·专家笔谈·

免疫检查点抑制剂在儿童恶性血液病及肿瘤治疗中的研究进展

乔晓红
（上海市同济医院，同济大学附属同济医院儿科，上海 200065）

摘要：程序性死亡受体1（programmed cell death protein-1，PD-1）/程序性死亡-配体1（programmed cell death 1 ligand-1，PD-L1）抑制剂部分剂型对儿童复发/难治性霍奇金淋巴瘤（Hodgkin lymphoma，HL）、复发/难治性原发纵隔大B细胞淋巴瘤、不可切除或转移性高度微卫星不稳定型、治疗后进展的错配修复功能缺陷型实体瘤、复发/转移性Merkel细胞癌等均有一定抗肿瘤活性，尤其在复发/难治性HL患儿的治疗中表现出较佳的抗肿瘤活性。PD-1及PD-L1的表达不足以作为选择可能对PD-1/PD-L1抑制剂有反应的患儿的生物标志物。细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4抑制剂部分剂型可用于对不可切除肿瘤及转移性黑色素瘤的12岁及以上患者的治疗。免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）具有相对良好的安全性及耐受性。多种ICI的联用，及其联合化疗药物、DNA甲基转移酶抑制剂、CD30抗体、嵌合抗原受体T细胞治疗等的综合运用或可进一步提高疗效。现就近年来ICI在儿童恶性血液病及肿瘤治疗中的研究进展作一综述，旨在为临床诊治提供一定参考。

关键词：免疫检查点抑制剂；儿童；血液病；肿瘤
中图分类号：R725.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）08-0975-07
DOI：10.13683/j.wph.2022.08.003

The treatment progress on immune checkpoint inhibitors in children with malignant hematological diseases and tumors

QIAO Xiaohong
（*Department of Pediatrics, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China*）

Abstract: Programmed cell death protein-1（PD-1）/programmed cell death 1 ligand-1（PD-L1）inhibitors have certain antitumor activity on children with recurrent or refractory Hodgkin lymphoma（HL）, recurrent or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma, unresectable or metastatic microsatellite instability-high or deficient mismatch repair solid tumor with progression after treatment, recurrent or metastatic Merkel cell carcinoma, especially in children with recurrent or refractory HL. Insufficient expression of PD-1 and PD-L1 can be used as biomarkers to select children who may respond to PD-1/PD-L1 inhibitors. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 inhibitors can be used for the treatment of patients aged 12 and over with unresectable tumors and metastatic melanoma. Immune checkpoint inhibitors（ICIs）are relatively safe and well tolerated. The combined application of multiple ICIs, combined with chemotherapeutic drugs, DNA methyltransferase inhibitors, CD30 antibodies and chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy may further improve the curative effect. This article reviewed the research progress of ICIs in the treatment of pediatric hematologic malignancies and tumors in recent years, in order to provide some reference for clinical diagnosis and treatment.

Key words: immune checkpoint inhibitor; children; hematopathy; tumor

收稿日期：2022-01-12
作者简介：乔晓红，博士生导师，副教授，研究方向：儿童血液肿瘤疾病、慢性咳嗽、反复呼吸道感染、小儿性早熟及矮小症。

近年来，以T细胞为基础的肿瘤免疫疗法取得了显著成果，尤其在免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）方面。T细胞在免疫监测和肿瘤根除中是一种主要的免疫细胞，在肿瘤进展过程中T细胞发生衰竭或对肿瘤耐受。T细胞衰竭的一个主要特征是抑制性受体过度表达，包括程序性死亡受体1（programmed cell death protein-1，PD-1）、细胞毒性T淋巴细胞抗原-4（cytotoxic T lymphocyte antigen-4，CTLA-4）等。检查点分子大多发挥免疫抑制作用，T细胞检查点受体如PD-1和CTLA-4，传递调节T细胞活化的抑制信号。ICI通过阻断受体抑制信号，使得T细胞活化增加、效应T细胞增殖和对肿瘤细胞的细胞毒性增加，起到抗肿瘤作用。

ICI在各类型的实体瘤和血液系统恶性肿瘤的成人患者的治疗中显示出一定潜力，对部分肿瘤有效并延长了患者生存期，在一些儿童肿瘤中亦发现了T细胞浸润，故认为ICI或可作为晚期儿童肿瘤治疗的新靶点，已开展相关研究且取得了部分疗效[1-2]。针对患儿的临床治疗经验较有限，现将常见的ICI PD-1/程序性死亡-配体1（programmed cell death 1 ligand-1，PD-L1）抑制剂、CTLA-4抑制剂在儿童恶性血液病及肿瘤中的临床应用进行归纳，报道如下。

1 PD-1/PD-L1抑制剂在患儿中的应用

1.1 PD-1/PD-L1抑制剂简介

常用的PD-1/PD-L1抑制剂包括帕博利珠单抗（pembrolizumab）、度伐利尤单抗（durvalumab）、阿特珠单抗（atezolizumab）、纳武单抗（nivolumab）、卡瑞利珠单抗（camrelizumab）、匹地利珠单抗（pidilizumab）及阿维单抗（avelumab）等。正常情况下PD-1与PD-L1或PD-L2形成复合物，起到终止活化T细胞反应的作用。PD-1/PD-L1抑制剂通常是人源化的具有高度选择性的抗PD-1/PD-L1单克隆抗体（monoclonal antibody，mAb），显示出强大的抗肿瘤活性，在部分肿瘤中具有良好安全性。帕博利珠单抗被美国FDA批准用于治疗成人和儿童复发/难治性霍奇金淋巴瘤（Hodgkin lymphoma，HL）、复发/难治性原发纵隔大B细胞淋巴瘤（primary mediastinal large B-cell lymphoma，PMLBCL）、不可切除或转移性高度微卫星不稳定（microsatellite instability-high，MSI-H）型或治疗后进展的错配修复功能缺陷（deficient mismatch repair，dMMR）型实体瘤、复发/转移性Merkel细胞癌（Merkel cell carcinoma，MCC）。FDA推荐的帕博利珠单抗的儿童剂量为每3周2 mg/kg，最高剂量为200 mg[3-4]。

1.2 PD-1/PD-L1抑制剂在儿童中的应用

目前，关于PD-1/PD-L1抑制剂治疗晚期肿瘤患儿的临床报道相对较少，前期研究表明PD-1/PD-L1抑制剂具有良好安全性，但在除HL外的多数儿童实体瘤中活性较低[5]。另有研究报道了5例HL患儿及青年患者（中位年龄为14岁）应用阿特珠单抗，每3周15 mg/kg，最大剂量为1 200 mg，其中2例具有抗肿瘤活性[6]。Davis等[7]报道了85例复发/难治性淋巴瘤和非中枢神经系统实体瘤的患儿和青年患者接受纳武单抗单药治疗的前期研究结果，在淋巴瘤患者中观察到反应，但在其他类型实体瘤中未观察到反应。

有研究评估了纳武单抗在高度恶性晚期肿瘤患儿中的疗效，10例中位年龄为15.1岁（3.1～17.9岁）的患儿被纳入研究，包括皮肤恶性黑色素瘤（melanoma）5例、脑肿瘤2例、脑恶性黑色素瘤1例、HL 1例和软组织肉瘤（soft tissue sarcoma）1例，其中4例完全缓解（皮肤恶性黑色素瘤3例和HL 1例）。在确诊后24个月总存活率为36%。纳武单抗对于晚期皮肤恶性黑色素瘤和HL患儿或许是一种较佳的治疗药物[8]。

一项针对帕博利珠单抗治疗晚期黑色素瘤或PD-L1阳性晚期复发/难治性实体瘤或淋巴瘤患儿的研究进行了中期分析。该研究纳入了6个月至17岁来自澳大利亚、巴西、加拿大等11个国家的30家医院的患儿，每3周静脉注射2 mg/kg帕博利珠单抗。154例招募患儿的平均年龄为13岁，中位随访时间为8.6个月。帕博利珠单抗在复发/难治性

HL 患儿中表现出良好的抗肿瘤活性，15 例病变缩小，其中 3 例缩小＜ 30%，9 例患儿获得了治疗反应（2 例完全缓解，7 例部分缓解），9 例的平均反应应答时间为 1.9 个月，12 例实现疾病控制。截至报道时，9 例 HL 有效者中有 4 例持续有效，中位缓解时间为 17.3 个月，9 例 HL 患儿无进展生存事件，中位无进展生存时间为 12.2 个月，6 个月时无进展生存率为 72.7%，12 个月时为 51.9%，6 个月和 12 个月的总生存率为 100%[9]。136 例实体瘤和其他淋巴瘤患儿的有效率为 5.9%，8 例部分缓解，其中肾上腺皮质肿瘤（adrenal cortex tumor）和间皮瘤（mesothelioma）各 2 例，恶性神经节细胞胶质瘤（ganglioglioma）、上皮样肉瘤（epithelioid sarcoma）、淋巴上皮癌（lymphoepithelioma-like carcinoma）和横纹肌肉瘤（rhabdomyosarcoma）各 1 例。30 例患儿病变大小较治疗前均有所缩小，但缩小＜ 30%，包括高级别胶质瘤、胚胎性横纹肌肉瘤和其他非横纹肌肉瘤软组织肉瘤各 2 例，恶性胶质瘤、脊索瘤（chordoma）、室管膜瘤（ependymoma）、肝母细胞瘤（hepatoblastoma）、神经母细胞瘤（neuroblastoma）、成神经节细胞瘤、中胚层肾瘤（mesoblastic nephroma）、恶性组织细胞增生症（malignant histiocytosis）、炎性肌纤维母细胞瘤（inflammatory myofibroblastic tumor）等各 1 例，疾病获得控制比例为 26.5%，6 个月总生存率约为 59.1%，12 个月时为 45.8%[9]。

1.3 PD-1/PD-L1 表达与预后关系

虽然 PD-L1 在成人肿瘤中的表达被认为是治疗反应的潜在生物标志物，但 PD-L1 在肿瘤中的表达往往是异质的，甚至在原发肿瘤和转移肿瘤之间可能并不一致。在儿童实体瘤中，PD-1、PD-L1 和 PD-L2 的信使 RNA 和蛋白表达低，PD-L1 的表达在不同类型的肿瘤表达亦不同。一项纳入 796 例患儿的多中心研究评估了肿瘤 PD-L1 的表达，其中 278 例（35%）为 PD-L1 阳性[9]。另一研究结果显示，在临床过程中大多数经典 HL（classical Hodgkin lymphoma，cHL）患儿，超过 50% 的肿瘤细胞 PD-L1 呈阳性，这一结果与成人 cHL 有 70% ～ 100% 的肿瘤细胞表达 PD-L1 的结果一致。低于 20% 的病例在诊断时，仅 1% ～ 3% 标记的免疫细胞有 PD-1 的表达。该研究亦显示在 cHL 患儿中，PD-1 阳性细胞在肿瘤细胞周围形成玫瑰花结的形式不常见，这与成人 cHL 的表现有所不同。所有 EB 病毒（Epstein-Barr virus，EBV）阳性的 cHL 患儿均表现出较强的 PD-L1 表达，但 PD-1 呈阴性。cHL 治愈 / 缓解组和复发 / 难治组之间的 PD-1 及 PD-L1 表达差异无统计学意义，但由于样本量较小，难以解释复发 / 难治组病例的变化、PD-1 状态的变化等，有待进一步研究[10]。

对于 PD-1/PD-L1 的表达是否可作为抗 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效的预测，不同类型肿瘤存在一定差异。非小细胞肺癌（non-small cell lung carcinoma，NSCLC）PD-L1 表达可用于确定最有可能从治疗中获益的患者。既往研究提示，cHL 患者肿瘤中 PD-1 阳性淋巴细胞的表达增加可能是患者总体生存率的负性预测因子，PD-1/PD-L1 抑制剂在预后不良 cHL 患者的治疗中发挥了重要作用。同成人肿瘤，儿童对 PD-1/PD-L1 抑制剂的反应不是始终与 PD-L1 表达有关的[11-15]。研究显示，9 例复发 / 难治性 cHL 患儿中有 5 例 PD-1 在诊断时为阴性，但在复发或进展时均呈阳性，唯一对纳武单抗反应良好的患儿在诊断和复发时，PD-1/PD-L1 的表达呈波动状态，在纳武单抗开始治疗时 PD-L1 呈阳性[10]。另有研究显示，部分 PD-L1 阴性肿瘤亦对 PD-1 抑制剂或使用 PD-1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂的治疗有反应。帕博利珠单抗在除 HL 外的大多数儿科肿瘤中的抗肿瘤活性较低，仅在少数罕见、PD-L1 阳性肿瘤类型中观察到应答反应，表明仅 PD-L1 表达是不足以作为选择可能对 PD-1/PD-L1 检查点抑制剂有反应的患儿的生物标志物[9]。

1.4 PD-1/PD-L1 抑制剂联合 CD30 抗体应用

在一项正在进行的复发 / 难治性 HL 试验中

(NCT02927769)，截至报道时共 32 例患者参与该研究，中位年龄为 16 岁（范围 9 ～ 30 岁），78% 年龄低于 18 岁，72% 是男性。15 例为复发性，其中 14 例复发时有淋巴瘤 B 症状或结外疾病；17 例属于难治性。初步研究结果表明，25 例患者联用纳武单抗和本妥昔单抗 (adcetris) (CD30 抗体)，16 例 (64%) 达到完全代谢缓解，4 例 (16%) 获得部分代谢缓解。所有患者中，25 例 (78%) 完成了 4 个周期的诱导过程，7 例还在进行中。诱导结束的 25 例患者中，16 例 (64%) 获得完全代谢缓解，4 例 (16%) 为部分代谢缓解，1 例进展，4 例肿瘤情况评估不明确 [16]。

2 CTLA-4 抑制剂在儿童中的应用

2.1 CTLA-4 抑制剂简介

CTLA-4 抑制剂目前主要包括伊匹单抗 (ipilimumab)、替西木单抗 (tremelimumab) 等。伊匹单抗和替西木单抗都是靶向 CTLA-4 的人源化 mAbs，其抑制 CTLA-4，由此产生的 CTLA-4 信号阻断，增加 T 细胞增殖和活化，因此增强 T 细胞介导的免疫，增强了患者的抗肿瘤免疫反应能力。

2.2 CTLA-4 抑制剂在儿童中的应用

目前，关于 CTLA-4 抑制剂在儿童中的应用报道较少，伊匹单抗最初被批准用于治疗转移性黑色素瘤，后在儿童进展实体瘤中进行了相关研究。在儿童晚期实体瘤的伊匹单抗前期临床研究中，儿童与成人表现出相似的药代动力学及毒性 [17-18]。有研究观察了≤ 21 岁的复发或进展实体瘤受试者应用伊匹单抗的安全性、药代动力学及免疫原性等。剂量递增采用“3 ＋ 3”模式，每 3 周静脉注射 1、3、5 或 10 mg/kg。在第 6 周和 12 周评估反应，每 3 个月评估 1 次，治疗一直持续到疾病进展或出现不可接受的毒性。在 II 期研究中纳入了 12 ～ 17 岁的晚期黑色素瘤患者，伊匹单抗亦被证实对某些患者是安全、有效的，其中 1 年后 4 例接受伊匹单抗 3 mg/kg 的治疗组中有 3 例存活，1 例病情稳定；8 例 10 mg/kg 治疗组中 5 例存活，2 例有部分反应。3 年后 1 例患者实现了持久部分反应，无需进一步治疗 [19]。基于一些临床研究结果，2017 年美国 FDA 扩大了伊匹单抗适应证范围，包括对不可切除肿瘤及转移性黑色素瘤的 12 岁及以上患者的治疗。

2.3 CTLA-4 抑制剂与 PD-1/PD-L1 抑制剂的联用

目前，约 50% 具有应用纳武单抗肿瘤适应证的患者可能无法从单一疗法中获益。为了提高疗效，学者进行了纳武单抗和 CTLA-4 抑制剂联用的相关研究。最初在晚期黑色素瘤中进行了纳武单抗和伊匹单抗联用的研究，证明有 40% 的缓解率，其中 30% 的患者肿瘤缩小率＞ 80%[20]。这种组合的 II / III期研究亦显示了良好的有效率 (61%) 和黑色素瘤的显著改善，甚至 PD-L1 阴性的肿瘤效果亦很显著。对转移性肾细胞癌联合用药亦显示相对安全，有效率为 39%。纳武单抗和 CTLA-4 抑制剂联用治疗复发性胶质母细胞瘤 (glioblastoma) 的III期研究亦取得了较好的结果 (NCT02017717)。

2.4 CTLA-4 抑制剂与其他药物联用

研究表明，各种化疗药物与 ICI 联用可产生协同效应。与烷化剂达卡巴嗪 (dacarbazine) 单药治疗相比，伊匹单抗和达卡巴嗪联合治疗提高了转移性黑色素瘤患者的总体生存率 [21]。Broglie 等 [22] 首先报告了接受纳武单抗、伊匹单抗联合 DNA 甲基转移酶抑制剂 (DNA methyltransferase，DNMT) 安宁疗护的 1 例 4 岁难治性急性白血病 (acute leukemia) 患儿，在治疗的 6 周内，未出现与该疗法相关的不良事件 (adverse event，AE)，且该患儿耐受良好，症状得到短暂改善。该疗法改善了患儿生活质量，减少了医院就诊，但最终因肿瘤负荷高同时合并难以控制的铜绿假单胞菌感染不幸死亡。

3 ICI 相关 AE 及不良反应

尽管 ICI 在成人中取得了总体成功，但儿童的安全性数据一直较难获得。接受帕博利珠单抗治疗的 154 例患儿中，69 例 (45%) 发生了 3 ～ 5 级 AE，最常见的 AE 是贫血 (14 例)，9 例患儿淋巴细胞计数降低。154 例患儿中有 13 例出现 3 ～ 5 级治疗相关不良反应，最常见的是 3 例淋巴细胞计数下降，2

例贫血。9% 的患儿出现严重治疗相关 AE，发热 4 例，高血压和胸腔积液各 2 例。4 例患儿因治疗相关 AE 停止治疗，2 例死亡［1 例肺水肿，1 例肺炎（pneumonia）伴胸腔积液］[9]。

随着 ICI 使用越来越普遍，研究者注意到其独特的免疫相关不良反应。常见的 AE 有小肠结肠炎（enterocolitis）、肝炎（hepatitis）和皮炎（dermatitis）。大多数免疫相关不良反应可用大剂量皮质类固醇控制，且不减弱其抗肿瘤效果。儿童 3 级或 4 级免疫相关不良反应发生率为 27%，相关疾病谱包括胰腺炎（pancreatitis）、肺炎、结肠炎和肝炎，与成人研究结果类似 [17-18]。

4 ICI 应用对感染的影响

尽管传统上认为 ICI 不具有免疫抑制作用，但如治疗细菌性肺炎（bacterial pneumonia）、水痘 - 带状疱疹病毒（varicella-zoster virus，VZV）感染、肺曲菌病（pulmonary aspergillosis）、卡氏肺孢菌感染亦有相关报道。这可能是由于难治性 / 转移性疾病患者潜在的免疫肿瘤学环境失调、放射治疗的骨髓抑制作用和（或）近期移植，或在治疗免疫相关不良反应时长期使用类固醇所致。为防治 ICI 治疗所引起的免疫相关不良反应，可能会应用到肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 抑制剂，儿童单独应用 TNF-α 抑制剂或与其他免疫抑制剂联用时，发生侵袭性真菌病（invasive fungal disease，IFD）的风险增高 [23]，需关注 ICI 应用对感染的影响。

研究显示，纳武单抗治疗相关重症感染率为 0.1%，3 386 例接受治疗的患者中有 5 例重症感染，但无致死性感染，其中 3 例为呼吸道感染，2 例尿路及呼吸道感染 [24]。接受 ICI 的患者中存在卡氏肺孢菌感染的报道，考虑这种感染似乎与长期接触类固醇有关 [25]。1 例 18 岁复发 / 难治性 PMLBCL 女性患者在接受帕博利珠单抗治疗时，虽未长期接触类固醇，但发生了卡氏肺孢菌感染 [26]。虽然 ICI 的使用越来越多，但目前尚无使用预防性药物来预防机会性感染的相关指南建议，还需积累更多临床资料为 ICI 应用过程中的感染预防策略提供更好的依据。

5 ICI 儿童应用的局限性

目前，ICI 被认为在高肿瘤突变负荷中更有效。高肿瘤突变负荷指广泛暴露于致癌物的肿瘤出现较高的突变频率，如紫外线对于黑色素瘤和吸烟对于肺癌，但通常儿童患黑色素瘤和肺癌的概率极低，仅有 6% 的儿童癌症是高度突变的，这也是大多数儿童实体瘤可能治疗效果不理想的原因 [27]。虽然儿童肿瘤表达 PD-L1，但 ICI 单独使用与黑色素瘤及 NSCLC 相比，对儿童肿瘤作用弱，甚至无作用。

另一个考虑因素是肿瘤微环境是免疫治疗耐药的主要原因。成人肿瘤被认为发生于长期慢性炎症后，如一些慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B）、EBV 等感染或反复接触刺激物或致癌物。相比之下，儿童癌症的癌前期要短得多，通常仅有几周或几个月，除 EBV 诱导的 Burkitt 淋巴瘤（Burkitt's lymphoma）外，先前的炎症与典型的儿童肿瘤之间的关系尚不完全明确。

帕博利珠单抗被批准用于治疗不可切除或转移性黑色素瘤，在 KEYNOTE-051 试验中，有 8 例患儿无反应，推测是其中 4 例年龄是 3 岁或更小，幼儿的黑色素瘤生物学驱动因素可能不同于青少年 [28]。目前认为 PD-1/PD-L1 抑制剂在儿童肿瘤中活性低下的可能原因包括：低突变率、主要组织相容性复合体低表达、幼儿免疫系统不成熟、不成熟或改变的肠道微生物组 [29]。

6 结语

综上，PD-1/PD-L1 抑制剂部分剂型对儿童复发 / 难治性 HL、PMLBCL、MSI-H 或治疗后进展的 dMMR 实体瘤、复发性 / 转移性 MCC 有一定抗肿瘤活性，尤其在复发 / 难治性 HL 患儿中表现出较佳的抗肿瘤活性。PD-1 及 PD-L1 的表达不足以作为选择可能对 PD-1/PD-L1 抑制剂有反应的患儿的生物标志物。CTLA-4 抑制剂部分剂型可用于治疗不可切除肿瘤及转移性黑色素瘤的 12 岁及以上患者。

ICI 具有良好的安全性、耐受性，最常见的 AE

是贫血和淋巴细胞计数降低。关于多种 ICI 的联合应用，及与化疗药物、DNMT 抑制剂、CD30 抗体、嵌合抗原受体 T 细胞治疗等的综合运用，目前有少量报道，还需进一步进行深入临床研究。目前，儿童病例随访时间相对较短，且未进行密切随访免疫功能等相关指标，还需更长时间、更详细的随访观察。

尽管 ICI 具有良好的抗肿瘤活性，但完全缓解和持久反应仍不常见。此外，ICI 疗法亦有潜在不良反应。通过对免疫检查点生物学、调节机制、预后生物标志物等相关机制的进一步了解，相信可使治疗能更有选择性地阻断病情进展，取得更好疗效，同时将不良反应降至最低。

参考文献：

[1] Vakkila J, Jaffe R, Michelow M, *et al*. Pediatric cancers are infiltrated predominantly by macrophages and contain a paucity of dendritic cells: a major nosologic difference with adult tumors[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(7 Pt 1): 2049-2054.

[2] Park JA, Cheung NKV. Limitations and opportunities for immune checkpoint inhibitors in pediatric malignancies[J]. Cancer Treat Rev, 2017, 58: 22-33.

[3] Food and Drug Administration(FDA). Keytruda. (Pembrolizumab) For injection, for intravenous use[EB/OL]. (2019-11-18)[2021-05-25]. https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf.

[4] Food and Drug Administration(FDA). Keytruda. MedWatch: The FDA safety information and adverse event reporting program[EB/OL]. (2021-01-02)[2021-05-25]. https://www.fda.gov/medwatch.

[5] Davis KL, Fox E, Reid JM, *et al*. ADVL1412: initial results of a phase Ⅰ/Ⅱ study of nivolumab and ipilimumab in pediatric patients with replased/refractory solid tumors: a COG study[J]. J Clin Oncol, 2017, 35: 10526.

[6] Geoerger B, Zwaan CM, Marshall LV, *et al*. Atezolizumab for children and young adults with previously treated solid tumours, non-Hodgkin lymphoma, and Hodgkin lymphoma(iMATRIX): a multicentre phase 1-2 study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(1): 134-144.

[7] Davis KL, Fox E, Merchant MS, *et al.* Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma(ADVL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4): 541-550.

[8] MarjaŃska A, Drogosiewicz M, Dembowska-BagiŃska B, *et al*. Nivolumab for the treatment of advanced pediatric malignancies[J]. Anticancer Res, 2020, 40(12): 7095-7100.

[9] Geoerger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, *et al*. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma(KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(1): 121-133.

[10] Dilly-Feldis M, Aladjidi N, Refait JK, *et al*. Expression of PD-1/PD-L1 in children's classical Hodgkin lymphomas[J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 66(5): e27571.

[11] Zhou QH, Li KW, Chen X, *et al*. HHLA2 and PD-L1 co-expression predicts poor prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000157.

[12] Zhang XW, Bi XW, Liu PP, *et al*. Expression of PD-L1 on monocytes is a novel predictor of prognosis in natural Killer/T-cell lymphoma[J]. Front Oncol, 2020, 10: 1360.

[13] He HX, Gao Y, Fu JC, *et al*. VISTA and PD-L1 synergistically predict poor prognosis in patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. Oncoimmunology, 2021, 10(1): 1907059.

[14] Pinto NR, Park JR, Murphy E, *et al*. Patterns of PD-1, PD-L1, and PD-L2 expression in pediatric solid tumors[J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64(11): e26613.

[15] Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy[J]. Mol Cancer Ther, 2015, 14(4): 847-856.

[16] Harker-Murray P, Leblanc T, Mascarin M, *et al*. Response-adapted therapy with nivolumab and brentuximab vedotin(BV), followed by BV and bendamustine for suboptimal response, in children, adolescents, and young adults with standard-risk relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma[J]. Blood, 2018, 132: 927.

[17] Merchant MS, Wright M, Baird K, *et al*. Phase Ⅰ clinical trial of ipilimumab in pediatric patients with advanced solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(6): 1364-1370.

[18] Geoerger B, Bergeron C, Gore L, *et al*. Phase Ⅱ study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage Ⅲ or Ⅳ

malignant melanoma[J]. Eur J Cancer, 2017, 86: 358-363.

[19] Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 255.

[20] Bristol-Myers Squibb. YERVOY®(ipilimumab) injection, for intravenous use[EB/OL]. (2019-11-18)[2021-07-25]. https://packageinserts.bms.com/ pi/pi_yervoy.pdf.

[21] Maio M, Grob JJ, Aamdal S, *et al*. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(10): 1191-1196.

[22] Broglie L, Gershan J, Burke MJ. Checkpoint inhibition of PD-L1 and CTLA-4 in a child with refractory acute leukemia[J]. Int J Hematol Oncol, 2019, 8(1): IJH10.

[23] Tragiannidis A, Kyriakidis I, Zündorf I, *et al*. Invasive fungal infections in pediatric patients treated with tumor necrosis α(TNF-α) inhibitors[J]. Mycoses, 2017, 60(4): 222-229.

[24] Zhao B, Zhao H, Zhao JX. Serious adverse events and fatal adverse events associated with nivolumab treatment in cancer patients: nivolumab-related serious/fatal adverse events[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 101.

[25] Schwarz M, Kocher F, Niedersuess-Beke D, *et al*. Immunosuppression for immune checkpoint-related toxicity can cause *Pneumocystis jirovecii* pneumonia(PJP) in non-small-cell lung cancer(NSCLC): a report of 2 cases[J]. Clin Lung Cancer, 2019, 20(3): e247-e250.

[26] Si S, Erickson K, Evageliou N, *et al*. An usual presentation of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a woman treated with immune checkpoint inhibitor[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2021, 43(2): e163-e164.

[27] Campbell BB, Light N, Fabrizio D, *et al*. Comprehensive analysis of hypermutation in human cancer[J]. Cell, 2017, 171(5): 1042-1056.

[28] Lu C, Zhang JH, Nagahawatte P, *et al*. The genomic landscape of childhood and adolescent melanoma[J]. J Invest Dermatol, 2015, 135(3): 816-823.

[29] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, *et al*. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. Science, 2018, 359(6371): 91-97.

(编辑：虞 瑛)