



电子、语音版

·综述·

免疫治疗在胶质瘤的研究进展

包士峰, 王春红, 吉宏明

山西医科大学第五临床医学院神经外科, 山西 太原 030000

摘要: 胶质瘤是中枢神经系统常见的肿瘤之一, 其治疗方法(手术、放疗和药物化疗)缺乏特异性, 预后较差。随着免疫学、细胞生物学和基因组学的发展, 肿瘤免疫治疗开创了肿瘤治疗的新时代, 在其他侵袭性癌症如晚期黑色素瘤和晚期非小细胞肺癌中取得了显著效果, 目前免疫治疗在胶质瘤方面的基础及临床试验研究也进展得如火如荼。在此, 该综述总结近年来有前景的免疫治疗方法, 回顾临床前和临床试验的现状, 并讨论胶质瘤免疫治疗的挑战和未来的前景。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(3): 73-77]

关键词: 胶质瘤; 免疫疗法; 疫苗; 免疫检查点抑制剂; 嵌合抗原受体 T 细胞; 自然杀伤细胞; 溶瘤病毒

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.03.014

Research progress of immunotherapy in glioma

BAO Shifeng, WANG Chunhong, JI Hongming

Department of Neurosurgery, the Fifth Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan, Hubei 030000, China

Corresponding author: JI Hongming, Email: hongmingj@sina.com

Abstract: Glioma is one of the common tumors in the central nervous system. Its treatment methods, which include surgery, radiotherapy, and drug chemotherapy, lack specificity, and the prognosis of patients is poor after treatment. With the development of immunology, cell biology, and genomics, tumor immunotherapy has ushered in a new era of tumor therapy. It has achieved significant results in other invasive cancers, such as advanced melanoma and advanced non-small cell lung cancer. At present, the basic and clinical trials of immunotherapy in glioma are also progressing rapidly. This article summarizes the promising methods of immunotherapy in recent years, and it reviews the current status of preclinical and clinical trials and discusses the challenges and future prospects of glioma immunotherapy.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(3): 73-77]

Keywords: glioma; immunotherapy; vaccine; immune checkpoint inhibitor; CAR-T cell; NK cell; oncolytic virus

胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤。其常规治疗主要是手术切除、放疗和替莫唑胺药物化疗。但是, 大多数胶质瘤患者, 特别是胶质母细胞瘤患者常规治疗后复发率高。其原因包括胶质瘤的高度异质性、胶质瘤的特殊微环境、胶质瘤的高度侵袭性、胶质瘤的获得耐药性及固有的血脑屏障^[1]。因此, 急需寻找一种更有效的治疗方法。随着肿瘤免疫微环境的研究深入与基因组学、靶向分子学发展, 胶质瘤的免疫治疗成为新的热门治疗方法, 并取得了一些进展。下面将对这些进展进行讨论。

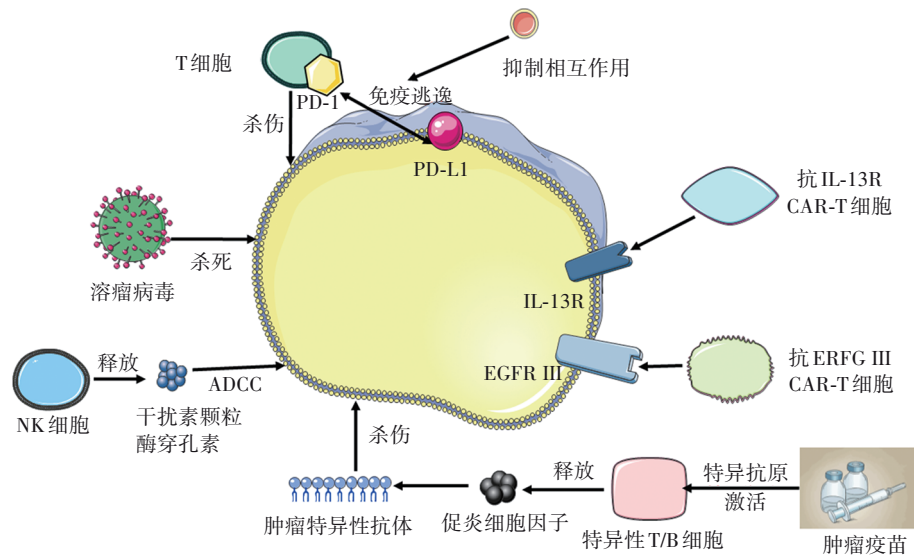
免疫治疗是一种通过抗体作用相应受体来达到抗肿瘤作用的治疗方法, 其机制(见图 1)主要包括: 直接杀死

细胞(例如诱导凋亡), 模拟基本生物功能(如抗体依赖性细胞吞噬作用), 通过阻断或激活各种免疫受体进行 T 细胞的免疫调节^[2]。已经在多种肿瘤中被证明是有效的治疗方法, 例如免疫检查点程序性死亡受体配体 1 (programmed death ligand-1, PD-L1)/程序性死亡[蛋白]-1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂在淋巴瘤及 B 细胞白血病中治疗中效果显著^[3]。目前胶质瘤的免疫治疗研究主要包括疫苗治疗、免疫检查点治疗、嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗(chimeric antigen receptor T cell immunotherapy, CAR-T)、自然杀伤(natural killer, NK)细胞疗法和溶瘤病毒治疗。

基金项目: 山西省自然科学基金资助项目(20210302124380); 山西省自然科学基金资助项目(20210302124386)。

收稿日期: 2022-08-19; 修回日期: 2023-05-25

通信作者: 吉宏明, Email: hongmingj@sina.com。



ADCC: 抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用, CAR: 嵌合抗原受体, EGFR: 表皮生长因子受体, IL: 白细胞介素。

图1 胶质瘤目前免疫治疗机制

1 疫苗治疗

肿瘤疫苗主要是通过肿瘤特异性抗原引发特异性T细胞和B细胞表达,这些T细胞和B细胞能够进入肿瘤并通过杀死肿瘤细胞、释放促炎细胞因子产生肿瘤特异性抗体来发挥抗肿瘤活性的作用^[4]。与其他免疫治疗方法相比,肿瘤疫苗治疗过程比较方便,并能提前产生对应抗原引起免疫应答,其缺点是疫苗的单一靶点特性增加了免疫逃逸的可能性,也意味着疫苗对未发生靶点突变的患者无效,应用范围有限。目前研究的胶质瘤肿瘤疫苗主要包括异柠檬酸脱氢酶1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)基因突变疫苗,树突状细胞疫苗,热休克蛋白疫苗等。

1.1 IDH1基因突变疫苗

IDH突变是胶质瘤中最重要的分子标志物,其中最常见的是IDH1中的R132H突变。Schumacher^[5]等动物实验报道:在缺乏小鼠MHC和转基因人类MHC I类和MHC II类的小鼠肉瘤模型中,接种IDH1 R132H疫苗可产生强大的干扰素- γ 引起特异性T细胞应答,能有效抑制同源表达IDH1(R132H)的肿瘤的增殖;并与对照组相比,小鼠的存活率提高。随后德国国家癌症中心开展了首次个体试验结果显示^[6]:在33例确诊IDH1突变的3或4级星形细胞瘤中使用IDH1 R132H疫苗治疗,大多数患者(93.3%)产生IDH疫苗诱导的免疫反应:30例患者中有26例产生T细胞反应,有28例产生B细胞反应;中位随访时间为46.9个月;该试验显著证明疫苗疗效性。此外2021年Platten^[7]等的临床试验(NCT02454634):在33名胶质瘤患者中使用IDH1 R132H疫苗结合放疗和替莫唑胺辅助治疗方案。虽然患者的生存期无明显改变,但没有严重的治疗相关不良事件,并证实IDH1 R132H肽疫苗会引起WHO III级和IV级IDH1 R132H阳性胶质瘤的特异

性免疫应答。尽管临床前、I期、II期临床试验取得了令人鼓舞的结果,但是迄今为止还没有关于IDH1疫苗治疗胶质瘤的大规模III期临床试验成功的报道。

1.2 树突状细胞(dendritic cell, DC)疫苗

DC是专业的抗原提呈细胞,是激活T细胞介导的免疫反应所必需的。这些细胞在MHC I和II复合体上作为抗原激活CD8⁺和CD4⁺T淋巴细胞,引起下游活化增强和淋巴细胞的增殖,能够靶向肿瘤特异性抗原,抑制肿瘤生长^[8]。树突状细胞疫苗(dendritic cell vaccine, DCV)是利用DC的这一特性进行抗肿瘤治疗。美国FDA批准唯一全细胞DC疫苗Sipuleucel-T用于治疗转移性前列腺癌^[9]。近期一项III期临床试验(NCT00045968)^[10]显示:在标准治疗中加入自体肿瘤裂解物脉冲树突状细胞疫苗(DCVax-L)治疗胶质母细胞瘤患者,结果显示对于意向治疗(ITT)人群($n=331$),加安慰剂组($n=98$)平均OS(mOS)为23.1个月,加DCVax-L组($n=233$)手术后mOS为34.7个月,3年生存率为46.4%,未出现明显副作用,患者无进展生存期延长。另外一项使用自体DC疫苗(ICT-107)治疗胶质母细胞瘤患者的随机、双盲、对照的II期临床试验^[11]也显示相同的结果。尽管树突状细胞疫苗的安全性和疗效已经证实,但仍有许多障碍需要克服,如DC成熟和DC迁移效率的限制,对高度专业化的设施和人员的需要,体外培养所需的时间和筛选单个新抗原的复杂过程,以及在实际临床实践中使用的高成本^[12]。

1.3 热激蛋白(heat shock protein, HSP)疫苗

HSP是一个高度保守的细胞内伴侣蛋白家族,是细胞内最丰富的家族蛋白。HSP疫苗通过刺激抗原提呈细胞摄取抗原,诱导T淋巴细胞活化,增强对肿瘤的获得性免疫和固有免疫^[13]。目前一项小鼠试验中观察到HSP蛋

白疫苗联合X射线照射能有效抑制胶质瘤细胞的增殖^[14],但其临床研究仍处于Ⅱ期临床试验阶段。Bloch^[15]等的Ⅱ期临床试验报道,在手术切除的胶质母细胞瘤患者中加入自体HSP疫苗,结果显示自体肿瘤来源的HSP疫苗联合标准治疗可提高胶质母细胞瘤患者的生存率,且未发生严重副作用。2018年Ji等^[16]的Ⅰ期临床试验(NCT02122822)报道,在新诊断胶质母细胞瘤患者中接种HSPPC-96疫苗接种并联合标准治疗,结果显示疫苗接种的患者生存期较对照组延长,同样验证了HSP疫苗的安全有效性。而最近的一项临床试验^[17]结果显示,在HSP疫苗联合放疗、化疗胶质母细胞瘤患者过程中,其治疗诱导的病变与患者的预后不良有关,具体原因尚不明确。因此,为了更好地明确HSP疫苗在胶质瘤治疗的疗效必须开展更大规模、更高质量的基础及临床试验,明确HSP肿瘤疫苗的作用机制,寻找HSP肿瘤疫苗的预测标志物。

2 检查点抑制剂治疗

免疫检查点是指能够调节免疫活动存在免疫系统的一系列分子,对防止发生自身免疫和维持自我耐受起到重要的作用。但是,肿瘤经常利用其来逃避免疫监视;许多免疫检查点的配体在T细胞上,相应受体在肿瘤细胞上,配体与相应受体结合使T细胞衰竭,从而无法杀伤肿瘤细胞^[18]。免疫检查点抑制剂是通过抑制配体与受体的结合,诱导T细胞的表达增加从而增强抗肿瘤的效果。免疫检查点抑制剂已经彻底改变了几种实体瘤的癌症治疗方法^[1]。以PD-1和PD-L1为代表的免疫检查点抑制剂成为近年来肿瘤免疫治疗的研究热点,并已经在多种的恶性肿瘤如淋巴瘤获得了显著效果^[3]。目前,共有6项针对胶质瘤患者PD-1或PD-L1的临床试验^[19]正在进行,其中4个试验目前正在招募,1个正在进行,1个已经完成;已经完成的Ⅱ期临床试验(实验号:NCT02968940)显示,PD-L1抑制剂联合放疗对复发的Ⅳ级IDH突变型胶质瘤效果良好。此外,最近的一项临床试验^[20]表明,在复发性胶质母细胞瘤患者使用抗PD-1药物派姆单抗(Pembrolizumab)单药治疗,其结果显示,患者的中位生存期延长至417 d,对照组单用派姆单抗辅助治疗的患者的中位生存期为228.5 d。该试验也显示PD-1对胶质母细胞瘤患者的疗效。根据目前已报道的临床试验,免疫检查点抑制剂联合标准治疗对胶质母细胞瘤有一定的疗效,这可能成为胶质瘤潜在的免疫治疗方案。

然而,2017年的Filley等^[21]的Ⅲ期临床试验结果显示,在复发性胶质母细胞瘤中用抗PD-1疗法纳武单抗治疗,与用贝伐珠单抗(anti-VEGFA)治疗的对照组相比,纳武单抗并不能使复发胶质母细胞瘤患者的总生存期(OS)显著获益。另外,最近的Ⅲ期临床研究(NCT02617589)也报道同样结果;其可能原因是胶质瘤免疫抑制的微环境或胶质瘤自身的障碍。另外,目前尚不明确中枢神经

系统对药物获取或免疫细胞获取的限制是否会成为有效免疫检查点抑制的障碍;例如,阻断PD-1和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抗体的活性是在肿瘤内进行还是在外周T细胞进入中枢神经系统之前进行。虽然这些问题可能推迟了胶质瘤真正可行的免疫抑制剂治疗方法的出现,但对进一步研究与探索提供了可行的方向。

尽管PD-1免疫抑制剂是目前基础研究和临床关注的热点,但对额外检查点的持续探索可能发现更有效治疗方案,来改善胶质瘤患者的生活质量及延长生存期。

3 CAR-T

嵌合抗原受体(CARs)是一种重组受体,能够引导免疫细胞识别和靶向肿瘤细胞表面分子。CAR-T通过表达一种T细胞受体来识别肿瘤相关抗原(TAA)来发挥抗肿瘤作用^[22]。已经在一些癌症治疗中取得了显著效果,美国食品和药物管理局批准靶向CD19的CAR-T用于B细胞白血病和淋巴瘤^[23],然而,因为各种原因,CAR-T对胶质瘤的成功率远低于B细胞恶性肿瘤。随着对CAR-T的进一步研究与探索,CAR-T在胶质瘤治疗中有了进一步研究进展。

Ahmed等^[24]的Ⅰ期试验报道,在17例HER2⁺胶质母细胞瘤患者使用二代CAR-T后,只有2例患者出现2级癫痫和头痛,但未观察到剂量毒性及肿瘤生长受限;该试验证明外周注入特异性CAR-T的可行性和安全性。另外2017年,O'Rourke等^[25]首次发表CAR-T-EGFRvIII的人类临床试验(NCT02209376)显示,10名复发性胶质母细胞瘤患者接受单剂量外周输注靶向EGFRvIII的CAR-T后,虽然患者没有出现肿瘤消退,但发现输注的CAR-T-EGFRvIII细胞可进入脑肿瘤内,此外EGFRvIII的表达降低了,肿瘤微环境受到抑制。而早期的一项研究表明,绝大多数EGFRvIII阳性的胶质母细胞瘤在复发时仍保持EGFRvIII阳性^[26],结合2个试验可以推断出CAR-T可能成功靶向了EGFRvIII+肿瘤细胞从而导致了EGFRvIII降低来抗肿瘤。这2个试验间接地表明EGFRvIII定向CAR-T对复发性胶质母细胞瘤有一定的效果。并且2018的一项临床试验(NCT02208362, NCT03389230)得出相同的结论^[27]。

虽然早期的结果已经证明这种方法在胶质瘤中的可行性,安全性,疗效性,但是仍有一些困难与挑战需要克服,如抗原逃逸(肿瘤的耐药性影响CAR-T的靶向抗原结构,导致部分或完全的靶向抗原表达缺失),免疫抑制环境(T细胞增殖能力差和短期T细胞持久性差导致CAR-T细胞治疗没有反应或反应微弱),CAR-T细胞高毒副作用(如神经毒性)^[28]。最近的一项临床试验^[29]报道,一种新的由白细胞介素-13(IL-13)(4MS)和EphA2 scFv串联排列的TanCAR的治疗方法在胶质母细胞瘤取得了显著效果,新的TanCAR疗法比单一IL-13 CAR疗法或EphA2 scFv CAR疗法更有效和选择性地杀死胶质瘤,

具有防止抗原逃逸和降低脱靶细胞毒性的潜力。这可能成为CAR-T细胞治疗在胶质瘤更有效治疗的新方向。

4 NK细胞疗法

NK细胞是先天免疫系统的一部分,可以识别并直接清除肿瘤细胞。NK细胞被激活后可以释放干扰素、穿孔素和颗粒酶,并上调死亡配体,如Fas配体和肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL);NK细胞也可以通过caspase途径启动肿瘤细胞的凋亡;它们还可以通过FcγRIIIA/CD16A介导的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)杀死癌细胞;此外NK通过维持DC的数量和增强肿瘤抗原的提呈来调节T细胞介导的抗肿瘤免疫反应,从而促进肿瘤免疫监测^[30],Cózar等^[31]分析来自TCGA数据库的RNA-seq数据集,发现NK细胞在低级别胶质瘤和GBM中都有渗透,甚至比T细胞渗透的水平高。并且NK细胞疗法已在GBM取得一定成效^[30]。Lim^[32]等一项I/IIa期临床试验报道,对2013年至2017年招募的14名在手术切除或活检后GBM患者每隔2周通过静脉注射24次注射活化的NK细胞,结果显示未观察到4级或5级严重不良事件,患者中位总生存期(OS)为22.5个月,中位无进展生存率为10个月;表明NK细胞治疗是安全、有效的。Shaim等^[33]用NK细胞与整合素或TGF-β信号抑制剂联合治疗胶质母细胞瘤干细胞(GSCs)移植小鼠,结果显示肿瘤的生长被抑制。Wang等^[34]的研究已证明NK细胞的联合其他方案疗法在GBM中取得不错疗效。

NK细胞疗法在GBM治疗方面有很大的应用前景,但要将其用于临床治疗仍需克服多个挑战,如NK细胞治疗缺乏体内持续性,缺乏细胞因子的支持,可能限制了NK细胞免疫治疗的疗效^[35]。随着对胶质瘤机制深入理解及NK细胞疗法的更多临床试验研究探索,我们相信基于NK细胞的免疫治疗在未来的胶质瘤治疗中将会有更好的表现。

5 溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)

OV是一种免疫疗法,是一种弱致病性病毒,可以选择性地感染、复制和杀死癌细胞,而不影响正常细胞。目前正在研究的OV包括几种基于腺病毒的疗法和一种基于单纯疱疹病毒的疗法,并且几种病毒临床前研究获得了令人鼓舞的结果。日本已经批准G47D(一种转基因的单纯疱疹病毒OV)用于治疗GBM^[36]。Gállego等^[37]一项临床试验在12名新诊断的弥漫性固有脑桥胶质瘤患者中加入OV(DNX-2401病毒颗粒)治疗,结果显示9名患者的肿瘤减小,3名患者部分缓解,8名患者病情稳定,其中位生存期为17.8个月。最近,Bernstock等^[38]一项GBM患者的病毒治疗试验结果显示,与非病毒治疗临床试验相比,病毒治疗将患者的2年生存率从12%提升至15%和3年生存率从6%提升至9%。尽管大量的临床前试验证实了OV治疗胶质瘤的安全性和有效性,但是仍需要更多的研究来

确定溶瘤病毒是否可以作为胶质瘤的标准治疗方法。

综上,免疫治疗改善了一些肿瘤患者的生活质量和延长有效生存期。大量的基础和临床试验已经验证免疫治疗的前景,并在胶质瘤中取得了一定的进展与成效,但障碍和挑战仍然存在,包括有限的应答率、无法预测临床疗效和潜在的副作用,这些往往导致免疫治疗的失败。鉴于胶质瘤微环境的复杂性和免疫应答调节的特殊性,建议联合治疗,已有一项临床试验(NCT03233152)证实抗PD-1抗联合CTLA-4治疗胶质母细胞瘤有良好疗效^[39]。同样,将免疫治疗与其他靶向途径相结合也可能是一种具有潜力的方法。总之,单靶点治疗会导致复发并会对原有治疗产生耐药性,因此免疫治疗之间的相互联合及免疫治疗与其他治疗方法联合治疗,可能会成为胶质瘤更有效治疗方法。这需要更多的基础及临床试验去研究与探索。

参 考 文 献

- [1] ZHANG YY, ZHANG ZM. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(8): 807-821.
- [2] LESCH S, GILL S. The promise and perils of immunotherapy[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(18): 3709-3725.
- [3] 朱曦. HBV阳性B细胞非霍奇金淋巴瘤中PD-L1的表达及其临床意义[D]. 衡阳: 南华大学, 2020: 000989.
- [4] PENG M, MO YZ, WANG YA, et al. Neoantigen vaccine: an emerging tumor immunotherapy[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 128.
- [5] HUANG YQ, WANG YJ, HUANG ZH. A specific peptide vaccine against IDH1(R132H) glioma[J]. *Neurosci Bull*, 2022, 38(2): 223-225.
- [6] PERSICO P, LORENZI E, LOSURDO A, et al. Precision oncology in lower-grade gliomas: promises and pitfalls of therapeutic strategies targeting IDH-mutations[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(5): 1125.
- [7] PLATTENM, BUNSEL, WICKA, et al. A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma[J]. *Nature*, 2021, 592(7854): 463-468.
- [8] ZHAO T, LI CW, GE HL, et al. Glioblastoma vaccine tumor therapy research progress[J]. *Chin Neurosurg J*, 2022, 8(1): 2.
- [9] GARDNER A, DE MINGO PULIDO Á, RUFFELL B. Dendritic cells and their role in immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 924.
- [10] LIAU LM, ASHKAN K, TRAN DD, et al. First results on survival from a large phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 142.
- [11] WEN PY, REARDON DA, ARMSTRONG TS, et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase II trial of dendritic cell vaccine ICT-107 in newly diagnosed patients with

- glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(19): 5799-5807.
- [12] SHEMESH CS, HSU JC, HOSSEINI I, et al. Personalized cancer vaccines: clinical landscape, challenges, and opportunities[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(2): 555-570.
- [13] KELLY M, MCNEEL D, FISCH P, et al. Immunological considerations underlying heat shock protein-mediated cancer vaccine strategies[J]. *Immunol Lett*, 2018, 193: 1-10.
- [14] XIU ZH, SUN T, YANG Y, et al. Curcumin enhanced ionizing radiation-induced immunogenic cell death in glioma cells through endoplasmic reticulum stress signaling pathways[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5424411.
- [15] BLOCH O, LIM M, SUGHRUE ME, et al. Autologous heat shock protein peptide vaccination for newly diagnosed glioblastoma: impact of peripheral PD-L1 expression on response to therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(14): 3575-3584.
- [16] JI N, ZHANG Y, LIU YP, et al. Heat shock protein peptide complex-96 vaccination for newly diagnosed glioblastoma: a phase I, single-arm trial[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(10): e99145.
- [17] ALCAIDE-LEON P, LUKS TL, LAFONTAINE M, et al. Treatment-induced lesions in newly diagnosed glioblastoma patients undergoing chemoradiotherapy and heat-shock protein vaccine therapy[J]. *J Neurooncol*, 2020, 146(1): 71-78.
- [18] PARDOLL DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264.
- [19] RICHARDSON LG, MILLER JJ, KITAGAWA Y, et al. Implications of IDH mutations on immunotherapeutic strategies for malignant glioma[J]. *Neurosurg Focus*, 2022, 52(2): E6.
- [20] CLOUGHESY TF, MOCHIZUKI AY, ORPILLA JR, et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma[J]. *Nat Med*, 2019, 25(3): 477-486.
- [21] FILLEY AC, HENRIQUEZ M, DEY M. Recurrent glioma clinical trial, CheckMate-143: the game is not over yet[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(53): 91779-91794.
- [22] STERNER RC, STERNER RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies[J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(4): 69.
- [23] MUHAMMAD N, MAO QW, XIA HB. CAR T-cells for cancer therapy[J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2017, 33(2): 190-226.
- [24] AHMED N, BRAWLEY V, HEGDE M, et al. HER2-specific chimeric antigen receptor-modified virus-specific T cells for progressive glioblastoma: a phase I dose-escalation trial[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(8): 1094-1101.
- [25] O'ROURKE DM, NASRALLAH MP, DESAI A, et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(399): eaaa0984.
- [26] DEL VECCHIO CA, GIACOMINI CP, VOGEL H, et al. EGFRvIII gene rearrangement is an early event in glioblastoma tumorigenesis and expression defines a hierarchy modulated by epigenetic mechanisms[J]. *Oncogene*, 2013, 32(21): 2670-2681.
- [27] BROWN CE, AGUILAR B, STARR R, et al. Optimization of IL13R α 2-targeted chimeric antigen receptor T cells for improved anti-tumor efficacy against glioblastoma[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(1): 31-44.
- [28] BAGLEY SJ, DESAI AS, LINETTE GP, et al. CAR T-cell therapy for glioblastoma: recent clinical advances and future challenges[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(11): 1429-1438.
- [29] MUHAMMAD N, WANG R, LI WY, et al. A novel TanCAR targeting IL13R α 2 and EphA2 for enhanced glioblastoma therapy[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 24: 729-741.
- [30] BURGER MC, ZHANG CC, HARTER PN, et al. CAR-engineered NK cells for the treatment of glioblastoma: turning innate effectors into precision tools for cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2683.
- [31] CÓZAR B, GREPPI M, CARPENTIER S, et al. Tumor-infiltrating natural killer cells[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(1): 34-44.
- [32] LIM J, PARK Y, AHN JW, et al. Autologous adoptive immune-cell therapy elicited a durable response with enhanced immune reaction signatures in patients with recurrent glioblastoma: an open label, phase I/IIa trial[J]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0247293.
- [33] SHAIM H, SHANLEY M, BASAR R, et al. Targeting the α v integrin/TGF- β axis improves natural killer cell function against glioblastoma stem cells[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(14): e142116.
- [34] WANG J, TOREGROSA-ALLEN S, ELZEY BD, et al. Multispecific targeting of glioblastoma with tumor microenvironment-responsive multifunctional engineered NK cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(45): e2107507118.
- [35] PAN CQ, ZHAI Y, LI GZ, et al. NK cell-based immunotherapy and therapeutic perspective in gliomas[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 751183.
- [36] LIU PH, WANG YN, WANG YK, et al. Effects of oncolytic viruses and viral vectors on immunity in glioblastoma[J]. *Gene Ther*, 2022, 29(3-4): 115-126.
- [37] GÁLLEGO PÉREZ-LARRAYA J, GARCIA-MOURE M, LABIANO S, et al. Oncolytic DNX-2401 virus for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(26): 2471-2481.
- [38] BERNSTOCK JD, BLITZ S, KANG KD, et al. Intraventricular immunovirotherapy; a translational step forward[J]. *Oncotarget*, 2023, 14: 40-43.
- [39] DUERINCK J, SCHWARZE JK, AWADA G, et al. Intracerebral administration of CTLA-4 and PD-1 immune checkpoint blocking monoclonal antibodies in patients with recurrent glioblastoma: a phase I clinical trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6): e002296.

责任编辑:王荣兵