

脑肿瘤免疫治疗及转化研究进展

刘芃昊 王裕 马文斌

【摘要】 脑肿瘤预后差且治疗困难,为患者和医疗系统带来巨大负担。目前的标准治疗方案是最大范围手术切除辅助放疗,尽管免疫治疗已广泛应用于肿瘤的治疗,但是由于中枢神经系统的独立性和肿瘤微环境的特殊性,脑肿瘤免疫治疗仍是亟待研究的重要课题。通过对近期出版并翻译的《脑肿瘤免疫治疗及转化研究》进行概述,全面展示近年该领域的重要成果,在吸取研究经验的同时总结发展趋势,为进一步探索脑肿瘤的免疫治疗提供支持。

【关键词】 脑肿瘤; 肿瘤微环境; 免疫疗法; 转化医学研究; 综述

Trends and developments in translational immunotherapy of brain tumors

LIU Peng-hao, 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】 Brain tumors present poor prognosis and high resistance to treatment, bringing devastating burden to patients and the health system. The current standard of care includes surgery with assistant chemoradiotherapy. Due to the independence of the central nervous system as well as the uniqueness of tumor microenvironment (TME), it still warrants further studies in immunotherapy of brain tumors, despite its broad use in other tumors. This article reviewed the recently published and translated *Translational Immunotherapy of Brain Tumors* and listed the near fundamental results in this field generally. While learning from the experiences from these researches, we also analyzed the current trends in brain immunotherapy, promoting successive explorations in immunotherapy of brain tumors.

【Key words】 Brain neoplasms; Tumor microenvironment; Immunotherapy; Translational medical research; Review

Conflicts of interest: none declared

脑肿瘤是严重影响患者生存时间和生活质量且极难治疗的一类中枢神经系统疾病,其免疫治疗是方兴未艾的一门学科。美国杜克大学医学中心神经外科主任、脑肿瘤学专家 John H. Sampson 教授团队领衔国际知名脑肿瘤学及免疫学专家编写了 *Translational Immunotherapy of Brain Tumors*, 并于 2017 年初由 Elsevier 出版集团发行^[1]; 随后由马文斌教授和杨学军教授组织国内众多神经肿瘤学专家对该书进行编译——《脑肿瘤免疫治疗及转化研究》,并于 2019 年由人民卫生出版社发行^[2]。该书

深入浅出,从脑肿瘤免疫学特征起始,详细讲解脑肿瘤发生发展过程中与免疫系统的相互作用机制,重点突出脑肿瘤在免疫学层面包括组成、迁移、屏障、提呈等结构和功能的独特性,这些独特性既对传统治疗方案造成阻碍,又极大地推动脑肿瘤免疫治疗的发展;继之是截至 2017 年的脑肿瘤免疫治疗进展,包括临床前研究和临床试验,具体介绍该领域的老药和新药发展。脑肿瘤免疫治疗的学术突破日新月异,但该书中大部分研究当时尚处于早期阶段,结果存在极大的不确定性和不可预知性。本文纵观近两年脑肿瘤免疫治疗研究进展,立足现今视角再次审视该书,追踪重点研究结果的同时,预测和指引脑肿瘤免疫治疗领域的研究趋势。

一、脑肿瘤免疫治疗的原理

《脑肿瘤免疫治疗及转化研究》开篇从脑肿瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.02.003

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

基础免疫学特性着手,探讨脑肿瘤免疫治疗时代开启的背景。在现今个体化治疗和精准治疗的大背景下,面对标准治疗(最大范围手术切除辅助放疗)的非选择性杀伤,以及分子生物学和遗传学领域的发展,学者们开始更多关注中枢神经系统的特殊性,尤其是中枢性免疫结构的特殊性。中枢免疫系统的特异性主要归因于血-脑屏障、淋巴系统和抗原提呈等过程。长久以来,肿瘤的形成一直以机体呈免疫抑制状态为主要原因,既体现在全身淋巴细胞数目和功能降低,也反映在局部组织肿瘤细胞通过调节信号传导与转录激活因子3(STAT3)和吡啶胺-2,3-双加氧酶1(IDO1)等信号转导通路而影响免疫细胞的分布,促成肿瘤微环境(TME)的重塑。该书重点关注免疫抑制中IDO1通路、调节性T细胞(Treg)和骨髓来源抑制细胞(MDSC)的作用,尝试通过靶向上述通路以激发机体对脑肿瘤的免疫活性并杀伤肿瘤细胞。

Treg细胞的主要靶点包括CD25和FoxP3,其中,CD25在人体内呈广泛表达,因此FoxP3成为Treg细胞的首选靶点:(1)FoxP3 mRNA转染树突状细胞(DC)。(2)合成多肽P60抑制FoxP3进入胞核。(3)抑制细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)的表达。临床前研究已显示出抗CTLA-4单克隆抗体的显著优势,采用人源CD25单克隆抗体达利珠单抗(daclizumab)联合表皮生长因子受体变异体Ⅲ(EGFRvⅢ)肽疫苗和替莫唑胺(TMZ)治疗胶质母细胞瘤,可显著减少Treg细胞数目,增强由疫苗诱导的体液免疫反应^[3],但尚未在临床试验中证实这一疗效。除靶向Treg细胞外,其他具有减少Treg细胞数目的治疗方法亦对脑肿瘤患者的预后有明显影响^[4]。DiDomenico等^[5]对新发胶质母细胞瘤患者外周血淋巴细胞数目的变化进行观察,发现细胞程序性死亡蛋白配体1(PDL1)可以维持并促进Treg细胞的增殖,而PDL1抑制剂则可以抑制Treg细胞的增殖,此与患者生存期密切相关,提示联合细胞程序性死亡蛋白1(PD1)/PDL1抑制剂靶向调节Treg细胞治疗脑肿瘤具有潜在的临床价值。

IDO是胶质瘤免疫治疗领域的另一重要靶点,主要参与肿瘤发生发展过程中的色氨酸代谢途径,并以下游代谢产物形式调节免疫系统。IDO除自身对肿瘤发展、运动、存活和抗肿瘤T细胞应答反应外,还可募集Treg细胞使其聚集于脑肿瘤部位,并构建免疫抑制的肿瘤微环境,其表达变化与Treg细

胞丰度显著相关^[6-7]。1-MT是抑制IDO活性的化学抑制剂,临床前研究显示,单纯L-1-MT治疗胶质母细胞瘤虽效果低微,但可有效增敏肿瘤细胞的放疗效果^[8]。靶向色氨酸代谢途径包括IDO1、IDO2和色氨酸-2,3-双加氧酶(TDO),相关临床试验层出不穷,包括正在招募的联合IDO抑制剂Indoximod和替莫唑胺治疗儿童胶质瘤的Ⅰ期临床试验(试验编号:NCT02502708),及联合Indoximod、替莫唑胺和贝伐单抗治疗成人原发性恶性脑肿瘤的Ⅰ期/Ⅱ期临床试验(试验编号:NCT02052648),目前后者业已完成,但尚无临床结果报道。尽管近期公布的ECHO-301Ⅲ期临床试验(试验编号:NCT02752074)结果显示,免疫检查点抑制剂联合IDO抑制剂并不能改善转移性黑色素瘤的免疫治疗效果^[9],但随着2019年*Science*发表的有关代谢检查点抑制剂JHU083的结果^[10],今后将会有更多的目光聚焦于肿瘤代谢和免疫途径,IDO无疑是其中最具潜力的靶点之一。

未成熟的髓系细胞可由肿瘤产生的趋化因子活化并招募,在原位形成骨髓来源抑制细胞,通过活化、增殖、迁移、扩增等过程参与肿瘤免疫抑制环境的构建,抑制T细胞活性,影响对肿瘤细胞的杀伤。靶向药物阻断骨髓来源抑制细胞的功效主要作用于招募、分化、作用3个环节,此类药物已在临床前研究中表现出相应疗效^[11]。近期对骨髓来源抑制细胞的免疫抑制机制进行深入探索,发现其参与调控PDL1表达和调节性B细胞(Breg)通路等,并揭示其在肺癌脑转移、胶质瘤发生发展中的促进作用^[12-13]。然而临床研究进展相对缓慢,尚无特异性骨髓来源抑制细胞靶向药物的临床试验,更多集中于探索传统化疗药物在脑肿瘤治疗方面与骨髓来源抑制细胞相关的免疫调节作用。近期报道的一项0期/Ⅰ期临床试验(试验编号:NCT02669173)共纳入11例复发胶质母细胞瘤患者,采取手术切除联合卡培他滨和贝伐单抗节律化疗,结果显示,患者外周骨髓来源抑制细胞数目显著减少,肿瘤细胞毒性免疫细胞浸润性明显增加^[14-15]。

随着测序技术的日益成熟,脑肿瘤测序研究发现诸多具有治疗潜力的突变位点,尤其是胶质瘤研究领域中的*IDH1*、*EGFR*和*H3*基因,已经大量研究证实与胶质瘤发生发展紧密相关,因此可以作为免疫治疗的有效靶点。靶向设计的疫苗其疗效已经临床前研究所证实,相关临床试验也在进行中,尽

管研究结果不尽如预期,但并不妨碍其占据热点研究地位,本文拟进行详细阐述。

二、脑肿瘤免疫治疗研究方法

《脑肿瘤免疫治疗及转化研究》从脑肿瘤动物模型构建、影像学反应评价、试验设计三方面进行阐释,并集中列举部分设计完善且探索深入的免疫治疗临床试验。动物模型的构建是临床前研究的基础,选择适宜的模型也是生物系统试验成功的基石。既往的脑肿瘤模型大多采用免疫缺陷动物原位或异位注射肿瘤细胞的方式构建模型,但是免疫治疗研究由于缺乏免疫系统的参与不能完全模拟人体肿瘤情况。该书详细介绍了经自发与实验诱导、同基因移植、基因工程、异种移植、人源化模型等方式获得的具有免疫活性的动物模型,有助于研制治疗药物、筛选治疗靶点、调控特定基因或细胞条件、发掘免疫学生物标志物等临床前研究。

影像学是最便于开展脑肿瘤临床研究的无创性检查方法,随着临床试验规模的扩大和深入,建立统一评价标准的需求也越发迫切,在目前公布的 WHO 标准、实体瘤疗效评价标准 (RECIST)、Macdonald 标准等主流标准中,均以肿瘤强化灶体积变化百分比作为治疗效果的反应参数。然而,在免疫治疗和靶向抗血管治疗过程中均可出现假性进展和假性反应现象,传统评价标准无法获得客观疗效,因此及时制定神经肿瘤反应评价 (RANO) 标准、免疫相关反应标准 (irRC) 和神经肿瘤免疫治疗反应评价 (iRANO) 标准,以指导临床研究的疗效评价。与 RANO 标准和 irRC 标准相比, iRANO 标准重新定义了“疾病进展标准”、“进展期时间窗”和“治疗时间”^[16],随着影像学检查技术的进展,可进一步量化脑肿瘤影像学的表现,如 PWI、DWI、MRS 和 PET 等方法,从而构建不同的中枢神经系统疾病模型,且广泛应用于占位性病性性质和种类的鉴别、肿瘤进展与假性进展的辨别、血-脑屏障通透性的评价、肿瘤分级分型预测,以及疗效和预后预测等^[17-19]。我们课题组最近采用¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG) PET 量化方式对中枢神经系统淋巴瘤与胶质母细胞瘤进行鉴别,纳入 77 例患者(淋巴瘤 24 例、胶质母细胞瘤 53 例)通过标准化摄取值(SUV)图共提取 107 个影像组学标志(特征值),95 个特征值在两组患者中差异均有显著性,其中 31 个(31/95)特征值的鉴别效果明显优于传统 SUV_{max} 值^[20]。影像学是评价脑肿瘤免疫治疗的有力且必要的工具,影像学分析方

法的革新可以带动临床研究的进展,随着经验和数据的累积,影像学评价标准将更加详细和完善。

三、脑肿瘤免疫治疗临床研究进展

基于上述研究方法,脑肿瘤领域涌现出大量针对免疫治疗的重要研究,其中热点仍属免疫检查点抑制剂,主要包括 CTLA-4 抑制剂 Ipilimumab, 以及 PD1 抑制剂 Nivolumab 和 Pembrolizumab 等,此类药物目前已广泛用于中枢神经系统以外的肿瘤,尤其在肾细胞癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌中显示出显著疗效。鉴于中枢神经系统在免疫应答反应中的特殊性,上述药物尚未获得用于脑肿瘤治疗的临床批准,从而使更多的研究人员投入其中。早期临床研究如 CheckMate-143 试验(Ⅲ期)在复发胶质母细胞瘤病例中比较了 Nivolumab 与贝伐单抗的疗效, CheckMate-498 试验(Ⅲ期)在非 MGMT 启动子区甲基化的新发胶质母细胞瘤病例中比较了 Nivolumab 联合放射治疗与标准治疗(最大范围手术切除辅助化疗)的效果,但结果均不及预期^[21]。Nivolumab 联合放射治疗和替莫唑胺治疗 MGMT 启动子区甲基化胶质母细胞瘤的 CheckMate-548 试验(试验编号: NCT02667587)目前正在进行中。就肿瘤性质而言,胶质母细胞瘤具有异质性,肿瘤负荷较低,且肿瘤微环境存在免疫抑制效应,尤其是 T 细胞功能障碍,导致肿瘤细胞对药物不敏感;从药物作用而言,其传递和起效受到中枢神经系统的极大限制^[22]。晚近一项临床试验显示,相较于常规术后辅助 Pembrolizumab,术前即施以 Pembrolizumab 治疗可明显增强肿瘤微环境中的 T 细胞反应,延长复发胶质母细胞瘤患者的平均生存期(417 天对 228.5 天),其研究结果尚待进一步扩大样本量加以验证^[23]。目前,新药的研发进展较为缓慢,难以短期内获得突破,临床研究的重心一方面仍致力于探索联合治疗方案,另一方面总结前期临床试验失败经验并细化亚组分析,以探寻药物疗效的预测因子^[21-22]。

肿瘤疫苗是免疫靶向治疗的广义含义,其核心在于靶点的发现和选择。胶质瘤最常见的基因突变是 IDH1 突变,不仅对肿瘤分型和预后分析具有重要意义,亦可作为免疫治疗靶点,针对其设计的多肽疫苗在临床前试验中即已显示出肿瘤抑制作用和免疫激活反应^[24-25],但在 NOA-16 试验(试验编号: NCT02454634)、RESIST 试验(试验编号: NCT02193347)和 AMPLIFY-NEOVAC 试验(试验编号: NCT03893903)这 3 项 I 期临床试验中尚无结果

报道。但是鉴于 *IDH1* 突变在胶质瘤中表达的普遍性和一致性,其作为免疫治疗靶点仍具有极大的优势。目前对 EGFRv III 疫苗的临床研究也较为深入,针对其设计的 14 肽疫苗 PEPv III - KLH (Rindopepimut) 的 I 期试验 (VICTORI) 和 II 期试验 (ACTIVATE、ACT II、ACT III) 均表现出令人鼓舞的结果,可以显著延长患者的总生存期 (OS) 和无进展生存期 (PFS) [26-27]。在随后的 II 期试验中,联合应用 Rindopepimut 和贝伐单抗治疗非手术复发胶质母细胞瘤患者同样获得了喜人的结果 [28-29]。但是, III 期试验 (ACTIV) 针对新发胶质瘤患者,对照组皮下注射钥孔血蓝蛋白 100 μg /月,试验组皮下注射 Rindopepimut 500 μg /月和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 150 μg /月,结果显示,对照组患者总生存期反而优于试验组,导致该项试验终止 [30]。值得注意的是,该项试验前期研究的样本量受限,并不能完全代表大样本量研究的结果,同时也强调样本选择中随机的重要性;此外,与历史数据比较时需格外谨慎,同样的标准治疗方案可能受到仪器、术者和医院等多方面因素的影响,这些经验均是我们在今后的试验设计中需特别考虑的因素。

树突状细胞疫苗也是一种新兴的肿瘤疫苗模式,既往 10 年发展迅速,已应用于包括转移性黑色素瘤、肝细胞癌、肺癌、乳腺癌等肿瘤,2010 年被美国食品与药品管理局 (FDA) 批准用于进展期前列腺癌的治疗,对于胶质母细胞瘤患者主要用于改善免疫抑制微环境。2018 年, *J Transl Med* 报道在新发胶质母细胞瘤患者中应用自体树突状细胞疫苗 (DCVax-L) 联合替莫唑胺的 III 期临床试验结果,由于交叉研究设计,近 90% 的患者接受 DCVax-L 治疗,术后平均总生存期为 23.1 个月,其中近 2/3 的患者总生存期 > 30 个月,具有良好的有效性、安全性和可行性 [31]。ICT-107 是针对肿瘤异质性而设计的,是一类靶向 6 个胶质母细胞瘤特异性靶点的自体树突状细胞疫苗,其 I 期临床试验显示出较好的耐受性,部分患者免疫水平和生存优势显著提高 [32]; 近期公布的 II 期临床试验结果显示, ICT-107 可以显著延长新发胶质母细胞瘤患者的无进展生存期,提高其生活质量,增强免疫应答,与此同时,对亚组病例的分析发现, ICT-107 可以显著延长人类白细胞抗原 A1 (HLA-A1) 阳性伴 *MGMT* 启动子区甲基化患者的总生存期 [33]。

其他免疫治疗研究相对局限,目前受关注较多

的有嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 和病毒疗法等。CAR-T 细胞疗法在血液系统肿瘤中已取得重大成就,但对实体肿瘤仍有待突破性进展。常用的 3 个靶点包括 IL-13R α 2、EGFRv III 和人表皮生长因子受体 2 (HER2),均为胶质母细胞瘤特异性分子,从而降低对外周正常组织的炎性不良反应 [34]。脑脊液 CAR-T 细胞的大量募集是其在脑肿瘤治疗中发挥作用的前提,早期临床研究业已证实 CAR-T 细胞疗法的安全性 [35],但其临床有效性目前仅有少量病例报告 [35-37]。CAR-T 细胞疗法临床试验结果不理想的原因可能包括以下几点:(1) 肿瘤异质性导致单一免疫靶向治疗无法根本性杀伤肿瘤细胞,仅起到筛选进化作用,导致治疗后复发的脑肿瘤该靶点表达量降低、免疫治疗效果减弱。(2) 药物不良反应较明显,存在脱靶效应,早期有肺水肿甚至死亡的病例报告。(3) 肿瘤自身发展过程中靶点的表达程度非恒定,可增加肿瘤免疫逃逸的风险。(4) CAR-T 细胞在体内的维持作用较弱,难以起到持续稳定的效果。(5) CAR-T 细胞疗法可导致肿瘤微环境中其他免疫抑制通路代偿激活,如 Treg 细胞、IDO、PDL1 通路等 [37-39]。总之, CAR-T 细胞疗法在脑肿瘤治疗方面尚不成熟,尚需克服诸多发展障碍,同时需获得更大样本量的数据支持,未来研究方向有望与免疫检查点抑制剂等其他免疫治疗联合应用 [34,37]。病毒疗法主要分为两种模式,一种是利用其直接杀伤作用,称为溶瘤病毒 (OVs),另一种是作为载体携带肿瘤自杀基因致细胞毒性反应 [40]。近年研究热点主要集中于病毒疗法的免疫效应和免疫联合治疗上,病毒自身导致的抗病毒反应、肿瘤裂解释放的肿瘤抗原效应、病毒感染肿瘤细胞产生的免疫调节作用、病毒转入的基因编辑修饰等均是肿瘤免疫治疗的有效途径 [41]。目前研究最多的溶瘤病毒主要是单纯疱疹病毒 (代表药物: G207、G47 Δ)、腺病毒 (代表药物: DNX-2401) 和脊髓灰质炎病毒 (代表药物: PVS-RIPO) [41-43],临床前研究已揭示其除直接溶瘤和诱导自噬能力外的免疫促进效应 [43-45]。研究显示,溶瘤病毒联合其他免疫治疗 (如 G47 Δ -mIL-12、抗 CTLA-4 和 PD1 抗体) 可以通过提高效应性 T 细胞/Treg 细胞比例以抑制胶质瘤的生长 [46-47]。此外,对病毒载体中的逆转录病毒 (代表药物: Toca 511) 和腺病毒 (代表药物: Sitimagene ceradenovec) 的研究亦相对深入,尤其腺病毒在免疫治疗方面具有卓越表现。Toca 511 可以转化 Toca FC 前体药物为肿

瘤细胞毒性药物,在动物模型中具有诱导免疫反应的作用,但在临床试验中免疫效果不显著^[48]。在基因介导细胞毒性免疫治疗(GMCI)模式中,腺病毒合并抗肿瘤前体药物可以通过干扰素基因刺激蛋白(STING)通路,产生免疫刺激因子,引起并激活超抗原介导的T细胞激活^[49]。Speranza研究团队尝试联合抗PD1抗体与GMCI方案治疗胶质母细胞瘤小鼠,结果显示,T细胞浸润增加且治疗组小鼠具有显著生存优势^[49]。另一项正在招募的针对新发高级别胶质瘤的临床试验(试验编号:NCT03576612)尝试比较GMCI方案联合Nivolumab与标准治疗(最大范围手术切除辅助放疗)的效果,其结果值得期待。目前脑肿瘤病毒疗法仍停留在早期临床试验阶段,但其免疫诱导反应和联合免疫治疗的能力无疑是未来研究的主要方向之一。

四、脑肿瘤免疫治疗探索和展望

《脑肿瘤免疫治疗及转化研究》还介绍了试验性免疫治疗的初期探索。首先是现有特异性靶点的合理选择,特异性多肽疫苗是以抗原肽为基础,技术核心是靶点的选择,如前文介绍的IDH1和EGFRv III疫苗均是具有极大发展前景的研究方向。然而,由于脑肿瘤的内在异质性和肿瘤微环境的免疫抑制性,现有治疗方案更侧重于混合靶点方案,以增加靶点的亲和力和疫苗免疫原性。其次是发掘免疫检查点抑制剂的应用空间,绝大部分在于联合免疫治疗,单一通路的免疫抑制剂可能造成其他代偿性免疫通路的激活,而联合多靶点免疫治疗则能在一定程度上解决该问题,目前已经在胶质瘤动物模型中验证了其潜在的有效性^[50-51],更多相关临床研究正在进行中(试验编号:NCT02658981, NCT02817633)。除前两者外,未来的治疗探索也依然包括新靶点的探寻,例如靶向Treg细胞的新靶点、T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子(TIM)、淋巴细胞活化基因(LAG)等^[52]。尽管免疫检查点抑制剂在中枢神经系统以外肿瘤中的地位不可撼动,但在脑肿瘤的治疗中仍有一段很长的路要走。其他试验性治疗方法如免疫毒素疗法、过继细胞疗法等仍有待临床试验进一步探索。

五、总结

脑肿瘤对患者生存和生活的打击是不可估量的,任何治疗的突破均令人振奋,免疫治疗无疑是带给我们最多惊喜和有希望的方向。《脑肿瘤免疫治疗及转化研究》从脑肿瘤免疫特征和研究方法撰

起,到临床前研究和临床试验进展,最后落笔于未来脑肿瘤免疫治疗的探索,标志着脑肿瘤免疫治疗领域的开端,也描绘了脑肿瘤免疫治疗的蓝图,随着中文版的问世更是将之引入中国脑肿瘤学术界,吸引更多有志之士投入其中。然而,该书所述的大部分研究尚处于初期阶段,诸多治疗方案齐头并进、切实能够在在大样本临床试验中脱颖而出的仍是未知数。目前Ⅲ期临床试验(CheckMate-143、CheckMate-498、ECHO-301、ACT IV等)结果均不及预期,不免让我们对免疫治疗的预期有一丝动摇,但另一方面也说明脑肿瘤研究的困难和价值。因此,需要更多研究人员在总结前人成功或失败经验的基础上,设计更加完善的临床试验,在扩大样本量的同时更加细化数据分析,在探寻新靶点和免疫调控通路、重构和改善肿瘤免疫抑制微环境、多靶点和联合免疫治疗等方向继续开展研究。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Sampson JH. Translational immunotherapy of brain tumors[M]. Salt Lake City: Academic Press, 2017.
- [2] Sampson JH. Translational immunotherapy of brain tumors[M]. Ma WB, Yang XJ. Trans. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019.[Sampson JH. 脑肿瘤免疫治疗及转化研究[M]. 马文斌, 杨学军, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2019.]
- [3] Wainwright DA, Chang AL, Dey M, Balyasnikova IV, Kim CK, Tobias A, Cheng Y, Kim JW, Qiao J, Zhang L, Han Y, Lesniak MS. Durable therapeutic efficacy utilizing combinatorial blockade against IDO, CTLA-4, and PD-L1 in mice with brain tumors[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20:5290-5301.
- [4] Sampson JH, Schmittling RJ, Archer GE, Congdon KL, Nair SK, Reap EA, Desjardins A, Friedman AH, Friedman HS, Herndon JE 2nd, Coan A, McLendon RE, Reardon DA, Vredenburgh JJ, Bigner DD, Mitchell DA. A pilot study of IL-2R α blockade during lymphopenia depletes regulatory T-cells and correlates with enhanced immunity in patients with glioblastoma[J]. PLoS One, 2012, 7:E31046.
- [5] DiDomenico J, Lamano JB, Oyon D, Li Y, Veliceasa D, Kaur G, Ampie L, Choy W, Lamano JB, Bloch O. The immune checkpoint protein PD-L1 induces and maintains regulatory T cells in glioblastoma[J]. Oncoimmunology, 2018, 7:E1448329.
- [6] Sharma MD, Baban B, Chandler P, Hou DY, Singh N, Yagita H, Azuma M, Blazar BR, Mellor AL, Munn DH. Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2, 3-dioxygenase[J]. J Clin Invest, 2007, 117:2570-2582.
- [7] Nakamura T, Shima T, Saeki A, Hidaka T, Nakashima A, Takikawa O, Saito S. Expression of Foxp3-expressing regulatory T cells in the development and progression of uterine cervical cancer[J]. Cancer Sci, 2007, 98:874-881.
- [8] Li M, Bolduc AR, Hoda MN, Gamble DN, Dolisca SB, Bolduc AK, Hoang K, Ashley C, McCall D, Rojiani AM, Maria BL, Rixe O, MacDonald TJ, Heeger PS, Mellor AL, Munn DH.

- Johnson TS. The indoleamine 2, 3-dioxygenase pathway controls complement-dependent enhancement of chemo-radiation therapy against murine glioblastoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2014, 2: 21.
- [9] Long GV, Dummer R, Hamid O, Gajewski TF, Caglevic C, Dalle S, Arance A, Carlino MS, Grob JJ, Kim TM, Demidov L, Robert C, Larkin J, Anderson JR, Maleski J, Jones M, Diede SJ, Mitchell TC. Epcadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20: 1083-1097.
- [10] Leone RD, Zhao L, Englert JM, Sun IM, Oh MH, Sun IH, Arwood ML, Bettencourt IA, Patel CH, Wen J, Tam A, Blosser RL, Prchalova E, Alt J, Rais R, Slusher BS, Powell JD. Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion[J]. *Science*, 2019, 366:1013-1021.
- [11] Won WJ, Deshane JS, Leavenworth JW, Oliva CR, Griguer CE. Metabolic and functional reprogramming of myeloid-derived suppressor cells and their therapeutic control in glioblastoma[J]. *Cell Stress*, 2019, 3:47-65.
- [12] Lee-Chang C, Rashidi A, Miska J, Lee-Chang C, Rashidi A, Miska J, Zhang P, Pituch KC, Hou D, Xiao T, Fischietti M, Kang SJ, Appin CL, Horbinski C, Platanius LC, Lopez-Rosas A, Han Y, Balyasnikova IV, Lesniak MS. Myeloid-derived suppressive cells promote B cell-mediated immunosuppression via transfer of PD-L1 in glioblastoma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7:1928-1943.
- [13] Li YD, Lamano JB, Lamano JB, Quaggin-Smith J, Veliceasa D, Kaur G, Biyashev D, Unruh D, Bloch O. Tumor-induced peripheral immunosuppression promotes brain metastasis in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68:1501-1513.
- [14] Peereboom DM, Alban TJ, Grabowski MM, Alvarado AG, Otvos B, Bayik D, Roversi G, McGraw M, Huang P, Mohammadi AM, Kornblum HI, Radivoyevitch T, Ahluwalia MS, Vogelbaum MA, Lathia JD. Metronomic capecitabine as an immune modulator in glioblastoma patients reduces myeloid-derived suppressor cells[J]. *JCI Insight*, 2019, 4:130748.
- [15] Otvos B, Silver DJ, Mulkearns-Hubert EE, Alvarado AG, Turaga SM, Sorensen MD, Rayman P, Flavahan WA, Hale JS, Stoltz K, Sinyuk M, Wu Q, Jarrar A, Kim SH, Fox PL, Nakano I, Rich JN, Ransohoff RM, Finke J, Kristensen BW, Vogelbaum MA, Lathia JD. Cancer stem cell-secreted macrophage migration inhibitory factor stimulates myeloid-derived suppressor cell function and facilitates glioblastoma immune evasion[J]. *Stem Cells*, 2016, 34:2026-2039.
- [16] Nandu H, Wen PY, Huang RY. Imaging in neuro-oncology[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, 11:ID1756286418759865.
- [17] Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging[J]. *J Mag Reson Imaging*, 1997, 7:91-101.
- [18] Sundgren PC, Fan X, Weybright P, Welsh RC, Carlos RC, Petrou M, McKeever PE, Chenevert TL. Differentiation of recurrent brain tumor versus radiation injury using diffusion tensor imaging in patients with new contrast-enhancing lesions[J]. *Magn Reson Imaging*, 2006, 24:1131-1142.
- [19] Kincaid PK, El-Saden SM, Park SH, Goy BW. Cerebral gangliogliomas: preoperative grading using FDG-PET and 201Tl-SPECT[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998, 19:801-806.
- [20] Kong Z, Jiang C, Zhu R, Feng S, Wang Y, Li J, Chen W, Liu P, Zhao D, Ma W, Wang Y, Cheng X. ¹⁸F-FDG-PET-based radiomics features to distinguish primary central nervous system lymphoma from glioblastoma[J]. *Neuro Image Clin*, 2019, 23: 101912.
- [21] Filley AC, Henriquez M, Dey M. Recurrent glioma clinical trial, CheckMate-143: the game is not over yet[J]. *Oncotarget*, 2017, 8:91779-91794.
- [22] Sampson JH, Gunn MD, Fecci PE, Ashley DM. Brain immunology and immunotherapy in brain tumours[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20:12-25.
- [23] Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR, Hugo W, Lee AH, Davidson TB, Wang AC, Ellingson BM, Rytlewski JA, Sanders CM, Kawaguchi ES, Du L, Li G, Yong WH, Gaffey SC, Cohen AL, Mellingshoff IK, Lee EQ, Reardon DA, O'Brien BJ, Butowski NA, Nghiemphu PL, Clarke JL, Arrillaga-Romany IC, Colman H, Kaley TJ, de Groot JF, Liau LM, Wen PY, Prins RM. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma[J]. *Nat Med*, 2019, 25:477-486.
- [24] 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, Stevanovi S, Riemer AB, Sahin U, Friese MA, Beckhove P, von Deimling A, Wick W, Platten M. A vaccine targeting mutant IDH1 induces antitumor immunity[J]. *Nature*, 2014, 512:324-327.
- [25] Pellegatta S, Valletta L, Corbetta C, Patanè M, Zucca I, Riccardi Sirtori F, Bruzzone MG, Fogliatto G, Isacchi A, Pollo B, Finocchiaro G. Effective immune-targeting of the IDH1 mutation R132H in a murine model of intracranial glioma[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 3:4.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Babu R, Adamson DC. Rindopepimut: an evidence-based review of its therapeutic potential in the treatment of EGFRvIII-positive glioblastoma[J]. *Core Evid*, 2012, 7:93-103.
- [29] Paff M, Alexandru-Abrams D, Hsu FP, Bota DA. The evolution of the EGFRvIII (rindopepimut) immunotherapy for glioblastoma multiforme patients[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10: 3322-3331.
- [30] 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, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18:1373-1385.
- [31] 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.
- [32] Phuphanich S, Wheeler CJ, Rudnick JD, Mazer M, Wang H, Nuño MA, Richardson JE, Fan X, Ji J, Chu RM, Bender JG, Hawkins ES, Patil CG, Black KL, Yu JS. Phase I trial of a multi-epitope-pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed glioblastoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62:125-135.
- [33] Wen PY, Reardon DA, Armstrong TS, Phuphanich S, Aiken RD, Landolfi JC, Curry WT, Zhu JJ, Glantz M, Peereboom DM, Markert JM, LaRocca R, O'Rourke DM, Fink K, Kim L, Gruber M, Lesser GJ, Pan E, Kesari S, Muzikansky A, Pinilla C, Santos RG, Yu JS. 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, 25:5799-5807.
- [34] Akhavan D, Alizadeh D, Wang D, Weist MR, Shepphird JK, Brown CE. CAR T cells for brain tumors: lessons learned and road ahead[J]. *Immunol Rev*, 2019, 290:60-84.
- [35] O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, Melenhorst JJ, Mansfield K, Morrissette JJ, 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 EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9:EAAA0984.
- [36] 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.
- [37] Goff SL, Morgan RA, Yang JC, Sherry RM, Robbins PF, Restifo NP, Feldman SA, Lu YC, Lu L, Zheng Z, Xi L, Epstein M, McIntyre LS, Malekzadeh P, Raffeld M, Fine HA, Rosenberg SA. Pilot trial of adoptive transfer of chimeric antigen receptor-transduced T cells targeting EGFRvIII in patients with glioblastoma[J]. *J Immunother*, 2019, 42:126-135.
- [38] Morgan RA, Johnson LA, Davis JL, Zheng Z, Woolard KD, Reap EA, Feldman SA, Chinnasamy N, Kuan CT, Song H, Zhang W, Fine HA, Rosenberg SA. Recognition of glioma stem cells by genetically modified T cells targeting EGFRvIII and development of adoptive cell therapy for glioma[J]. *Hum Gene Ther*, 2012, 23:1043-1053.
- [39] van den Bent MJ, Gao Y, Kerkhof M, Kros JM, Gorlia T, van Zwieten K, Prince J, van Duinen S, Sillevs Smitt PA, Taphoorn M, French PJ. Changes in the EGFR amplification and EGFRvIII expression between paired primary and recurrent glioblastomas[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17:935-941.
- [40] Martikainen M, Essand M. Virus-based immunotherapy of glioblastoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11:E186.
- [41] Harrington K, Freeman DJ, Kelly B, Harper J, Soria JC. Optimizing oncolytic virotherapy in cancer treatment[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18:689-706.
- [42] Markert JM, Liechty PG, Wang W, Gaston S, Braz E, Karrasch M, Nabors LB, Markiewicz M, Lakeman AD, Palmer CA, Parker JN, Whitley RJ, Gillespie GY. Phase I b trial of mutant herpes simplex virus G207 inoculated pre- and post-tumor resection for recurrent GBM[J]. *Mol Ther*, 2009, 17:199-207.
- [43] Lang FF, Conrad C, Gomez-Manzano C, Yung WK, Sawaya R, Weinberg JS, Prabhu SS, Rao G, Fuller GN, Aldape KD, Gumin J, Vence LM, Wistuba I, Rodriguez-Canales J, Villalobos PA, Dirven CM, Tejada S, Valle RD, Alonso MM, Ewald B, Peterkin JJ, Tufaro F, Fueyo J. Phase I study of DNX-2401 (Delta-24-RGD) oncolytic adenovirus: replication and immunotherapeutic effects in recurrent malignant glioma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36:1419-1427.
- [44] Jiang H, Gomez-Manzano C, Rivera-Molina Y, Lang FF, Conrad CA, Fueyo J. Oncolytic adenovirus research evolution: from cell-cycle checkpoints to immune checkpoints[J]. *Curr Opin Virol*, 2015, 13:33-39.
- [45] Jiang H, Clise-Dwyer K, Ruisaard KE, Fan X, Tian W, Gumin J, Lamfers ML, Kleijn A, Lang FF, Yung WK, Vence LM, Gomez-Manzano C, Fueyo J. Delta-24-RGD oncolytic adenovirus elicits anti-glioma immunity in an immunocompetent mouse model[J]. *PLoS One*, 2014, 9:E97407.
- [46] Saha D, Martuza RL, Rabkin SD. Macrophage polarization contributes to glioblastoma eradication by combination immunovirotherapy and immune checkpoint blockade[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32:253-267.
- [47] Saha D, Martuza RL, Rabkin SD. Oncolytic herpes simplex virus immunovirotherapy in combination with immune checkpoint blockade to treat glioblastoma[J]. *Immunotherapy*, 2018, 10:779-786.
- [48] Mitchell LA, Lopez Espinoza F, Mendoza D, Kato Y, Inagaki A, Hiraoka K, Kasahara N, Gruber HE, Jolly DJ, Robbins JM. Toca 511 gene transfer and treatment with the prodrug, 5-fluorocytosine, promotes durable antitumor immunity in a mouse glioma model[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19:930-939.
- [49] Speranza MC, Passaro C, Ricklefs F, Kasai K, Klein SR, Nakashima H, Kaufmann JK, Ahmed AK, Nowicki MO, Obi P, Bronisz A, Aguilar-Cordova E, Aguilar LK, Guzik BW, Breakefield X, Weissleder R, Freeman GJ, Reardon DA, Wen PY, Chiocca EA, Lawler SE. Preclinical investigation of combined gene-mediated cytotoxic immunotherapy and immune checkpoint blockade in glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20:225-235.
- [50] Woroniecka K, Chongsathidkiet P, Rhodin KE. T-cell exhaustion signatures vary with tumor type and are severe in glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24:4175-4186.
- [51] Kim JE, Patel MA, Mangraviti A, Kim ES, Theodoros D, Velarde E, Liu A, Sankey EW, Tam A, Xu H, Mathios D, Jackson CM, Harris-Bookman S, Garzon-Muvdi T, Sheu M, Martin AM, Tyler BM, Tran PT, Ye X, Olivi A, Taube JM, Burger PC, Drake CG, Brem H, Pardoll DM, Lim M. Combination therapy with anti-PD-1, anti-TIM-3, and focal radiation results in regression of murine gliomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23:124-136.
- [52] Han S, Feng S, Xu L, Shi W, Wang X, Wang H, Yu C, Dong T, Xu M, Liang G. TIM-3 on peripheral CD4+ and CD8+ T cells is involved in the development of glioma[J]. *DNA Cell Biol*, 2014, 33:245-250.