

新时代胶质瘤免疫治疗研究进展

赵炳昊 王雅宁 周李周 代从新 王裕 马文斌

【摘要】 胶质瘤为临床常见的原发性中枢神经系统恶性肿瘤,约 50% 为恶性程度极高的胶质母细胞瘤。传统治疗方法包括外科手术、放射治疗和以替莫唑胺为主的药物化疗,但这些方法均未获得显著延长胶质母细胞瘤患者生存期的效果。目前针对胶质母细胞瘤的标准治疗方案缺乏特异性,肿瘤细胞对放射治疗和烷化剂易产生抵抗,肿瘤复发不可避免,整体预后较差。随着免疫治疗的兴起,目前关于胶质瘤免疫治疗的基础与临床试验方兴未艾,对迄今发表的胶质瘤免疫治疗进展进行综述,有助于了解免疫治疗在胶质瘤综合治疗中的地位和免疫治疗的潜在靶点,以更新治疗策略及阐述免疫治疗耐药的原因。

【关键词】 神经胶质瘤; 免疫疗法; 癌症疫苗; 免疫抑制剂; 基因,病毒; 综述

The new era progress in immunotherapy of glioma

ZHAO Bing-hao, WANG Ya-ning, ZHOU Li-zhou, DAI Cong-xin, WANG Yu, MA Wen-bin

Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: MA Wen-bin (Email: mawb2001@hotmail.com)

【Abstract】 Glioma is the most common primary tumor of central nervous system (CNS), about 50% of which is extremely malignant glioblastoma (GBM). GBM is the most common primary malignant brain tumors in adults. Surgery, radiotherapy and chemotherapy (most with temozolomide) are regarded as the conventional treatments, but they failed to significantly prolong the survival of GBM patients. The standard treatment of GBM lacks of specificity, and tumor cells are resistant to radiotherapy or alkylating agents, thus recurrence of GBM is inevitably and the overall prognosis is quite poor. Currently, tumor immunotherapy is emerging and booming, which provides more treating options for GBM. This study, hence, reviews the current status of immunotherapy among the comprehensive treatments of glioma, at the same time indicates the potential targets of immunotherapy, further to update treatment strategies and explain the potential for the resistance of immunotherapy.

【Key words】 Glioma; Immunotherapy; Cancer vaccine; Immunosuppressive agents; Genes, viral; Review

This study was supported by Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (No. 2016-I2M-2-001).

Conflicts of interest: none declared

胶质瘤是临床最为常见的原发性中枢神经系统恶性肿瘤,男性居多,美国发病率约为 6/10 万,其中 50% 为恶性程度极高的胶质母细胞瘤^[1]。低级别的毛细胞型星形细胞瘤、节细胞胶质瘤(WHO I ~ II 级)等可以通过外科手术治愈,但大部分成人弥

漫性胶质瘤采用标准治疗方法(外科手术、放射治疗、系统药物化疗)效果欠佳,尤以胶质母细胞瘤疗效最差^[2]。究其原因,主要是胶质瘤呈侵袭性生长,限制局部治疗的有效性;血-脑屏障下调肿瘤对外界凋亡信号的应答;胶质瘤特殊的微环境使其免疫应答不同于其他实体肿瘤。晚近研究显示,大脑可以通过脑膜淋巴管与外界免疫系统相通^[3],使人类重新认识大脑免疫微环境与神经系统之间的关系,免疫治疗作为一种新兴的治疗方式备受瞩目。

美国国立癌症研究所(NCI)将“免疫治疗”定义为一种生物学治疗,利用物质刺激或抑制免疫系

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.11.003

基金项目: 中国医学科学院创新基金资助项目(项目编号: 2016-I2M-2-001)

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 神经外科

通讯作者: 马文斌, Email: mawb2001@hotmail.com

统,帮助机体与肿瘤、感染或其他疾病相斗争。免疫治疗分为主动免疫治疗(active immunotherapy)和被动免疫治疗(passive immunotherapy),主动免疫治疗通过注射外源性抗原引起机体对肿瘤的特异性免疫反应,以疫苗注射为主,包括多肽疫苗和以细胞为载体的疫苗;被动免疫治疗并不直接激活机体免疫系统,而是通过注射外源性免疫物质(如抗体)以达到杀伤肿瘤细胞的目的,包括抗体治疗和过继免疫治疗等^[4]。肿瘤免疫治疗主要从靶向杀伤肿瘤细胞和逆转肿瘤免疫逃逸两方面进行。早期研究曾将经射线处理的自体肿瘤细胞制备成疫苗,但疗效短暂;之后将可激活肿瘤组织中浸润淋巴细胞的蛋白制备成疫苗,虽可引起明显的肿瘤应答,但同时也可导致自身免疫反应,安全性较低;随着第二代测序技术(NGS)的广泛应用,目前的研究方向主要是寻找新突变和新抗原;另外,对免疫相关通路和免疫抑制机制的研究也是肿瘤免疫治疗的新方向。胶质瘤免疫治疗的临床试验经历了抗原肽疫苗、树突状细胞(DC)疫苗、过继免疫治疗、抗体耦联药物治疗、免疫检查点抑制剂治疗、个体化多肽疫苗,以及病毒治疗等阶段^[5-8]。

一、抗原肽疫苗

抗原肽疫苗属于主动免疫治疗,根据肿瘤细胞的特殊抗原序列构建 8~25 个氨基酸多肽,激活机体免疫反应,达到杀伤肿瘤细胞的目的^[9]。抗原呈递细胞 1(APC-1)通过细胞表面的主要组织相容性复合物(MHC)提呈抗原肽,激活细胞免疫应答,而对体液免疫影响较小。与其他免疫治疗方法相比,抗原肽疫苗具有针对预先确定的抗原产生免疫应答的优势,其不良反应由肿瘤抗原和正常组织细胞表面抗原交叉反应所引起,但反应程度较低。胶质瘤疫苗免疫治疗领域已完成的临床试验参见表 1。

1. 表皮生长因子受体变异体 III 抗原肽疫苗 表皮生长因子受体变异体 III(EGFRv III)是表皮生长因子受体(EGFR)保持持续激活状态的一种突变形式,有 25%~30%的胶质母细胞瘤患者存在该基因突变^[10]。II 期单臂研究 ACT III 针对新诊断的 EGFR 基因阳性胶质母细胞瘤患者联合应用抗原肽疫苗 Rindopepimut(CDX-110/PEP-VIII)和替莫唑胺(TMZ),65 例患者中位总生存期(mOS)为 21.8 个月,3 年生存率为 26%,初步奠定了 Rindopepimut 在 II 期临床试验中的地位^[11]。2010 和 2011 年,美国杜克大学医学中心和 MD 安德森癌症中心分别报道

两项小规模 II 期单臂研究 ACTIVATE 试验和 ACT II 试验,结果显示,Rindopepimut 在行手术切除的 EGFR 基因阳性胶质母细胞瘤患者中具有优异疗效和安全性^[12-13];但 III 期临床试验 ACT IV 结果显示,与单纯替莫唑胺化疗相比,Rindopepimut 与替莫唑胺联合应用并未使新诊断的胶质母细胞瘤患者获得额外的生存获益(中位总生存期 20.1 个月对 20 个月)^[14],该试验未能达到临床研究终点的原因可能与胶质母细胞瘤的广泛异质性,以及 Rindopepimut 对 EGFRv III 阴性的胶质母细胞瘤无效有关。贝伐单抗(BEV)作为血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂可在一定程度上增强以 EGFRv III 为靶点疫苗的抗肿瘤作用,一项 II 期临床试验对 70 例未经贝伐单抗治疗的胶质母细胞瘤复发患者随机予以贝伐单抗联合 Rindopepimut 或单纯贝伐单抗治疗,结果显示,联合治疗组和单纯贝伐单抗组患者客观缓解率(ORR)分别为 23%和 20%,因此推测贝伐单抗与 Rindopepimut 联合应用有可能增强 Rindopepimut 的抗肿瘤作用,其对患者无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)的影响尚待后续研究进一步验证^[15]。

2. IDH1 基因突变疫苗 IDH1 基因突变疫苗主要为 IDH 突变型胶质瘤所设计,可诱导 CD8⁺T 细胞浸润、上调干扰素- γ (IFN- γ)和 IDH 突变抗体表达、下调转化生长因子- β 2(TGF- β 2)和 IL-10 等免疫抑制因子的表达^[2]。目前已在转基因小鼠体内观察到 IDH1 R132H 疫苗的良好疗效^[16],但其临床研究尚停留在 I 期试验阶段:NOA-16 试验(试验编号:NCT02454634)在胶质瘤患者中联合应用 IDH1 R132H 疫苗和咪喹莫特,用于探究 IDH1 R132H 疫苗的安全性和免疫原性,初步证实该疫苗疗效和安全性良好;RESIST 试验(试验编号:NCT02193347)在胶质瘤患者中联合应用 IDH1 R132H 疫苗、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和 ISA-51,同样验证了疫苗疗法的安全性。上述两项试验仍在进行中,部分结果已在 2018 年美国神经肿瘤学会(SNO)年会上宣读。

3. 热休克蛋白疫苗 热休克蛋白(HSP)在体内发挥分子伴侣作用,与新生蛋白相结合,可广泛激活机体固有免疫系统和获得性免疫系统,从而增强肿瘤免疫原性,调节机体免疫应答^[17]。其中,与胶质瘤关系最为密切者为热休克蛋白 96(HSP96),其与 EGFRv III、黏着斑激酶(FAK)、丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT)、端粒酶逆转录酶(TERT)、P53、细胞周期

表 1 疫苗免疫治疗在胶质瘤领域的主要临床试验*

Table 1. Summarization of currently finished clinical trials of tumor vaccine on glioma*

临床试验或试验编号	例数	实验组治疗措施	对照组治疗措施	主要结局指标	主要试验结果
Ⅲ期临床试验					
ACTIV (NCT01480479)	745	Rindopepimut(EGFRvⅢ多肽疫苗)联合GM-CSF和TMZ化疗	KLH和TMZ	总生存期	中位总生存期20.1个月对20.0个月(<i>HR</i> = 1.010, 95%CI: 0.790 ~ 1.300; <i>P</i> = 0.930)
Ⅱ期临床试验					
NCT00323115	11	DC疫苗联合放射治疗和TMZ化疗	无	CTL应答	CD4 ⁺ T细胞数目明显增加(<i>P</i> = 0.004)
NCT01006044	26	DC疫苗联合标准治疗(外科手术、放射治疗、药物化疗)	标准治疗(外科手术、放射治疗、药物化疗)	无进展生存期	无进展生存期12.7个月对未达结局终点
NCT00576537	50	DC疫苗	无	安全性和不良反应	未观察到3~4级不良反应
ACTIVATE (NCT00643097)	40	Rindopepimut联合GM-CSF和TMZ化疗	TMZ	无进展生存期	中位无进展生存期15.2个月对6.3个月(<i>HR</i> = 0.350, 95%CI: 0.140 ~ 0.870; <i>P</i> = 0.024)
HeatShock (NCT00905060)	46	HSP96多肽疫苗联合TMZ化疗	无	总生存期和无进展生存期,安全性和不良反应	中位总生存期23.8个月(95%CI: 19.800 ~ 30.200),中位无进展生存期18.0个月(95%CI: 12.400 ~ 21.800); 34例为1~2级不良反应,无3~4级不良反应
NCT00846456	20	DC疫苗	无	安全性和不良反应	1~3级不良反应与放射治疗和药物化疗相似
NCT01920191	19	IMA950多肽疫苗联合放射治疗和TMZ化疗	无	安全性和不良反应	轻度脑水肿,注射部位有轻微炎症反应,但均可控
GBM-Vax (NCT01213407)	87	DC疫苗联合标准治疗	标准治疗	无进展生存期	未报道
NCT01290692	86	TVI疫苗	无	无进展生存期	未报道
NCT01081223	14	TVI疫苗联合GM-CSF	无	总生存期,安全性和不良反应	中位总生存期7.7个月,仅观察到1~2级不良反应
NCT01280552	124	ICT-107混合多肽疫苗	DC疫苗	总生存期	中位总生存期18.3个月对16.7个月(<i>P</i> > 0.05)
ReACT (NCT01498328)	127	Rindopepimut联合GM-CSF和BEV	KLH联合BEV	总生存期,无进展生存率,客观应答率	中位总生存期12.0个月对8.8个月(<i>HR</i> = 0.470, 95%CI: 0.250 ~ 0.910; <i>P</i> = 0.021), 6个月无进展生存率27%对11%(<i>P</i> = 0.048),客观应答率24%对17%
ACTⅢ (NCT00458601)	82	Rindopepimut联合GM-CSF和BEV	无	无进展生存期	中位无进展生存期9.2个月(95%CI: 7.400 ~ 11.300)
NCT00293423	41	HSP96多肽疫苗联合TMZ化疗	无	无进展生存期,安全性和不良反应	中位无进展生存期19.1个月(95%CI: 14.100 ~ 24.100),多为注射部位轻微炎症反应
NCT00004024	60	肿瘤自体疫苗联合GM-CSF和过继免疫治疗	无	总生存期,客观应答率	初步数据: 17/19例呈高反应性,总生存期与高反应性有关
I期临床试验					
NCT01222221	45	IMA950多肽疫苗联合GM-CSF	无	对胶质瘤抗原的应答,安全性和不良反应	30/40例对胶质瘤抗原有应答,多为注射部位轻微炎症反应
NCT00576641	22	DC疫苗	无	安全性和不良反应	无3~4级不良反应
NCT00890032	50	DC疫苗	无	可行性,安全性和不良反应	DC细胞活化率为80%,无剂量限制性毒性反应
NCT01250470	9	存活素多肽疫苗联合ISA-51多肽疫苗和GM-CSF	无	安全性和不良反应	不良反应多为1级,无3~4级不良反应
NCT01171469	8	DC疫苗联合Imiquimod(Toll样受体激动剂)	无	最大耐受剂量	均未观察到剂量限制性毒性反应
NCT00612001	8	胶质瘤抗原对DC疫苗的激活情况	无	最大耐受剂量,剂量限制性毒性	多为注射部位轻微炎症反应,未观察到3~4级不良反应
NCT00068510	35	TERT抗原疫苗联合GM-CSF	无	未报道	未报道
NCT01621542	64	WT-2725寡肽疫苗	无	剂量限制性毒性,最大耐受剂量	无剂量限制性毒性反应,多为注射部位轻微炎症反应

*Date was obtained from ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov), and adverse reactions were evaluated according to the National Cancer Institute (NCI) standard of adverse reactions terminology, 数据来源于ClinicalTrials(www.clinicaltrials.gov), 不良反应评价统一参照美国国立癌症研究所(NCI)不良反应术语标准。EGFRvⅢ, epidermal growth factor receptor variant Ⅲ, 表皮生长因子受体变异体Ⅲ; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; TMZ, temozolomide, 替莫唑胺; KLH, keyhole limpet hemocyanin, 钥孔血蓝蛋白; DC, dendritic cells, 树突状细胞; CTL, cytotoxic T lymphocyte, 细胞毒性T细胞; HSP96, heat shock protein 96, 热休克蛋白96; BEV, bevacizumab, 贝伐单抗; TERT, telomerase reverse transcriptase, 端粒酶逆转录酶

蛋白依赖性激酶4(CDK4)、丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)等分子和信号转导通路有关^[18]。Crane等^[19]应用HSP96疫苗治疗

12例术后复发的胶质母细胞瘤患者,无一例发生严重不良反应,肿瘤微环境可观察到CD4、CD8、CD56、IFN-γ等细胞因子表达;与无免疫应答的患者

相比,有免疫应答的患者应答时间可持续 47 周。在 Bloch 等^[20]的 II 期单臂研究中,采用 HSP96 疫苗治疗 41 例胶质母细胞瘤复发患者,中位总生存期增至 42.6 周,且未发生严重不良反应。

二、树突状细胞疫苗

树突状细胞是一种抗原呈递细胞,来源于骨髓并在各组织器官中存活发育。树突状细胞通过 MHC 分子复合物将所捕获的肿瘤抗原提呈给未致敏的 T 淋巴细胞,激活天然免疫应答;同时可促使 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞分化为不同的效应阶段细胞如辅助性 T 细胞(Th)或细胞毒性 T 细胞(CTL),调控体液免疫和细胞免疫;还可以与自然杀伤 T 细胞(NKT)、巨噬细胞、肥大细胞等相互作用,进一步参与机体的免疫应答^[21]。由于树突状细胞既参与非特异性免疫应答也参与特异性免疫应答,故具有成为专职抗原呈递细胞和用于制备抗肿瘤疫苗的潜能。目前常用的树突状细胞疫苗均采用体外生成和抗原荷载方法制备,经源于肿瘤小分子肽或 RNA 致敏处理后再将成熟的树突状细胞经皮下注射至机体。2018 年,在 Liao 等^[22]公布的树突状细胞疫苗(DCVax) III 期临床试验结果(试验编号:NCT00045968)中,共纳入 331 例新诊断的胶质母细胞瘤患者,其中 232 例联合应用树突状细胞疫苗和替莫唑胺、99 例单纯服用替莫唑胺,意向治疗(ITT)显示,30.04%(67/223)患者生存期 > 30 个月且中位总生存期为 46.5 个月,24.18%(44/182)患者生存期 > 36 个月、中位总生存期达 88.2 个月;联合治疗组患者中位生存期达 40.5 个月,其中 O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)启动子区甲基化患者中位生存期为 46.5 个月。目前正在开展多项树突状细胞疫苗的 II 期临床试验(试验编号:NCT01204684, NCT01635283, NCT02772094, NCT03018288, NCT02709616, NCT02808364)。

三、过继免疫治疗

将致敏淋巴细胞或淋巴细胞产物回输给免疫功能低下者如肿瘤患者,从而提升其抗肿瘤免疫力,称为肿瘤的过继免疫治疗。业已证实,经自实体肿瘤组织提纯扩增获得的肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的过继免疫治疗在转移性黑色素瘤中可以引起完全持久且全面的免疫反应^[23]。随着对 T 淋巴细胞的识别和 T 淋巴细胞受体信号转导通路了解的加深,目前已发现一种通过基因工程技术构建的表达嵌合抗原受体(CAR)的 T 淋巴细胞(CAR-T)可高

度特异性靶向杀伤肿瘤细胞^[24-25]。O'Rourke 等^[26]对 10 例 EGFRv III 阳性的胶质母细胞瘤复发患者经静脉注射以 EGFRv III 为靶点的 CAR-T(试验编号:NCT02209376),尽管患者总生存期无明显延长,但治疗过程安全性较好,未出现细胞因子释放和神经毒性作用等相关并发症。CAR-T 疗法在血液系统恶性肿瘤中的疗效极好,但对实体肿瘤疗效欠佳,其原因主要包括^[27]:(1)实体肿瘤呈团块状,CAR-T 疗法难以浸润至肿瘤内部。(2)免疫抑制细胞和抑制信号转导通路的存在,下调实体肿瘤对 CAR-T 疗法的免疫应答。(3)T 淋巴细胞的耗竭。因此,脑肿瘤 T 淋巴细胞免疫治疗仍受到限制,尚缺乏安全靶点,目前常用的靶点主要包括表皮生长因子受体、肿瘤特异性 EGFRv III、IL-13 受体 $\alpha 2$ (IL-13R $\alpha 2$)、受体酪氨酸激酶 ErbB-2[亦称人表皮生长因子受体 2(HER2)/Neu]、促红细胞生成素人肝细胞受体酪氨酸激酶 A2(EphA2)等。与 CD8⁺T 细胞组成嵌合抗原受体的一代 IL-13R $\alpha 2$ 具有短暂性抗胶质瘤作用并且其安全性良好;为改善 IL-13R $\alpha 2$ 的脱靶效应,在 IL-13R $\alpha 2$ 中加入 CD137 的协同共刺激靶点和 IgG4 的 Fc 片段靶点,可以募集更多靶向性更强的记忆性 T 细胞以提高整个抗肿瘤过程的精确性^[28]。关于上述靶点的研究,目前大多尚局限于 I 期临床试验,有待大样本临床试验结果的验证^[29]。

四、抗体耦联药物治疗

抗体耦联药物包括特异性抗体、蛋白酶体、对细胞有杀伤作用的化合物等,该疗法主要通过耦联细菌毒素/植物毒素杀伤肿瘤细胞,亦可通过耦联细胞毒性药物/放射性药物杀伤肿瘤细胞。常用的细胞毒素包括铜绿假单胞杆菌外毒素 A(PE)和白喉毒素(DT),改良的 PE-38 和 DT 目前广泛应用于临床试验;常用的抗体和配体包括 IL-4R、IL-13R、EGFR 和 EGFRv III 等^[30]。ABT-414 是抗 EGFR 单克隆抗体耦联物,在体外对高表达 EGFR 的细胞具有细胞毒性作用,对 EGFR 野生型和突变型细胞有不同治疗效果。该药物的 II 期临床试验目前正在 EGFRv III 阳性的胶质母细胞瘤复发患者中进行,ABT-414 治疗效果与替莫唑胺单药治疗相似,与替莫唑胺单药治疗相比,ABT-414 与替莫唑胺联合应用可以显著延长患者总生存期;然而,该药 III 期临床试验的中期结果显示,ABT-414 与胶质母细胞瘤标准治疗方案(Stupp 方案)联合应用并未延长新诊断的胶质母细胞瘤患者的中位总生存期,目前该研究已经终

止,其中部分结果已在 2019 年美国临床肿瘤协会(ASCO)年会上公布^[31]。另一种新的抗体耦联药物 D2C7 目前正处于 I 期临床试验阶段。

五、免疫检查点抑制剂

免疫调控依赖于激活信号与抑制信号之间的平衡。当免疫检查点处于异常或持续激活状态时,肿瘤免疫应答受到抑制,针对免疫检查点的单克隆抗体可以释放“免疫刹车”,从而增强免疫治疗效果。目前关注的检查点主要集中于细胞程序性死亡蛋白 1(PD1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)等,相关临床试验已在多种实体肿瘤中开展并取得显著疗效^[32]。一项 III 期临床试验 CheckMate 143 显示,与贝伐单抗相比,PD1 检查点抑制剂 Nivolumab 并不能使胶质母细胞瘤复发患者总生存期获益;该项研究还对相关生物学标志物做了进一步评估,包括 PDL1 表达水平、EGFR 和 KRAS 基因突变及各系统 T 淋巴细胞免疫监测,但是由于未能有效延长患者总生存期而于 2017 年正式宣告失败^[33]。另一项 III 期临床试验 CheckMate 498(试验编号:NCT02617589)显示,Nivolumab 联合 Stupp 方案亦未能有效延长新诊断的 MGMT 基因阴性的胶质母细胞瘤患者的生存期,也于 2019 年宣告失败。美国哈佛大学医学院 Dana-Farber 癌症研究院目前正在开展一项开放标签的 II 期临床试验(试验编号:NCT02337491),比较 Pembrolizumab 联合或不联合贝伐单抗对复发性胶质母细胞瘤患者的疗效;另一项 Ipilimumab 联合 Nivolumab 的 III 期临床试验(试验编号:NCT02017717)也在进行中。

尽管,有关胶质瘤免疫检查点抑制剂的临床试验获得成功者寥寥可数,但研究者从未放弃努力,淋巴细胞活化基因 3(LAG-3)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(TIM-3)、B7-H3、杀伤细胞抑制性受体(KIRs)、吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)、CD47、CD137 等新的潜在免疫检查点不断在基础研究中被发现,均为将来成功的免疫治疗提供了可能^[34]。晚近公布的一项 I 期多臂研究(试验编号:NCT02658981)共纳入 44 例胶质母细胞瘤患者,分别予以 LAG-3 抑制剂、CD137 抑制剂,以及与 PD1 检查点抑制剂联合应用,拟探究针对新的潜在靶点的治疗策略,目前仍在进行中。

六、个体化多肽疫苗

胶质瘤偏“冷”的微环境,在一定程度上可以解释免疫检查点抑制剂疗效较差的原因,这是由于肿

瘤突变负荷较低、外周浸润性 T 淋巴细胞在总体免疫细胞中比例较低、CD8⁺T 细胞数目较少等^[35]。研究者希望可以改良现有的多肽疫苗,研发包含非突变抗原和有潜在突变抗原的个体化疫苗,这可能较主流多肽疫苗和免疫检查点抑制剂具有更好的疗效。2018 年,Keskin 研究团队开展个体化多肽疫苗 I b 期临床试验,10 例 MGMT 启动子区非甲基化的胶质母细胞瘤患者被统一注射新研发的个体化多肽疫苗,经全外显子组测序(WES)和 RNA 测序共测得 116 种单核苷酸多态性(SNP)、59 种点突变,以及常见的 PTEN、RB、EGFR 基因突变等,以确保受试者整体处于低肿瘤突变负荷状态,其中 2 例患者因无法耐受放射治疗而退出,其余 8 例无进展生存期为 7.6 个月、总生存期为 16.8 个月,不良反应程度轻微,无因严重不良反应而退出者;随访 12 个月,5 例患者因病情进展而退出,最终 8 例患者均死亡^[36]。该项研究证实,个体化多肽疫苗可以增加 T 淋巴细胞的免疫浸润,募集更多的外周抗原特异性 T 淋巴细胞进入脑肿瘤,从而产生有效免疫应答,该项研究所设计的多表位、个体化多肽疫苗对低突变负荷、冷微环境的胶质瘤是一种有效策略。2019 年,Hilf 等^[37]也开展关于个体化多肽疫苗的 I 期临床试验,纳入 16 例胶质母细胞瘤患者,统一注射经改良的 APVAC1 和序贯性 APVAC2 多肽疫苗,其中 1 例因无法耐受药物不良反应而退出,其余 15 例患者中位总生存期为 29 个月、中位无进展生存期 14.2 个月;长期随访和分子生物学监测证实 APVAC1 个体化疫苗可以募集更多的外周 CD8⁺T 细胞,从而提高肿瘤微环境中 CD8⁺T 细胞比例,APVAC2 多肽疫苗可以诱导 CD4⁺T 细胞的免疫应答,从而增强免疫系统抗肿瘤作用。该项研究将两种个体化多肽疫苗混合,使 T 淋巴细胞浸润性提高、多肽疫苗介导的肿瘤免疫疗效增强,为个体化多肽疫苗带来了曙光。目前,个体化多肽疫苗的研发受到抗原筛选异质性和技术难度的限制,所以大多局限于小规模 I 期临床试验,未来尚待进一步探索。

七、病毒基因-免疫疗法

病毒可以通过病原通路和模式识别受体唤起机体的免疫应答反应,同时还可以激活巨噬细胞以增强机体主动免疫能力,因此病毒基因-免疫疗法(viro-immunotherapy)具有相对较好的生物学活性和安全性。有研究显示,溶瘤腺病毒 Delta-24-RGD(DNX-2401)、脊髓灰质炎-鼻病毒 PVS-RIPO、减毒

表 2 溶瘤病毒在胶质瘤领域的主要临床试验*

Table 2. Summarization of currently finished clinical trials of oncolytic virus on glioma*

临床试验或试验编号	例数	实验组治疗措施	对照组治疗措施	主要结局指标	主要试验结果
II 期临床试验					
ParvOryx01(NCT01301430)	18	H-1 脊髓灰质炎病毒	无	安全性和不良反应	整体安全,未见剂量限制性毒性反应
BrTK02(NCT00589875)	52	AdV-tk(腺病毒表达的 HSV-tk)联合伐昔洛韦和标准治疗(外科手术、放射治疗、药物化疗)	标准治疗(外科手术、放射治疗、药物化疗)	总生存期,安全性和不良反应	中位总生存期 17.1 个月对 13.5 个月($HR = 0.720, 95\%CI: 0.520 \sim 0.990; P = 0.042$)
HGG-01(NCT00870181)	47	术后脑血管注射 AdV-tk 和更昔洛韦	外科手术和系统性药物化疗	6 个月无进展生存率	6 个月无进展生存率 54.5% 对 13.6%, 中位无进展生存期 29.6 周对 8.4 周
I 期临床试验					
D24GBM(NCT01956734)	31	DNX-2401(腺病毒)联合 TMZ 化疗	无	安全性和不良反应	未观察到不良反应
NCT00028158	21	瘤腔注射 G207(单纯疱疹病毒)	无	安全性和不良反应	5 例干预后接受组织活检术或住院
NCT00528684	18	瘤腔注射 REOLYSIN(呼吸道肠病毒)	无	安全性和不良反应, 6 个月客观反应率	未达最大耐受剂量, 无剂量限制性毒性反应; 1 例 6 个月时无进展
NCT00751270	15	AdV-tk 联合伐昔洛韦	无	安全性和不良反应	部分患者发生 3~4 级不良反应, 但持续时间较短
NCT00002824	18	H5.010RSVTK(重组腺病毒表达的 HSV-tk)联合外科手术和更昔洛韦	无	最大耐受剂量	未报道
NCT00157703	9	G207 联合放射治疗	无	安全性和不良反应	3 例出现较严重的不良反应(癫痫发作)

*Date was obtained from ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov), and adverse reactions were evaluated according to the National Cancer Institute (NCI) standard of adverse reactions terminology, 数据来源于 ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov), 不良反应评价统一参照美国国立癌症研究所 (NCI) 不良反应术语标准。HSV-tk, herpes simplex virus-thymidine kinase, 单纯疱疹病毒胸苷激酶; TMZ, temozolomide, 替莫唑胺

腺病毒 VB-111、单纯疱疹病毒 (HSV) 及其亚型均对较高级别胶质瘤有一定优势^[38-39]。Toca511 是一种试验性逆转录病毒载体, 在肿瘤细胞侵袭过程中具有选择性, 这是由于逆转录病毒复制和形成融合基因的过程可被乳腺癌、肺癌、胶质瘤等抑制, Toca511 感染肿瘤细胞后使 5-氟胞嘧啶 (TocaFC/5-FC) 转化为 5-氟尿嘧啶 (5-FU), 后者在脑肿瘤的治疗中更加高效且更易透过血-脑屏障^[40]。5-FU 可以直接杀伤胶质瘤免疫微环境中的骨髓来源抑制细胞 (MDSC) 以解除免疫抑制^[41], 且 5-FU 与 5-FC 均可干扰肿瘤细胞的代谢过程, 促使其凋亡^[42]。Cloughesy 等^[43]对 43 例复发性高级别胶质瘤患者联合应用 Toca511 和 TocaFC, 发现高剂量 Toca511 可使患者获得更好的生存获益; Toca511 和 TocaFC 联合应用较标准洛莫司汀方案能更有效延长患者生存期 (试验编号: NCT02414165)。目前, Toca511 III 期临床试验仍在进行中。Desjardins 等^[44]开展的一项高质量 I 期临床试验 (试验编号: NCT01491893) 纳入 61 例胶质母细胞瘤复发患者, 采用重组 PVS-RIPO 病毒治疗, 结果显示, 患者中位总生存期为 12.5 个月, 2 和 3 年生存率均为 21%, 远高于既往研究的 14% (2 年生存率) 和 4% (3 年生存率), 结果提示重组 PVS-RIPO 病毒治疗胶质母细胞瘤可获得极大的生存获益。

2019 年美国临床肿瘤协会 (ASCO) 年会初步报告新诊断的胶质瘤患者联合应用由腺病毒载体构建的 I 型单纯疱疹病毒胸苷激酶 (HSV1-tk) 和 FMS 样酪氨酸激酶 (FLT3) 抑制剂的 I 期临床试验结果 (试验编号: NCT01811992), 病毒联合治疗无严重不良反应, 目前该试验仍在进行中。孤儿药 Ad-RTS-hIL-12 作为一种腺病毒载体表达 IL-12, 可以通过口服 Velelimex 进行调控和抑制, 正在进行的 I 期临床试验初步证实 Ad-RTS-hIL-12 和 Velelimex 与 Nivolumab 联合应用对胶质母细胞瘤复发患者具有潜在的治疗优势 (试验编号: NCT03636477)。胶质瘤病毒基因-免疫疗法目前仍处于起步阶段, 相关临床试验大多正在进行中 (试验编号: NCT02798406, NCT02197169, NCT00390299, NCT00028158, NCT00157703, NCT02457845, NCT02031965, NCT02062827; 表 2)^[45]。

溶瘤病毒可使病毒表达自身免疫检查点、肿瘤抗原、细胞因子和肿瘤浸润淋巴细胞衔接器; 通过协同机制克服 T 淋巴细胞的肿瘤免疫屏障以介导免疫修饰^[46-47], 分为 T 淋巴细胞装填、T 淋巴细胞运输和浸润、规避免疫机制、杀伤肿瘤细胞共 4 个步骤。溶瘤病毒可直接杀伤肿瘤细胞, 也可促进抗原呈递细胞功能成熟, 从而诱发 IFN- α 特异性免疫应答反

应^[48]。T 淋巴细胞一旦被募集,相关趋化因子 CXCL9、CXCL10、CXCL11 等即可促进 T 淋巴细胞运输和浸润至相关肿瘤位点,炎性趋化因子和肿瘤内 T 淋巴细胞数目均与患者生存期密切相关^[49-50]。溶瘤病毒还具有诱发炎性因子肿瘤坏死因子(TNF)、IL-1 β 表达的作用,逆行性上调内皮细胞选择素的表达,促进 T 淋巴细胞浸润^[51-52]。经改良的溶瘤病毒可在存在免疫抑制性信号转导通路的肿瘤微环境中生长,逆转信号转导通路的免疫抑制并上调炎症反应,例如,WNT- β -catenin 信号转导通路具有免疫抑制效应,多种溶瘤病毒可激活 β -catenin 通路、调节转录过程,且不诱导抗病毒免疫反应^[53]。此外,溶瘤病毒还可募集中性粒细胞,后者通过炎性因子和宿主激酶改变肿瘤微环境^[54]。运输和浸润至肿瘤的 T 淋巴细胞仍需与免疫抑制细胞及其他抑制因子对抗,典型的免疫抑制细胞包括肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)和骨髓来源的抑制细胞,抑制因子主要包括 IL-10、TNF- β 、IDO 和精氨酸酶等^[55-58]。溶瘤病毒通过诱导 Th1 极化免疫应答而显著改变肿瘤微环境,该过程伴随多种炎性因子的诱导活化^[59-60]。溶瘤病毒还可逆转免疫抑制细胞成为炎性细胞^[60],靶向作用于免疫检查点抑制剂,限制炎症反应。因此,应用溶瘤病毒过程中引入免疫检查点抑制剂(PD1、PDL1、CTLA-4 等)可显著提高疗效,增加患者生存获益^[61-62]。既往研究显示,即使治疗前免疫浸润水平低下且伴有阴性 IFN- γ 信号,溶瘤病毒与免疫检查点抑制剂联合应用仍能够获得良好疗效,且其药物毒性作用与免疫检查点抑制剂单药治疗相当^[61]。肿瘤细胞可下调抗原形成和提呈通路,如抗原肽转运蛋白 1(TAP1)、EB 病毒潜伏膜蛋白 2 和 7(LMP2 和 LMP7)、肿瘤异常蛋白(TAP),尚可通过 β 2 微球蛋白或单个 MHC 等位基因缺失下调 MHC-1 表达,但溶瘤病毒能够逆转这一效果^[61-62]。溶瘤病毒具有增加自然杀伤 T 细胞和中性粒细胞浸润的作用,分别通过抗原肽-MHC 分子识别机制杀伤肿瘤细胞^[62]。临床和临床前研究显示,溶瘤病毒联合过继免疫治疗仅需少量 T 淋巴细胞即可发挥较好的疗效,进而引起更全面的细胞免疫应答^[63-65]。因此,为了更好地实现溶瘤病毒的潜在治疗策略,应提高当前溶瘤病毒系统的传递能力,以及增加其在肿瘤微环境中的传播性和持久性;同时,更好地理解自身免疫系统与肿瘤反应机制有助于设计多种抗肿瘤溶瘤病毒载体,以及评估实现不同免疫治疗效果的

最佳溶瘤病毒平台^[66-67]。为了实现溶瘤病毒的潜在功能,需设计去调节转录基因的时空表达,以进一步提高溶瘤病毒的靶向性、特异性和安全性。

八、恶性胶质瘤免疫治疗的耐药机制

PD1、CTLA-4 等免疫检查点抑制剂已在具有微卫星不稳定的实体肿瘤(如晚期黑色素瘤、非小细胞肺癌)的治疗中成为标准方案^[68],但对中枢神经系统肿瘤的免疫治疗效果并不理想,主要是由于脑肿瘤的免疫治疗耐药机制。

1. 血-脑屏障 血-脑屏障可以阻止亲水大分子物质经血管进入脑组织^[69],同时维持脑组织所需的氧气、营养物质等^[70]。大部分免疫细胞均无法顺利透过血-脑屏障,尽管有少量天然免疫细胞可以透过血-脑屏障进入脑组织,但其与肿瘤抗原结合后介导的免疫反应很快被机体耐受而无法引起“级联-放大”式的免疫应答^[71]。根据最新文献报道,中枢免疫细胞可以识别脑组织炎症性免疫信号,并对肿瘤抗原做出一定的特异性免疫应答^[72]。

2. 调节性 T 细胞与微环境中的其他免疫抑制细胞 胶质瘤微环境中存在 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞。研究显示,CD4⁺T 细胞/CD8⁺T 细胞比例越高的胶质瘤患者,总生存期越短^[73]。胶质母细胞瘤微环境中存在大量可以表达转录因子 FoxP3 的调节性 T 细胞(Treg),而低级别胶质瘤微环境中 Treg 细胞则较少,表明 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞和 Treg 细胞数目均可影响胶质瘤的免疫应答,而胶质瘤微环境中免疫细胞也远非仅局限于上述几种。临床前试验显示,胶质瘤对免疫检查点抑制剂、疫苗、CAR-T 疗法等均有免疫反应,但肿瘤细胞又可以通过微环境中免疫细胞介导的信号转导通路开启免疫逃逸^[74-76]。

3. 克服固有免疫抑制 为区分胶质瘤亚型,肿瘤基因组学图谱计划(TCGA)将胶质瘤划分为前神经元型、神经元型、经典型和间质型,每种亚型的常见基因突变类型均不同^[77-78],经典型表现为 EGFR 基因突变,前神经元型最常见 SOX2、OLIG2、PDGFA 基因突变,间质型为 NF1 基因突变^[78]。与之相似,肿瘤抗原在不同亚型中也存在较大异质性,因此难以找到可以囊括大部分抗原的免疫治疗方案,这也是当前免疫治疗效果欠佳的原因之一。

4. 改变免疫微环境 既往研究显示,接受放射治疗或替莫唑胺化疗后,胶质瘤患者外周 CD4⁺T 细胞计数降至 300/mm³ 以下,可以引起继发性免疫抑制^[79]。特定组合的联合用药也存在抑制肿瘤免疫

应答的不利因素,临床前试验显示,替莫唑胺与 PD1 检查点抑制剂联合应用可在一定程度上抑制记忆性 T 细胞的重新激活,从而抑制新的免疫应答^[80]。胶质母细胞瘤影像学上常表现为瘤周水肿,糖皮质激素具有抑制瘤周免疫细胞免疫应答的作用^[81-82]。因此,可尝试过继免疫疗法将体外培养的 CD8⁺T 细胞回输患者体内以改变肿瘤免疫微环境。

5. 寻找更新、更高效的抗原靶点 存在 T 细胞浸润的胶质瘤可表达多种免疫检查点,但治疗过程中外周免疫细胞数目逐渐下降^[83],这就要求研究者去发现更多、更高效的免疫检查点和抗原靶点。这些靶点有足够的肿瘤特异性,不会因肿瘤微环境被破坏而导致外周免疫细胞数目减少。目前常用的抗原靶点已在上文详细阐述,此处不再赘述,具体免疫治疗效果尚待大规模临床试验的验证。

事实上,胶质瘤在免疫治疗的不同阶段对抗免疫治疗的机制不完全相同,但均与其生存微环境密切相关。对免疫耐药机制研究应重点关注肿瘤细胞与宿主微环境的相互作用,而对免疫耐药机制进一步理解也势必推动更多有效治疗策略的开发。

九、展望与小结

免疫治疗在肿瘤领域取得了革命性突破,免疫检查点抑制剂和 CAR-T 疗法在非小细胞肺癌、黑色素瘤、肾癌和血液系统恶性肿瘤中的治疗效果显著,但在胶质瘤领域尚处于起步阶段,整体治疗效果尚未达到预期目标。由于胶质瘤具有特殊的微环境,目前基础研究主要集中于破解“免疫逃逸”机制以增强免疫治疗效果。临床试验的开展积累了大量数据,也证实免疫治疗在胶质瘤中安全、可行。随着免疫治疗的发展,研究者将侧重于寻找新的免疫靶点,在靶向治疗的基础上提供更新、更有效的治疗策略。单一治疗方案有其局限性,多种免疫治疗方法及其与生物治疗方法组合的策略将成为新的趋势。胶质瘤存在不同分子亚型,针对特定分子亚群进行个体化治疗和综合治疗可以使特定患者最大程度获益。总之,免疫治疗正在成为继外科手术、放射治疗、药物化疗、靶向治疗后的又一具有巨大潜在使患者获益的治疗方案,但其在胶质瘤中的应用尚待进一步探索。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009[J]. *Neuro Oncol*, 2012, 5:v1-49.
- [2] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131:803-820.
- [3] Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, Derecki NC, Castle D, Mandell JW, Lee KS, Harris TH, Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels[J]. *Nature*, 2015, 523:337-341.
- [4] Weller M, Wick W, Aldape K, Brada M, Berger M, Pfister SM, Nishikawa R, Rosenthal M, Wen PY, Stupp R, Reifenberger G. Glioma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1:15017.
- [5] Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells[J]. *Nature*, 1953, 172:603-606.
- [6] Schiffer D, Mellai M, Bovio E, Annovazzi L. The neuropathological basis to the functional role of microglia/macrophages in gliomas[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38:1571-1577.
- [7] Preusser M, Lim M, Hafler DA, Reardon DA, Sampson JH. Prospects of immune checkpoint modulators in the treatment of glioblastoma[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11:504-514.
- [8] Ma WB, Li YN, Wang RZ. Review and interpretation of key events in comprehensive diagnosis and treatment of glioma in the past 40 years[J]. *Zhonghua Lin Chuang Yi Shi Za Zhi (Dian Zi Ban)*, 2013, 7:6217-6221.[马文斌, 李永宁, 王任直. 40 年间胶质瘤综合诊疗的重要节点事件回顾及解读[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7:6217-6221.]
- [9] Hirayama M, Nishimura Y. The present status and future prospects of peptide-based cancer vaccines[J]. *Int Immunol*, 2016, 28:319-328.
- [10] Weller M, Kaulich K, Hentschel B, Felsberg J, Gramatzki D, Pietsch T, Simon M, Westphal M, Schackert G, Tonn JC, von Deimling A, Davis T, Weiss WA, Loeffler M, Reifenberger G, German Glioma Network. Assessment and prognostic significance of the epidermal growth factor receptor VIII mutation in glioblastoma patients treated with concurrent and adjuvant temozolomide radiochemotherapy[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134: 2437-2447.
- [11] Schuster J, Lai RK, Recht LD, Reardon DA, Paleologos NA, Groves MD, Mrugala MM, Jensen R, Baehring JM, Sloan A, Archer GE, Bigner DD, Cruickshank S, Green JA, Keler T, Davis TA, Heimberger AB, Sampson JH. A phase II, multicenter trial of rindopepimut (CDX-110) in newly diagnosed glioblastoma: the ACT III study[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17:854-861.
- [12] Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE, Aldape KD, Friedman AH, Friedman HS, Gilbert MR, Herndon JE 2nd, McLendon RE, Mitchell DA, Reardon DA, Sawaya R, Schmittling RJ, Shi W, Vredenburgh JJ, Bigner DD. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28:4722-4729.
- [13] Sampson JH, Aldape KD, Archer GE, Coan A, Desjardins A, Friedman AH, Friedman HS, Gilbert MR, Herndon JE, McLendon RE, Mitchell DA, Reardon DA, Sawaya R, Schmittling R, Shi W, Vredenburgh JJ, Bigner DD, Heimberger AB. Greater chemotherapy-induced lymphopenia enhances tumor-specific immune responses that eliminate EGFRvIII-expressing tumor cells in patients with glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2011, 13:324-333.
- [1] Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS

- [14] Weller M, Butowski N, Tran DD, Recht LD, Lim M, Hirte H, Ashby L, Mechtler L, Goldlust SA, Iwamoto F, Drappatz J, O'Rourke DM, Wong M, Hamilton MG, Finocchiaro G, Perry J, Wick W, Green J, He Y, Turner CD, Yellin MJ, Keler T, Davis TA, Stupp R, Sampson JH, ACT IV trial investigators. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRv III - expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18:1373-1385.
- [15] Reardon D, Schuster J, Tran D, Fink K, Nabors L, Li G, Lukas R, Desjardins A, Ashby L, Duic P, Aneiro L, Hawthorne T, Green J, Yellin M, Davis T, Sampson J. IT-30ReACT: a phase II study of rindopepimut vaccine (CDX-110) plus bevacizumab in relapsed glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(Suppl 5): 116.
- [16] Schumacher T, Bunse L, Pusch S, Sahn F, Wiestler B, Quandt J, Menn O, Osswald M, Oezen I, Ott M, Keil M, Balß J, Rauschenbach K, Grabowska AK, Vogler I, Diekmann J, Trautwein N, Eichmüller SB, Okun J, Stevanovic S, Riemer AB, Sahin U, Friese MA, Beckhove P, von Deimling A, Wick W, Platten M. A vaccine targeting mutant IDH1 induces antitumour immunity[J]. *Nature*, 2014, 512:324-327.
- [17] Fecci PE, Heimberger AB, Sampson JH. Immunotherapy for primary brain tumors: no longer a matter of privilege[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20:5620-5629.
- [18] Ampie L, Choy W, Lamano JB, Fakurnejad S, Bloch O, Parsa AT. Heat shock protein vaccines against glioblastoma: from bench to bedside[J]. *J Neurooncol*, 2015, 123:441-448.
- [19] Crane CA, Han SJ, Ahn B, Oehlke J, Kivett V, Fedoroff A, Butowski N, Chang SM, Clarke J, Berger MS, McDermott MW, Prados MD, Parsa AT. Individual patient - specific immunity against high - grade glioma after vaccination with autologous tumor derived peptides bound to the 96 KD chaperone protein [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19:205-214.
- [20] Bloch O, Crane CA, Fuks Y, Kaur R, Aghi MK, Berger MS, Butowski NA, Chang SM, Clarke JL, McDermott MW, Prados MD, Sloan AE, Bruce JN, Parsa AT. Heat-shock protein peptide complex-96 vaccination for recurrent glioblastoma: a phase II, single-arm trial[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16:274-279.
- [21] Palucka K, Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12:265-277.
- [22] Liau LM, Ashkan K, Tran DD, Campian JL, Trusheim JE, Cobbs CS, Heth JA, Salacz M, Taylor S, D'Andre SD, Iwamoto FM, Dropcho EJ, Moshel YA, Walter KA, Pillainayagam CP, Aiken R, Chaudhary R, Goldlust SA, Bota DA, Duic P, Grewal J, Elinzano H, Toms SA, Lillehei KO, Mikkelsen T, Walbert T, Abram SR, Brenner AJ, Brem S, Ewend MG, Khagi S, Portnow J, Kim LJ, Loudon WG, Thompson RC, Avigan DE, Fink KL, Geoffroy FJ, Lindhorst S, Lutzky J, Sloan AE, Schackert G, Krex D, Meisel HJ, Wu J, Davis RP, Duma C, Etame AB, Mathieu D, Kesari S, Piccioni D, Westphal M, Baskin DS, New PZ, Lacroix M, May SA, Pluard TJ, Tse V, Green RM, Villano JL, Pearlman M, Petrecca K, Schulder M, Taylor LP, Maida AE, Prins RM, Cloughesy TF, Mulholland P, Bosch ML. 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, 16:142.
- [23] Dafni U, Michielin O, Lluesma SM, Tsourti Z, Polydoropoulou V, Karlis D, Besser JM, Haanen J, Svane IM, Ohashi PS, Kammula US, Orcurto A, Zimmermann S, Trueb L, Klebanoff CA, Lotze MT, Kandalaft LE, Coukos G. Efficacy of adoptive therapy with tumor - infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin - 2 in advanced cutaneous melanoma: a systematic review and Meta - analysis[J]. *Ann Oncol*, 2019. [Epub print of ahead]
- [24] Garfall AL, Maus MV, Hwang WT, Lacey SF, Mahnke YD, Melenhorst JJ, Zheng Z, Vogl DT, Cohen AD, Weiss BM, Dengel K, Kerr ND, Bagg A, Levine BL, June CH, Stadtmauer EA. Chimeric antigen receptor T cells against CD19 for multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373:1040-1047.
- [25] Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365:725-733.
- [26] O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, Melenhorst JJ, Mansfield K, Morrissette JJD, Martinez - Lage M, Brem S, Maloney E, Shen A, Isaacs R, Mohan S, Plesa G, Lacey SF, Navenot JM, Zheng Z, Levine BL, Okada H, June CH, Brogdon JL, Maus MV. A single dose of peripherally infused EGFRv III - directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9.
- [27] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, Komanduri KV, Lin Y, Jain N, Daver N, Westin J, Gulbis AM, Lohin ME, de Groot JF, Adkins S, Davis SE, Rezvani K, Hwu P, Shpall EJ. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15:47-62.
- [28] Brown CE, Starr R, Aguilar B, Shami AF, Martinez C, D'Apuzzo M, Barish ME, Forman SJ, Jensen MC. Stem - like tumor - initiating cells isolated from IL13Ralpha2 expressing gliomas are targeted and killed by IL13 - zetakine - redirected T cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18:2199-2209.
- [29] Brown CE, Alizadeh D, Starr R, Weng L, Wagner JR, Naranjo A, Ostberg JR, Blanchard MS, Kilpatrick J, Simpson J, Kurien A, Priceman SJ, Wang X, Harshbarger TL, D'Apuzzo M, Ressler JA, Jensen MC, Barish ME, Chen M, Portnow J, Forman SJ, Badie B. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375: 2561-2569.
- [30] Phillips AC, Boghaert ER, Vaidya KS, Mitten MJ, Norvell S, Falls HD, DeVries PJ, Cheng D, Meulbroek JA, Buchanan FG, McKay LM, Goodwin NC, Reilly EB. ABT - 414, an antibody - drug conjugate targeting a tumor - selective EGFR epitope[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15:661-669.
- [31] Reardon DA, Lassman AB, van den Bent M, Kumthekar P, Merrell R, Scott AM, Fichtel L, Sulman EP, Gomez E, Fischer J, Lee HJ, Munasinghe W, Xiong H, Mandich H, Roberts-Rapp L, Ansell P, Holen KD, Gan HK. Efficacy and safety results of ABT - 414 in combination with radiation and temozolomide in newly diagnosed glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19:965-975.
- [32] Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism - driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16:275-287.
- [33] Reardon DA, Omuro A, Brandes AA, Rieger J, Wick A, Sepúlveda JM, Phuphanich S, Souza PD, Ahluwalia MS, Lim M, Vlahovic G, Sampson J. OS10.3 randomized phase 3 study evaluating the efficacy and safety of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: CheckMate 143 [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(Suppl_3):iii21.
- [34] Morgan RA, Johnson LA, Davis JL, Zheng Z, Woolard KD, Reap EA, Feldman SA, Chinnsamy N, Kuan CT, Song H, Zhang W, Fine HA, Rosenberg SA. Recognition of glioma stem cells by genetically modified T cells targeting EGFRv III and development of adoptive cell therapy for glioma[J]. *Hum Gene Ther*, 2012, 23:1043-1053.

- [35] Narita Y, Arakawa Y, Yamasaki F, Nishikawa R, Aoki T, Kanamori M, Nagane M, Kumabe T, Hirose Y, Ichikawa T, Kobayashi H, Fujimaki T, Goto H, Takeshima H, Ueba T, Abe H, Tamiya T, Sonoda Y, Natsume A, Kakuma T, Sugita Y, Komatsu N, Yamada A, Sasada T, Matsueda S, Shichijo S, Itoh K, Terasaki M. A randomized, double-blind, phase III trial of personalized peptide vaccination for recurrent glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21:348-359.
- [36] Keskin DB, Anandappa AJ, Sun J, Tirosh I, Mathewson ND, Li S, Oliveira G, Giobbie-Hurder A, Felt K, Gjini E, Shukla SA, Hu Z, Li L, Le PM, Allesøe RL, Richman AR, Kowalczyk MS, Abdelrahman S, Geduldig JE, Charbonneau S, Pelton K, Iorgulescu JB, Elagina L, Zhang W, Olive O, McCluskey C, Olsen LR, Stevens J, Lane WJ, Salazar AM, Daley H, Wen PY, Chioocca EA, Harden M, Lennon NJ, Gabriel S, Getz G, Lander ES, Regev A, Ritz J, Neuberg D, Rodig SJ, Ligon KL, Suvà ML, Wucherpfennig KW, Hacohen N, Fritsch EF, Livak KJ, Ott PA, Wu CJ, Reardon DA. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial[J]. *Nature*, 2019, 565:234-239.
- [37] Hilf N, Kuttruff-Coqui S, Frenzel K, Bukur V, Stevanovic S, Gouttefangeas C, Platten M, Tabatabai G, Dutoit V, van der Burg SH, Thor Straten P, Martínez-Ricarte F, Ponsati B, Okada H, Lassen U, Admon A, Ottensmeier CH, Ulges A, Kreiter S, von Deimling A, Skardelly M, Migliorini D, Kroep JR, Idorn M, Rodon J, Piró J, Poulsen HS, Shraibman B, McCann K, Mendrzyk R, Löwer M, Stieglbauer M, Britten CM, Capper D, Welters MJP, Sahuquillo J, Kiesel K, Derhovanessian E, Rusch E, Bunse L, Song C, Heesch S, Wagner C, Kemmer-Brück A, Ludwig J, Castle JC, Schoor O, Tadmor AD, Green E, Fritsche J, Meyer M, Pawlowski N, Dörner S, Hoffgaard F, Rössler B, Maurer D, Weinschenk T, Reinhardt C, Huber C, Rammensee HG, Singh-Jasuja H, Sahin U, Dietrich PY, Wick W. Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma[J]. *Nature*, 2019, 565:240-245.
- [38] Lichty BD, Breithach CJ, Stojdl DF, Bell JC. Going viral with cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14:559-567.
- [39] Martuza RL, Malick A, Markert JM, Ruffner KL, Coen DM. Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant[J]. *Science*, 1991, 252:854-856.
- [40] Perez OD, Logg CR, Hiraoka K, Diago O, Burnett R, Inagaki A, Jolson D, Amundson K, Buckley T, Lohse D, Lin A, Burrascano C, Ibanez C, Kasahara N, Gruber HE, Jolly DJ. Design and selection of Toca 511 for clinical use: modified retroviral replicating vector with improved stability and gene expression[J]. *Mol Ther*, 2012, 20:1689-1698.
- [41] Vincent J, Mignot G, Chalmin F, Ladoire S, Bruchard M, Chevriaux A, Martin F, Apetoh L, Rébé C, Ghiringhelli F. 5-Fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell - dependent antitumor immunity[J]. *Cancer Res*, 2010, 70:3052-3061.
- [42] Huber BE, Austin EA, Richards CA, Davis ST, Good SS. Metabolism of 5 - fluorocytosine to 5 - fluorouracil in human colorectal tumor cells transduced with the cytosine deaminase gene: significant antitumor effects when only a small percentage of tumor cells express cytosine deaminase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91:8302-8306.
- [43] Cloughesy TF, Landolfi J, Hogan DJ, Bloomfield S, Carter B, Chen CC, Elder JB, Kalkanis SN, Kesari S, Lai A, Lee IY, Liau LM, Mikkelsen T, Mikkelsen T, Nghiemphu PL, Piccioni D, Walbert T, Chu A, Das A, Diago OR, Gammon D, Gruber HE, Hanna M, Jolly DJ, Kasahara N, McCarthy D, Mitchell L, Ostertag D, Robbins JM, Rodriguez-Aguirre M, Vogelbaum MA. Phase 1 trial of vocimagene amiretorepvec and 5-fluorocytosine for recurrent high-grade glioma[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8:341-375.
- [44] Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE 2nd, Beaubier N, Bolognesi DP, Friedman AH, Friedman HS, McSherry F, Muscat AM, Nair S, Peters KB, Randazzo D, Sampson JH, Vlahovic G, Harrison WT, McLendon RE, Ashley D, Bigner DD. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379:150-161.
- [45] Lawler SE, Speranza MC, Cho CF, Chioocca EA. Oncolytic viruses in cancer treatment: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3: 841-849.
- [46] Felix J, Savvides SN. Mechanisms of immunomodulation by mammalian and viral decoy receptors: insights from structures[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17:112-129.
- [47] McFadden G, Mohamed MR, Rahman MM, Bartee E. Cytokine determinants of viral tropism[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9:645-655.
- [48] Prlic M, Williams MA, Bevan MJ. Requirements for CD8 T-cell priming, memory generation and maintenance[J]. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19:315-319.
- [49] Kaufman HL, Kim DW, DeRaffele G, Mitcham J, Coffin RS, Kim - Schulze S. Local and distant immunity induced by intralesional vaccination with an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF in patients with stage III c and IV melanoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17:718-730.
- [50] Messina JL, Fenstermacher DA, Eschrich S, Qu X, Berglund AE, Lloyd MC, Schell MJ, Sondak VK, Weber JS, Mulé JJ. 12-Chemokine gene signature identifies lymph node-like structures in melanoma: potential for patient selection for immunotherapy[J]? *Sci Rep*, 2012, 2:765.
- [51] Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15:692-704.
- [52] Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15:660.
- [53] Baril M, Es-Saad S, Chatel-Chaix L, Fink K, Pham T, Raymond VA, Audette K, Guenier AS, Duchaine J, Servant M, Bilodeau M, Cohen E, Grandvaux N, Lamarre D. Genome-wide RNAi screen reveals a new role of a WNT/CTN1 signaling pathway as negative regulator of virus-induced innate immune responses[J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9:E1003416.
- [54] Peng D, Kryczek I, Nagarsheth N, Zhao L, Wei S, Wang W, Sun Y, Zhao E, Vatan L, Szeliga W, Kotarski J, Tarkowski R, Dou Y, Cho K, Hensley-Alford S, Munkarah A, Liu R, Zou W. Epigenetic silencing of TH1-type chemokines shapes tumour immunity and immunotherapy[J]. *Nature*, 2015, 527:249-253.
- [55] Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine[J]. *Immunol Rev*, 2008, 226:205-218.
- [56] Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2, 3-dioxygenase and tumor-induced tolerance[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117:1147-1154.
- [57] Friberg M, Jennings R, Alsarraj M, Dessureault S, Cantor A, Extermann M, Mellor AL, Munn DH, Antonia SJ. Indoleamine 2, 3 - dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection[J]. *Int J Cancer*, 2002, 101:151-155.
- [58] Gabrilovich DI, Velders MP, Sotomayor EM, Kast WM. Mechanism of immune dysfunction in cancer mediated by immature Gr-1 + myeloid cells[J]. *J Immunol*, 2001, 166:5398-5406.
- [59] Prestwich RJ, Errington F, Ilett EJ, Morgan RS, Scott KJ, Kottke T, Thompson J, Morrison EE, Harrington KJ, Pandha HS, Selby PJ, Vile RG, Melcher AA. Tumor infection by oncolytic reovirus primes adaptive antitumor immunity[J]. *Clin*

- Cancer Res, 2008, 14:7358-7366.
- [60] Ilkow CS, Marguerie M, Batenchuk C, Mayer J, Ben Neriah D, Cousineau S, Falls T, Jennings VA, Boileau M, Bellamy D, Bastin D, de Souza CT, Alkayyal A, Zhang J, Le Boeuf F, Arulanandam R, Stubbert L, Sampath P, Thorne SH, Paramanathan P, Chatterjee A, Strieter RM, Burdick M, Addison CL, Stojdl DF, Atkins HL, Auer RC, Diallo JS, Lichty BD, Bell JC. Reciprocal cellular cross-talk within the tumor microenvironment promotes oncolytic virus activity [J]. *Nat Med*, 2015, 21:530-536.
- [61] Ribas A, Dummer R, Puzanov I, VanderWalde A, Andtbacka RHI, Michielin O, Olszanski AJ, Malvehy J, Cebon J, Fernandez E, Kirkwood JM, Gajewski TF, Chen L, Gorski KS, Anderson AA, Diederichs SJ, Lassman ME, Gansert J, Hodi FS, Long GV. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy [J]. *Cell*, 2017, 170:1109-1119.
- [62] Puzanov I, Milhem MM, Minor D, Hamid O, Li A, Chen L, Chastain M, Gorski KS, Anderson A, Chou J, Kaufman HL, Andtbacka RH. Talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab in previously untreated, unresectable stage III B-IV melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34:2619-2626.
- [63] Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, Sherry RM, Topalian SL, Restifo NP, Royal RE, Kammula U, White DE, Mavroukakis SA, Rogers LJ, Gracia GJ, Jones SA, Mungameli DP, Pelletier MM, Gea-Banacloche J, Robinson MR, Berman DM, Filie AC, Abati A, Rosenberg SA. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23:2346-2357.
- [64] Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer [J]. *Science*, 2015, 348:62-68.
- [65] Besser MJ, Shapira-Frommer R, Treves AJ, Zippel D, Itzhaki O, Hershkovitz L, Levy D, Kubi A, Hovav E, Chermoshniuk N, Shalmon B, Hardan I, Catane R, Markel G, Apter S, Ben-Nun A, Kuchuk I, Shimoni A, Nagler A, Schachter J. Clinical responses in a phase II study using adoptive transfer of short-term cultured tumor infiltration lymphocytes in metastatic melanoma patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16:2646-2655.
- [66] Arulanandam R, Batenchuk C, Varette O, Zakaria C, Garcia V, Forbes NE, Davis C, Krishnan R, Karmacharya R, Cox J, Sinha A, Babawy A, Waite K, Weinstein E, Falls T, Chen A, Hamill J, De Silva N, Conrad DP, Atkins H, Garson K, Ilkow C, Kærn M, Vanderhyden B, Sonenberg N, Alain T, Le Boeuf F, Bell JC, Diallo JS. Microtubule disruption synergizes with oncolytic virotherapy by inhibiting interferon translation and potentiating bystander killing [J]. *Nature Commun*, 2015, 6:6410.
- [67] Diallo JS, Le Boeuf F, Lai F, Cox J, Vaha-Koskela M, Abdelbary H, MacTavish H, Waite K, Falls T, Wang J, Brown R, Blanchard JE, Brown ED, Kirn DH, Hiscott J, Atkins H, Lichty BD, Bell JC. A high-throughput pharmacoviral approach identifies novel oncolytic virus sensitizers [J]. *Mol Ther*, 2010, 18:1123-1129.
- [68] Gong J, Chehrizi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6:8.
- [69] Bauer HC, Krizbai IA, Bauer H, Traweger A. "You Shall Not Pass": tight junctions of the blood brain barrier [J]. *Front Neurosci*, 2014, 8:392.
- [70] Jackson CM, Lim M, Drake CG. Immunotherapy for brain cancer: recent progress and future promise [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20:3651-3659.
- [71] Reynold S. Nutrient transport systems in brain: 40 years of progress [J]. *J Neurochem*, 2009, 111:315-320.
- [72] Mesquita SD, Louveau A, Vaccari A, Smirnov I, Cornelison RC, Kingsmore KM, Contarino C, Onengut-Gumuscu S, Farber E, Raper D, Viar KE, Powell RD, Baker W, Dabhi N, Bai R, Cao R, Hu S, Rich SS, Munson JM, Lopes MB, Overall CC, Acton ST, Kipnis J. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2018, 560:185-191.
- [73] Han S, Zhang C, Li Q, Dong J, Liu Y, Huang Y, Jiang T, Wu A. Tumour-infiltrating CD4(+) and CD8(+) lymphocytes as predictors of clinical outcome in glioma [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110:2560-2568.
- [74] Zeng J, See AP, Phallen J, Jackson CM, Belcaid Z, Ruzevick J, Durham N, Meyer C, Harris TJ, Albesiano E, Pradilla G, Ford E, Wong J, Hammers HJ, Mathios D, Tyler B, Brem H, Tran PT, Pardoll D, Drake CG, Lim M. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86:343-349.
- [75] Mitchell DA, Batich KA, Gunn MD, Huang MN, Sanchez-Perez L, Nair SK, Congdon KL, Reap EA, Archer GE, Desjardins A, Friedman AH, Friedman HS, Herndon JE 2nd, Coan A, McLendon RE, Reardon DA, Vredenburgh JJ, Bigner DD, Sampson JH. Tetanus toxoid and CCL improve dendritic cell vaccines in mice and glioblastoma patients [J]. *Nature*, 2015, 519:366-369.
- [76] Weiss T, Weller M, Guckenberger M, Sentman CL, Roth P. NKG2D-based CAR-T cells and radiotherapy exert synergistic efficacy in glioblastoma [J]. *Cancer Res*, 2018, 78:1031-1043.
- [77] Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, Miller CR, Ding L, Golub T, Mesirov JP, Alexe G, Lawrence M, O'Kelly M, Tamayo P, Weir BA, Gabriel S, Winckler W, Gupta S, Jakkula L, Feiler HS, Hodgson JG, James CD, Sarkaria JN, Brennan C, Kahn A, Spellman PT, Wilson RK, Speed TP, Gray JW, Meyerson M, Getz G, Perou CM, Hayes DN; Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1 [J]. *Cancer Cell*, 2010, 17:98-110.
- [78] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers [J]. *Nature*, 2012, 489:519-525.
- [79] Grossman SA, Ye X, Lesser G, Sloan A, Carraway H, Desideri S, Piantadosi S; NABTT CNS Consortium. Immunosuppression in patients with high-grade gliomas treated with radiation and temozolomide [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17:5473-5480.
- [80] Mathios D, Kim JE, Mangraviti A, Phallen J, Park CK, Jackson CM, Garzon-Muvdi T, Kim E, Theodoros D, Polanczyk M, Martin AM, Suk I, Ye X, Tyler B, Bettgowda C, Brem H, Pardoll DM, Lim M. Anti-PD-1 antitumor immunity is enhanced by local and abrogated by systemic chemotherapy in GBM [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8:370ar180.
- [81] Maxwell R, Luksik AS, Garzon-Muvdi T, Hung AL, Kim ES, Wu A, Xia Y, Belcaid Z, Gorelick N, Choi J, Theodoros D, Jackson CM, Mathios D, Ye X, Tran PT, Redmond KJ, Brem H, Pardoll DM, Kleinberg LR, Lim M. Contrasting impact of corticosteroids on anti-PD-1 immunotherapy efficacy for tumor histologies located within or outside the central nervous system [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7:E1500108.
- [82] Giles AJ, Hutchinson MKND, Sonnemann HM, Jung J, Fecci PE, Ratnam NM, Zhang W, Song H, Bailey R, Davis D, Reid

- CM, Park DM, Gilbert MR. Dexamethasone - induced immunosuppression: mechanisms and implications for immunotherapy[J]. J Immunother, 2018, 6:51.
- [83] Woroniecka K, Chongsathidkiet P, Rhodin KE, Kemeny H, Dechant C, Farber SH, Elsamadicy AA, Cui X, Koyama S, Jackson C, Hansen LJ, Johanns TM, Sanchez - Perez L, Chandramohan V, Yu YA, Bigner DD, Giles A, Healy P, Dranoff G, Weinhold KJ, Dunn GP, Fecci PE. T-cell exhaustion signatures vary with tumor type and are severe in glioblastoma [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24:4175-4186.
- (收稿日期:2019-10-18)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

- 富亮氨酸重复序列激酶 2
leucine-rich repeat kinase 2(LRRK2)
- 改良 Rankin 量表 modified Rankin Scale(mRS)
- 干扰素- γ interferon- γ (IFN- γ)
- 高级别胶质瘤 high grade glioma(HGG)
- 骨髓间充质干细胞
bone marrow-derived mesenchymal stem cells(BMSCs)
- 骨髓来源抑制细胞 myeloid-derived suppressor cell(MDSC)
- 灌注成像 perfusion-weighted imaging(PWI)
- CT灌注成像 CT perfusion imaging(CTP)
- 光密度 optical density(OD)
- 国际抗癫痫联盟
International League Against Epilepsy(ILAE)
- 国际运动障碍学会 Movement Disorder Society(MDS)
- 核受体超家族 nuclear receptor superfamily(NRs)
- 环磷酰胺 cyclophosphamide(CTX)
- 回波时间 echo time(TE)
- 肌肉特异性受体酪氨酸激酶
muscle-specific receptor tyrosine kinase(MuSK)
- 基于纤维束示踪的空间统计学方法
tract-based spatial statistics(TBSS)
- 基质金属蛋白酶 matrix metalloproteinases(MMPs)
- 基质金属蛋白酶-1 matrix metalloproteinase-1(MMP-1)
- 基质金属蛋白酶-9 matrix metalloproteinase-9(MMP-9)
- 激励次数 number of excitation(NEX)
- 急救医疗服务 emergency medical services(EMS)
- 计划靶体积 planning target volume(PTV)
- 加拿大蒙特利尔神经病学研究所
Montreal Neurological Institute(MNI)
- O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶
O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase(MGMT)
- 间质-变形虫运动转换
mesenchymal-amoeboid transition(MAT)
- 简易智能状态检查量表
Mini-Mental State Examination(MMSE)
- 碱性磷酸酶 alkaline phosphatase(ALP)
- 胶质瘤干细胞 glioma stem cells(GSCs)
- 胶质瘤相关癫痫 glioma-related epilepsy(GRE)
- 胶质母细胞瘤 glioblastoma(GBM)
- 胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)
- 结蛋白 desmin(Des)
- 金属蛋白酶组织抑制因子
tissue inhibitor of metalloproteinases(TIMPs)
- 径向扩散率 radial diffusivity(RD)
- RNA 聚合酶 1 和转录释放因子
RNA polymerase I and transcript release factor(PTRA)
- 抗原呈递细胞 antigen-presenting cell(APC)
- 抗原肽转运蛋白 1 antigen peptide transporter 1(TAP1)
- 客观缓解率 objective response rate(ORR)
- 扩散峰度成像 diffusional kurtosis imaging(DKI)
- 扩散加权成像 diffusion-weighted imaging(DWI)
- 扩散张量成像 diffusion tensor imaging(DTI)
- 类风湿关节炎 rheumatoid arthritis(RA)
- 立体定向放射治疗 stereotactic radiotherapy(SRT)
- 励-协夫曼言语治疗 Lee Silverman Voice Treatment(LSVT)
- 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子
granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF)
- 临床靶体积 clinical target volume(CTV)
- 淋巴细胞活化基因 3 lymphocyte-activation gene 3(LAG-3)
- 磷酸化视网膜神经胶质瘤蛋白
phosphorylation of the retinoblastoma protein(pRb)
- 磷酸盐尿性间叶肿瘤
phosphaturic mesenchymal tumor(PMT)
- 磷脂酶 C phospholipase C(PLC)
- 磷脂酰肌醇 3-激酶 phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)
- 流涎严重程度和频率量表
Drooling Severity and Frequency Scale(DSFS)
- 路易体痴呆 dementia with Lewy bodies(DLB)
- 路易小体 Lewy body(LB)
- 绿色荧光蛋白 green fluorescent protein(GFP)
- 氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性轻型脑卒中或
短暂性脑缺血发作试验
Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or
Transient Ischemic Attack(CHANCE)trial
- 螺旋断层放射治疗 helical tomotherapy(HT)
- 洛文斯顿作业疗法认知评价成套测验
Loewenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment
(LOTCA)
- 美国癌症研究基金会
National Foundation for Cancer Research(NFCR)