

# PD-L1和PD-1在胸腺癌中的表达情况和临床意义

王雪<sup>1,2</sup>, 杜雄<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>延安大学附属医院病理科, 陕西 延安

<sup>2</sup>空军军医大学第二附属医院病理科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月9日; 发布日期: 2023年3月16日

## 摘要

近几年, 应用免疫检查点抑制剂阻断PD-1/PD-L1信号通路的免疫治疗在多种恶性肿瘤中表现出显著的临床获益。胸腺癌作为一种罕见的恶性肿瘤, 预后较差, 治疗方式有限。目前已有证据表明PD-L1在胸腺癌中高表达且其表达情况与预后相关。本文就PD-L1和PD-1在胸腺癌中的临床研究进展作一综述。

## 关键词

胸腺癌, 程序性死亡配体1, 程序性死亡受体1, 免疫治疗

# Expression and Clinical Significance of PD-L1 and PD-1 in Thymic Carcinoma

Xue Wang<sup>1,2</sup>, Xiong Du<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Pathology, The Second Affiliated Hospital of Military Medical University, Air Force, Xi'an Shaanxi

Received: Feb. 13<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 9<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 16<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

In recent years, immunotherapy with the application of immune checkpoint inhibitors to block the PD-1/PD-L1 signaling pathway has shown significant clinical benefit in a variety of malignancies. Thymic carcinoma, a rare malignancy, has a poor prognosis and limited therapeutic options. It has

\*通讯作者。

been proved that PD-L1 is highly expressed in thymic carcinoma and its expression level is significantly correlated with the prognosis of thymic carcinoma. This article reviews the clinical research progress of PD-L1 and PD-1 in thymic carcinoma.

## Keywords

Thymic Carcinoma, PD-L1, PD-1, Immunotherapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

胸腺癌(Thymic carcinoma, TC)是一种罕见的肿瘤, 占有胸腺肿瘤不到1%, 每100万人中存在1.5例[1] [2]。TC最广泛采用的分期是Masaoka-Koga分期[1] [3], 其预后较差, 生存率主要因肿瘤分期(stages I~II: 91%; stages III~IV: 31%)和切除完整程度而产生差异[4]。目前, 其治疗方案以手术为首选[2] [3] [5] [6]。对于不可切除、转移和复发的肿瘤, 首选白蛋白结合紫杉醇为主的化疗方案进行姑息治疗[5] [7] [8], 然而, 上述治疗方案的疗效不能显著改善患者总体生存率, 且铂类药物化疗失败后, 尚无明确有效的二线治疗方案[9]。随着免疫治疗的深入研究, 酪氨酸激酶作为TC的已知靶向突变位点, 已有多项靶向治疗方案进入临床试验, 但除多激酶抑制剂舒尼替尼外, 其余均不成功[10]。近年来针对PD-1/PD-L1通路的抑制剂已在多种恶性肿瘤中表现出显著获益, 如头颈部鳞状细胞癌、恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌和食管癌, 在Nivolumab治疗头颈部复发性鳞状细胞癌的研究中, 治疗组患者比对照组患者总生存期延长2.4个月, 另外, 关于PD-L1阳性非小细胞肺癌患者的研究表明Pembrolizumab治疗相比化疗来说, 缓解率提高了1.6倍(44.8% vs 27.8%) [11] [12] [13] [14] [15]。现有研究表明PD-1及PD-L1在TC中呈高表达状态, 同时其表达情况与预后相关, 所以本文主要讨论PD-1和PD-L1在TC中的表达情况及其抑制剂在TC中的临床研究进展。

## 2. PD-1/PD-L1 信号通路及作用机制

PD-1活化后表达于外周CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、自然杀伤性T细胞, B细胞等, PD-L1表达在肿瘤细胞和抗原呈递细胞(APC)等[16]。PD-1受体(CD279)及其配体PD-L1(B7-H1; CD274)组成的信号通路, 其本质就是程序性死亡通路, 即活化T细胞和APC上表达的PD-1受体与肿瘤细胞上表达的PD-L1配体结合形成抑制通路后, 会使得效应T细胞的活化减少, 从而使肿瘤细胞逃脱细胞毒性T细胞(CD8<sup>+</sup>T细胞)介导的细胞杀伤作用, 促进肿瘤发生进展[17] [18] [19]。在人类胸腺中, PD-L1广泛表达在胸腺皮质和胸腺细胞, 并且PD-1和PD-L1之间的通路效应在T细胞的活化中占据重要地位[20]。提示, 阻断PD-1/PD-L1通路, 释放出CD8<sup>+</sup>T细胞, 活化后的CD8<sup>+</sup>T细胞进而发挥抗肿瘤免疫作用, 从而杀伤肿瘤。因为PD-L1在TC中存在表达, 已有多项研究对其进行探讨, 其中包括3项前瞻性临床试验, 针对该通路的研究已成为TC治疗的研究热点[21] [22] [23]。

## 3. PD-1、PD-L1 在胸腺癌的表达情况

PD-1、PD-L1在TC中的表达情况从2015年开始研究, 到目前为止有12项结果, 如表1所示。

由于疾病的罕见性, 这些研究仅纳入有限的病例数, 从17例~60例不等, 得出的结果也存在争议,

PD-L1 在 TC 的阳性率在 35%~82.9%之间, 虽阳性率未趋于一致, 但结果在某种程度上表明 TC 患者的 PD-L1 存在高表达情况。而对于 PD-1 表达情况的研究较少, 目前结果显示其表达率在 1%~65%之间, 差异较大。但 PD-1 和 PD-L1 表达率之间存在一定程度的一致性, 这一点表明 PD-1/PD-L1 通路在 TC 肿瘤进展的免疫抑制方面占据重要地位。Sakane 等[24]研究用四种不同克隆号的 PD-L1 抗体检测 53 例 TC 患者的表达情况, SP142 阳性率是 92.5% (49/53)、SP263 阳性率是 49.1% (26/53)、22C3 阳性率是 64.2% (34/53)、28-8 阳性率是 77.4% (41/53), 此结果表明在 TC 中 22C3 和 28-8 的阳性率一致性较高, 其他两种较低。

综上所述, PD-L1 在 TC 的阳性率在 35%~82.9%, TC 患者的 PD-L1 存在高表达情况, 这为 PD-1/PD-L1 抑制剂在 TC 患者的临床应用提供依据。而各研究结果阳性率差异可能是由于使用的抗体不同、判读方法不同或者纳入的患者分期不同等原因。

**Table 1.** PD-L1 expression profile in thymic carcinoma

**表 1.** 胸腺癌中 PD-L1 表达特征

| 发表年份 | 作者               | 病例数(例) | 抗体(PD-L1)              | 临界值                 | PD-L1 阳性率                     | PD-1 阳性率 |
|------|------------------|--------|------------------------|---------------------|-------------------------------|----------|
| 2015 | Katsuya 等[21]    | 37     | E1L3N                  | ≥1%, H 评分           | 70%                           | 62%      |
| 2016 | Katsuya 等[25]    | 17     | E1L3N                  | ≥1%, H 评分           | 41%                           | 47%      |
| 2016 | Yokoyama 等[6]    | 25     | EPR1161                | ≥20%, H 评分          | 80%                           | 无        |
| 2017 | Weissferdt 等[26] | 26     | EPR4877                | ≥5%, 阳性细胞百分比        | 54%                           | 23%      |
| 2018 | Chen 等[27]       | 20     | SP142                  | ≥3%, 阳性细胞百分比 + 染色强度 | 70%                           | 65%      |
| 2018 | Duan 等[28]       | 20     | ab58810                | 中位数, 阳性细胞百分比 + 染色强度 | 65%                           | 无        |
| 2018 | Sakane 等[24]     | 53     | SP142/SP263/22C3/28-8  | 1%/25%, 阳性细胞百分比     | 49.1%~92.5%                   | 无        |
| 2019 | Funaki 等[29]     | 43     | SP142                  | ≥50%, TPS           | 60.5%                         | 44.2%    |
| 2019 | Song 等[30]       | 60     | SP263                  | ≥50%, TPS           | 35%                           | 55%      |
| 2019 | Rouquette 等[31]  | 50     | E1L3N/22C3/SP142/SP263 | ≥1%或 50%, H 评分      | 20%~24% (50%)<br>66%~73% (1%) | 1%       |
| 2021 | 吴龙等[32]          | 41     | SP263                  | ≥1%, 阳性细胞比例         | 82.9%                         | 无        |
| 2022 | Kashima 等[33]    | 31     | E1L3N                  | ≥1%, 阳性细胞比例         | 74%                           | 无        |

#### 4. PD-L1 与胸腺癌临床因素及预后的相关性

既往研究显示了 PD-L1 表达情况与重要临床参数(如年龄、性别、Masaoka-Koga 分期、手术切除完整性等)及预后的相关性, 如表 2 所示。但这 12 项研究对于 PD-L1 高表达与预后之间的关系存在争议。

Katsuya 等[6] [21] [24] [29] [30] [31]的研究结果表明 PD-L1 表达水平与年龄、性别、WHO 分期、Masaoka-Koga 分期、组织学、原发肿瘤大小、手术可治愈性及新辅助治疗效果无关。Funaki 等[29]研究认为 PD-L1 表达水平与是否给予化疗有明显关系, 化疗后 PD-L1 表达显著增高。另外, 吴龙等[32]研究显示 PD-L1 表达与肿瘤大小和背景中是否富于淋巴细胞相关, 该研究认为对于背景富于淋巴细胞和肿瘤最大径 > 6.0 cm 的 TC 患者, 可推荐行 PD-L1 检测以指导治疗。

关于 PD-L1 表达与预后的相关研究, Sakane 等[24]、Yokoyama 等[6]研究认为 PD-L1 高表达与预后良好相关, 而 Funaki 等[29]、Duan 等[28]研究结果表明 PD-L1 表达与预后负相关。其余研究结果显示 PD-L1

高表达与生存期无明显相关性[21] [30] [31]。另外, Yokoyama [6]和 Funaki 等[29]研究结果认为 PD-L1+和 PD-1+肿瘤浸润免疫细胞具有预后价值, 高表达的患者预后较差。对于 PD-L1 与预后之间相关性的矛盾结果, 原因可能如下: 首先, 因为各研究在纳入患者时, 对 Masaoka-Koga 分期缺乏严格的限制, 使得各研究中 Masaoka-Koga 分期占比相差很大, 因此导致各研究关于生存期方面的结果存在客观偏倚, 可比性低; 其次, 各研究使用的 PD-L1 抗体克隆号不同, 选用的截断值不同, 也会导致结果存在差异, Sakane 等[24]的研究证实了这一点; 最后, 目前 PD-L1 与 PD-1 相关性的研究结果较少且不一致, 无法说明 PD-L1 与预后的关系是否受到 PD-1 的影响, PD-1 可能是导致矛盾结果的重要影响因素。目前因为疾病数量有限, PD-L1 和 PD-1 高表达对预后的意义没有一致的结果, 各研究之间的可比性差, 需要大样本量的研究进一步来明确其意义, 为临床提供可靠依据。

**Table 2.** Clinicopathological characteristics and prognostic significance associated with PD-L1 expression in thymic carcinoma

**表 2.** 胸腺癌中与 PD-L1 表达相关的临床病理学特征和预后意义

| 作者               | 与 PD-L1 高表达相关的临床病理学特征 | PD-L1 与预后的相关性 |
|------------------|-----------------------|---------------|
| Katsuya 等[21]    | 无                     | 无             |
| Katsuya 等[25]    | 未说明                   | 无             |
| Yokoyama 等[6]    | 无                     | 正相关           |
| Weissferdt 等[26] | 无                     | 无             |
| Chen 等[27]       | 未说明                   | 无             |
| Duan 等[28]       | 未说明                   | 负相关           |
| Sakane 等[24]     | 无                     | 正相关           |
| Funaki 等[29]     | 与化疗相关                 | 负相关           |
| Song 等[30]       | 无                     | 无             |
| Rouquette 等[31]  | 无                     | 无             |
| 吴龙等[32]          | 与肿瘤大小, 背景淋巴细胞数量相关     | 无             |
| Kashima 等[33]    | 未说明                   | 无             |

## 5. PD-1/PD-L1 抑制剂在 TC 的应用

### 5.1. 前瞻性临床试验

目前有关 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 TC 的研究较少, 但这些研究为 PD-1/PD-L1 抑制剂在 TC 的临床应用提供依据。主要有以下 3 个研究(表 3): 2018 年 Giaccone 等[22]的研究入组 40 例一线化疗后进展的 TC 患者, 进行 PD-1 抑制剂 pembrolizumab 免疫治疗, 其缓解率达到 22.5%, 1 年无进展生存率达 29%, 1 年总生存率为 71%。后续的随访结果显示缓解率无变化(22.5%), 五年生存率达 18%。在前期研究中发现大多数患者仅发生轻度(1-2 级)不良事件, 与其他恶性肿瘤采用 pembrolizumab 治疗报告的不良事件相似。但是, 虽然入组的患者既往无自身免疫性疾病, 但有 6 例(15%)患者发生重度自身免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs)。同年, Cho 等[9]的临床试验纳入 26 例难治性或复发性 TC 患者进行 pembrolizumab 免疫治疗, 缓解率达 19.2% (5/26)。在 irAEs 的发生方面, 有 4 例(15.4%) TC 患者出现 3 级或 4 级 irAEs, 其中 3 例(11.5%) TC 患者因不良反应停止治疗。Giaccone 和 Cho 的研究都表明免疫检查点抑制剂 pembrolizumab 在 TC 中具有很好的应答, 可以达到一定的临床获益, 但其自身免疫毒性的风

险也较高, 而且 TC 患者重度 irAEs 发生率似乎远高于其他类型肿瘤患者。2019 年 Katsuya 等[23]研究招募 15 例不可切除或复发性 TC 患者, 进行 PD-1 抑制剂 nivolumab 治疗, 11 例患者达到疾病稳定。但其研究在第一阶段因无患者应答, 研究停止。此研究的患者数量较少, 根据实体瘤疗效评价标准(RECIST), 在既往接受过治疗的不可切除或复发性 TC 患者中, nivolumab 未能使肿瘤缩小, 但研究确实提示了 nivolumab 具有临床获益。对于 nivolumab 单抗在 TC 治疗方面的临床疗效还需进一步的临床试验进行研究, 对其临床应用提供更具说服力的数据。

**Table 3.** Prospective studies of PD-1 inhibitor therapy in thymic adenocarcinoma

**表 3.** 胸腺癌 PD-1 抑制剂治疗的前瞻性研究

| 发表年份 | 作者            | 病例数 | 缓解率   | 中位随访时间(月) | 中位 PFS (月) | 中位 OS (月) |
|------|---------------|-----|-------|-----------|------------|-----------|
| 2018 | Giaccone 等[8] | 40  | 22.5% | 20        | 4.2        | 24.9      |
| 2018 | Cho 等[9]      | 26  | 19.2% | 14.9      | 6.1        | 14.5      |
| 2019 | Katsuya 等[23] | 15  | 0%    | 14.1      | 3.8        | 14.1      |

PFS: 无病进展生存期; OS: 总生存期。

## 5.2. 案例报道

目前已有的病例报道[34] [35] [36] [37]指出针对晚期、多处转移的老年患者, 无论 PD-L1 表达情况如何, 都可以采用 pembrolizumab 或 nivolumab 治疗, 其病情可以达到部分缓解的程度。另外化疗联合免疫治疗的获益不只限于 PD-L1 > 50%的转移性 TC 患者。这些病例报道提示我们, 在一些病情严重, 情况较为复杂的患者治疗过程中, 在充分考虑患者状态和免疫治疗带来的不良反应的基础上, 不能将 PD-L1 的检测值作为用药的唯一指标, 要结合病情综合分析。

以上的前瞻性临床试验和病例报道都表明针对 PD-1/PD-L1 通路的免疫治疗在 TC 患者中获得了一定的临床获益, 为难治性、转移性和晚期患者提供了临床用药依据。并且 2022 年美国国家综合癌症网络(NCCN)指南也将 pembrolizumab 纳入 TC 的二线治疗药物[37] [38], 但是因治疗引起的 irAEs 的发生需要引起足够的重视, 在筛选接受免疫治疗的患者时要着重考虑这一点。

## 6. 讨论

已有的研究表明, PD-L1 在 TC 中存在高表达的情况, 且 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂治疗在 TC 患者中存在生存获益。但是 PD-1/PD-L1 高表达与免疫治疗及预后的关系尚不明确。目前 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂治疗在 TC 中所面临的问题主要有以下 2 个方面: ① 缺乏预测因子, 目前仅单独检测 PD-L1 不能很好地筛选出免疫治疗的最适患者; ② irAEs 发生率高。针对以上问题, 我们需要研究联合预测指标, 更好地选择免疫治疗的最佳患者, 如 PD-L1 与 CD8 的联合检测, PD-L1+, CD8+是最佳应答患者; 而 PD-L1+, CD8-的患者, 因为缺乏 T 细胞, 阻断抑制通路也无济于事, 针对此类患者, 我们可以通过联合疫苗接种, 过继转移等方式引入 T 细胞, 从而使免疫抑制剂治疗发挥疗效。胸腺作为免疫器官, 其 irAEs 的发生率比其他肿瘤高, 现有的临床试验有患者因重度 irAEs 而中止治疗, 其中 TC 患者发生神经肌肉和心脏毒性的机率比其他肿瘤高[39], 针对这一点, 已有文献指出乙酰胆碱受体结合自身抗体可考虑为 irAEs 的预测性标志物[22] [40]。检查点抑制剂免疫治疗已参与多种恶性肿瘤患者的管理, 已是 PD-L1 高表达非小细胞肺癌患者的一线标准治疗[11] [12] [13] [14] [41] [42]。但在 TC 中还处于研究阶段, 因为不同研究使用的 PD-L1 抗体、临界值及判读方法不同, 导致研究之间可比性较差, 寻找单一可靠抗体、确定唯一临界值及判读方法至关重要。并且由于 TC 罕见这一特性, 已有研究都是小样本的回顾性



研究, 研究可靠性差。

本文主要针对目前已发表的有关 TC 的实验研究和临床试验, 对其进行归纳总结, 结果表明 PD-L1 在 TC 中存在表达, 且针对 PD-1/PD-L1 通路的 PD-1 抑制剂 pembrolizumab 对患者的治疗存在临床获益。对于晚期、复发性患者来说, pembrolizumab 是存在临床疗效的治疗方案。但由于疾病的罕见性, 已有研究的患者数量受限, 大样本的前瞻性研究显得尤为重要。另外, 随着肿瘤免疫微环境的不断研究, 对于 TC 的发病机制会有更深入的认识, 也会有更多的免疫检查点被发现, PD-L1 阴性患者会有更多可选择的治疗方案, TC 治疗目前所面临的困难也会迎刃而解。

## 参考文献

- [1] Yang, X., *et al.* (2017) The Optimal First-Line Treatment for Advanced Thymic Carcinomas. *Journal of Thoracic Oncology*, **12**, S2061. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.09.1083>
- [2] Eng, T.Y., *et al.* (2004) Thymic Carcinoma: State of the Art Review. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **59**, 654-664. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.11.021>
- [3] Kurup, A. and Loehrer, P.J. (2004) Thymoma and Thymic Carcinoma: Therapeutic Approaches. *Clinical Lung Cancer*, **6**, 28-32. <https://doi.org/10.3816/CLC.2004.n.018>
- [4] Litvak, A.M., *et al.* (2014) Clinical Characteristics and Outcomes for Patients with Thymic Carcinoma: Evaluation of Masaoka Staging. *Journal of Thoracic Oncology*, **9**, 1810-1815. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000363>
- [5] Thomas, A., *et al.* (2015) Sunitinib in Patients with Chemotherapy-Refractory Thymoma and Thymic Carcinoma: An Open-Label Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **16**, 177-186. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71181-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71181-7)
- [6] Yokoyama, S., *et al.* (2016) Prognostic Value of Programmed Death Ligand 1 and Programmed Death 1 Expression in Thymic Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **22**, 4727-4734. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0434>
- [7] Girard, N. (2014) Chemotherapy and Targeted Agents for Thymic Malignancies. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **12**, 685-695. <https://doi.org/10.1586/era.12.29>
- [8] Giaccone, G., *et al.* (2018) Pembrolizumab in Patients with Thymic Carcinoma: A Single-Arm, Single-Centre, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **19**, 347-355. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30062-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30062-7)
- [9] Cho, J., *et al.* (2018) Pembrolizumab for Patients with Refractory or Relapsed Thymic Epithelial Tumor: An Open-Label Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 2162-2170.
- [10] 王凯瑞, 等. 胸腺上皮肿瘤中程序性死亡蛋白 1 及其配体的临床研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(9): 1580-1582.
- [11] Ferris, R.L., *et al.* (2016) Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1856-1867. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252>
- [12] Postow, M.A., *et al.* (2015) Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine*, **372**, 2006-2017. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414428>
- [13] Reck, M., *et al.* (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1823-1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>
- [14] Motzer, R.J., *et al.* (2015) Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **373**, 1803-1813. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665>
- [15] Takashi Kojima, M., *et al.* (2020) Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 4138-4148. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01888>
- [16] Keir, M.E., *et al.* (2008) PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annual Review of Immunology*, **26**, 677-704. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331>
- [17] Sharpe, A.H., *et al.* (2007) The Function of Programmed Cell Death 1 and Its Ligands in Regulating Autoimmunity and Infection. *Nature Immunology*, **8**, 239-245. <https://doi.org/10.1038/ni1443>
- [18] Okazaki, T. and Honjo, T. (2007) PD-1 and PD-1 Ligands: From Discovery to Clinical Application. *International Immunology*, **19**, 813-824. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm057>
- [19] Nurieva, R.I., Liu, X. and Dong, C. (2009) Yin-Yang of Costimulation: Crucial Controls of Immune Tolerance and Function. *Immunological Reviews*, **229**, 88-100. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2009.00769.x>
- [20] Francisco, L.M., Sage, P.T. and Sharpe, A.H. (2010) The PD-1 Pathway in Tolerance and Autoimmunity. *Immunolog-*

- ical Reviews*, **236**, 219-242. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x>
- [21] Katsuya, Y., *et al.* (2015) Immunohistochemical Status of PD-L1 in Thymoma and Thymic Carcinoma. *Lung Cancer*, **88**, 154-159. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.03.003>
- [22] Giaccone, G. and Kim, C. (2021) Durable Response in Patients with Thymic Carcinoma Treated with Pembrolizumab after Prolonged Follow-Up. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 483-485. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.003>
- [23] Katsuya, Y., *et al.* (2019) Single-Arm, Multicentre, Phase II Trial of Nivolumab for Unresectable or Recurrent Thymic Carcinoma: PRIMER Study. *European Journal of Cancer*, **113**, 78-86. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.03.012>
- [24] Sakane, T., *et al.* (2018) A Comparative Study of PD-L1 Immunohistochemical Assays with Four Reliable Antibodies in Thymic Carcinoma. *Oncotarget*, **9**, 6993-7009. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24075>
- [25] Katsuya, Y., *et al.* (2016) Expression of Programmed Death 1 (PD-1) and Its Ligand (PD-L1) in Thymic Epithelial Tumors: Impact on Treatment Efficacy and Alteration in Expression after Chemotherapy. *Lung Cancer*, **99**, 4-10. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.05.007>
- [26] Weissferdt, A., *et al.* (2017) Expression of PD-1 and PD-L1 in Thymic Epithelial Neoplasms. *Modern Pathology*, **30**, 826-833. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.6>
- [27] Chen, Y., *et al.* (2018) Correlation between the Expression of PD-L1 and Clinicopathological Features in Patients with Thymic Epithelial Tumors. *BioMed Research International*, **2018**, Article ID: 5830547. <https://doi.org/10.1155/2018/5830547>
- [28] Duan, J., *et al.* (2018) Impact of PD-L1, Transforming Growth Factor-Beta Expression and Tumor-Infiltrating CD8(+) T Cells on Clinical Outcome of Patients with Advanced Thymic Epithelial Tumors. *Thoracic Cancer*, **9**, 1341-1353. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12826>
- [29] Funaki, S., *et al.* (2019) The Prognostic Impact of Programmed Cell Death 1 and Its Ligand and the Correlation with Epithelial-Mesenchymal Transition in Thymic Carcinoma. *Cancer Medicine*, **8**, 216-226. <https://doi.org/10.1002/cam4.1943>
- [30] Song, J.S., *et al.* (2019) Clinicopathologic Significance and Immunogenomic Analysis of Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) and Programmed Death 1 (PD-1) Expression in Thymic Epithelial Tumors. *Frontiers in Oncology*, **9**, 1055. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01055>
- [31] Rouquette, I., *et al.* (2019) Immune Biomarkers in Thymic Epithelial Tumors: Expression Patterns, Prognostic Value and Comparison of Diagnostic Tests for PD-L1. *Biomarker Research*, **7**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/s40364-019-0177-8>
- [32] 杨映红, 吴龙, 冯昌银, 黄建平. 胸腺鳞状细胞癌 41 例临床病理分析及 PD-L1 表达的意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(10): 1227-1230.
- [33] Kashima, J., *et al.* (2022) CD70 in Thymic Squamous Cell Carcinoma: Potential Diagnostic Markers and Immunotherapeutic Targets. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 808396. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.808396>
- [34] Isshiki, T., *et al.* (2018) Successful Use of Pembrolizumab to Treat Refractory Thymic Carcinoma with High PD-L1 Expression. *Case Reports in Oncology*, **11**, 688-692. <https://doi.org/10.1159/000493187>
- [35] Yang, P., *et al.* (2018) Response to Nivolumab as Salvage Therapy in a Patient with Thymic Carcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, e36-e39. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.10.022>
- [36] Rajan, A., *et al.* (2019) Efficacy and Tolerability of Anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Antibody (Avelumab) Treatment in Advanced Thymoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **7**, 269. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0723-9>
- [37] Cafaro, A., *et al.* (2020) Pembrolizumab in a Patient with Heavily Pre-Treated Squamous Cell Thymic Carcinoma and Cardiac Impairment: A Case Report and Literature Review. *Frontiers in Oncology*, **10**, 1478. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01478>
- [38] Thomas, Q.D., *et al.* (2022) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Thymic Carcinoma: A Case Report. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 814544. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.814544>
- [39] Rajan, A., *et al.* (2021) The Role of Immunotherapy for Management of Advanced Thymic Epithelial Tumors: A Narrative Review. *Mediastinum*, **5**, 23. <https://doi.org/10.21037/med-20-62>
- [40] Rajan, A. (2021) Immunotherapy for Thymic Cancers: A Convolved Path toward a Cherished Goal. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 352-354. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.12.007>
- [41] Brahmer, J., *et al.* (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **373**, 123-135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>
- [42] Borghaei, H., *et al.* (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **373**, 1627-1639. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>