

胸腺上皮肿瘤微环境异常与自身免疫障碍发生的研究进展

王佳惠^{1,2}, 黄月雨², 姚其峰², 杨绪萍², 应江华², 高成根³, 周 斌², 余 昶², 刘俊平², 叶雪梅², 王长春², 赵 安^{2,3,4}, 毛伟敏^{2,3,4}

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省肿瘤医院, 中国科学院杭州医学研究所, 浙江 杭州 310022; 3. 江西省肿瘤医院胸部肿瘤实验室, 江西 南昌 330000; 4. 浙江省胸部肿瘤诊治技术研究重点实验室, 浙江 杭州 310022)

摘 要: 胸腺是 T 淋巴细胞发育及 T 细胞受体形成的重要器官, 在适应性免疫和中枢耐受建立中发挥关键作用。祖 T 细胞在早期发育阶段由骨髓迁移至胸腺, 经过与皮质及髓质区的胸腺上皮细胞相互作用, 先凭借阳性选择再通过阴性选择分化为成熟 T 淋巴细胞, 共同形成了胸腺独特的微环境。胸腺上皮肿瘤是前纵隔中常见的原发性肿瘤, 异常增殖的上皮细胞常伴随大量的未成熟的淋巴细胞, 造成自身免疫性临床症状, 但其确切的分子调控机制与形成机制尚不清楚。全文综述胸腺上皮肿瘤微环境异常与自身免疫障碍发生的研究进展。

关键词: 胸腺上皮肿瘤; 免疫微环境; 淋巴细胞发育; 自身免疫性疾病

中图分类号: R736.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2024)01-0063-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.01.B010

Progress on Abnormal Immune Microenvironment and Thymic Epithelial Tumors

WANG Jiahui^{1,2}, HUANG Yueyu², YAO Qifeng², YANG Xuping², YING Jianghua², GAO Chenggen³, ZHOU Bin², YU Chang², LIU Junping², YE Xuemei², WANG Changchun², ZHAO An^{2,3,4}, MAO Weimin^{2,3,4}

(1. The Second School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou Institute of Medicine (HIM), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China; 3. Thoracic Tumor Laboratory, Jiangxi Provincial Cancer Hospital, Nanchang 330000, China; 4. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Thoracic Cancer Diagnosis and Treatment Technology Research, Hangzhou 310022, China)

Abstract: The thymus is an important organ for T lymphocyte development and the formation of T-cell receptors, playing a critical role in adaptive immunity and central tolerance establishment. Progenitor T cells migrate from the bone marrow to the thymus during early developmental stages and interact with thymic epithelial cells in the cortical and medullary regions of thymus. Through positive and negative selection processes, these progenitor T cells differentiate into mature T lymphocytes, contributing to the unique microenvironment of the thymus. Thymic epithelial tumors are common primary tumors in the anterior mediastinum, characterized by the abnormal proliferation of epithelial cells often accompanied by a large number of immature lymphocytes, which can potentially lead to autoimmune clinical symptoms. However, the exact molecular regulatory mechanisms and the underlying pathogenesis of these tumors remain unclear. This paper reviews the research progress on the disruption of immune microenvironment in thymus during the occurrence and development of thymic epithelial tumors.

Subject words: thymic epithelial tumors; immunological microenvironment; lymphocyte development; autoimmune diseases

胸腺上皮肿瘤 (thymic epithelial tumors, TETs)

基金项目: 国家自然科学基金面上项目资助(82172567); 江西省重点研发项目(20212BBG71006)

通信作者: 赵 安, E-mail: zhaoan@zjcc.org.cn

收稿日期: 2023-06-14; **修回日期:** 2023-10-16

是发生于纵隔的一种常见肿瘤, 异常增殖的上皮细胞常伴随未成熟的淋巴细胞, 发病率约为 0.13/10 万~0.32/10 万^[1]。TETs 在 25 岁以下较少见, 发病年龄通常在 40~60 岁之间。部分学者认为 TETs 发生可能

与胸腺的退化有关^[2]。目前, TETs 的病因尚不清楚, 性别、饮酒、吸烟和电离辐射不是 TETs 的危险因素, 非裔美国人、亚洲人和太平洋岛居民中的高发率表明 TETs 可能是遗传性的^[3]。2021 年 WHO 根据上皮细胞形态将 TETs 主要分为胸腺瘤和胸腺癌, 其中胸腺瘤以上皮细胞和淋巴细胞不同比例的结合, 病理特征分为 A 型、AB 型、B1 型、B2 型、B3 型胸腺瘤, 恶性程度较低; 胸腺癌包含典型的癌症异质性上皮细胞, 具有明显侵袭的恶性行为, 鳞癌为主要类型, 也偶发神经内分泌上皮肿瘤等罕见病理亚型, 预后较差^[4-5]。胸腺癌若出现邻近结构侵犯或远处转移, 放化疗治疗效果有限^[6]。据报道, 在胸腺瘤或胸腺增生患者中, 自身免疫性疾病或副肿瘤综合征的患病率高达 30%, 而在普通人群中的患病率仅为 7%~9%^[7-9]。胸腺瘤, 尤其是 B1 型和 B2 型, 组织病理上常伴随大量未成熟 T 淋巴细胞, 其构成的独特微环境是否与胸腺上皮细胞异常增殖有关目前还不清楚, 但有部分学者已关注到这些异常的未成熟淋巴细胞堆积与机体自身免疫性疾病的发生有一定相关性^[10-11]。本文对正常胸腺中 T 淋巴细胞发育、TETs 相关自身免疫系统疾病及其机制的研究进行综述。

1 T 细胞正常发育与胸腺微环境

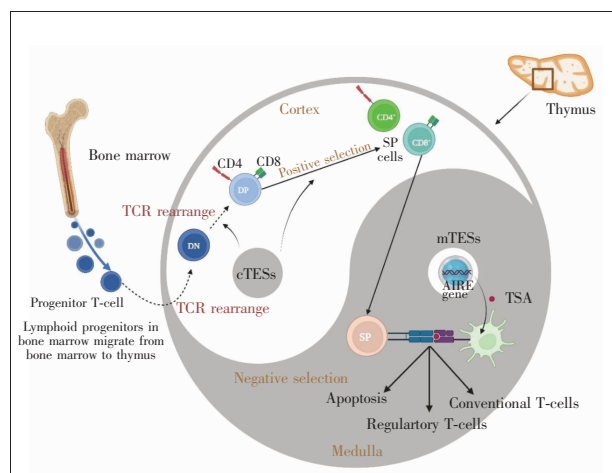
胸腺在免疫系统发展的过程中介导了 T 淋巴细胞的成熟与选择, 参与适应性免疫及中枢耐受的构建^[12-13]。在生命周期早期, 来自肝脏或骨髓的祖 T 细胞迁移至胸腺, 并分化为不同类型的成熟 T 淋巴细胞^[14]。胸腺小叶分为皮质区域和髓质区域, 分别主要由皮质上皮细胞和髓质上皮细胞组成。近期的正常胸腺单细胞图谱研究揭示了上皮细胞的亚群丰富, 还含有树突状细胞(dendritic cell, DC)、巨噬细胞等髓系细胞存在, 多种细胞形成了胸腺独特的微环境, 共同指导 T 淋巴细胞的分化及成熟^[15-16]。

未成熟 T 细胞在发育成熟过程中, 抗原识别受体(T cell receptor, TCR)的基因重组是最重要的步骤^[17]。TCR 由两条链构成, α 链由一系列可变(variable, V)和连接(joining, J)基因编码, β 链还由高变(diversity, D)基因编码, 先后在胸腺皮质区进行重排, 标志着双阴性 T 细胞发育到表达 CD4 和 CD8 双阳性 T 细胞阶段, 再通过与皮质上皮细胞 MHC I /

II 类分子结合而筛选出 CD4/CD8 单阳性 T 细胞^[18]; 髓质区域负责“阴性选择”, 即清除能与自身抗原高亲和力的 CD4/CD8 单阳性 T 细胞, 而维持中枢耐受^[19-20]。研究表明, 未成熟 T 细胞是在皮髓质交界处进入胸腺中, 其牵引和发育过程受到上皮细胞分泌的 CCL21 和 CCL25 等分子的精确调控^[21-22]。此外, 自身免疫调节基因(autoimmune regulator, AIRE)能调控髓质上皮细胞的组织特异性自身抗原(tissue-specific self-antigen, TSA)表达, AIRE 阳性的髓质上皮细胞更新代谢迅速致使胸腺环境中 TSA 含量增高, 其被 DC 摄取并呈递至单阳性 T 细胞完善阴性选择, 协助完成中枢免疫耐受构建(Figure 1)^[23-24]。

2 胸腺上皮异常增生与自身免疫障碍发生

TETs 使胸腺在 T 细胞选择和成熟过程中的功能紊乱, 可能导致多种自身免疫疾病, 包括自身免疫



Notes: The development process of T lymphocytes in the thymus: progenitor T cells from the bone marrow undergo multiple TCR rearrangements in the thymic cortex. They sequentially go through the double-negative stage and double-positive stage, followed by positive selection. In the thymic medulla, they undergo negative selection and differentiate into mature T cells with the help of tissue-specific self-antigen (TSA) expressed by the autoimmune regulator(AIRE) gene, participating in specific immune regulation in the body.

TCR: T cell receptor. DN: double negative. DP: double positive. SP: single positive. cTECs: cortex thymic epithelial cells. mTECs: medulla thymic epithelial cells. AIRE gene: autoimmune regulator gene. TSA: tissue-specific self-antigen. CD4 is a surface marker on T lymphocytes that interacts with MHC-II molecules to regulate immune responses. CD8 is a surface marker on T lymphocytes that interacts with MHC-I molecules and directly kills infected or cancerous cells

Figure 1 T-cell development in Thymus

障碍和副肿瘤综合征^[25]。重症肌无力,多见于胸腺上皮细胞异常增生的肿瘤^[26]。研究表明,胸腺在人体生长发育中退化,不再主要参与成人的免疫功能及自我耐受,而自身免疫障碍在 TETs 中也十分常见^[22]。部分学者认为,A 型胸腺瘤为髓质上皮起源,B 型起源于胸腺皮质区域;而 AB 型肿瘤包含两者特征,形成具备类似胸腺髓质与皮质特征的肿瘤^[27]。A、B1、B2 和 AB 型肿瘤分化较好,恶性程度较低;而 B3 型胸腺瘤具有侵袭周围组织和复发能力;C 型胸腺瘤多为鳞癌,表达 CD5、CD117 等特异性生物标志物,恶性程度较高,预后较差^[4,28]。但目前能精准地区分胸腺瘤各亚型的分子标志物还缺乏。

据全球性 ITMIG (International Thymic Malignancy Interest Group) 数据库数据显示,胸腺瘤伴发重症肌无力的患者占 34%,其他每种自身免疫疾病在病例中不足 5%^[29];其中 B1 或 B2 型胸腺瘤发生重症肌无力概率高于其他亚型,推测可能与皮质上皮细胞增加、髓质上皮细胞数量减少,导致单阳性 T 细胞阴性选择缺陷引发患者中枢耐受功能障碍有关^[30]。另有研究认为,重症肌无力可能也与 HLA-DR 表达下降有关,其表达下降导致胸腺未成熟细胞阳性选择异常,使最终成熟的单阳性 T 细胞减少,与 B1/B2 型胸腺瘤中发现有较多双阳性 T 细胞的研究结果相符^[31]。髓质相关的 TSA 通常由 AIRE 与 Fezf2 诱导,而大多数胸腺瘤的相关报道提示 AIRE 和 Fezf2 缺陷,这导致自身反应性 T 细胞的阴性选择受损及免疫抑制 Tregs 的阳性选择缺陷^[32]。此外,研究发现 CD8 阳性 T 细胞受损触发自身免疫后异常激活 CD4 阳性 T 细胞,这间接导致 B 淋巴细胞激活,而产生致病自身抗体如乙酰胆碱受体抗体^[33]。

除重症肌无力外,胸腺瘤患者自身免疫异常可累及不同的组织器官。胸腺瘤患者在神经系统中产生影响神经电活动的抗自身抗体多达数十种,如已知的与重症肌无力有关的抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体和抗 LRP4 抗体等^[34];此外,与引发脑脊髓炎、肌阵挛相关的抗 Ma 抗体、抗 Hu 抗体等^[35-36]。胸腺瘤自身免疫障碍累及循环系统可表现为纯红细胞再生障碍性贫血、粒细胞缺乏、低丙种球蛋白血症 (Good 综合征) 等^[37]。纯红细胞再生障碍性贫血患者在接受胸腺切除术后出现系统性红斑狼疮,并进一步发展为全血细胞减少,提示胸腺瘤自身免疫异常

可能为多系统性,而非单一孤立的^[38]。在系统性红斑狼疮患者的流行病学研究显示,其与胸腺瘤的并发率为 1.5%~2.0%^[7]。自身免疫性肝炎、自身免疫性甲状腺疾病、心肌炎、多发性肌炎等,可能也与胸腺上皮细胞异常增生的微环境变化有关,但具体机制依然不明^[7,37]。

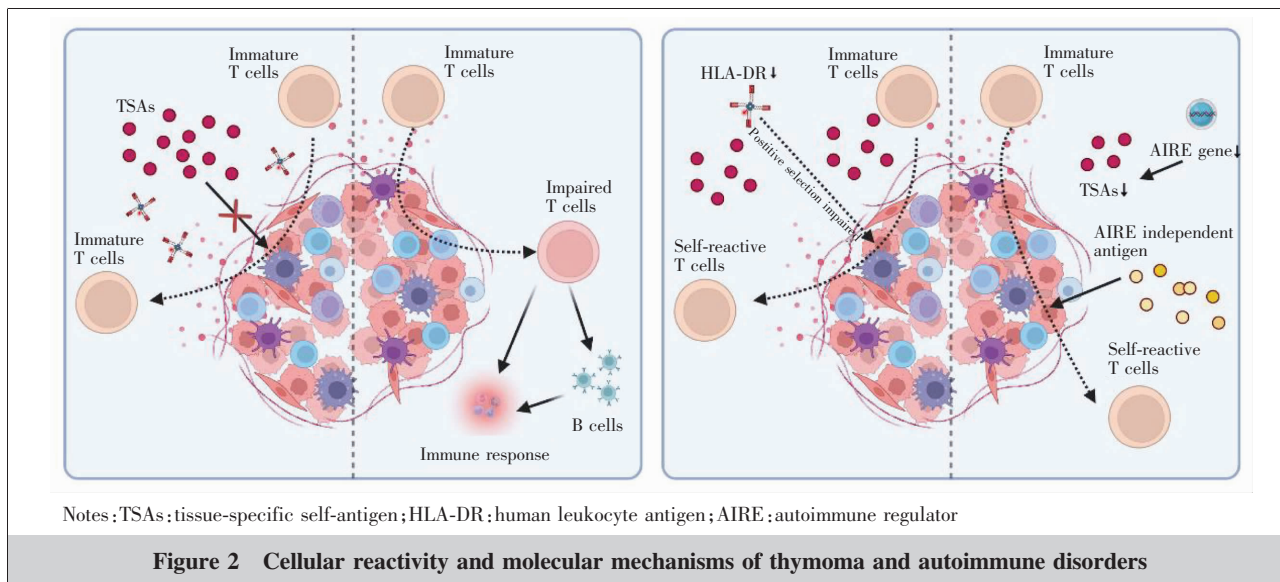
对于患有 TETs 的患者,根治性手术是最佳治疗选择;对于符合 TETs 手术指征、经过选择的重症肌无力患者,胸腺切除术可以明显降低类固醇的使用剂量^[39]。胸腺切除术对胸腺瘤伴自身免疫疾病有一定疗效。但令人疑惑的是,部分患者在胸腺瘤切除后有可能出现新的自身免疫障碍症状或是加重症状,如重症肌无力危象^[40-41],提示已具备自身反应性淋巴细胞进入血液中或其他间接因素,对胸腺瘤伴自身免疫疾病的发生及进展仍有影响。

3 胸腺上皮肿瘤伴发自身免疫障碍的潜在机制

最初认为胸腺在 T 淋巴细胞发育中的生理作用在成年后退化直至消失。研究发现,即使胸腺大部分被脂肪组织取代,其中大量淋巴细胞耗竭,而胸腺仍然在 T 淋巴细胞的成熟、分化以及中枢和外周耐受中发挥一定的作用^[42]。青年、中年胸腺瘤伴随自身免疫疾病发病率高于其他人群,且预后较差,提示胸腺瘤可能存在与免疫系统相关的功能障碍^[2]。TETs 伴发自身免疫障碍可能有几种潜在机制 (Figure 2),包括细胞反应性、分子蛋白调控和外源性因素。

3.1 细胞反应性机制

通常 CD4 阳性或 CD8 阳性 T 细胞在胸腺中被指导重组及特定 TCR 表达,丰富 T 细胞抗原库并催化其成熟。相反,由于胸腺上皮细胞异常增殖而平衡的破坏,相当一部分单阳性 T 细胞未通过胸腺髓质上皮细胞的选择,又经过 DC 细胞呈递 TSA 而具备自身反应性而进入外周循环,而对自身细胞误识别发生免疫反应^[25]。另一种假设认为,胸腺瘤患者免疫障碍是适应性免疫协同的结果,即体液免疫结合细胞免疫导致自身免疫疾病;胸腺瘤可产生功能受损的 CD4 阳性或 CD8 阳性 T 细胞,其中 CD8 阳性 T 细胞自身耐受损耗,引发自身免疫级联反应;而 CD4 阳性 T 细胞异常激活 B 淋巴细胞产生自身抗体,从



细胞免疫到体液免疫均发生自身反应^[38];特别是多种自身乙酰胆碱抗体在部分重症肌无力患者中能异常检出^[30]。

3.2 分子蛋白调控机制

胸腺上皮细胞异常增殖离不开癌基因或抑癌基因的调控通路启动,引发下游 HLA-DR 表达的减少,而 HLA-DR 是阳性选择必须的 MHC II 类细胞表面抗原,阻碍 T 淋巴细胞选择受损而发育停顿^[43]。研究证实,在快速增殖的肿瘤区域也检测到具备自身反应性 T 淋巴细胞^[44]。也有研究发现,胸腺瘤中高度缺乏 AIRE 表达上皮细胞,其缺乏导致 TSA 表达缺失,影响正常 T 细胞发育^[8]。由于胸腺中存在产生细胞因子和产生干扰素的细胞,因此也可能发生针对细胞因子和干扰素的自身免疫。或许可以解释胸腺瘤患者的重症肌无力等自身免疫疾病的产生原因。DC 表达并产生干扰素和 IL-12,这些分子及抗体在胸腺瘤患者免疫反应中检测到,提示由于肿瘤产生的高敏环境导致免疫紊乱,使 T 细胞对非 AIRE 依赖性抗原,即非胸腺上皮细胞选择介导的抗原产生免疫应答,导致胸腺瘤并发自身免疫疾病^[45]。

3.3 外源性因素

自身免疫疾病的病因繁杂,除胸腺自身诸如遗传、免疫调控异常外,还包括环境、感染、激素和药物等^[28]。在从事采矿、隧道挖掘和喷砂等粉尘行业的工作场所,如果吸入微粒结晶形式的二氧化硅,易造成职业危害^[46]。研究显示,在接触人造石(二氧化硅含量大于 90%)生产过程中产生的粉尘后,会出现与

矽肺有关的自身免疫性疾病,包括类风湿性关节炎、系统性硬化症等^[47]。胸腺瘤患者中能够检测到高浓度的抗 IFN 抗体,这些抗体在病毒感染时也能被检测到。胸腺瘤并发重症肌无力患者中则能检测到较高的 IFN- α 、IFN- β ,且 dsDNA 也存在异常,提示胸腺瘤中自身免疫可能与病毒感染有关^[48]。雌激素也可能成为影响胸腺瘤与自身免疫疾病的桥梁,在怀孕期间雌激素的大量分泌引导胸腺发生重要变化,从而产生过量的 Treg 以应对怀孕期间出现的生理变化^[49]。胸腺滤泡增生伴随重症肌无力患者主要发生在女性中;重症肌无力在妊娠期及月经期存在波动,在妊娠期及产后可能加重,雌激素可能参与了胸腺功能维持与 T 细胞发育调控^[50]。

4 总 结

TETs 与自身免疫障碍的治疗研究正处于不断发展的阶段。免疫检查点抑制剂、肿瘤相关抗原免疫疗法、CAR-T 细胞疗法以及靶向治疗都显示出一定的潜力。胸腺上皮肿瘤中已经鉴定出一些与癌症进展相关的突变基因,例如 *ALK*、*PIK3CA* 和 *EGFR* 等^[51]。针对这些特定的靶标进行抑制的药物可能成为一种有效的治疗策略。近年来,免疫治疗在 TETs 中进行了临床试验,主要为抗 PD-1/PD-L1 的免疫辅助治疗。近期 NCCN 指南将帕博利珠单抗添加到难治性胸腺癌的二线治疗推荐方案中^[33]。免疫单抗治疗在胸腺癌中的伴随诊断指标还不明。此外,在几乎所有

的 TETs 免疫治疗临床试验均报道了不同严重程度的免疫相关不良事件,包括腹泻、心肌炎、吞咽苦难、重度肝酶升高等,几乎影响所有器官系统^[52]。Cho 等^[53]研究发现,免疫相关不良事件在胸腺瘤患者中更为常见,建议胸腺瘤患者应避免使用免疫检查点抑制剂。胸腺瘤患者应在仔细监测下考虑进行免疫治疗。对胸腺瘤中高于异常的免疫治疗不良反应发生率值得进一步研究。

自身免疫性疾病的高发生率是 TETs 最显著的临床伴随特征之一,在胸腺瘤伴随的未成熟 T 细胞多是 CD4 和 CD8 双阳性 T 细胞,属幼稚 T 细胞,抗肿瘤活性不足^[43]。在胸腺癌中,CD8 阳性 T 细胞及 CD4 阳性 T 细胞分布明显高于其他类型胸腺瘤,提示胸腺瘤和胸腺癌的病理亚型及其免疫微环境可能具有本质的区别^[54]。TETs 虽较少见,但其发病及免疫微环境仍有较大的研究价值,特别是深入理解免疫单抗在胸腺瘤中触发自身免疫障碍发生的原因和机制,可能有助于提升免疫单抗在肿瘤中的治疗效率。

参考文献:

- [1] RICH A. Epidemiology of thymoma[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(12):7531–7535.
- [2] YOKOYAMA S, MIYOSHI H, NAKASHIMA K, et al. Prognostic value of programmed death ligand 1 and programmed death 1 expression in thymic carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(18):4727–4734.
- [3] XU C, ZHANG Y, WANG W, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of thymic epithelial tumors[J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14(12):1102–1117.
- [4] 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.
- [5] 方三高, 陈真伟, 魏建国. 2021 年第 5 版 WHO 胸部肿瘤分类[J]. *诊断病理学杂志*, 2021, 28(7):593–607.
- [6] FANG S G, CHEN Z W, WEI J G. 5th edition of WHO classification of thoracic tumours in 2021 [J]. *Journal of Diagnostic Pathology*, 2021, 28(7):593–607.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] THEOFILOPOULOS A N, KONO D H, BACCALA R. The multiple pathways to autoimmunity[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(7):716–724.
- [10] TAYLOR N. The thymus—not a graveyard after all, even in adults? [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(5):470–471.
- [11] FENG Y, LEI Y, WU X, et al. GTF2I mutation frequently occurs in more indolent thymic epithelial tumors and predicts better prognosis[J]. *Lung Cancer*, 2017, 110:48–52.
- [12] SHIM H S, BYUN C S, BAE M K, et al. Prognostic effect of stromal lymphocyte infiltration in thymic carcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2011, 74(2):338–343.
- [13] PARK J E, BOTTING R A, DOMÍNGUEZ CONDE C, et al. A cell atlas of human thymic development defines T cell repertoire formation[J]. *Science*, 2020, 367(6480):eaay3224.
- [14] KOOSHESH K A, FOY B H, SYKES D B, et al. Health consequences of thymus removal in adults [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(5):406–417.
- [15] STRITESKY G L, JAMESON S C, HOGQUIST K A. Selection of self-reactive T cells in the thymus[J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30:95–114.
- [16] MILLER J F A P. The function of the thymus and its impact on modern medicine[J]. *Science*, 2020, 369(6503):eaba2429.
- [17] DENG Y, CHEN H, ZENG Y, et al. Leaving no one behind: tracing every human thymocyte by single-cell RNA-sequencing[J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(1):29–43.
- [18] 曹雪涛, 姚智, 熊思东, 等. 医学免疫学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [19] CAO X T, YAO Z, XIONG S D, et al. Medical Immunology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [20] KLARENBEK P L, DOORENSPLEET M E, ESVELDT R E E, et al. Somatic variation of T-cell receptor genes strongly associate with HLA class restriction[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10):e0140815.
- [21] ABRAMSON J, ANDERSON G. Thymic epithelial cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35:85–118.
- [22] CUMANO A, BERTHAULT C, RAMOND C, et al. New molecular insights into immune cell development[J]. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37:497–519.
- [23] VIRET C, LAMARE C, GUIRAUD M, et al. Thymus-specific serine protease contributes to the diversification of the functional endogenous CD4 T cell receptor repertoire [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(1):3–11.
- [24] TAO Z, JIANG Y, XIA S. Regulation of thymic T regulatory cell differentiation by TECs in health and disease [J]. *Scand J Immunol*, 2021, 94(4):e13094.
- [25] HUBERT F X, KINKEL S A, DAVEY G M, et al. Aire regulates the transfer of antigen from mTECs to dendritic cells for induction of thymic tolerance[J]. *Blood*, 2011, 118(9):2462–2472.
- [26] ANDERSON M S, SU M A. Aire and T cell development [J]. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23(2):198–206.

- [25] SHELLY S, AGMON-LEVIN N, ALTMAN A, et al. Thymoma and autoimmunity[J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(3): 199–202.
- [26] LEFEUVRE C M, PAYET C A, FAYET O M, et al. Risk factors associated with myasthenia gravis in thymoma patients: the potential role of thymic germinal centers [J]. *J Autoimmun*, 2020, 106: 102337.
- [27] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, NICHOLSON A G, et al. The 2015 World Health Organization Classification of lung tumors impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9): 1243–1260.
- [28] MASAOUITIS 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.
- [29] PADDA S K, YAO X, 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.
- [30] FUJII Y. Thymus, thymoma and myasthenia gravis[J]. *Surg Today*, 2013, 43(5): 461–466.
- [31] 李月敏, 李杨, 樊文梅, 等. 胸腺瘤与自身免疫性疾病的关系[J]. *解放军医学杂志*, 2014, 39(8): 669–672.
LI Y M, LI Y, FAN W M, et al. Relationship between thymoma and autoimmune diseases[J]. *Medical Journal of the PLA*, 2014, 39(8): 669–672.
- [32] MARX A, HOHENBERGER P, HOFFMANN H, et al. The autoimmune regulator AIRE in thymoma biology: autoimmunity and beyond[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(10 Suppl 4): S266–S272.
- [33] CONFORTI F, PALA L, GIACCONE G, et al. Thymic epithelial tumors: from biology to treatment [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86: 102014.
- [34] XI J, WANG L, YAN C, et al. The Cancer Genome Atlas dataset-based analysis of aberrantly expressed genes by GeneAnalytics in thymoma associated myasthenia gravis: focusing on T cells[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(6): 2315–2323.
- [35] GRATIVOL R S, CAVALCANTE W C P, CASTRO L H M, et al. Updates in the diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(11): 92.
- [36] OH S Y, KIM J S, DIETERICH M. Update on opsoclonus-myoclonus syndrome in adults [J]. *J Neurol*, 2019, 266(6): 1541–1548.
- [37] BLUM T G, MISCH D, KOLLMEIER J, et al. Autoimmune disorders and paraneoplastic syndromes in thymoma[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(12): 7571–7590.
- [38] MOLLAEIAN A, HAAS C. A tale of autoimmunity: thymoma, thymectomy, and systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(7): 2227–2234.
- [39] GENG Y, ZHANG H, WANG Y. Risk factors of myasthenia crisis after thymectomy among myasthenia gravis patients: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(1): e18622.
- [40] ZHANG J, ZHANG Z, ZHANG H, et al. Thymectomy in ocular myasthenia gravis-prognosis and risk factors analysis[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1): 309.
- [41] MUTO Y, OKUMA Y. Therapeutic options in thymomas and thymic carcinomas [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2022, 22(4): 401–413.
- [42] XIN Z, LIN M, HAO Z, et al. The immune landscape of human thymic epithelial tumors[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5463.
- [43] WEKSLER B, LU B. Alterations of the immune system in thymic malignancies[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(Suppl 2): S137–S142.
- [44] THEOFILOPOULOS A N, DUMMER W, KONO D H. T cell homeostasis and systemic autoimmunity[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(3): 335–340.
- [45] WILLCOX N, LEITE M I, KADOTA Y, et al. Autoimmunizing mechanisms in thymoma and thymus [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1132: 163–173.
- [46] BARNES H, GOH N S L, LEONG T L, et al. Silica-associated lung disease: an old-world exposure in modern industries[J]. *Respirology*, 2019, 24(12): 1165–1175.
- [47] YU Y Y, JIN H, LU Q. Effect of polycyclic aromatic hydrocarbons on immunity[J]. *J Transl Autoimmun*, 2022, 5: 100177.
- [48] CUFÍ P, SOUSSAN P, TRUFFAULT F, et al. Thymoma-associated myasthenia gravis: on the search for a pathogen signature[J]. *J Autoimmun*, 2014, 52: 29–35.
- [49] PAOLINO M, KOGLGRUBER R, CRONIN S J F, et al. RANK links thymic regulatory T cells to fetal loss and gestational diabetes in pregnancy [J]. *Nature*, 2021, 589(7842): 442–447.
- [50] BERRIH-AKNIN S, LE PANSE R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms[J]. *J Autoimmun*, 2014, 52: 92–100.
- [51] SYAHRUDDIN E, ZAINI J, SEMBIRING R, et al. TP53 and EGFR mutational status in thymoma: a genetic sequencing study [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23(1): 109–114.
- [52] AO Y Q, GAO J, WANG S, et al. Immunotherapy of thymic epithelial tumors: molecular understandings and clinical perspectives[J]. *Molecular Cancer*, 2023, 22(1): 70.
- [53] 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.
- [54] 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.