床試驗正在進行中，不久的將來便會有結果發表。

這個試驗也有研究生物標記(biomarker)，利用免疫組織化學染色去分析治療前腫瘤內部的PD-L1的表現，共有42名病人的檢體有得到分析資料，發現其中17名病人是沒有PD-L1表現的，而沒有任何一名病人的腫瘤有獲得反應，另外25名病人有PD-L1表現，有9名病人(36%)其腫瘤有獲得反應，這樣反應的差異在統計學上有明顯的差別( $p=0.006$ )。這是目前癌症免疫治療中，生物標記研究較為明確的一個例子，但一樣仍須更進一步的研究來證實。

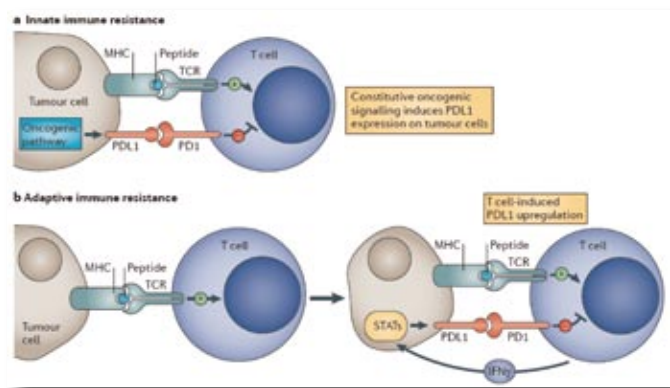


圖3 兩種有關腫瘤的免疫逃脫機制。(a)先天性免疫抗性，腫瘤細胞內的致癌訊息傳導路徑會使得腫瘤細胞表面的PD-L1表現增加，因而使得T細胞受到抑制而無法毒殺腫瘤。(b)後天性免疫抗性，發炎反應產生的伽瑪干擾素會誘發腫瘤細胞產生更多的PD-L1，最後造成T細胞的抑制<sup>(14)</sup>。

其它對抗PD-1或對抗PD-L1、PD-L2的單株抗體還有很多藥物正在進行臨床試驗中，而且研究腫瘤不僅僅侷限在黑色素瘤，腎臟癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、血液癌症，其他癌症也在研究中。癌症免疫治療研究之熱度，由此可見一斑。

## 癌症免疫治療的挑戰

### 1. 免疫治療之反應與傳統化學治療之反應不同

傳統的固態腫瘤反應評估標準(RECIST criteria)並不適用於免疫治療，這是因為免疫治療一開始會造成免疫細胞的浸潤，使得腫瘤看起來更大，並不見得一定是惡化的跡象；Wolchok醫師提出了比較適合免疫治療的評估標準，稱為免疫相關反應評估標準(immune-related response criteria, irRC)，提出有4種反應的型態：腫瘤縮小、腫瘤大小長期穩定或緩慢變小、腫瘤一開始變大後縮小、產生新的病灶後腫瘤再縮小<sup>(16)</sup>。另外免疫治療要達到反應的時間，一般比較長，與傳統化療很不一樣。而一些腫瘤雖然沒有變小，但卻可以長時間維持穩定的病人，可以因此獲得長期存活的好處；也由於以上幾點，讓習慣傳統化療或是標靶治療的醫師們，可能必須了解免疫治療的這些特點，也要熟悉這些免疫相關副作用的處理。

### 2. 生物標記的研究

因為目前免疫治療還是非常昂貴的治療，而且

也並非所有病人皆能受益於免疫治療，若有能預測治療效果的生物標記，那就可以篩選出最能受惠於這些治療的病人。除了上面提到的PD-L1外，還有許多在研究中，其中絕對淋巴球數目(absolute lymphocyte count)，有研究發現其數目越高，臨床治療效果越佳<sup>(17)</sup>，然而仍需更多試驗來證實。

### 3. 癌症免疫治療與其他藥物的合併治療

前面提到的後天性免疫抗性，可能會導致單獨使用一種免疫治療時，腫瘤並不會有反應，因此便需考慮加入其他治療。有關癌症免疫治療的合併治療，當前兩個最熱門的免疫檢查站抑制劑的合併治療，由Wolchok醫師所主導的一個關鍵性的研究，可以說是目前最令人期待、效果極佳的一個試驗。結合了ipilimumab(anti-CTLA-4)和nivolumab(anti-PD-1)，共收錄88名晚期黑色素瘤病人的第一期臨床試驗，同時給予兩種藥物的病人，有高達40%的病人獲得反應，甚至以最大且可接受副作用的劑量來治療的病人，其反應率可高達53%，然而較嚴重的免疫相關副作用(grade 3/4)，也有53%的病人會發生，但一般是可逆的<sup>(18)</sup>。合併使用跟過去單獨使用的研究相比，合併使用的反應時間較快，且腫瘤反應率更高，雖然副作用的比率可能更高，但是副作用還算在可以處理的範圍。雖然兩者都屬於免疫檢查站抑制劑，但是作用點或是作用機轉並不完全相同，這樣合併的理由也屬合理，但因為是第一期的試驗，所以需要更大型的臨床試驗來確認，結果相當令人期待。

另外ipilimumab合併顆粒球巨噬細胞聚落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)，最早是由艾利森博士在動物實驗中觀察到顯著的抗腫瘤效果<sup>(19)</sup>，在最近一個第二期的黑色素瘤臨床試驗中，發現有合併顆粒球巨噬細胞聚落刺激因子組較單獨使用ipilimumab組，其反應率或無進展存活期差不多，但是卻有明顯整體存活的改善，這個組合也需更進一步的研究來證實。

其他還包括免疫治療與小分子標靶治療的組合，免疫治療與放射治療的組合，有些因毒性太大而中止試驗，有些還只是初期的研究觀察，還需要更進一步的研究來確認療效。

## 結語

癌症免疫治療經過近20年的努力，除了今年唐獎生技醫藥獎肯定癌症免疫療法外，去年極具權威之科學(science)雜誌更把這項重大之癌症療法選為年度之最大突破(Breakthrough of the year)，可見癌症免疫療法已漸露曙光，然而還有相當多未知的領域。除了我們目前熟知的CTLA-4、PD-1外，仍有許多的免疫檢查站極需我們去深入了解，例如ICOS(inducible T cell co-stimulator)、LAG3(lymphocyte activation gene 3)、TIM3(T cell immunoglobulin mucin 3)等。免疫檢查站有如身體的煞車系統，可以避免免疫系統過度活化造成自體免疫疾病或是組織的過度損傷，然而對於癌症的治療而言，我們卻是想要釋放這個煞車，啟動自身的免疫軍團來攻擊腫瘤。目前臨床試驗最成功的癌症是黑色素瘤，非小細胞肺癌、腎臟癌也有不錯的效果，然而還有許多的癌症其腫瘤細胞上也有免疫檢查站的分布，也亟待我們來研究。癌症免疫治療仍有許多有待解決或突破的問題，包括治療的反應或副作用與傳統化療相當不同、生物標記的研究，以及如何合併其他的治療來讓治療的效果更上一層樓，打造嶄新的治療策略，癌症病人與腫瘤科醫師們相當期待這天的到來。

## 參考文獻

1. Burnet M: Cancer: A biological approach. III. Viruses associated with neoplastic conditions. IV. Practical applications. Br Med J 1957; 1: 841-847.
2. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al.: Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol 2002; 3: 991-998.
3. Starr TK, Jameson SC, Hogquist KA: Positive and negative selection of T cells. Annu Rev Immunol 2003; 21: 139-176.
4. Ott PA, Hodi FS, Robert C: CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. Clin Cancer Res 2013; 19: 5300-5309.
5. Zou W, Chen L: Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. Nat Rev Immunol 2008; 8: 467-477.
6. Leach DR, Krummel MF, Allison JP: Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. Science 1996;



- 271: 1734-1736.
7. Kyi C, Postow MA: Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy. *FEBS Lett* 2014; 588: 368-376.
  8. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723.
  9. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517-2526.
  10. Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, et al.: CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2039-2047.
  11. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al.: Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992; 11: 3887-3895.
  12. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al.: PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med* 2009; 206: 3015-3029.
  13. Ramsay AG: Immune checkpoint blockade immunotherapy to activate anti-tumour T-cell immunity. *Br J Haematol* 2013; 162: 313-325.
  14. Pardoll DM: The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature reviews Cancer* 2012; 12: 252-264.
  15. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al.: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-2454.
  16. 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: 7412-7420.
  17. Luke JJ, Callahan MK, Postow MA, et al.: Clinical activity of ipilimumab for metastatic uveal melanoma: a retrospective review of the Dana-Farber Cancer Institute, Massachusetts General Hospital, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, and University Hospital of Lausanne experience. *Cancer* 2013; 119: 3687-3695.
  18. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al.: Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 122-133.
  19. 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: 355-366.