

· 综 述 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.04.033

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20241024.1335.004\(2024-10-25\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20241024.1335.004(2024-10-25))

胸腺上皮肿瘤免疫治疗的研究进展*

何宣露^{1,2}, 张 琪^{2,3}, 苏奕芸⁴, 张 瑜^{2△}(1. 遵义医科大学第一临床学院, 贵州遵义 563000; 2. 贵州省人民医院肿瘤科, 贵阳 550000;
3. 铜仁市人民医院肿瘤科, 贵州铜仁 554300; 4. 贵州大学医学院, 贵阳 550000)

[摘要] 近年来, 胸腺上皮肿瘤发病率不断升高, 但对于复发转移性胸腺上皮肿瘤患者药物治疗选择却非常有限。免疫检查点抑制剂(ICIs)改变了多种恶性肿瘤的治疗现状, ICIs 用于胸腺上皮肿瘤患者亦取得了一定疗效, 但相对高发的免疫相关毒副作用(irAEs)限制了其在胸腺上皮肿瘤患者中的广泛应用。该文旨在总结 ICIs 用于胸腺上皮肿瘤患者的疗效、毒副作用及其相关机制, 希望为打破胸腺上皮肿瘤患者免疫治疗困局提供思路。

[关键词] 胸腺上皮肿瘤; 免疫检查点抑制剂; 免疫相关毒副作用; 胸腺; 免疫治疗

[中图法分类号] R736.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)04-0977-06

Research progress in immunotherapy of thymic epithelial tumors*

HE Xuanlu^{1,2}, ZHANG Qi^{2,3}, SU Yiyun⁴, ZHANG Yu^{2△}(1. The First Clinical College, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China; 2. Department of Oncology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550000, China;
3. Department of Oncology, Tongren People's Hospital, Tongren, Guizhou 554300, China;
4. School of Medicine, Guizhou University, Guiyang, Guizhou 550000, China)

[Abstract] A rising frequency of thymic epithelial tumors has been noted recent years, however limited drugs can be chosen for recurrent and metastatic thymic epithelial tumors patients. Treatment patterns in multiple tumors have been rapidly developing in parallel with the growing use of immune checkpoint inhibitors (ICIs). Although ICIs have showed certain efficacy in thymic epithelial tumors patients, the relatively high incidence of immune-related adverse events (irAEs) limited its application. This review aims to summary the efficacy, side effects and related mechanisms of ICIs for treating thymic epithelial tumors patient, which may shed light on the predicament of immunotherapy for thymic epithelial tumors patients.

[Key words] thymic epithelial tumors; immune check-point inhibitors; immune-related adverse events; thymus; immunotherapy

胸腺上皮肿瘤是一类罕见肿瘤, 我国胸腺上皮肿瘤年发病率为 2.7/100 万~4.1/100 万^[1], 近年来胸腺上皮肿瘤发病趋势有所上升^[2]。胸腺上皮肿瘤分为胸腺瘤(A、AB、B1、B2、B3 型)及胸腺癌(C 型)^[3], 早期治疗以手术为主^[4], 中晚期患者首选含铂化疗^[5]。因发病率低、入组困难, 新靶点药物开发进程缓慢, 后线治疗药物选择非常有限^[6]。近年来 ICIs 迅速发展, 已改变多个癌种的治疗模式^[7-8], 程序性死亡受体-1(programmed death receptor-1, PD-1)及程序性死亡-配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)^[9]、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4(cytotoxic T

lymphocyte-associated protein-4, CTLA-4)^[10]在胸腺上皮肿瘤中高表达, 并与其较差的预后相关。临床试验表明, 免疫检查点抑制剂(immune check-point inhibitors, ICIs)单药用于经治胸腺上皮肿瘤患者可获得 19%~38% 的客观缓解率(objective response rate, ORR), 但胸腺上皮肿瘤患者严重免疫相关心肌炎发生率却高达 5%~9%^[11-12], 这一数据在其他常见癌种中仅为 1%^[13]。ICIs 单药治疗胸腺上皮肿瘤疗效有限, 毒副作用发生率较高, 目前指南及共识仅将 ICIs 作为晚期胸腺癌后线治疗推荐^[5, 14-15], ICIs 最佳联合治疗模式、应用时机等均处于探索阶段。本文总

* 基金项目: 贵州省科技计划项目(黔科合平台人才-YQK[2023]021)。△ 通信作者, E-mail: skyline_zyu@163.com。

结 ICI 用于胸腺上皮肿瘤患者的疗效、毒副作用及其相关机制, 希望为打破胸腺上皮肿瘤免疫治疗困局提供思路。

1 ICI 单药治疗胸腺上皮肿瘤疗效有待提高

胸腺上皮肿瘤发病率相对较低, 已发表的 ICI 应用于胸腺上皮肿瘤的研究均为 I ~ II 期单臂研究, 包括 PD-1 抗体(帕博利珠单抗和纳武利尤单抗)和 PD-L1 抗体(阿维鲁单抗和阿替利珠单抗)。帕博利珠单抗单药用于胸腺上皮肿瘤已有两项 II 期研究报道了试验结果^[11-12], 两项研究均纳入经治胸腺上皮肿瘤患者, ORR 为 19.2%~28.6%, 中位无进展生存(progression free survival, PFS)时间为 4.2~6.1 个月, 中位总生存(overall survival, OS)时间为 14.5~25.0 个月。相比于 PD-L1 低表达及阴性患者, PD-L1 高表达患者具有更长的 PFS 时间(24.0 个月 vs. 2.9 个月)及 OS 时间(无法估计 vs. 15.5 个月), 且 PD-L1 阴性患者均对治疗无效。另一种 PD-1 抗体纳武利尤单抗单药治疗胸腺上皮肿瘤效果欠佳, 两项研究均因未达预设终点提前终止^[16-17]。与 PD-1 抗体相比, PD-L1 抗体阿维鲁单抗^[18]及阿替利珠单抗^[19]单药用于后线治疗胸腺上皮肿瘤患者获得了更高的 ORR (29.0%~38.5%)及更长的中位 PFS 时间(11.7 个月)。因此, PD-1/PD-L1 抗体单药使部分胸腺上皮肿瘤患者获益, 但上述研究入组例数较少, 疗效数据可能存在较大偏倚, 仍需更大样本量、前瞻性试验进一步验证。

大量胸腺上皮肿瘤患者无法从单药治疗中获益, 如何利用更优的生物标志物筛选患者, 根据耐药机制联用其他药物治疗将是今后的研究方向。生物标志物筛选方面已有一些初期探索, 如 PD-L1 高表达(PD-L1 免疫组织化学表达>50%)胸腺癌患者中有 35.7%(5/14)的患者经过帕博利珠单抗治疗后可以获得部分缓解, 而 PD-L1 低表达患者最佳疗效仅为稳定^[12]; 治疗前具有高水平淋巴细胞绝对数、高水平 T 细胞受体多样性及低水平 B 细胞、调节性 T 细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞数量的胸腺上皮肿瘤患者对阿维鲁单抗治疗有效^[18]。但上述研究均为小样本量研究, 仍需要更多机制研究和大规模临床数据帮助筛选生物标志物组合。

2 胸腺上皮肿瘤患者免疫相关毒副作用(immune-related adverse events, irAEs)高发

ICI 应用于胸腺上皮肿瘤患者带来了令人担忧的 irAEs。纳武利尤单抗研究中有 31 例(57.0%)患者发生 3/4 级 irAEs, 其中 1 例患者死于呼吸衰竭; 3 级及以上 irAEs 包括 2 例心肌炎、4 例肝功能异常、2 例肠炎及 1 例肺炎^[12,16]。帕博利珠单抗的两项研究

共纳入 73 例患者, 3 级及以上 irAEs 包括 15 例(20.5%)肝功能异常、9 例(12.3%)肌炎/肌无力/肌酶升高及 5 例(6.8%)心肌炎^[11,16,20]; 研究同时发现胸腺瘤患者比胸腺癌患者更易出现 3/4 级 irAEs (28.6% vs. 7.7%)^[16], 这一结论在回顾性研究也有报道^[21]。PD-L1 抗体获得更高 ORR 的同时, irAEs 发生率也更高。阿维鲁单抗的一项相关研究入组 7 例胸腺瘤患者, 其中 5 例患者出现了 3/4 级 irAEs^[18], 阿替利珠单抗的一项研究纳入 13 例胸腺瘤患者, 5 例(35.7%)出现了严重 irAEs, 其中 2 例患者出现肝炎和重症肌无力, 而严重的重症肌无力直接导致 1 例患者死亡^[19]。

作者将已报道的前瞻性研究中 3 级及以上 irAEs 进行汇总分析, 发现发生率最高的严重的 irAEs 是神经肌肉系统的异常(约占 17.7%), 其次较为常见的 irAEs 是肝功能异常(约占 14.3%), 还有就是致死率较高的免疫相关心肌炎, 发生率约 6.0%, 远高于其他常见癌种中仅 1% 的报道^[13]。虽然大部分 irAEs 经类固醇激素治疗可明显缓解, 但也有一些致死性 irAEs 报道^[22-23]。

严重的 irAEs 限制了 ICI 在胸腺上皮肿瘤患者中的应用, 明确胸腺上皮肿瘤患者 irAEs 高发的机制, 通过生物标志物筛选 irAEs 发生的高危人群, 探索联用药物降低胸腺上皮肿瘤患者 irAEs 的发生率也是目前急需解决的课题。

3 胸腺上皮肿瘤患者 irAEs 高发的相关机制

胸腺上皮肿瘤患者并发自身免疫性疾病的概率较其他肿瘤更高^[24], 可能是胸腺上皮肿瘤患者 irAEs 发生率较高的基础原因, 但未合并自身免疫疾病的胸腺上皮肿瘤患者使用 ICI 后也会出现多器官及系统 irAEs, 表明了有多种潜在原因影响这一过程。

3.1 胸腺上皮肿瘤对胸腺微环境的影响

胸腺是原始 T 淋巴细胞进行阳性、阴性选择发育为成熟 T 细胞的场所^[25], 在建立免疫耐受的过程中发挥着重要作用。A/AB/B1/B2 型胸腺瘤以 CD4、CD8 双阳性 T 细胞为主, 但 B3 型胸腺瘤及胸腺癌却以成熟 CD4 或 CD8 单阳性 T 细胞为主^[26]。双阳性 T 细胞未经阴性选择建立外周免疫耐受, 是未成熟的 T 细胞, 而胸腺上皮肿瘤破坏了胸腺正常结构, 使这些未成熟双阳性 T 细胞更易进入外周循环, 导致自身免疫疾病发生。重症肌无力是胸腺瘤患者最常伴发的自身免疫疾病^[24], 其发生率在不同类型胸腺上皮肿瘤中有所不同: A 型胸腺瘤 15%, AB 型胸腺瘤 20%, B1 型胸腺瘤 40%, B2 型及 B3 型胸腺瘤 50%, 胸腺癌<5%^[27-28]。不同类型胸腺上皮肿瘤微环境中 T 细胞构成差异在一定程度上解释了胸腺瘤患者较胸腺

癌患者 irAEs 发生率更高的原因,其他原因还包括胸腺瘤染色体基因多倍体变化^[29]、特殊的基因变异^[24]等。除了微环境中主要组成细胞的区别,胸腺上皮肿瘤患者瘤组织内和外周血中胸腺调节型 T 细胞(thymic regulatory T cells,Treg)数量减少及辅助型 T 细胞(T helper cells,Th)17/Treg 比率变化也可能导致重症肌无力发生^[30]。其他微环境改变还包括胸腺瘤患者 M2 型肿瘤相关巨噬细胞数量明显增多^[31];胸腺上皮肿瘤患者树突状细胞总量减少,但发生重症肌无力的胸腺瘤患者中成熟的特异性树突状细胞数量的增加^[32-33]。

3.2 胸腺上皮肿瘤对免疫功能的影响

阴性选择中主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex,MHC)Ⅱ类复合物呈递肿瘤特异性抗原(tumour specific antigens,TSA)的过程会受到转录因子自动免疫调节因子(autoimmune regulator,AIRE)^[34]及前脑胚胎锌指样蛋白 2(forbrain embryonic zinc finger-like protein 2,Fezf2)调控^[35],而胸腺上皮肿瘤患者 MHC、AIRE、Fezf2 表达降低,影响阴性选择及抗原呈递,导致自身免疫耐受功能失调^[36],尤其是伴发自身免疫疾病的胸腺瘤患者,AIRE 表达更低,进一步导致 Treg 功能异常。但 B1 型胸腺瘤患者 AIRE 表达几乎不受影响,却仍会发生自身免疫疾病^[37]。胸腺上皮肿瘤患者非肿瘤胸腺组织中仍保留正常 AIRE 表达,但与那些单纯因为 AIRE 下调导致自身免疫性疾病的患者相比,胸腺上皮肿瘤患者还具有不同的自身抗体谱,可能也是导致其自身免疫性疾病高发的原因。如在阿维鲁单抗治疗的患者中发现,若患者疗前已存在抗乙酰胆碱受体抗体会导致其肌炎发生率增加;另外,肿瘤细胞也可表达 TSA,诱导发生肿瘤抗原特异性耐受,导致机体抗癌免疫效应下降,而对其他非特异性免疫增加^[38]。其他原因还包括肿瘤产生诱导趋化因子,诱导代谢紊乱或肿瘤新抗原与组织相关抗原之间的交叉反应,导致自身抗体的产生^[37],以及肿瘤细胞与自身器官间抗原结构相似导致的自身免疫攻击^[39]等。

3.3 ICI 对免疫功能的影响

胸腺上皮肿瘤患者 PD-L1 表达水平差异较大

(18%~100%)^[36],但似乎较晚的分期与 B3 型胸腺瘤或胸腺癌患者更易出现 PD-L1 高表达有关。PD-1 与 PD-L1 结合限制了 CD4⁺CD8⁺ 双阴性 T 细胞发育成双阳性 T 细胞,而 PD-1 或 PD-L1 缺失则会导致胸腺中 CD4⁺CD8⁺ 双阳性 T 细胞的数量增加、外周血中双阴性 T 细胞的增加^[40],从而影响阳性、阴性选择的正常进行。此外,PD-1/PD-L1 可抑制效应 T 细胞激活及增殖,维持组织耐受性、调节 Treg 和效应 T 细胞之间的动态变化影响外周免疫耐受^[41]。PD-1/PD-L1 抑制剂的应用可以解除效应 T 细胞抑制,诱导胸腺上皮细胞凋亡,并克服胸腺上皮表达的 TSA 对中枢免疫耐受或对循环抗原的外周免疫耐受,破坏外周 T 细胞受体库的稳态,导致自身反应性 T 细胞产生^[36]。因此,胸腺上皮肿瘤患者 irAEs 发生率较高受到多维度因素的影响,尚未完全阐明。利用免疫抑制剂维持微环境稳定、开发靶向相关转录因子的特异性药物,也许是减少此类毒副作用发生的有效方法。

4 联合治疗模式的探索

ICIs 单药治疗胸腺上皮肿瘤疗效仍有较大提升空间,在其他癌种研究中,提高 ICI 疗效的策略主要包括联合放化疗增加新抗原识别和 T 细胞活化,促进 T 细胞有效启动;联合抑制其他免疫检查点,避免替代免疫检查点上调;靶向抗血管通路缓解缺氧状态,调节肿瘤微环境以增强效应 T 细胞浸润等^[42]。这些策略为胸腺上皮肿瘤患者采用 ICI 联合治疗模式提供了理论基础。作者对在 Clinical Trial 官网注册的在研的相关试验进行了总结,见表 1。已有部分研究公布了初步结果:阿维鲁单抗与抗血管药物阿昔替尼联合治疗用于二线胸腺癌及 B3 型胸腺瘤患者获得了 34% 的 ORR^[43];纳武利尤单抗联合抗血管靶向药物伏罗尼布也在经治的胸腺癌患者中获得了 67% 的疾病控制率^[44];这些初步结果展示出该类联合方案的可观前景。虽然这些联合试验入组例数较少,且均为 I~II 期研究,但相关研究结果为免疫耐药的胸腺上皮肿瘤患者提供了治疗参考,目前尚无联合免疫抑制剂的临床试验开展,此类联合策略的合理性有待进一步探索。

表 1 ICI 联合治疗用于胸腺上皮肿瘤的在研临床试验汇总

药物名称(联合靶点)	临床研究 分期	试验 阶段	纳入标准	预计招募 人数(n)	预期完成时间	试验地点 及规模	试验登记号
联合免疫治疗							
KN046(PD-1+CTLA-4)	Ⅱ期	入组	胸腺瘤	29	2026 年 7 月 31 日	美国单中心	NCT04925947
KN046(PD-1+CTLA-4)	Ⅱ期	入组	胸腺癌	66	2025 年 8 月 31 日	中国多中心	NCT04469725

续表 1 ICI 联合治疗用于胸腺上皮肿瘤的在研临床试验汇总

药物名称(联合靶点)	临床研究 分期	试验 阶段	纳入标准	预计招募 人数(<i>n</i>)	预期完成时间	试验地点 及规模	试验登记号
XmAB20717(PD-1+CTLA-4)	Ⅱ期	完成	实体肿瘤(胸腺瘤及胸腺癌)	150	2022 年 9 月 6 日	美国多中心	NCT03517488
Bintrafusp alfa(PD-1/TGF-β)	Ⅱ期	入组	胸腺瘤及胸腺癌	38	2025 年 1 月 1 日	美国单中心	NCT04417660
Pembrolizumab (PD-1) + SO-C101 (IL-15)	I/Ⅱ期	入组	实体肿瘤(胸腺癌)	200	2023 年 12 月	全球多中心	NCT04234113
Pembrolizumab (PD-1) + Epacadostat (IDO1)	Ⅱ期	完成	胸腺癌	45	2021 年 12 月	美国单中心	NCT02364076
联合抗血管靶向治疗							
Pembrolizumab(PD-1)+Lenvatinib	Ⅱ期	入组	胸腺瘤及胸腺癌	43	2023 年 10 月	法国多中心	NCT04710628
Pembrolizumab(PD-1)+Sunitininb	Ⅱ期	入组	胸腺癌	40	2023 年 12 月 31 日	美国多中心	NCT03463460
Nivolumab(PD-1)+Vorolanib	I/Ⅱ期	入组	胸腺癌及肺癌	88	2024 年 7 月	美国多中心	NCT03583086
Lenvatinib + Pembrolizumab (PD-1) + 卡铂+紫杉醇	Ⅱ期	启动	未治疗晚期或复发胸腺癌	35	2028 年 6 月 30 日	日本单中心	NCT05832827
Tislelizumab(PD-1)+KFA115	I期	入组	实体肿瘤(胸腺癌)	220	2025 年 9 月 15 日	全球多中心	NCT05544929
联合化疗/放疗							
卡铂+紫杉醇+Pembrolizumab	Ⅳ期	入组	不可切除的胸腺瘤或胸腺癌	40	2024 年 7 月 30 日	中国单中心	NCT04554524
Toripalimab+环磷酰胺+阿霉素+泼尼松/卡铂+紫杉醇	Ⅱ期	入组	晚期胸腺瘤和胸腺癌(新辅助治疗)	15	2024 年 4 月 30 日	中国单中心	NCT04667793
Pembrolizumab+放疗	Ⅱ期	未知	不可切除的胸腺瘤和胸腺癌(新辅助治疗)	40	2023 年 4 月 1 日	韩国单中心	NCT03858582

TGF-β:转化生长因子-β;IL:白细胞介素。

5 其他免疫治疗方法的探索

除 ICI 外,其他应用于胸腺上皮肿瘤患者的免疫治疗还包括癌症疫苗、针对新抗原的药物及免疫调节剂等。一项Ⅱ期研究评估肾母细胞瘤 1(WT1)多肽疫苗对 WT1 蛋白表达和 HLA-A * 24:02 阳性晚期胸腺上皮肿瘤患者疗效,入组 15 例经治胸腺上皮肿瘤患者(4 例胸腺瘤和 11 例胸腺癌),虽然 ORR 为 0,但 75% 患者在 3 个月时评定为疾病稳定^[45]。针对 CD73 基因突变胸腺瘤的个体化树突状细胞疫苗,完成 6 个周期治疗后患者获得完全缓解,同时体内对其他肿瘤相关抗原特异性的 T 细胞大幅增加^[46]。间皮素是一类肿瘤相关抗原,在大多数胸腺癌高表达,阿奈妥单抗是一种针对间皮素的抗体-偶联药物,正在晚期胸腺癌患者中进行试验(NCT03102320)^[15];间皮素的 CAR-T 细胞治疗也在多个实体瘤中开展研究。此外,免疫调节剂 PT-112 应用于胸腺上皮肿瘤患者的Ⅱ期试验^[47]进行了中期汇报,10 例胸腺上皮肿瘤患者接受了治疗(3 例患有自身免疫性疾病),在 9 例可评估患者中,8 例疾病稳定,1 例疾病进展。中位随访 7.4 个月后,胸腺瘤患者 PFS 时间无法估计,而胸腺癌患者中位 PFS 时间达 6.2 个月(95%CI:1.8~

7.9 个月),这一新型作用机制的免疫调节类药物有望与 ICI 联用达到增效减毒目的。

6 总结及展望

目前多个小样本量、前瞻性研究表明单药 ICI 在部分胸腺上皮肿瘤患者后线治疗中取得了一定疗效,PD-L1 高表达胸腺上皮肿瘤患者似乎获益更明显,但 PD-L1 表达水平用于预测药物疗效是远远不够的,仍需要探索预测性能更高的生物标志物筛选潜在获益人群。目前已有大量免疫联合治疗研究正在进行之中,不同作用机制的药物联合也许可以进一步提高胸腺上皮肿瘤治疗效果,但联合治疗带来毒副作用的叠加也是需要重点关注的问题;同时新型作用机理的免疫治疗药物为胸腺上皮肿瘤患者带来了新希望,但对于小样本量研究疗效数据解读仍需非常慎重。高发 irAEs 给 ICI 在胸腺上皮肿瘤患者安全使用带来巨大挑战,由于引起 irAEs 的原因多种多样,除了需要加强基础研究领域进一步摸清 irAEs 发生机理外,还应该积极针对相应 irAEs 发生机制开发应对药物,在临床试验中探索免疫抑制剂与 ICI 类药物联合,以期降低 irAEs 发生。胸腺上皮肿瘤患者是自身免疫疾病的高发的特殊人群,但当前大部分免疫治疗临床

试验均排除了自身免疫疾病患者,导致该类患者严重缺乏指导免疫治疗的证据,所以临床工作中应更加重视自身免疫疾病的患者群体,并尝试开展针对此类人群前瞻性抗肿瘤药物临床试验,以期提高自身免疫病患者群体抗肿瘤治疗提供更多选择。

参考文献

- [1] SUN X, WANG M, LI X, et al. Incidence of thymic malignancies in China: a longitudinal study based on a national commercial claims database from 2007 to 2016[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(1):105-107.
- [2] XU C, ZHANG Y, WANG W, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of thymic epithelial tumors[J]. *Thoracic Cancer*, 2023, 14(12):1102-1117.
- [3] BALLMAN M, ZHAO C, MCADAMS M J, et al. Immunotherapy for management of thymic epithelial tumors: a double-edged sword[J]. *Cancers*, 2022, 14(9):2060.
- [4] ZHANG Y, LIN D, ARAMINI B, et al. Thymoma and thymic carcinoma: surgical resection and multidisciplinary treatment[J]. *Cancers*, 2023, 15(7):1953.
- [5] 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 中国胸腺上皮肿瘤临床诊疗指南(2021 版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(4):395-404.
- [6] ARUNACHALAM A, ZHANG I, ZHAO B, et al. Efficacy and safety of treatments for advanced thymic carcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy: a systematic literature review and meta-analysis[J]. *Lung Cancer*, 2023, 176:132-139.
- [7] SUN Q, HONG Z, ZHANG C, et al. Immune checkpoint therapy for solid tumours: clinical dilemmas and future trends[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):320.
- [8] BORGEAUD M, SANDOVAL J, OBEID M, et al. Novel targets for immune-checkpoint inhibition in cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 120:102614.
- [9] 黄月雨, 余昶, 王佳慧, 等. 胸腺上皮肿瘤免疫检查点及免疫治疗研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2022, 31(7):562-568.
- [10] MICHELSON D A, BENOIST C, MATHIS D. CT-LA-4 on thymic epithelial cells complements Aire for T cell central tolerance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(48):e2215474119.
- [11] GIACCONE G, KIM C. Durable response in patients with thymic carcinoma treated with pembrolizumab after prolonged follow-up[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(3):483-485.
- [12] CHO J, KIM H S, KU B M, et al. Pembrolizumab for patients with refractory or relapsed thymic epithelial tumor: an open-label phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(24):2162-2170.
- [13] FENIOUX C, ABBAR B, BOUSSOUAR S, et al. Thymus alterations and susceptibility to immune checkpoint inhibitor myocarditis[J]. *Nat Med*, 2023, 29(12):3100-3110.
- [14] NCCN guidelines of thymomas and thymic carcinomas (Version 1. 2024)[EB/OL]. [2024-03-22]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1469>.
- [15] RODEN A C, AHMAD U, CARDILLO G, et al. Thymic carcinomas: a concise multidisciplinary update on recent developments from the thymic carcinoma working group of the international thymic malignancy interest group[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(5):637-650.
- [16] GIRARD N, PONCE A S, CEDRES S, et al. Efficacy and safety of nivolumab for patients with pre-treated type B3 thymoma and thymic carcinoma: results from the EORTC-ETOP NIVOTHYM phase II trial[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(3):101576.
- [17] KATSUYA Y, HORINOUCI H, SETO T, et al. Single-arm, multicentre, phase II trial of nivolumab for unresectable or recurrent thymic carcinoma: PRIMER study[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 113:78-86.
- [18] RAJAN A, HEERY C R, THOMAS A, et al. Efficacy and tolerability of anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) antibody (Avelumab) treatment in advanced thymoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):1-12.
- [19] TABERNERO J, ANDRE F, BLAY J Y, et al. Phase II multicohort study of atezolizumab monotherapy in multiple advanced solid cancers[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(2):100419.

- [20] GIACCONE G, KIM C, THOMPSON J, et al. Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(3): 347-355.
- [21] HAO Y, LIN G, XIANG J, et al. Analysis of the efficacy and safety of immunotherapy in advanced thymoma patients [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(5): 5649-5655.
- [22] ZOMBORSKA E, KASPEROVA S, SLOPOVSKY J, et al. Fatal myocarditis after the first dose of nivolumab [J]. *Klin Onkol*, 2022, 35(6): 486-492.
- [23] JING X, ZHU H, LI Y, et al. Fatal toxicity induced by anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor in thymic epithelial tumor [J]. *Immunotherapy*, 2022, 14(14): 1097-1107.
- [24] PARDINI E, CUCCHIARA F, PALUMBO S, et al. Somatic mutations of thymic epithelial tumors with myasthenia gravis [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1224491.
- [25] AO Y Q, JIANG J H, GAO J, et al. Recent thymic emigrants as the bridge between thymoma and autoimmune diseases [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(3): 188730.
- [26] MASAOUTIS C, PALAMARIS K, KOKKALI S, et al. Unraveling the immune microenvironment of thymic epithelial tumors: implications for autoimmunity and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7864.
- [27] GIRARD N, RUFFINI E, MARX A, et al. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(Suppl. 5): 40-55.
- [28] TANG M, SHAO Y, DONG J, et al. Risk factors for postoperative myasthenia gravis in patients with thymoma without myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1061264.
- [29] ÁLVAREZ-VELASCO R, DOLS-ICARDO O, EL-BOUNASRI S, et al. Reduced number of thymoma CTLA4-positive cells is associated with a higher probability of developing myasthenia gravis [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2023, 10(2): e200085.
- [30] MANIAR R, LOEHRER P J. Understanding the landscape of immunotherapy in thymic epithelial tumors [J]. *Cancer*, 2023, 129(8): 1162-1172.
- [31] AGRAFIOTIS A C, SIOZOPOULOU V, HENDRIKS J M H, et al. Tumor microenvironment in thymic epithelial tumors: a narrative review [J]. *Cancers*, 2022, 14(24): 6082.
- [32] SATO J, FUJIWARA M, KAWAKAMI T, et al. Fascin expression in dendritic cells and tumor epithelium in thymoma and thymic carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2011, 2(6): 1025-1032.
- [33] PERRINO M, VOULAZ E, BALIN S, et al. Au-toimmunity in thymic epithelial tumors: a not yet clarified pathologic paradigm associated with several unmet clinical needs [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1288045.
- [34] HEINLEIN M, GANDOLFO L C, ZHAO K, et al. The acetyltransferase KAT7 is required for thymic epithelial cell expansion, expression of AIRE target genes, and thymic tolerance [J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(67): eabb6032.
- [35] MICKAEL M, ŁAZARCZYK M, KUBICK N, et al. FEZF2 and AIRE1: an evolutionary trade-off in the elimination of auto-reactive T cells in the thymus [J]. *J Mol Evol*, 2024, 92(1): 72-86.
- [36] AO Y Q, GAO J, WANG S, et al. Immunotherapy of thymic epithelial tumors: molecular understandings and clinical perspectives [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 70.
- [37] GIRARD N. Immune checkpoints in thymic epithelial tumors: challenges and opportunities [J]. *Immunooncol Technol*, 2019, 3: 8-14.
- [38] MÜLLER-JENSEN L, KNAUSS S, GINESTA ROQUE L, et al. Autoantibody profiles in patients with immune checkpoint inhibitor-induced neurological immune related adverse events [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1108116.
- [39] RADOVICH M, PICKERING C R, FELAU I, et al. The integrated genomic landscape of thymic epithelial tumors [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(2): 244-258.
- [40] KIM M J, KIM K, PARK H J, et al. Deletion of PD-1 destabilizes the lineage identity and metabolic fitness of tumor-infiltrating regulatory T cells [J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(1): 148-161.
- [41] CHU X, TIAN W, WANG Z, et al. Correction: co-inhibition of TIGIT and PD-1/PD-L1 in cancer immunotherapy: mechanisms (下转第 988 页)