

• 专题研究:肿瘤 •

## 胸腺上皮肿瘤免疫治疗进展与不良事件管理

焦 艺, 赵廷昱, 刘凌翔\*

南京医科大学第一附属医院肿瘤内科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 胸腺上皮肿瘤(thymic epithelial tumor, TET)是一种罕见的纵隔恶性肿瘤,晚期患者系统治疗手段有限。近年来,免疫治疗广泛应用于肺癌和黑色素瘤等实体瘤,程序性死亡受体1及其配体(programmed death-1/programmed death-ligand 1, PD-1/PD-L1)抑制剂在TET的临床研究中也初显疗效。然而,免疫治疗在TET中伴随特异且高发的免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE),严重限制了其临床应用。随着对irAE病理机制的探索及多学科管理模式的推广,早期识别、分级干预和个体化治疗策略已逐步完善。这些系统性管理方案的实施为安全推进TET免疫治疗提供了关键保障,并有望进一步改善患者生存预后。文章将系统综述TET免疫治疗的研究进展、irAE的潜在机制及其综合管理策略。

**[关键词]** 胸腺上皮肿瘤;胸腺瘤;胸腺癌;免疫检查点抑制剂;免疫相关不良事件;生物标志物

**[中图分类号]** R730.51

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2026)03-355-12

**doi:** 10.7655/NYDXBNSN251274

## Immunotherapy advances and adverse event management in thymic epithelial tumors

JIAO Yi, ZHAO Tingyu, LIU Lingxiang\*

Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** Thymic epithelial tumor (TET) represents a rare malignant mediastinal neoplasm with limited systemic treatment options for advanced-stage patients. In recent years, immunotherapy has been widely applied in solid tumors such as lung cancer and melanoma. Clinical studies of programmed death-1/programmed death-ligand 1 (PD-1/PD-L1) inhibitors in TET have also demonstrated preliminary efficacy. However, immunotherapy in TET is associated with specific and highly prevalent immune-related adverse events (irAE), severely limiting its clinical application. With advances in understanding the pathophysiology of irAE and the adoption of multidisciplinary management approaches, early recognition, tiered interventions, and personalized treatment strategies have progressively matured. The implementation of these systematic management protocols provides critical safeguards for the safe advancement of immunotherapy in TET and holds promise for further improving patient survival outcomes. This article provides a systematic review of research progress in immunotherapy for TET, the potential mechanisms underlying irAE, and comprehensive management strategies.

**[Key words]** thymic epithelial tumor; thymoma; thymic carcinoma; immune checkpoint inhibitor; immune-related adverse event; biomarker

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(03): 355-365, 374]

### 1 概述

#### 1.1 胸腺上皮肿瘤(thymic epithelial tumor, TET)的临床特征

TET是一组起源于胸腺上皮细胞的罕见恶性肿

瘤, 占有恶性肿瘤的0.2%~1.5%<sup>[1]</sup>。根据监测、流行病学和最终结果(surveillance, epidemiology, and end results, SEER)数据库统计, 发病率为0.30/10万, 而上海市疾控中心数据显示, 我国TET发病率为0.393/10万。近年来随着胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)肺癌筛查的普及, 体检发现的TET大大增加, 检出率可能超过以往认知的100倍。

**[基金项目]** 国家自然科学基金(21575064)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: llxlu@163.com  
(ORCID: 0000-0001-8689-1788)

TET的精准分型与分期是制定个体化治疗方案的核心基础。其病理诊断遵循世界卫生组织(World Health Organization, WHO)2021年第5版分类标准,基于肿瘤上皮细胞的形态学特征及淋巴细胞浸润程度分为胸腺瘤(thymoma, TM)(A型、AB型、B1型、B2型、B3型)、胸腺癌(thymic carcinoma, TC)(C型)和胸腺神经内分泌肿瘤(thymic neuroendocrine neoplasm, TNEN)<sup>[2]</sup>。传统的Masaoka-Koga分期与TNM分期都基于肿瘤的侵犯程度和转移状态进行划分,目前临床实践的金标准是国际肺癌研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)与国际胸腺肿瘤兴趣组织(International Thymic Malignancy Interest Group, ITMIG)联合制定的TNM分期系统(2025年第9版)。

手术切除是早期(TNM I~II期)和局部进展期(TNM III期)的TET根治性手段,其中微创手术在严格选择的早期肿瘤中应用增多,对于局部进展期(TNM III期)患者,需新辅助治疗后再评估手术可行性。而对于复发或难治的局部浸润或远处转移(TNM IV期)患者,其治疗策略主要依赖于全身性药物治疗<sup>[3]</sup>,依据其组织学类型进行区分:TM的一线治疗首选以铂类为主的方案,后线可选择培美曲塞、紫杉醇或吉西他滨等药物;而对于侵袭性更强的TC,卡铂联合紫杉醇是更常用的基础方案<sup>[4]</sup>。但全身性化疗疗效有限,且多数患者可靶向治疗的驱动基因突变罕见<sup>[5-6]</sup>,因此近年来TC治疗的突破性进展主要集中在免疫领域。其中针对TET的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)临床试验已陆续完成或正在进行中,部分试验报告了令人鼓舞的抗肿瘤活性,但也伴随着发生率高且严重的免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE)<sup>[7-9]</sup>。基于这一背景,文章综述目前ICI作为TET治疗的研究进展,重点介绍irAE的潜在机制和预防处理策略,除了指出当前研究的局限性外,还提出若干值得深入探索的方向,以期为未来TET的免疫治疗临床实践提供更充分、可靠的有效性与安全性证据。

## 1.2 TET免疫治疗疗效与安全性的平衡

TET具有显著的免疫原性特征和巨大的免疫治疗潜力。程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)高表达现象(TC阳性率高达36%~100%,晚期病例超过70%)、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)密度高于其他多数实体瘤、存在高频体细胞突变(如TP53失活等),这些特

征共同构成了ICI的优势作用环境<sup>[10]</sup>。据此,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)最新指南将MARBLE II期试验中阿替利珠单抗(Atezolizumab)联合化疗方案作为晚期TC患者一线治疗新标准<sup>[11]</sup>。

值得注意的是,不同于化疗的短期作用机制,免疫治疗可诱导T细胞形成免疫记忆,从而产生持久的抗肿瘤免疫。研究表明,接受程序性死亡配体(programmed death-1, PD-1)抑制剂帕博利珠单抗(Pembrolizumab)治疗的晚期TC患者,尽管中位总生存期(median overall survival, mOS)约为25个月,但35%的患者实现了3年长期生存,且获得缓解的患者中位缓解持续时间(median duration of response, mDoR)超过24个月<sup>[12]</sup>。此外,胸腺作为免疫中枢器官,其肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中存在大量浸润淋巴细胞,易被ICI激活,这种“拖尾效应”在TC中尤为显著<sup>[10]</sup>,提示部分患者可能实现功能性治愈。

然而TM患者的irAE发生率高达38%~70%,显著高于TC的15%~20%及其他实体瘤<sup>[8]</sup>,相关试验中报告的irAE累及多种器官,包括肌肉骨骼、神经和心脏等<sup>[8, 13-14]</sup>,极大限制了免疫治疗的临床应用。

## 2 TET免疫微环境塑造治疗响应与毒性

### 2.1 胸腺免疫耐受建立的生理学基础

胸腺是建立中枢免疫耐受的核心器官,其关键在于通过阳性选择与阴性选择的双重机制对发育中的T细胞进行严格调控(图1)。生理状态下,阳性选择始于胸腺皮质区:CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>双阳性T细胞(double positive T cell, DP T cell)上的T细胞受体(T cell receptor, TCR)与皮质胸腺上皮细胞(cortical thymic epithelial cell, cTEC)表面携带的自身肽-主要组织相容性复合体(peptide-major histocompatibility complex, pMHC)发生相互作用。仅当两者以适度亲和力<sup>[15-16]</sup>结合时,才能激活核心信号通路<sup>[17]</sup>,进而促进细胞存活与进一步分化。然而,高通量研究表明能通过阳性选择的不足一半<sup>[18]</sup>,约85%~90%的DP细胞因无法有效识别pMHC而被清除<sup>[19]</sup>。

阳性选择的作用不仅是筛选出能够识别宿主MHC分子的胸腺细胞,还能协调MHC反应性与T细胞谱系及功能<sup>[20]</sup>:识别MHC-I类分子将定向分化为CD8<sup>+</sup>单阳性(CD8<sup>+</sup> single-positive, CD8<sup>+</sup> SP)T细胞;识别MHC-II类分子则分化为CD4<sup>+</sup>单阳性(CD4<sup>+</sup> single-positive, CD4<sup>+</sup> SP)T细胞<sup>[21]</sup>。经过阳性

选择后的CD4<sup>+</sup> SP细胞和CD8<sup>+</sup> SP T细胞会上调CC趋化因子受体4(C-C chemokine receptor type 4, CCR4)和CC趋化因子受体7(C-C chemokine receptor

type 7, CCR7)的表达, 从而促使它们分别向髓质胸腺上皮细胞(medullary thymic epithelial cell, mTEC)上的相关配体迁移, 并进入髓质<sup>[22-23]</sup>。

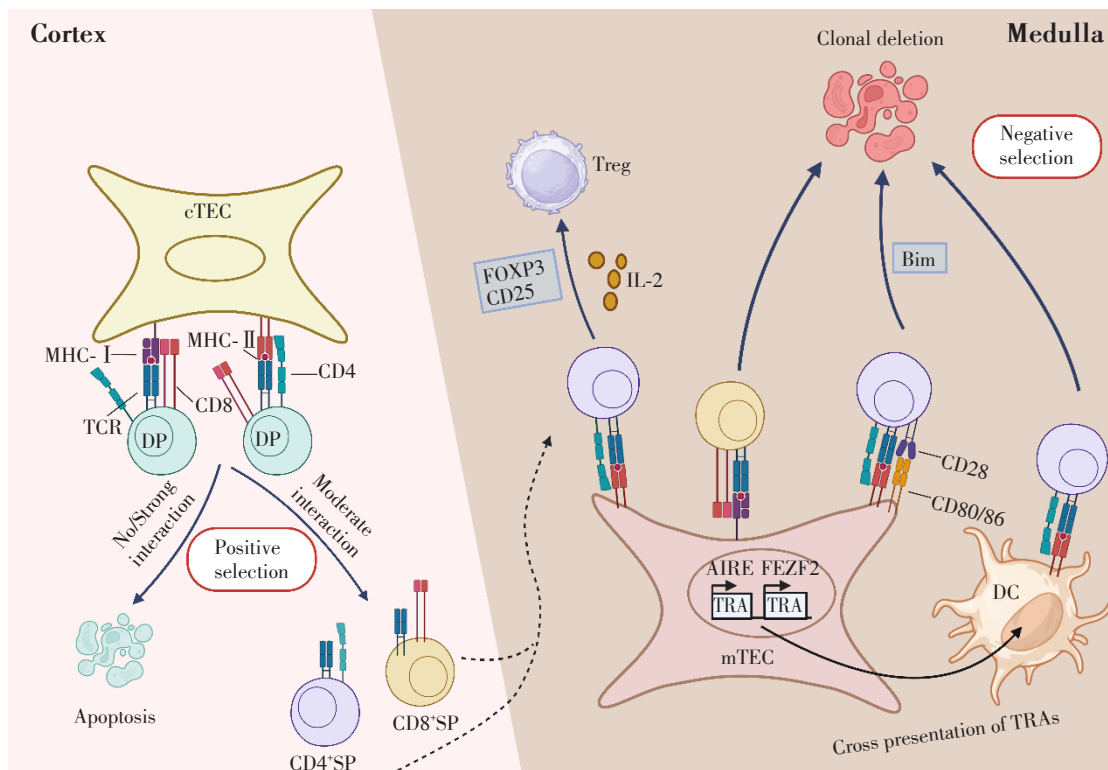


图1 胸腺T细胞免疫耐受的建立机制

Figure 1 Mechanism of establishment of thymic T cell immune tolerance

此后SP细胞在胸腺髓质经历关键的阴性选择, 该过程是由mTEC和树突状细胞(dendritic cell, DC)等多种抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)协作完成, 其核心功能是清除或调控自身反应性T细胞克隆, 建立中枢免疫耐受。当SP细胞的TCR以高亲和力识别由APC提呈的pMHC时, 将触发强烈的TCR信号, 进而启动阴性选择程序<sup>[16]</sup>。阴性选择主要通过克隆删除与调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)谱系分化两种方式来实现。克隆删除是由高亲和力的TCR信号协同CD28-B7共刺激信号介导, 导致促凋亡蛋白Bim(Bcl-2 interacting mediator of cell death)上调, 最终引发细胞程序性死亡<sup>[17,24-26]</sup>。此外, 部分识别pMHC-II的CD4<sup>+</sup>SP T细胞在接收到类似强度的TCR与CD28分子信号, 并同时获得关键细胞因子白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)的信号时, 便可免于凋亡而上调转录因子叉头框蛋白P3(forkhead box protein P3, FOXP3)及高亲和力IL-2受体(CD25分子), 分化为胸腺来源的调节性T细胞(thymus-derived regulatory T cell, tTreg)<sup>[27-30]</sup>。这类

细胞虽然具有自身反应性, 但发挥免疫抑制功能, 是维持外周耐受的重要调节者。

阴性选择的关键在于胸腺能广泛表达各类自身抗原, 特别是组织限制性抗原(tissue-restricted antigen, TRA), 从而删除针对特定器官抗原的T细胞克隆。mTEC在转录因子自身免疫调节因子(autoimmune regulator, AIRE)与前脑胚胎锌指蛋白2(forebrain embryonic zinc finger protein 2, FEZF2)的表观遗传调控下, 表达包括胰岛素<sup>[31]</sup>、乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)<sup>[32]</sup>、甲状腺球蛋白<sup>[33]</sup>等外周组织特异性蛋白在内的多种TRA。综上, 阴性选择是一个由高强度TCR信号触发、依赖于mTEC混杂性表达TRA、并经由多种APC协作完成的精密生物学过程。其机制是TET中免疫耐受破坏以及irAE易感性的核心理论基础——阴性选择缺陷使自身反应性T细胞克隆逃逸, 后续的ICI通过阻断PD-1/细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4)负性共刺激通路, 解除了对该克隆的抑制, 进而引发级联免疫活化与

细胞因子风暴,最终导致多器官、重症化的irAE。

## 2.2 TET自身免疫的病理学基础

TET的生长破坏胸腺正常结构,导致mTEC功能异常,从而使胸腺T细胞迁移与选择过程失常。在TM中,调控TRA的关键转录因子表达显著降低,T细胞阴性选择受限,自身反应性T细胞清除不全并进入外周循环<sup>[34-35]</sup>。进一步研究也证实,伴重症肌无力(myasthenia gravis, MG)TM患者肿瘤组织中AIRE和AChR的信使RNA(messenger RNA, mRNA)转录水平低于单纯TM患者<sup>[36]</sup>。此外,TM中异常组织生成还改变外周T细胞库的构成——未成熟CD8<sup>+</sup>T细胞数量增加,未成熟CD4<sup>+</sup>T细胞数量减少,同时FOXP3表达的降低可能导致Treg数量下降或功能抑制,使其无法有效抑制自身反应性T细胞活化,加剧自身免疫反应<sup>[37]</sup>。

TET肿瘤细胞自身特性及TME进一步破坏自身免疫稳态。肿瘤细胞存在特定基因组改变,合并MG的TM中非整倍体发生率更高,且对肿瘤内转录本水平的分析显示,部分与主要自身免疫靶点具有序列相似性的基因表达上调。具体表现在合并MG的A型/AB型TM(MG<sup>+</sup> A/AB TM)中高表达与AChR $\alpha$ 亚基同源的中等神经丝蛋白;B型胸腺瘤(MG<sup>+</sup> B TM)中高表达与心肌型兰尼碱受体2同源的神元型兰尼碱受体3<sup>[35,38]</sup>。上述蛋白可能直接参与调控自身免疫,介导MG等自身免疫综合征。

综上,TET发生自身免疫现象的病理学基础源于胸腺正常免疫功能的破坏以及TME导致的免疫耐受机制失衡。约40%的TM患者会出现由自身免疫综合征及副肿瘤综合征所致的全身症状<sup>[39]</sup>,但TC患者极少发生,这可能是由于TC组织中通常缺乏未成熟的T细胞,因而无法引发相同的自身免疫反应。

## 2.3 TET中irAE的机制阐释

ICI的治疗在TET中呈现“双刃剑”效应。PD-1/PD-L1轴在生理状态下通过诱导T细胞耗竭和Treg分化维持外周免疫耐受,而在TME中,肿瘤细胞高表达PD-L1,与PD-1结合后阻断T细胞活化所需的信号转导,促进肿瘤细胞免疫逃逸。ICI并非仅针对肿瘤特异性T细胞,因此阻断该通路后,T细胞抑制得以解除,其抗肿瘤作用可能伴随非肿瘤特异性免疫反应的非预期激活,从而攻击自身抗原,导致irAE的发生<sup>[40]</sup>。

PD-L1的高表达为免疫治疗的应用提供理论依据,但在TET免疫治疗试验中报告的irAE较使用相同药物治疗的其他肿瘤显著,这可能与胸腺的功

能以及TET患者所具有的独特免疫性副肿瘤综合征易感性有关<sup>[35,41]</sup>(图2)。在这种情况下,相比TM,TC不仅PD-L1表达水平、肿瘤突变负荷(tumormutational burden, TMB)更高,诱导自身免疫的能力也较弱,因此ICI的毒性较低,更适合使用ICI进行治疗。

## 3 TET免疫治疗的进展与展望

### 3.1 免疫单药应用

#### 3.1.1 Pembrolizumab

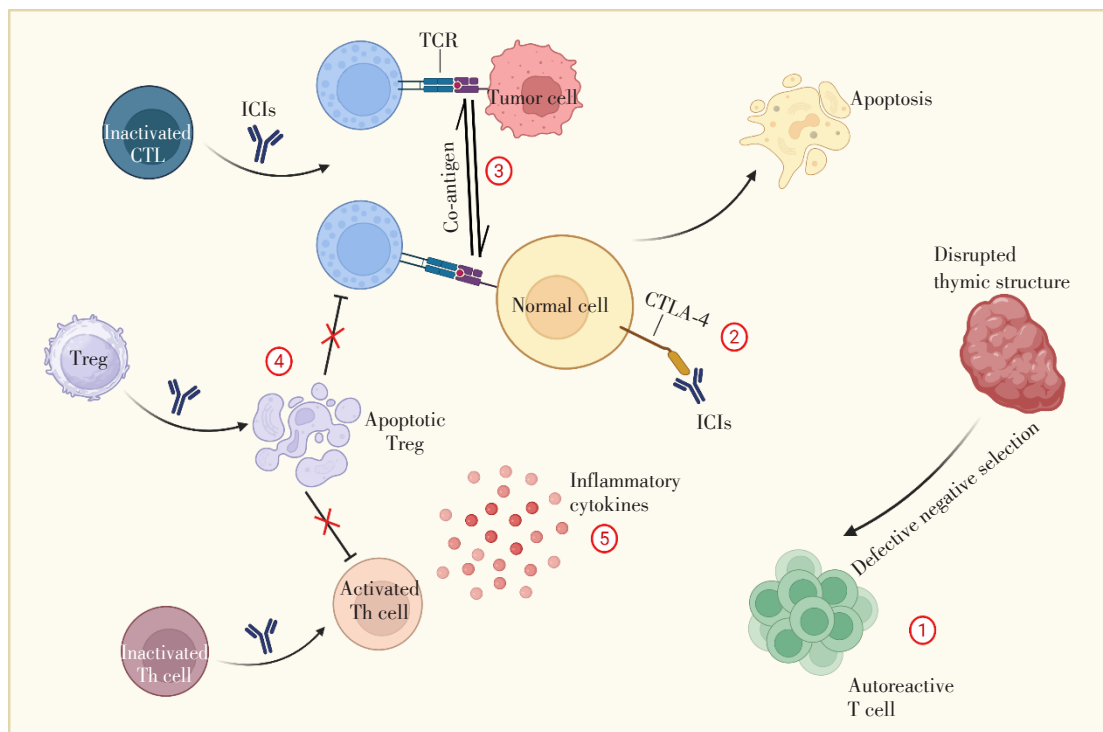
Giaccone等<sup>[7]</sup>开展了一项单臂单中心的II期临床试验,评估了Pembrolizumab在复发性TC患者中的疗效。在40例可评估患者中,疾病客观缓解率(objective response rate, ORR)为22.5%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为25.0%。其中,PD-L1高表达组的中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)显著高于PD-L1低表达组患者(4.2个月 vs. 2.9个月)。而Cho等<sup>[8]</sup>开展的另一项开放标签的II期临床试验纳入了至少一线铂类化疗后疾病进展的晚期TM和TC患者。TM和TC队列的治疗ORR分别为28.6%和19.2%,总体DCR为78.8%,中位随访14.9个月后,两组的mPFS均为6.1个月。Giaccone等<sup>[12]</sup>、ISHIHARA等<sup>[42]</sup>和Cho等<sup>[8]</sup>在其临床试验和更新的随访数据中都证明,Pembrolizumab在难治性、转移性或复发性TET中具有抗肿瘤活性,但在TM和自身免疫背景患者中irAE发生率更高。

#### 3.1.2 阿维鲁单抗(Avelumab)

Rajan等<sup>[43]</sup>开展的I期剂量递增研究旨在评估Avelumab在8例无自身免疫史的TET患者中的疗效。7例TM患者中有4例观察到客观缓解,1例病情稳定;另1例TC患者病情稳定。4例应答患者因出现严重irAE提前停药,包括血清肌酸激酶升高、肌炎、全身性肌肉无力、吞咽困难和腹泻等。目前,一项针对复发性TET患者的Avelumab II期试验正在进行中(NCT03076554)<sup>[44]</sup>。其中22例可评估疗效的患者(12例TM、10例TC)中,TC和TM患者的ORR分别为17%和20%,83%的TC患者和60%的TM患者病情稳定,mPFS在TC和TM队列中分别为6.4个月和14.7个月。

#### 3.1.3 纳武利尤单抗(Nivolumab)

在复发或不可切除性TC患者的治疗中,Nivolumab表现出有限的抗肿瘤活性,其总体疗效有限,临床获益价值尚存争议。一项针对15例不可切



① Destruction of thymic architecture and compromised central immune tolerance; ② Off-target effects of ICI and reversal of immunosuppression; ③ Molecular mimicry and cross-presentation of tumour antigens; ④ Dysfunction of Tregs and expansion of autoreactive T cells; ⑤ Damage mediated by inflammatory cytokines.

图2 TET免疫治疗高发irAE的机制

Figure 2 Mechanisms of irAE frequently associated with TET immunotherapy

除或复发性TC患者的PRIMER单臂、多中心、II期试验表明, 尽管Nivolumab治疗的DCR为73%, 但未观察到明显的肿瘤缩小, 其生存获益也较为有限, mPFS为3.8个月, mOS为14.1个月<sup>[9]</sup>。然而, 因为样本量过小、人群来源单一以及疗效评估时间窗仅12周, 该研究结论受到质疑。因此, 有必要开展前瞻性、大样本、多中心且随访期更长的临床研究, 以明确Nivolumab的确切疗效与临床获益。

### 3.2 联合应用

在TC中免疫联合化疗、靶向或双免疗法是当前临床探索与实践的重点; 而TM目前的免疫治疗仍以避免或极限慎用为基本原则, 仅在经过严格筛选的病例或临床试验中考虑应用。

#### 3.2.1 免疫联合传统化疗/放疗

TET的免疫联合传统治疗领域需分型而论。尽管化疗和/或放疗可能会影响原位免疫状态并产生异位效应, 或许能改善免疫治疗的应答并减少不良反应<sup>[45]</sup>, 但不同病理类型和联合模式的临床证据与指南推荐差异显著——NCCN指南基于MARBLE(II期)<sup>[11]</sup>研究结果将“阿替利珠单抗+卡铂+紫杉醇”方案列为晚期TC的一线首选方案; 而所有免疫

治疗(包括联合化疗)在TM中均为绝对禁忌。免疫联合放疗目前主要仍处于前瞻性研究和临床试验阶段。

#### 3.2.2 免疫联合抗血管生成治疗

抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂通过抑制血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)和成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)等酪氨酸激酶, 减少肿瘤血管生成, 改善TME中的药物灌注和T细胞浸润, 同时还有一定的免疫调节作用。联合Avelumab和阿西替尼(Axitinib)治疗晚期TC和B3型TM的II期临床试验(CAVEATT)显示, ORR达34%, DCR为90%, mPFS和mOS分别为7.5个月和26.6个月<sup>[46]</sup>。正在进行临床试验的治疗方案还有舒尼替尼(Sunitinib)联合Pembrolizumab(NCT03463460)<sup>[47]</sup>、乐伐替尼(Lenvatinib)联合Pembrolizumab(PECATI试验, NCT04710628)<sup>[48]</sup>和伏罗拉尼(Vorolanib)联合Nivolumab(NCT03583086)<sup>[40]</sup>。

#### 3.2.3 双免疫检查点阻断策略

通过多个免疫检查点的激活来增强抗肿瘤免

疫,CTLA-4和PD-L1抑制剂的联合治疗已获批用于转移性黑色素瘤、肾细胞癌和转移性结直肠癌亚型患者<sup>[49]</sup>。目前正在进行一项评估Nivolumab和易匹木单抗(Ipilimumab)联合治疗TC和B3型TM患者的单臂、两队列II期试验(NIVOTHYM研究)<sup>[50]</sup>。其主要机制包括Ipilimumab靶向CTLA-4,解除对T细胞活化的抑制;Nivolumab作用于外周组织,阻断PD-1介导的T细胞耗竭。NIVOTHYM研究中双药联合的6个月无进展生存率(6-month progression-free survival rate, PFSR-6)为35%,但严重irAE发生率高达25.9%<sup>[51]</sup>。另一项正在TET中开展的双特异性抗体KN046的II期试验(NCT04925947)<sup>[52]</sup>,评估了其在至少一次ICI治疗后进展的晚期TC患者中的疗效和安全性。

### 3.3 新型免疫疗法探索

吲哚胺2,3-双加氧酶1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)是一种细胞内酶,通过催化色氨酸分解,其代谢物激活GCN2和mTOR通路,可诱导T细胞凋亡并促进Treg分化,从而形成免疫抑制性微环境<sup>[53]</sup>。一项在针对至少一线化疗后进展的TET患者的II期试验中,联合IDO1抑制剂依帕卡度司他(Epacadostat)与PD-1抑制剂Pembrolizumab的治疗(NCT02364076)显示22.5%的ORR和75.0%的DCR, mPFS为4.2个月, mOS达24.9个月。但该方案有30.0%的患者发生严重irAE<sup>[54]</sup>。尽管该联合治疗在晚期黑色素瘤III期研究中未显示出优于Pembrolizumab单药<sup>[53]</sup>,但其在免疫原性较强的TET中的探索仍具价值。

另一项研究基于靶向TGF- $\beta$ 和PD-L1的双功能融合蛋白Bintrafusp alfa(NCT04417660),能够捕获并抑制TME中活化的TGF- $\beta$ 信号,逆转其介导的T细胞功能抑制、纤维化及促进转移等效应,同时阻断PD-1/PD-L1免疫检查点通路,增强抗肿瘤免疫<sup>[55]</sup>。该研究目前正在既往含铂化疗进展后的晚期TET患者中进行II期临床评估<sup>[56]</sup>。

在TET的精准免疫治疗领域,靶向肿瘤特异性抗原(tumor-specific antigen, TSA)的策略正成为突破传统治疗瓶颈的核心方向。这类疗法通过特异性识别在肿瘤细胞中高表达、而在正常组织中表达受限的抗原,从而实现高效低毒的抗肿瘤效应。其中,间皮素作为细胞表面抗原,通常存在于胸膜、腹膜和心包内壁的间皮细胞上,在包括TC在内的多种肿瘤中高表达,但在TM中少见<sup>[57]</sup>。目前多项靶向间皮素的策略正在研究中:抗体-药物偶联物

Anetumab ravtansine是一种与微管蛋白抑制剂偶联的抗间皮素抗体,正在多项间皮素阳性恶性肿瘤(包括TC)的Ib期试验(NCT03102320)中进行评估<sup>[40]</sup>;另一种靶向间皮素的方式是嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法,其通过对自体T细胞进行基因工程改造,表达可特异性识别间皮素的嵌合抗原受体,细胞回输至患者体内后,能够精准识别并裂解间皮素阳性的肿瘤细胞,从而启动抗肿瘤免疫应答。CAR-T细胞疗法在实体瘤患者中已开展初步探索<sup>[58]</sup>,但其在TC治疗中的有效性与安全性尚待评估。此外,白细胞分化抗原70(cluster of differentiation 70, CD70)作为肿瘤坏死因子家族成员,在多种血液系统恶性肿瘤和部分实体瘤(包括TC)中呈现持续性高表达,而在正常组织中表达受限。有研究表明,CD70靶向CAR-T细胞可有效激活T细胞、通过CD27共刺激通路介导杀伤效应,并在体内外模型中展现出持续的抗肿瘤活性<sup>[59]</sup>。目前针对CD70的CAR-T疗法正在晚期B细胞恶性肿瘤和其他恶性血液肿瘤患者中评估(NCT03125577<sup>[60]</sup>、NCT04662294<sup>[61]</sup>),由于79%~88%的TC表达CD70,未来有必要探索CD70导向的CAR-T疗法在CD70阳性晚期TC患者中的应用潜力(表1)。

除间皮素外,其他TSA也为TET的免疫治疗提供了多样化的靶点。癌症睾丸抗原(cancer-testis antigen, CTA)作为TSA的一个重要家族,在包括TET在内的多种上皮性肿瘤中差异性表达。免疫组织化学分析显示,CTA成员黑色素瘤相关抗原A(melanoma associated antigen A, MAGE-A)和纽约食管鳞状细胞癌抗原1(New York esophageal squamous cell carcinoma 1, NY-ESO-1)等在B型TM和TC中表达较高,其中MAGE-A的表达水平与PD-L1阳性TIL的增加存在关联,提示其可能参与肿瘤和免疫细胞间的相互作用<sup>[62]</sup>。此外,针对肾母细胞瘤基因1(Wilms tumor 1, WT1)的研究也证实其在大多数TET中存在过表达,II期临床试验表明,WT1肽疫苗可诱导机体产生WT1特异性免疫反应,并在3个月时使75.0%的患者实现疾病稳定,展现出一定的临床潜力。然而,与胶质母细胞瘤患者相比,TET患者接种后WT1迟发型超敏反应及特异性IgG抗体应答较弱,这可能使其临床疗效受限<sup>[63]</sup>。

### 3.4 免疫治疗疗效预测相关生物标志物

PD-L1表达和TMB是ICI治疗反应的预测标志物。其中PD-L1在不同TET亚型之间异质分布,TC

表1 TET免疫治疗的临床试验评估  
Table 1 Clinical trial evaluation of immunotherapy in TET

Intervention	Target	Phase	Primary endpoint	Key trial
Pembrolizumab	PD-1	II	ORR	NCT02364076
Pembrolizumab	PD-1	II	ORR	NCT02607631
Avelumab	PD-L1	I	DLT	NCT01772004
Avelumab	PD-L1	II	ORR	NCT03076554
Nivolumab	PD-1	II	ORR	PRIMER study NCCH1505
Pembrolizumab+Sunitinib	PD-1, VEGFR, PDGFR, CSFR	II	ORR	NCT03463460
Pembrolizumab+Lenvatinib	PD-1, VEGFR, PDGFR	II	5m-PFS	NCT04710628
Avelumab+Axitinib	PD-L1, VEGFR	II	ORR	CAVEATT study
Nivolumab+Vorolanib	PD-1, VEGFR, PDGFR	II	ORR	NCT03583086
Nivolumab+Ipilimumab	PD-L1, CTLA-4	II	ORR	NIVOTHYM study
KN046	PD-L1, CTLA-4	II	ORR	NCT04925947
Pembrolizumab+Epacadostat	PD-1, IDO1	II	ORR	NCT02364076
Bintrafusp alfa	PD-L1, TGF-β	II	ORR	NCT04417660
Anetumab ravtansine	Mesothelin	I b	ORR	NCT03102320

中表达通常高于TM。通过对Pembrolizumab治疗队列中的TET样本进行基因组和转录组学分析,发现有反应者和无反应者之间存在与PD-L1表达相关的差异化基因或分子改变<sup>[64-65]</sup>,其高表达往往与不良病理特征及ICI治疗后更高的客观缓解率相关<sup>[66]</sup>。而与大多数成人肿瘤类型相比,TET的TMB非常低,TM的中位TMB仅为1.92 mut/Mb, TMB ≥ 10 mut/Mb更常见于腺癌和鳞状细胞亚型<sup>[38]</sup>。在B3型TM和TC患者中观察到,对Avelumab联合Axitinib的治疗响应并未因PD-L1表达水平不同而出现差异,但与较高TMB呈正相关<sup>[7-8]</sup>。还有研究表明,伴随林奇综合征(Lynch syndrome, LS)的TC可表现为高度微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H),并对Avelumab联合Axitinib治疗产生持久反应<sup>[67]</sup>。

对肿瘤免疫浸润特征的深入分析表明,无应答者的TME呈典型免疫抑制状态,其特征为M2型巨噬细胞浸润增加及CD4<sup>+</sup> T细胞比例降低<sup>[65]</sup>。外周血免疫特征同样具有预测意义——外周血单个核细胞分析显示,基线状态下较高的绝对淋巴细胞计数,以及较低的B细胞、Treg、DC和自然杀伤细胞频率,与对Avelumab的治疗应答相关<sup>[43]</sup>。

基因测序结果显示,与PD-L1表达相关的基因(CYLD和BAP1)的改变同样是反应或耐药的可能预测因子。CYLD是一种在家族性圆柱瘤病患者中发生突变的肿瘤抑制基因,且在对Pembrolizumab有应答的TC患者中特异性存在<sup>[65]</sup>,并通过增强干扰素γ信号通路上调PD-L1表达<sup>[64]</sup>,提示其可能作为预测免疫治疗有效的标志物。而BAP1基因编码一种去

泛素化酶,该酶充当肿瘤抑制因子并调节多种细胞途径,其功能丧失会诱导间皮瘤细胞的化疗耐药,并与葡萄膜黑色素瘤的免疫抑制微环境有关<sup>[65]</sup>。在对ICI反应不佳的TC患者中发现TP53和BAP1突变的共表达<sup>[7]</sup>,可能介导了治疗耐药。研究中还观察到肿瘤异质性可能导致基因组结果不一致,且部分结论与其他研究存在差异。

综上所述,当前针对TET免疫治疗的生物标志物研究仍处于初步阶段,其结论主要基于小样本回顾性数据,肿瘤异质性及标本可及性不足导致不同研究间的结论存在差异,因此临床转化受限。未来必须依靠多中心、前瞻性、大样本队列,采用整合基因组、转录组及空间/单细胞多组学的研究策略,核心任务在于超越疗效预测,前瞻性甄别irAE的风险预测标志物,构建精准的获益-风险评估模型,实现治疗安全性与有效性的双重优化。

## 4 免疫相关不良反应的管理

### 4.1 预防:风险评估与人群筛选

TET患者在接受免疫治疗时有极高的irAE风险,因此需采取积极谨慎且多层次的管理策略。在治疗前严格进行适应证和风险的评估:30%~40%的TET诊断为自身免疫性副肿瘤疾病<sup>[68]</sup>,而现有关键临床试验均将这类患者排除在外,说明合并副肿瘤性自身免疫性疾病的病史是irAE明确高危因素,因此对于存在活动性自身免疫性疾病或严重免疫不稳定的患者,不推荐进行免疫治疗。部分因衰老、长期使用免疫调节剂或合并感染等因素的患者,发

生 irAE 的风险可能更高,据此将免疫状态评估纳入治疗前决策可降低用药风险<sup>[69-70]</sup>。此外,已有研究表明肿瘤的组织学类型与发生严重 irAE 的风险显著相关,Konstantina 等<sup>[71]</sup>报告的 2 例用 Pembrolizumab 治疗转移性 B2/B3 型 TM 均出现了严重 irAE 风暴,目前指南也将免疫治疗作为 TM 诊疗的禁忌。

#### 4.2 识别:主动监测与早期诊断

在 TET 免疫治疗中,所有临床试验及多数病例报告均显示存在不同严重程度的 irAE,包括肝脏毒性、神经肌肉毒性(心肌炎、重症肌无力、肌炎)、内分泌毒性(甲状腺炎、1 型糖尿病、肾上腺功能不全)、胃肠道毒性、皮肤毒性等,且在治疗初期或后期,甚至在疗程结束后均可出现,还可能同时发生多种 irAE<sup>[72]</sup>。因此,在治疗中需要动态监测及早期干预,目前在 TET 免疫治疗中预测 irAE 的生物标志物仍在探索中。

在接受 ICI 治疗的 TET 患者中,重症肌无力和肌炎是常见的 irAE,其特定自身抗体的存在(如 AChR 抗体、纹状体抗体),会加剧 irAE 的风险<sup>[43]</sup>,所以对相关抗体的检测可预测 irAE 的发生。此外,外周血 T 细胞亚群也可作为预测 irAE 的潜在生物标志物。基于 Kim 等<sup>[73]</sup>对 irAE 患者外周血 T 细胞免疫谱的深度分析,整合了基线稳态指标与早期动态响应指标,发现前者以外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞内辅助性 T 细胞 17(T helper 17 cell, Th17)和辅助性 T 细胞 1(T helper 1 cell, Th1)的比例升高为代表,后者在 ICI 治疗启动后短期内检测,包括效应性调节性 T 细胞(effector regulatory T cell, eTreg)增殖倍数不足、PD-1 阳性的 CD8<sup>+</sup> T 细胞中 Ki-67 阳性比例显著升高、CD4<sup>+</sup>与 CD8<sup>+</sup> T 细胞产生肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的能力增强,都揭示了对严重 irAE 风险的早期预警作用。其他仍有争议的生物标志物,如 PD-L1 表达、治疗后 HLA 分子表达水平<sup>[74]</sup>,以及特定基因突变<sup>[75]</sup>等还需进一步大样本量数据加以论证。

#### 4.3 处理:分级管理与重启策略

基于循证医学原则,irAE 的管理应严格依据其毒性类型与严重程度实施分级策略<sup>[76]</sup>。标准管理流程参照通用不良事件术语标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)进行客观评估:除累及心脏或神经系统的毒性需立即中断治疗并全面评估外,1 级 irAE 通常无需暂停免疫治疗;2 级及以上 irAE 则需暂停治疗并启动糖皮质激素干预,其中高级别毒性事件可能需永久停用 ICI<sup>[69,76]</sup>,所有 irAE 确诊

均需排除其他潜在病因。高剂量糖皮质激素[0.5~2.0 mg(kg·d)]是发生 irAE 时的主要治疗手段,剂量选择同样取决于毒性类型与严重程度<sup>[69]</sup>。

在初次发生 irAE 后评估是否再次使用 ICI 需要仔细权衡风险与获益。对于低级别 irAE,可在症状完全缓解后进行充分评估,符合条件者可考虑重启 ICI 治疗;然而,对于发生危及生命或特定严重的 irAE(尤其是累及神经、心脏、肺等重要器官)患者,以及需要长程免疫抑制治疗者,则属禁忌。

重启免疫治疗的策略需个体化评估。首先,换用不同作用机制的 ICI 是一种关键策略,研究人员评估了在经历 Ipilimumab(抗 CTLA-4)相关免疫毒性后换用 PD-1 抑制剂的患者耐受性,结果显示尽管有 37% 的患者再次出现 irAE,但其中大部分是新发的 irAE,且严重毒性(3~4 级)发生率在可接受范围内<sup>[77]</sup>。其次,调整药物剂量或给药间隔也是可行的,针对非小细胞肺癌和黑色素瘤患者的临床试验报告称,再次使用 CTLA-4 抑制剂时 irAE 的发生与剂量存在相关性,但在 PD-1/PD-L1 抑制剂中未发现<sup>[78]</sup>。另外,联合预防性免疫抑制治疗可有效降低免疫治疗再挑战风险,有研究证实同时使用免疫抑制剂或免疫调节剂(如维多珠单抗)可显著降低免疫性结肠炎的复发率<sup>[79]</sup>;在 TET 发生免疫介导性肌炎后,成功通过联合环孢素 A 实现了 Avelumab 的安全重启<sup>[43]</sup>。

## 5 总结与展望

本综述系统探讨了 TET 免疫治疗的现状与挑战。现有证据表明,PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期 TET 中展现出明确疗效,但其独特的 irAE 高风险特征不容忽视。当前管理策略强调治疗前风险分层、irAE 的早期识别与规范处理,以及经严格筛选后的治疗再挑战可能性。未来研究亟需开发精准预测疗效与毒性的生物标志物,推进针对特殊人群的临床研究,建立标准化管理规范,并深入探究 irAE 机制及耐药机制。通过多学科协作与转化研究,有望实现 TET 免疫治疗的精细化管理,最终改善患者生存与生活质量。

#### 利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

#### Conflict of Interests:

The authors report no conflict of interests.

#### 作者贡献声明:

焦艺负责稿件的撰写和修改,赵廷昱负责稿件的撰写起草;刘凌霄负责提出概念和监督。

#### Author's Contributions:

JIAO Yi was responsible for the writing and editing of original draft. ZHAO Tingyu was responsible for the writing of original draft. LIU Lingxiang was responsible for conceptualization and supervision.

#### [参考文献]

- [1] RIOJA P, RUIZ R, GALVEZ-NINO M, et al. Epidemiology of thymic epithelial tumors: 22-years experience from a single-institution[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(4): 420-425
- [2] MARX A, CHAN J K C, 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
- [3] TARTARONE A, LEROSE R, LETTINI A R, et al. Current treatment approaches for thymic epithelial tumors[J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(5): 1170
- [4] BERGHMANS T, DURIEUX V, HOLBRECHTS S, et al. Systemic treatments for thymoma and thymic carcinoma: a systematic review[J]. *Lung Cancer*, 2018, 126: 25-31
- [5] ZUCALI P A, 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
- [6] 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
- [7] 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
- [8] 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
- [9] 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
- [10] ZHAO C, RAJAN A. Immune checkpoint inhibitors for treatment of thymic epithelial tumors: how to maximize benefit and optimize risk?[J]. *Mediastinum*, 2019, 3: 35
- [11] SHUKUYA T, ASAO T, GOTO Y, et al. Activity and safety of atezolizumab plus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced or recurrent thymic carcinoma(MARBLE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(3): 331-342
- [12] 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
- [13] MANIAR R, LOEHRER P J Sr. Understanding the landscape of immunotherapy in thymic epithelial tumors[J]. *Cancer*, 2023, 129(8): 1162-1172
- [14] WANG W X, LIN G, HAO Y, et al. Treatment outcomes and prognosis of immune checkpoint inhibitors therapy in patients with advanced thymic carcinoma: a multicentre retrospective study[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 174: 21-30
- [15] ALAM S M, TRAVERS P J, WUNG J L, et al. T-cell-receptor affinity and thymocyte positive selection[J]. *Nature*, 1996, 381(6583): 616-620
- [16] STARR T K, JAMESON S C, HOGQUIST K A. Positive and negative selection of T cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2003, 21: 139-176
- [17] IRLA M. Instructive cues of thymic T cell selection[J]. *Annu Rev Immunol*, 2022, 40: 95-119
- [18] MCDONALD B D, BUNKER J J, ERICKSON S A, et al. Crossreactive  $\alpha\beta$  T cell receptors are the predominant targets of thymocyte negative selection[J]. *Immunity*, 2015, 43(5): 859-869
- [19] SURH C D, SPRENT J. T-cell apoptosis detected *in situ* during positive and negative selection in the thymus[J]. *Nature*, 1994, 372(6501): 100-103
- [20] ASHBY K M, HOGQUIST K A. Author correction: a guide to thymic selection of T cells[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(10): 697
- [21] SHINZAWA M, MOSEMAN E A, GOSSA S, et al. Reversal of the T cell immune system reveals the molecular basis for T cell lineage fate determination in the thymus[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(5): 731-742
- [22] NITTA T, MURATA S, UENO T, et al. Thymic microenvironments for T-cell repertoire formation[J]. *Adv Immunol*, 2008, 99: 59-94
- [23] HU Z C, LANCASTER J N, SASIPONGANAN C, et al. CCR4 promotes medullary entry and thymocyte-dendritic cell interactions required for central tolerance[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(11): 1947-1965
- [24] PUNT J A, OSBORNE B A, TAKAHAMA Y, et al. Negative selection of CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> thymocytes by T cell receptor-induced apoptosis requires a costimulatory signal that can be provided by CD28[J]. *J Exp Med*, 1994, 179(2): 709-713
- [25] BREED E R, WATANABE M, HOGQUIST K A. Measuring

- thymic clonal deletion at the population level[J]. *J Immunol*, 2019, 202(11):3226–3233
- [26] BOUILLET P, PURTON J F, GODFREY D I, et al. BH3-only Bcl-2 family member Bim is required for apoptosis of autoreactive thymocytes[J]. *Nature*, 2002, 415(6874): 922–926
- [27] TOOMER K H, MALEK T R. Cytokine signaling in the development and homeostasis of regulatory T cells[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(3):a028597
- [28] LIO C J, HSIEH C S. A two-step process for thymic regulatory T cell development[J]. *Immunity*, 2008, 28(1): 100–111
- [29] APERT C, GALINDO-ALBARRÁN A O, CASTAN S, et al. IL-2 and IL-15 drive intrathymic development of distinct periphery-seeding CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T lymphocytes[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:965303
- [30] FAN M Y, TURKA L A. Immunometabolism and PI(3)K signaling as a link between IL-2, Foxp3 expression, and suppressor function in regulatory T cells[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:69
- [31] SMITH J A, YUEN B T K, PURTHA W, et al. Aire mediates tolerance to insulin through thymic trimming of high-affinity T cell clones[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(20):e2320268121
- [32] ZHAO S J, DING J Q, WANG S Y, et al. Decreased expression of circulating AIRE and increased Tfh/Tfr cells in myasthenia gravis patients[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6):BSR20180096
- [33] FERNANDO R, LU Y, ATKINS S J, et al. Expression of thyrotropin receptor, thyroglobulin, sodium-iodide symporter, and thyroperoxidase by fibrocytes depends on AIRE[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(7):E1236–E1244
- [34] MATHIS D, BENOIST C. A decade of AIRE[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(8):645–650
- [35] 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
- [36] LIU Y M, ZHANG H, ZHANG P, et al. Autoimmune regulator expression in thymomas with or without autoimmune disease[J]. *Immunol Lett*, 2014, 161(1):50–56
- [37] 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
- [38] 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
- [39] PADDAS K, YAO X P, ANTONICELLI A, et al. Paraneoplastic syndromes and thymic malignancies: an examination of the international thymic malignancy interest group retrospective database[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(3): 436–446
- [40] BALLMAN M, ZHAO C, MCADAMS M J, et al. Immunotherapy for management of thymic epithelial tumors: a double-edged sword[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9): 2060
- [41] LIPPNER E A, LEWIS D B, ROBINSON W H, et al. Paraneoplastic and therapy-related immune complications in thymic malignancies[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(7):62
- [42] ISHIHARA S, OKADA S, OGI H, et al. Programmed death-ligand 1 expression profiling in thymic epithelial cell tumors: clinicopathological features and quantitative digital image analyses[J]. *Lung Cancer*, 2020, 145:40–47
- [43] 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):269
- [44] National Cancer Institute. A pilot study to investigate the safety and clinical activity of avelumab (MSB0010718C) in thymoma and thymic carcinoma after progression on platinum-based chemotherapy [EB/OL]. (2025–10–20) [2025–10–25]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03076554>
- [45] BRACCI L, SCHIAVONI G, SISTIGU A, et al. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(1):15–25
- [46] CONFORTI F, ZUCALI P A, PALA L, et al. Avelumab plus axitinib in unresectable or metastatic type B3 thymomas and thymic carcinomas (CAVEATT): a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10):1287–1296
- [47] REMON J, GIRARD N, NOVELLO S, et al. PECATI: a multicentric, open-label, single-arm phase II study to evaluate the efficacy and safety of pembrolizumab and lenvatinib in pretreated B3-thymoma and thymic carcinoma patients[J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(3):e243–e246
- [48] REMON J, BIRONZO P, GIRARD N, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in pretreated metastatic B3 thymoma and thymic carcinoma (PECATI): a single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(9):1215–1226
- [49] KON E, BENHAR I. Immune checkpoint inhibitor combinations: Current efforts and important aspects for suc-

- cess[J]. *Drug Resist Updat*, 2019, 45: 13–29
- [50] GIRARD N, AIX S P, 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 NIVOOTHYM phase II trial[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(3): 101576
- [51] PERRINO M, CORDUA N, DE VINCENZO F, et al. Thymic epithelial tumor and immune system: the role of immunotherapy[J]. *Cancers(Basel)*, 2023, 15(23): 5574
- [52] Weill Medical College of Cornell University. A study of KN046 in patients with thymic carcinoma who failed immune checkpoint inhibitors [EB/OL]. (2024-04-16) [2025-10-25]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04925947>
- [53] LONG G V, DUMMER R, HAMID O, et al. Epacadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(8): 1083–1097
- [54] Georgetown University. Pembrolizumab and epacadostat in patients with thymic carcinoma [EB/OL]. (2019-12-13) [2025-10-24]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02364076>
- [55] PAZ-ARES L, KIM T M, VICENTE D, et al. Bintrafusp alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF- $\beta$  and PD-L1, in second-line treatment of patients with NSCLC: results from an expansion cohort of a phase 1 trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(7): 1210–1222
- [56] National Cancer Institute. A phase II, open-label trial of bintrafusp alfa (M7824) in subjects with thymoma and thymic carcinoma [EB/OL]. (2025-09-19) [2025-10-25]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04417660>
- [57] THOMAS A, CHEN Y B, BERMAN A, et al. Expression of mesothelin in thymic carcinoma and its potential therapeutic significance [J]. *Lung Cancer*, 2016, 101: 104–110
- [58] KLAMPATSA A, DIMOU V, ALBELDA S M. Mesothelin-targeted CAR-T cell therapy for solid tumors [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(4): 473–486
- [59] SHAFFER D R, SAVOLDO B, YI Z Z, et al. T cells redirected against CD70 for the immunotherapy of CD70-positive malignancies [J]. *Blood*, 2011, 117(16): 4304–4314
- [60] CHANG L J. Combination CAR-T cell therapy targeting hematological malignancies [EB/OL]. (2025-09-08) [2025-10-25]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03125577>
- [61] HUANG H. CD 70 CAR T for patients with CD70 positive malignant hematologic diseases [EB/OL]. (2021-11-04) [2025-11-20]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04662294>
- [62] SAKANE T, MURASE T, OKUDA K, et al. Expression of cancer testis antigens in thymic epithelial tumors [J]. *Pathol Int*, 2021, 71(7): 471–479
- [63] OJI Y, INOUE M, TAKEDA Y, et al. WT1 peptide-based immunotherapy for advanced thymic epithelial malignancies [J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(11): 2375–2382
- [64] UMEMURA S, ZHU J Q, CHAHINE J J, et al. Downregulation of CYLD promotes IFN- $\gamma$  mediated PD-L1 expression in thymic epithelial tumors [J]. *Lung Cancer*, 2020, 147: 221–228
- [65] HE Y F, RAMESH A, GUSEV Y, et al. Molecular predictors of response to pembrolizumab in thymic carcinoma [J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(9): 100392
- [66] WEI Y F, CHU C Y, CHANG C C, et al. Different pattern of PD-L1, IDO, and FOXP3 Tregs expression with survival in thymoma and thymic carcinoma [J]. *Lung Cancer*, 2018, 125: 35–42
- [67] 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
- [68] BERNARD C, FRIH H, PASQUET F, et al. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(1): 82–92
- [69] KHAN S, GERBER D E. Autoimmunity, checkpoint inhibitor therapy and immune-related adverse events: a review [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 64: 93–101
- [70] KENNEDY L B, SALAMA A K S. A review of cancer immunotherapy toxicity [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(2): 86–104
- [71] KONSTANTINA T, KONSTANTINOS R, ANASTASIOS K, et al. Fatal adverse events in two thymoma patients treated with anti-PD-1 immune check point inhibitor and literature review [J]. *Lung Cancer*, 2019, 135: 29–32
- [72] MANDALÀ M, MERELLI B, INDRIOLO A, et al. Late-occurring toxicity induced by an immune checkpoint blockade in adjuvant treatment of a stage III melanoma patient [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 95: 130–132
- [73] KIM K H, HUR J Y, CHO J, et al. Immune-related adverse events are clustered into distinct subtypes by T-cell profiling before and early after anti-PD-1 treatment [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1722023
- [74] SHELLY S, AGMON-LEVIN N, ALTMAN A, et al. Thymoma and autoimmunity [J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(3): 199–202

[42] KAHRAMAN A, TULEK F. Effects of letrozole co-treatment on outcomes of gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles in POSEIDON groups 3 and 4 expected poor responders[J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2022, 306(4): 1313-1319

[43] NARDIN S, RUFFILLI B, LANDOLFO T L, et al. Aromatase Inhibitors as Adjuvant Therapy in Early Breast Cancer: Insights into Toxicities and Their Management [J]. Cancers, 2025, 17(17): 2726

[44] BÜLOW N S, DREYER HOLT M, SKOUBY S O, et al. Cotreatment with letrozole during ovarian stimulation for IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis[J]. Reprod Biomed Online, 2022, 44(4): 717-736

[45] CAKMAK H, KATZ A, CEDARS M I, et al. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation[J]. Fertil Steril, 2013, 100(6): 1673-1680

[46] BERCAIRE L M N, CAVAGNA M, DONADIO N F, et al. The impact of letrozole administration on oocyte morphology in breast cancer patients undergoing fertility preservation[J]. JBRA assisted reproduction, 2020, 24(3): 257-264

[47] KUANG Y P, CHEN Q J, HONG Q Q, et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol)[J]. Reprod Biomed Online, 2014, 29(6): 684-691

[48] CACCIOTTOLA L, DOLMANS M M, SCHATTMAN G L. A synopsis of the 2021 International Society of Fertility Preservation bi-annual meeting[J]. J Assist Reprod Genet, 2022, 39(8): 1727-1732

[49] LETOURNEAU J, JUAREZ-HERNANDEZ F, WALD K, et al. Concomitant tamoxifen or letrozole for optimal oocyte yield during fertility preservation for breast cancer: the TAMoxifen or Letrozole in Estrogen Sensitive tumors (TALES) randomized clinical trial [J]. J Assist Reprod Genet, 2021, 38(9): 2455-2463

(收稿:2025-09-14;修回:2025-12-02;录用:2025-12-09)  
(本文编辑:戴玉娟)

(上接第 365 页)

[75] MÖHRMANN L, ROSTOCK L, WERNER M, et al. Genomic landscape and molecularly informed therapy in thymic carcinoma and other advanced thymic epithelial tumors[J]. Med, 2025, 6(6): 100612

[76] BRAHMER J R, ABU-SBEIH H, ASCIERTO P A, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(6): e002435

[77] MENZIES A M, JOHNSON D B, RAMANUJAM S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab[J]. Ann Oncol, 2017, 28(2): 368-376

[78] SHANKAR B, ZHANG J J, NAQASH A R, et al. Multisystem immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(12): 1952-1956

[79] ABU-SBEIH H, ALI F S, NAQASH A R, et al. Resumption of immune checkpoint inhibitor therapy after immune-mediated colitis[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(30): 2738-2745

(收稿:2025-11-24;修回:2025-12-23;录用:2025-12-30)  
(本文编辑:蒋 莉)