胸腺上皮肿瘤免疫检查点及免疫治疗研究进展

黄月雨[1,2],余　昶[1,2],王佳慧[2],王长春[2],叶雪梅[2],毛伟敏[2,3,4],赵　安[2,3,4]
(1. 浙江中医药大学第二临床医学院，浙江 杭州 310053；2. 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院),中国科学院基础医学与肿瘤研究所,浙江 杭州 310022；3. 浙江省胸部肿瘤诊治技术研究重点实验室，浙江 杭州 310022；4. 江西省肿瘤医院胸部肿瘤研究室，江西 南昌 330029)

摘　要:胸腺上皮肿瘤是一种起源于胸腺上皮细胞的纵隔常见恶性肿瘤。手术治疗是目前的主要治疗方式,对于复发及难治性胸腺上皮肿瘤多推荐进行放化疗等辅助治疗,但以铂类为主的化疗、分子靶向治疗及放疗的治疗疗效依然有限。免疫治疗已成为肿瘤的辅助或新辅助治疗的重要选择之一,其中针对细胞毒性T淋巴细胞抗原-4、PD-1和PD-L1等免疫检查点的抑制剂已被批准用于许多实体肿瘤的治疗。与传统疗法相比,这些免疫检查点抑制剂具有更好的疗效和更低的毒性。但可能由于胸腺独特的生物学特性,免疫治疗通常会引起严重的免疫相关不良事件,增加了这些患者免疫治疗获益的不确定性。该文总结了胸腺上皮肿瘤的免疫生物学,讨论了有关免疫检查点抑制剂的现有数据和这一治疗策略的未来前景。

关键词:胸腺上皮肿瘤;免疫检查点;免疫治疗;免疫生物学;免疫不良反应事件
中图分类号:R736.3　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1004-0242(2022)07-0562-07
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2022.07.A008

Research Progress on Immune Checkpoint and Immunotherapy for Thymic Epithelial Tumor

HUANG Yue-yu[1,2], YU Chang[1,2], WANG Jia-hui[2], WANG Chang-chun[2], YE Xue-mei[2], MAO Wei-min[2,3,4], ZHAO An[2,3,4]
(1. Zhejiang Chinese Medical University, the 2nd Clinical Medical College, Hangzhou 310053, China; 2. The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences(Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China; 3. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Thoracic Cancer Diagnosis and Treatment Technology, Hangzhou 310022, China; 4. Jiangxi Cancer Hospital, Thoracic Cancer Laboratory, Nanchang 330029, China)

Abstract: Thymic epithelial tumor is a common mediastinal malignant tumor originating from thymic epithelial cells. Local surgical resection is the main therapeutic modality at present, and the efficacy of targeted and other adjuvant therapies for recurrent and refractory thymic epithelial tumors is limited. Immunotherapy has become one of the important options for adjuvant or neoadjuvant therapy of tumors, and antibodies targeting immune checkpoints such as anti CTLA-4, PD-1 and PD-L1 have been approved for the treatment of many solid tumors. These immune checkpoint inhibitors are more effective and less toxic than conventional therapies. However, due to the unique biological features of the thymus, immunotherapy often causes severe immune-related adverse events, increasing uncertainty about the feasibility of immunotherapy in these patients. In this article, the immunobiology of thymic tumors is reviewed and the available data on immune checkpoint inhibitors and the future prospects of this therapeutic strategy are discussed.
Key words: thymic epithelial tumor; immune checkpoint; immunotherapy; immunobiology; immune-related adverse events

胸腺上皮肿瘤发生于前纵隔,每年每10万人中有1.3~3.2人发病,近几年呈逐渐上升趋势[1-3]。2015年世界卫生组织根据胸腺上皮细胞的形态、恶性程度及其与淋巴细胞的比例将胸腺上皮肿瘤分为A、AB、B1、B2、B3型胸腺瘤和C型(胸腺癌,包括神经内分泌癌),且根据肿瘤的恶性程度可分为低危组(A

收稿日期:2022-03-23;修回日期:2022-05-12
基金项目:国家自然科学基金面上项目(82172567)
黄月雨、余　昶为共同第一作者
通信作者:赵　安,E-mail:zhaoan@zjcc.org.cn
毛伟敏,E-mail:maowm@zjcc.org.cn

型、AB 型和 B1 型)、高危组(B2 型和 B3 型)和胸腺癌组(C 型)3 个类型[4-5]。相比于较惰性的胸腺瘤,胸腺癌更具侵袭性,5 年生存率约为 55%。病理分型与胸腺上皮肿瘤的预后有关,是辅助治疗决策的重要依据[6]。

目前手术切除是治疗局限性胸腺上皮肿瘤的主要治疗方式;对于晚期转移及不可完全切除患者,多推荐化疗或联合放疗进行干预[6]。有研究数据报告铂类为基础的一线化疗客观有效率(objective response rate,ORR)在胸腺瘤和胸腺癌中分别为 50%和 20%[7-8];一项复发或转移胸腺上皮肿瘤的靶向治疗临床试验显示,口服抗 VEGFR/KIT/PDGFR 多靶点抑制剂的 ORR 低于 10%;舒尼替尼、依维莫司在胸腺瘤和胸腺癌中的 ORR 也不高于 30%[9-11]。总之,目前化疗和靶向药物治疗在胸腺上皮肿瘤患者中的疗效依然有限。近年来免疫单抗在肿瘤新辅助和辅助治疗中的疗效令人瞩目,免疫治疗在胸腺上皮肿瘤中应用也陆续开展了临床试验(Table 1)[12-17]。但与其他肿瘤相比,接受免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs) 治疗的胸腺瘤患者出现自身免疫副反应的概率更大,NCCN 和国内指南在推荐免疫疗法用于胸腺瘤辅助治疗的问题上也存在争议[6,10,18-19]。为此,我们综述梳理了胸腺上皮肿瘤现有的免疫治疗研究成果和相关数据,以期为该少见肿瘤未来术后或术前辅助治疗临床试验设计提供参考资料。

Table 1 Clinical trials of immune therapy for thymic epithelial tumors

Condition	Intervention	Immune target	Status	Estimated study completion date	Phase	NCT number
Thymic carcinoma	Nivolumab	PD1	Recruiting	July 01,2024	Ⅰ	NCT03583086
Thymoma and thymic carcinoma	XmAb20717	PD1 and CTLA4	Recruiting	September 28,2023	Ⅰ	NCT03517488
Thymoma and thymic carcinoma	KN046	PD-1 and CTLA-4	Recruiting	July 31,2026	Ⅱ	NCT04925947
Thymic carcinoma	Atezolizumab	PD-L1	Recruiting	June 27,2025	Ⅱ	NCT04321330
Thymic epithelial tumor,recurrent thymoma and thymic cancer	M7824	TGFβ and PD-L1	Recruiting	June 01,2025	Ⅱ	NCT04417660
Thymic carcinoma	Pembrolizumab	PD1	Recruiting	December 01,2023	Ⅱ	NCT03463460
Thymoma and thymic carcinoma	Avelumab	PD-L1	Recruiting	September 30,2023	Ⅱ	NCT03076554
Thymic carcinoma	KN046	PD1 and CTLA-4	Recruiting	August 31,2023	Ⅱ	NCT04469725
Metastatic thymic carcinoma and thymoma type B3	Pembrolizumab	PD1	Recruiting	March 01,2023	Ⅱ	NCT04710628
Thymoma type B3 and thymic carcinoma	Nivolumab	PD1	Recruiting	July 01,2021	Ⅱ	NCT03134118
Thymic carcinoma,thymus neoplasms and thymus cancer	Pembrolizumab	PD1	Unknown	December 01,2021	Ⅱ	NCT02364076
Thymoma and thymic cancer	Pembrolizumab	PD1	Unknown	June 01,2019	Ⅱ	NCT03295227
Thymoma and thymic carcinoma	Pembrolizumab	PD1	Recruiting	July 30,2022	Ⅳ	NCT04554524

1 免疫检查点分子在胸腺上皮肿瘤中的表达与调控机制

ICIs 是目前肿瘤治疗领域的热点,在多个肿瘤中逐步被推荐成为一线辅助治疗方案[18,20]。肿瘤中免疫抑制性信号过表达,能抑制 T 细胞活化增殖并诱导 T 细胞耗竭或凋亡,使肿瘤细胞不被人体免疫系统杀伤。目前临床上应用最广泛的免疫治疗药物是针对免疫检查点分子, 如细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)、PD-1、PD-L1 和 T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白 3(T cell immunoglobulin and mucin-containing molecule-3,TIM-3)的阻断抗体。不同免疫检查点分子的表达水平在 T 细胞活化过程中是变化的,如 CTLA-4 常在 T 细胞活化早期表达活跃,而 PD-1 在 T 细胞活化后期表达[21-22]。检测 CTLA-4、PD-1 和 PD-L1 等免疫检查点分子在肿瘤组织或其浸润淋巴细胞中的表达水平是预测免疫治疗疗效有前景的途径[23]。

1.1 CTLA-4

CTLA-4 与 CD28 高度同源,都可与 B7-1(CD80)和 B7-2

(CD86)配体结合,为共刺激分子[24]。通常 CTLA-4 在幼稚 T 细胞、效应性 T 细胞和调节性 T 细胞中呈低水平表达[25]。CD28 在静息和活化的 T 细胞表面都有表达,而 CTLA-4 只在活化的 T 细胞上表达[26-27]。T 细胞活化后 *CTLA-4* 的 mRNA 被快速转录表达,优先于 CD28 与 CD80/CD86 配体结合,形成稳定的聚合物复合物;CD28 与 CD80/CD86 配体结合促进 T 细胞的活化,而 CTLA-4 与 CD80/CD86 配体结合时抑制 T 细胞的激活,两者扮演 T 细胞“加速”和“刹车”的调控角色[27-28]。在调控机理研究方面,有报道 CTLA-4 可增加 T 细胞的运动能力,减少 T 细胞与抗原提呈细胞(antigen presenting cell,APC)的接触时间,并覆盖了 T 细胞受体诱导的停止信号,进而减少了细胞因子的产生和增殖[22,29];也有研究证实 CTLA-4 通过结合 CD80/CD86 配体,激活下游蛋白磷酸酶 2A、PI3K 和其他相关分子信号通路[26,30-31]。2018 年 Santoni 等[32]评估了 68 例胸腺上皮瘤患者 CTLA-4 的转录和蛋白水平与预后的关系,发现高表达 CTLA-4 组患者相比于低表达 CTLA-4 组患者的总生存率显著性降低,提示 CTLA-4 表达可能是胸腺上皮肿瘤患者预后的不良因素。CTLA-4 阻断逆转 T 细胞的“刹车”状态并增强免疫细胞对肿瘤的杀伤,在胸腺上皮肿瘤的免疫治疗中可能具有作用[33]。

1.2 PD-1/PD-L1

PD-1 是一种参与调控程序性 T 细胞死亡的蛋白[24]。PD-L1 是 PD-1 的配体,大量的研究表明 PD-L1 在晚期非小细胞肺癌、黑色素瘤、结直肠癌和胶质瘤等多种肿瘤中呈高表达[34]。有报道胸腺皮质和髓质上皮细胞中分别表达 PD-L1 和 PD-L2[35]。PD-1 与 PD-L1/2 的结合抑制 T 细胞活化,抗原持续刺激能促进 PD-1 过表达使 T 细胞耗竭,有助于肿瘤免疫抑制环境形成。PD-1/PD-L1 在 82%的胸腺上皮肿瘤中高表达,且 PD-L1 在更具侵袭性的 B2、B3 型胸腺瘤和胸腺癌中表达更高,提示 PD-1/PD-L1 阻断抗体可能在恶性程度更高的胸腺上皮肿瘤免疫治疗中具有优势[23,36]。此外,有 Meta 分析表明 PD-L1 在 A 型、AB 型、B1 型、B2 型、B3 型胸腺瘤和胸腺癌中存在明显的表达差异;进一步结合 TCGA 数据库中胸腺瘤测序数据分析,得到 PD-L1 在胸腺癌中的表达水平显著高于其在胸腺瘤中的表达水平,并且是独立的预后不良因素[23,37-38]。以上研究提示,PD-L1 不仅在胸腺上皮肿瘤恶性程度预测中具有应用价值,也在免疫治疗预测中具有较高的转化应用价值。

1.3 TIM-3

TIM-3 是一种活化诱导的 T 细胞表面抑制性分子,主要参与慢性病毒感染和癌症的免疫耐受过程中 T 细胞的衰竭[39-40]。目前已报道 TIM-3 有多个配体,都是通过与其胞外端的 IgV 结构域结合,比如 S 型凝聚素半乳凝素-9 与其结合,使 T 细胞呈耗竭状态或凋亡;高迁移率族蛋白 B-1(high mobility group box-1,HMGB-1) 与其结合,能竞争性抑制 HMGB-1 结合肿瘤相关核酸碎片,参与树突状细胞中的肿瘤核酸转运与先天免疫识别;与磷脂酰丝氨酸结合的相互作用可促进肿瘤微环境中凋亡小体的清除[41-44]。TIM-3 在肿瘤细胞(黑色素瘤、胃癌和淋巴瘤等)、免疫细胞和树突状细胞上均有表达[45-47];在胸腺上皮肿瘤中也报道,其呈中度到高度的表达水平[48-51]。

在一项 TIM-3 启动子区基因多态性与重症肌无力(MG)相关性胸腺瘤研究中发现[51],TIM-3 是 MG 相关胸腺瘤的保护因子,可能是自身免疫性疾病相关肿瘤的重要免疫调节机制的潜在关键分子,并与肿瘤的发病机制相关。TIM-3 已被认为是一个有效的治疗靶点,它可能与抗 PD-1/PD-L1 阻断有协同作用,具有联合用药的可行性[39]。

2 胸腺上皮肿瘤免疫治疗试验进展

胸腺是中枢淋巴器官,是 T 细胞发育成熟的重要场所[52]。未成熟 T 细胞进入胸腺与皮质上皮细胞表面组织相容性复合体 (major histocompatibility complex,MHC) 结合进行阳性选择而留下 $CD4^+$和 $CD8^+$双阳性 T 细胞;随后与能表达自身免疫调节因子(autoimmune regulator,AIRE)的髓质上皮细胞进行阴性选择,而获得 $CD4^+$或 $CD8^+$单阳的成熟 T 细胞[53]。胸腺瘤在形成过程中还伴随着未成熟淋巴细胞混合增长的特点;但 B3 型和 C 型以恶性上皮细胞为主,可见成熟的淋巴细胞浸润,未成熟淋巴细胞少见和未见[34]。胸腺上皮肿瘤在免疫细胞非常丰富的环境中增殖,可能具有较高的免疫逃逸和抑制能力,且其在免疫单抗治疗过程中还伴随较高的自身免疫性副反应发生。深入理解胸腺瘤上皮细胞与淋巴细胞的互动模式,将有助于其免疫治疗方案的选择。

2.1 帕博利珠单抗(Pembrolizumab)

帕博利珠单抗是一种人源化单克隆 IgG4 抗

PD-1 抗体，目前有两项Ⅱ期临床试验结果报道[13-14]。

第一项研究是帕博利珠单抗和 Epacadostat(IDO 抑制剂) 在至少接受一种化疗后病情恶化后的胸腺癌患者中的单臂Ⅱ期临床应用研究(NCT02364076)，该研究评估了帕博利珠单抗治疗后胸腺癌进展的情况[14]，其中 1 例完全缓解(complete remission，CR)、8 例部分缓解 (partial remission，PR)、21 例稳定(stable disease，SD)，ORR 为 22.5%，6 例(15%)患者中出现了严重的免疫相关不良事件，最常见的的 3~4 级不良反应为门冬氨酸氨基转移酶升高(5 例，13%)和丙氨酸氨基转移酶升高(5 例，53%)；且有 2 例患者(5%)在两次服用帕博珠单抗后发展为多发性肌炎和心肌炎。进一步对纳入患者进行 PD-L1 表达评估，发现胸腺癌患者中 PD-L1 高表达患者组比其低表达患者组的无进展生存期 (progression-free survival，PFS)和总生存期(overall survival，OS)更长(PFS：24 个月 *vs* 2.9 个月；OS：未达到 *vs* 15.5 个月)。

第二项研究是帕博利珠单抗治疗含铂化疗失败后胸腺瘤/癌的Ⅱ期临床研究 (NCT02607631)[13]，33 例患者中 7 例胸腺瘤患者入组治疗后，2 例达到 PR，5 例 SD，ORR 为 28.6%，疾病控制率(disease control rate，DCR)为 100%，中位 PFS 为 6.1 个月；另 26 例胸腺癌患者经治疗后为 5 例 PR、14 例 SD，ORR 为 19.2%，DCR 为 73.3%，中位 PFS 为 6.1 个月。不良反应包括相关性肝炎、心肌炎、甲状腺炎、结肠炎、结膜炎和肾炎。对纳入患者组织进行 PD-L1 表达的分析，显示 14 例 PD-L1 高表达患者中有 5 例治疗达到 PR，而 10 例 PD-L1 低表达患者中未见 PR，该研究提示胸腺上皮肿瘤中 PD-L1 高表达的患者接受免疫治疗具有较好疗效。

2.2 纳武利尤单抗(Nivolumab)

纳武利尤单抗是人源化单克隆 IgG4 抗 PD1 抗体，在一项纳入 15 例不能切除或复发胸腺癌患者的Ⅱ期试验中[15,17,54-55]，最终报告无 CR 或 PR 患者，11 例为 SD，4 例为进展；DCR 为 73.3%，中位 PFS 为 3.8 个月，中位 OS 为 14.1 个月。治疗后不良反应总体可控制，无患者因不良反应而停药，大多数不良反应轻微，但有 2 例患者出现严重反应(1 例 3 级转氨酶升高和 1 例 2 级肾上腺功能不全)。

2.3 阿维单抗(Avelumab)

阿维单抗是人源化单克隆 IgG1 抗 PD-L1 抗体。阿维单抗治疗晚期胸腺上皮肿瘤的Ⅰ期试验[16,36,56-57]，共入组 8 例患者(7 例胸腺瘤和 1 例胸腺癌)，其中 4 例患者 PR，2 例患者 SD，1 例胸腺癌患者 SD，ORR 为 57.1%。值得注意的是，所有应答者都出现了 3 级肌酸磷酸激酶升高、1 级转氨酶升高以及重症肌无力等免疫治疗相关不良反应(immune-related adverse events，irAEs)，而在 4 例无反应者中只有 1 例发生了 irAEs。与其他实体肿瘤的现有数据相比，胸腺上皮肿瘤对阿维单抗的耐受性更差，且观察到严重 irAEs 的发生率高于预期。

3 胸腺上皮肿瘤免疫治疗的 irAEs 情况

免疫治疗已应用于多种肿瘤，有研究证实肿瘤组织 PD-L1 的表达情况与免疫治疗疗效呈正相关，鉴于 PD-L1 常在胸腺上皮肿瘤中呈高表达，免疫治疗可能是辅助治疗的有效方式之一。2016 年开始国内外陆续有研究团队报道了胸腺癌和胸腺瘤的免疫治疗试验结果[58-59]，由于在胸腺上皮肿瘤中有较高的 irAEs 发生，故指南中是否推荐免疫治疗作为胸腺上皮肿瘤辅助治疗的一直存在争议；但随着更多临床试验的结果报道，有学者指出免疫治疗在部分胸腺肿瘤与在其他实体肿瘤观察到的疗效相当，因此 NCCN 指南在 2020 年开始已将培溴利珠单抗推荐作为治疗胸腺癌患者(2A 类)的二线全身治疗选择[60]。

但在胸腺上皮肿瘤免疫治疗临床试验报告了多种 irAEs 仍需得到关注，最常见的 3~4 级 irAEs 是肝转氨酶升高、肌痛、肌炎、肠炎、心肌炎、甲状腺炎、结肠炎和肾炎，也有报告心脏毒性等致命后果的病例；但这些 irAEs 在接受相同药物治疗的黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌和霍奇金淋巴瘤等其他类型肿瘤中并不常见[61-63]。提示这可能是由于胸腺独特的免疫器官功能所引起的。胸腺作为重要的免疫器官，通过阴性选择非自身反应性克隆促进 T 细胞的成熟，胸腺上皮细胞恶性增殖引起的髓质上皮细胞功能缺失，可能与较高的 irAEs 发生有关。

4 总结及展望

尽管针对胸腺上皮肿瘤的 ICIs 的临床试验仍在进行中，其免疫治疗的理论基础研究报道还缺乏，

近期一些新的研究靶点，如淋巴细胞激活基因-3(LAG-3)、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(TIGIT)和T淋巴细胞衰减蛋白(BTLA)等药物在胸腺上皮肿瘤中的基础和临床研究还未见报道[39]。免疫治疗在治疗复发胸腺瘤及胸腺癌方面还多数处于Ⅰ、Ⅱ期临床试验的早期试验阶段，但已展现了持久诱导反应的能力；危及生命的irAEs发生是其应用过程中最大的风险。研发可预测的生物标志物来筛选免疫治疗获益人群或排除不良反应高风险人群，使得免疫治疗成为复发胸腺瘤及胸腺癌患者安全有效的选择，是提高患者生存概率和生活质量的有效策略。此外，胸腺瘤可能是研究irAEs发生的极好素材，深入研究其分子调控机制能提升理解免疫细胞与肿瘤的互动模式，有助于免疫治疗在胸腺瘤或其他实体瘤治疗方案中的优化。

参考文献：

[1] Marx A，Chan JKC，Chalabreysse L，et al. The 2021 WHO classification of tumors of the thymus and mediastinum：what is new in thymic epithelial，germ cell，and mesenchymal tumors?[J]. J Thorac Oncol，2022，17(2)：200–213.

[2] Conforti F，Marino M，Vitolo V，et al. Clinical management of patients with thymic epithelial tumors：the recommendations endorsed by the Italian Association of Medical Oncology(AIOM)[J]. ESMO Open，2021，6(4)：100188.

[3] Detterbeck FC，Nicholson AG，Kondo K，et al. The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies：clarification and definition of terms [J]. J Thorac Oncol，2011，6(7 Suppl 3)：S1710–S1716.

[4] Marx A，Chan JK，Coindre JM，et al. The 2015 World Health Organization classification of tumors of the thymus：continuity and changes [J]. J Thorac Oncol，2015，10(10)：1383–1395.

[5] Scorsetti M，Leo F，Trama A，et al. Thymoma and thymic carcinomas[J]. Crit Rev Oncol Hematol，2016，99：332–350.

[6] 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.
Multidisciplinary Committee of Oncology，Chinese Physician Association. Chinese guideline for clinical diagnosis and treatment of thymic epithelial tumors(2021 edition)[J]. Chinese Journal of Oncology，2021，43(4)：395–404.

[7] Bluthgen MV，Boutros C，Fayard F，et al. Activity and safety of oral etoposide in pretreated patients with metastatic or recurrent thymic epithelial tumors (TET)：a single-institution experience [J]. Lung Cancer，2016，99：111–116.

[8] Qian J，Tong Z，Zhang Y，et al. Immunotherapy vs platinum for advanced or metastatic thymic carcinoma：a protocol for systematic review and meta analysis[J]. Medicine (Baltimore)，2021，100(3)：e23802.

[9] Thomas A，Rajan A，Berman A，et al. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma：an open-label phase 2 trial [J]. Lancet Oncol，2015，16(2)：177–186.

[10] Tateo V，Manuzzi L，De Giglio A，et al. Immunobiology of thymic epithelial tumors：implications for immunotherapy with immune checkpoint inhibitors [J]. Int J Mol Sci，2020，21(23)：9056.

[11] Hellyer JA，Ouseph MM，Padda SK，et al. Everolimus in the treatment of metastatic thymic epithelial tumors [J]. Lung Cancer，2020，97–102(149)：97–102.

[12] Zucali PA，De Pas T，Palmieri G，et al. Phase Ⅱ study of everolimus in patients with thymoma and thymic carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy [J]. J Clin Oncol，2018，36(4)：342–349.

[13] Cho J，Kim HS，Ku BM，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.

[14] 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.

[15] Katsuya Y，Horinouchi 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.

[16] Rajan A，Heery CR，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)：269.

[17] Ak N，Aydiner A. Nivolumab treatment for metastatic thymic epithelial tumors[J]. J Oncol Pharm Pract，2021，27(7)：1710–1715.

[18] 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.

[19] Baudin E，Caplin M，Garcia-Carbonero R，et al. Lung and thymic carcinoids：ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis，treatment and follow-up[J]. Ann Oncol，2021，32

(4):439–451.

[20] 杨惠茹,鲁海珍.头颈部鳞状细胞癌免疫治疗预测指标及分子标志物的研究进展 [J]. 中国肿瘤,2022,31(5):387–393.
Yang HR,Lu HZ. Advances on predictive indicators for prognosis of head and neck squamous cell carcinoma[J]. China Cancer,2022,31(5):387–393.

[21] Wei SC,Levine JH,Cogdill AP,et al. Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and anti-PD-1 checkpoint blockade[J]. Cell,2017,170(6):1120–1133.

[22] Walker LS,Sansom DM. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses[J]. Nat Rev Immunol,2011,11(12):852–863.

[23] Weissferdt A,Fujimoto J,Kalhor N,et al. Expression of PD-1 and PD-L1 in thymic epithelial neoplasms [J]. Mod Pathol,2017,30(6):826–833.

[24] Kaira K,Imai H,Kagamu H. Perspective of immune checkpoint inhibitors in thymic carcinoma [J]. Cancers (Basel),2021,13(5):1065.

[25] Salama AK,Hodi FS. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4[J]. Clin Cancer Res,2011,17(14):4622–4628.

[26] Duraiswamy J,Turrini R,Minasyan A,et al. Myeloid antigen-presenting cell niches sustain antitumor T cells and license PD-1 blockade via CD28 costimulation [J]. Cancer Cell,2021,39(12):1623–1642. e1620.

[27] Van der Merwe PA,Bodian DL,Daenke S,et al. CD80 (B7-1) binds both CD28 and CTLA-4 with a low affinity and very fast kinetics[J]. J Exp Med,1997,185(3):393–403.

[28] Schneider H,Downey J,Smith A,et al. Reversal of the TCR stop signal by CTLA-4[J]. Science,2006,313(5795):1972–1975.

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

[30] Chuang E,Fisher TS,Morgan RW,et al. The CD28 and CTLA-4 receptors associate with the serine/threonine phosphatase PP2A[J]. Immunity,2000,13(3):313–322.

[31] Zhao Y,Lee CK,Lin CH,et al. PD-L1:CD80 Cis-heterodimer triggers the co-stimulatory receptor CD28 while repressing the inhibitory PD-1 and CTLA-4 pathways[J]. Immunity,2019,51(6):1059–1073.

[32] Santoni G,Amantini C,Morelli MB,et al. High CTLA-4 expression correlates with poor prognosis in thymoma patients[J]. Oncotarget,2018,9(24):16665–16677.

[33] 罗添乐,罗斌,姚嘉良.肺癌免疫治疗的临床研究进展[J].肿瘤学杂志,2021,27(1):74–79.
Luo TL,L B,Yao JL. Progress of clinical research on immunotherapy for lung cancer[J].Journal of Chinese Oncology,2021,27(1):74–79.

[34] Yokoyama S,Miyoshi H. Comparison of PD-L1 immunohistochemical assays and the significance of PD-L1 expression in thymoma[J]. J Thorac Dis,2020,12(12):7553–7560.

[35] Padda SK,Riess JW,Schwartz EJ,et al. Diffuse high intensity PD-L1 staining in thymic epithelial tumors [J]. J Thorac Oncol,2015,10(3):500–508.

[36] Repetto M,Conforti F,Pirola S,et al. Thymic carcinoma with Lynch syndrome or microsatellite instability,a rare entity responsive to immunotherapy [J]. Eur J Cancer,2021,153:162–167.

[37] Chen Y,Zhang Y,Chai X,et al. Correlation between the expression of PD-L1 and clinicopathological features in patients with thymic epithelial tumors[J]. Biomed Res Int,2018,2018:5830547.

[38] Song JS,Kim D,Kwon JH,et al. Clinicopathologic significance and immunogenomic analysis of programmed death-ligand 1(PD-L1) and programmed death 1(PD-1) expression in thymic epithelial tumors[J]. Front Oncol,2019,9:1055.

[39] Kraehenbuehl L,Weng CH,Eghbali S,et al. Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways[J]. Nat Rev Clin Oncol,2022,19(1):37–50.

[40] Monney L,Sabatos CA,Gaglia JL,et al. Th1-specific cell surface protein TIM-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease [J]. Nature,2002,415(6871):536–541.

[41] Leung N,Turbide C,Olson M,et al. Deletion of the carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (CEACAM1) gene contributes to colon tumor progression in a murine model of carcinogenesis [J]. Oncogene,2006,25(40):5527–5536.

[42] Friedlaender A,Addeo A,Banna G. New emerging targets in cancer immunotherapy:the role of TIM3 [J]. ESMO Open,2019,4(Suppl 3):e000497.

[43] Anderson AC. TIM-3:an emerging target in the cancer immunotherapy landscape [J]. Cancer Immunol Res,2014,2(5):393–398.

[44] Chiba S,Baghdadi M,Akiba H,et al. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1[J]. Nat Immunol,2012,13(9):832–842.

[45] Zhang Y,Cai P,Liang T,et al. TIM-3 is a potential prog-

nostic marker for patients with solid tumors:a systematic review and meta-analysis [J]. Oncotarget,2017,8 (19):31705-31713.

[46] Yu X,Zheng Y,Mao R,et al. BTLA/HVEM signaling:milestones in research and role in chronic hepatitis B virus infection[J]. Front Immunol,2019,10:617.

[47] Toor SM,Murshed K,Al-Dhaheri M,et al. Immune checkpoints in circulating and tumor-infiltrating CD4 (+) T cell subsets in colorectal cancer patients [J]. Front Immunol,2019,10:2936.

[48] Yamamoto Y,Iwahori K,Funaki S,et al. Immunotherapeutic potential of CD4 and CD8 single-positive T cells in thymic epithelial tumors[J]. Sci Rep,2020,10(1):4064.

[49] Arbour KC,Naidoo J,Steele KE,et al. Expression of PD-L1 and other immunotherapeutic targets in thymic epithelial tumors[J]. PLoS One,2017,12(8):e0182665.

[50] Thomas A,Rajan A,Szabo E,et al. A phase I/II trial of belinostat in combination with cisplatin,doxorubicin,and cyclophosphamide in thymic epithelial tumors:a clinical and translational study[J]. Clin Cancer Res,2014,20(21):5392-5402.

[51] Xu G,Zheng K,Lu X,et al. Association between polymorphisms in the promoter region of T cell immunoglobulin and mucin domain-3 and myasthenia gravis-associated thymoma[J]. Oncol Lett,2015,9(3):1470-1474.

[52] Foster K,Sheridan J,Veiga-Fernandes H,et al. Contribution of neural crest-derived cells in the embryonic and adult thymus[J]. J Immunol,2008,180(5):3183-3189.

[53] Liu Y,Zhou N,Zhou L,et al. IL-2 regulates tumor-reactive CD8 (+) T cell exhaustion by activating the aryl hydrocarbon receptor[J]. Nat Immunol,2021,22(3):358-369.

[54] Yang PC,Guo JC,Hsieh MS,et al. Response to nivolumab as salvage therapy in a patient with thymic carcinoma[J]. J Thorac Oncol,2018,13(3):e36-e39.

[55] Remon J,Bernabe R,Diz P,et al. SEOM-GECP-GETTHI clinical guidelines for the treatment of patients with thymic epithelial tumours (2021)[J]. Clin Transl Oncol,2022,24(4):635-645.

[56] Mammen AL,Rajan A,Pak K,et al. Pre-existing anti-acetylcholine receptor autoantibodies and B cell lymphopaenia are associated with the development of myositis in patients with thymoma treated with avelumab,an immune checkpoint inhibitor targeting programmed death-ligand 1[J]. Ann Rheum Dis,2019,78(1):150-152.

[57] Jakopovic M,Bitar L,Seiwerth F,et al. Immunotherapy for thymoma[J]. J Thorac Dis,2020,12(12):7635-7641.

[58] Yang Y,Ding L,Wang P. Dramatic response to anti-PD-1 therapy in a patient of squamous cell carcinoma of thymus with multiple lung metastases[J]. J Thorac Dis,2016,8(7):E535-E537.

[59] Zander T,Aebi S,Rast A C,et al. Response to pembrolizumab in a patient with relapsing thymoma[J]. J Thorac Oncol,2016,11(12):e147-e149.

[60] NCCN clinical practice guidelines in oncology: thymomas and thymic carcinomas(2020 version 1)[EB/OL].(2020-11-27)[2022-02-20]. https://www.nccn.org.

[61] Brahmer J,Reckamp KL,Baas P,et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med,2015,373(2):123-135.

[62] Borghaei H,Paz-Ares L,Horn L,et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med,2015,373(17):1627-1639.

[63] Ansell SM,Lesokhin AM,Borrello I,et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma[J]. N Engl J Med,2015,372(4):311-319.