

基于胶质瘤与免疫系统关系的免疫治疗可行性及应用探讨

张懿炜, 刘 健*

贵州医科大学 临床学院, 贵州 贵阳 550025

摘要: 胶质瘤是原发性中枢神经系统肿瘤最常见的组织学类型, 其起源于星形细胞、少突胶质细胞和室管膜来源的胶质细胞, 生长多呈广泛浸润性, 是最具侵袭性的原发性脑肿瘤。世界卫生组织 (WHO) 按肿瘤细胞的恶性程度将脑胶质瘤分为I~IV级, 其中I级恶性程度最低、预后最好, IV级恶性程度最高、预后最差。胶质瘤目前的标准治疗方法包括手术切除和放化疗, 但这些手段并不能带来满意的治疗效果, 这与胶质瘤在脑内的侵袭性生长、血脑屏障限制和肿瘤耐药相关。近年来, 随着肿瘤基因组和免疫微环境等研究的深入, 胶质瘤与宿主免疫系统间的关系逐渐被阐明, 免疫治疗等新技术逐步发展, 为进一步改善胶质瘤临床预后带来希望。从胶质瘤与宿主免疫系统间的关系入手, 对目前胶质瘤免疫治疗的可行性进行探讨和综述, 为胶质瘤的有效治疗提供参考。

关键词: 颅内肿瘤; 胶质瘤; 免疫疗法; 肿瘤微环境

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 06-1181-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.06.023

Feasibility and application of immunotherapy based on relationship between glioma and immune system

ZHANG Yiwei, LIU Jian

Clinical College of Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China

Abstract: Glioma is the most common histological type of primary central nervous system tumors, which originates from astrocytes, oligodendrocytes and glial cells of ependymal origin, grows mostly widely infiltrative, and is an aggressive primary brain tumor. The World Health Organization (WHO) classifies gliomas into grades I to IV according to the malignancy of tumor cells, with grade I having the lowest malignancy and the best prognosis, and grade IV having the highest malignancy and the worst prognosis. The current standard treatment for gliomas, including surgical resection and chemoradiotherapy, does not result in satisfactory therapeutic outcomes, which are associated with aggressive growth of gliomas, blood-brain barrier restriction, and tumor resistance. In recent years, with the deepening of the study of tumor genome and immune microenvironment, the relationship between glioma and host immune system has been gradually elucidated, and new technologies such as immunotherapy have been gradually developed, which brings hope for further improving the clinical prognosis of glioma. This article discusses and reviews the feasibility of current glioma immunotherapy starting from the relationship between glioma and host immune system, providing a reference for the effective treatment of glioma.

Key words: intracranial tumor; glioma; immunotherapy; tumor microenvironment

胶质瘤是成人最常见和最具侵袭性的颅内肿瘤, 根据组织学特征可分为I~IV级^[1-2]。多形性胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM), 也称胶质母细胞瘤, 是胶质瘤中恶性程度最高的1种病理类型, 即IV级胶质瘤。GBM一般可分为2个亚

型^[3]: 原发性GBM和继发性GBM^[4]。中国人口的胶质瘤标准化发病率为每10万人中约4.11人发病, 其中大约50%的患者为WHO IV级即GBM, 是最常见的恶性脑部肿瘤。患有高级别胶质瘤 (WHO III~IV级) 的患者预后不良, 在确诊后中位生存期

收稿日期: 2021-11-11

基金项目: 贵州省科技计划项目 (黔科合[2016]支撑2905)

第一作者: 张懿炜, 男, 硕士研究生, 研究方向神经外科脑肿瘤。E-mail: 751936385@qq.com

*通信作者: 刘 健, 博士, 教授, 研究方向神经外科脑肿瘤。E-mail: 351659722@qq.com

为12~16个月。目前,新诊断的GBM患者的标准治疗包括切除,6周的体外射线放射治疗周期,同时服用替莫唑胺(TMZ),然后继续辅以TMZ治疗^[5]。与单纯切除和放疗相比,手术切除、放疗和化疗联合治疗具有统计学意义的生存益处,且附加毒性最小。尽管如此,目前接受放射加TMZ治疗的患者生存时间比单独接受放射治疗的患者生存时间仅多2.5个月^[6]。尽管在过去几十年中使用各种技术在该领域进行了大量研究,但低分级胶质瘤(LGG)和其他肿瘤的复发似乎是不可避免的,目前正在研究不同的方法来应对这一恶性的肿瘤,其中免疫疗法是最有前景的治疗方法之一,包括免疫检查点抑制剂、多肽疫苗的免疫治疗、树突状细胞(DC)疫苗的免疫治疗、过继T细胞转移&嵌合抗原受体T细胞的免疫治疗、溶瘤病毒治疗、导入调节免疫调节基因治疗。免疫疗法的目的是增强患者的免疫系统识别能力,使其可以识别和攻击肿瘤细胞。本文主要分析胶质瘤与免疫系统的关系,进而讨论基于胶质瘤与免疫相关性的几种胶质瘤的免疫治疗方法的可行性及应用现状,为临床胶质瘤的免疫治疗及免疫治疗在其他肿瘤疾病中的应用提供借鉴与参考。

1 胶质瘤与免疫系统的关系

1.1 胶质瘤中存在的免疫现象及免疫抑制现象

早在20世纪60年代,考虑了淋巴细胞浸润与肿瘤预后之间的可能关系。研究表明,浸润肿瘤的大多数细胞是T细胞,原发肿瘤的淋巴细胞浸润程度与肿瘤的转移呈正相关。1960年,Bertrand和Mannen首先报告了胶质瘤微环境中淋巴细胞的浸润,然后Sokratous等^[7]发现有明确淋巴细胞浸润的胶质母细胞瘤患者术后生存期明显延长。长期以来“免疫特权”的概念一直被归因于免疫反应性表面上钝化或改变的组织。早期的实验观察表明,大脑缺乏传统的淋巴系统,几乎没有专业抗原呈递细胞(APC),并且对外来抗原产生了免疫反应,这支持了大脑是一个“免疫特权”组织的理论。但现在认为,中枢神经系统实际上能够协调强健的免疫反应与固有免疫系统和获得性免疫系统,由于炎症或癌症期间血脑屏障完整性的紊乱以及淋巴流出通道的存在,免疫系统能够与中枢神经系统内的细胞相互作用^[8]。免疫细胞浸润已在恶性胶质瘤患者中得到证实,Yang等^[9]证明肿瘤内炎性浸润的特征可以区分高级别胶质母细胞瘤和低级别毛细胞性星形细胞瘤,他们对91例胶质瘤标本进行分析,应用免

疫组织化学方法检测浸润的细胞毒性T细胞(CD8)、自然杀伤细胞(CD56)和巨噬细胞(CD68)的标记物,最终表明高级别胶质母细胞瘤与低级别毛细胞性星形细胞瘤的微环境中存在明显不同的免疫学特征。然而,内源性免疫反应无法控制这种疾病。

高级别胶质瘤介导免疫抑制的途径包括中枢神经系统的机械和功能障碍、免疫抑制细胞因子和分解代谢、免疫检查点分子、肿瘤浸润的免疫细胞、抑制性免疫细胞。然而,克服肿瘤诱导的免疫抑制的挑战并不是大脑独有的,对于中枢神经系统以外的原发性肿瘤也存在几种其他类似的免疫抑制机制。最终,中枢神经系统的免疫反应与外周的免疫过程联系在一起并相互补充,因此,外周部位肿瘤免疫治疗的进展可能为脑肿瘤免疫治疗提供新的途径。在GBM患者中,免疫刺激性主要组织相容性复合体-I(MHC-I)类分子表达不足,抑制性表面蛋白[程序性细胞死亡蛋白配体-1(PD-L1,CD274)、肿瘤坏死因子基因超家族成员-6(FasL)和细胞因子[转化生长因子- β (TGF- β)和白细胞介素-10(IL-10)、肉桂酰辅酶A还原酶样蛋白(CCL)]的过度表达可刺激T调节细胞和髓系源性抑制细胞的积累,这会导致细胞毒性淋巴细胞的增殖和活化受损。同时,GBM患者外周血中自然杀伤T(NKT)细胞和调节性T细胞(Tregs)的积聚使其免疫功能受损,白细胞减少^[10]。因此,NKT细胞和Tregs细胞的积聚最终会导致白细胞减少和免疫损害。

胶质瘤介导的免疫抑制依赖于局部细胞因子和趋化因子的产生以及调节性免疫抑制细胞的招募。TGF- β 和IL-10是维持胶质瘤免疫抑制微环境的核心,这些细胞因子不仅由肿瘤浸润的免疫细胞分泌,也由胶质瘤细胞自身分泌。IL-10可抑制DC、巨噬细胞和T细胞的活化和效应功能,调节免疫细胞的生长和分化,下调单核细胞上主要组织相容性复合体-II(MHC-II)类的表达,并抑制免疫细胞产生 γ 干扰素(IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。此外,IL-10还可以上调外周血中胶质瘤相关巨噬细胞和循环单核细胞上的检查点分子、PD-L。IL-10也能刺激巨噬细胞产生抗血管生成细胞因子和促进抗肿瘤NK细胞反应^[11]。TGF- β 是一种多效性细胞因子,参与许多生物学功能,包括阻断T细胞活化和增殖,以及诱导T细胞调节因子。TGF- β 最初是从恶性胶质瘤患者的血清中分离出来的,它显著抑制淋巴细胞功能并诱导全身性淋巴细胞减少,特别是

在CD4⁺T辅助细胞群体中。TGF- β 实际上抑制免疫系统所有细胞的细胞毒功能,促进免疫逃避和胶质瘤生长^[12]。例如,TGF- β 可以显著抑制胶质瘤细胞、巨噬细胞和小胶质细胞的MHC-II类表达。以上表明TGF- β 对恶性胶质瘤具有主要的免疫抑制和侵袭优势,阻断TGF- β 信号可以逆转其恶性效应。

1.2 脑胶质瘤中免疫细胞的变化

初始T细胞对急性感染的反应往往伴随着快速的增殖、转录、代谢和表观遗传重编程。记忆性T细胞在感染消退后由这些活化的T细胞的一小部分产生,而大多数T细胞死亡。然而在慢性感染或炎症过程中如癌症,T细胞会呈现出一种衰竭的状态。衰竭T细胞的特征包括效应器功能的丧失、代谢和转录紊乱、各种抑制受体的表达,常见的有CTLA-4、PD-1、带有免疫球蛋白和ITIM结构域的T细胞免疫受体、LAG-3、T淋巴细胞衰减^[13]。据报道,GBM患者的肿瘤和循环中的CD4和CD8 T细胞减少^[14]。Nduom等^[15]应用免疫组织化学和流式细胞术检测94例GBM患者PD-L1的表达,60.6%的GBM患者肿瘤中PD-L1阳性细胞至少为1%以上,5.32%的患者PD-L1阳性细胞数为50%或以上,而PD-L1的高表达也被认为与不良的预后相关。

GBM中浸润B细胞在肿瘤微环境(TME)构建中的主要作用不是通过分化为浆细胞产生肿瘤特异性抗体,而是作为APC来增强肿瘤抗原特异性细胞毒性T淋巴细胞(CTL)增殖和T细胞依赖性颅内肿瘤细胞清除,此外,对于GBM浸润性B细胞表型和功能的研究表明,这些B细胞具有免疫抑制表型,其特征是存在抑制分子PD-L1和CD155,并产生免疫调节细胞因子TGF- β 和IL-10,这些细胞被称为GBM调节性B细胞(Bregs)。表达MHC-I的Bregs对活化的CTL产生免疫抑制作用,如抑制CD8⁺T细胞增殖。GBM相关Bregs的一个特点是与活化的CTL相互作用时TGF- β 和IL-10的过度表达,这一现象可能反映了Bregs试图维持免疫抑制环境,以防止初次抑制性接触后CD8⁺T细胞进一步激活。

以上这些研究表明胶质瘤可以被免疫系统识别并且被免疫细胞浸润,但是在大多数情况下,这些免疫相互作用被胶质瘤细胞有效地抑制。因此,对抗胶质瘤介导的免疫抑制是开发新的和更有效的免疫治疗的先决条件。

2 胶质瘤的免疫学治疗方案

2.1 免疫检查点

近年来,对免疫系统的共刺激和共抑制受

体(通常被称为“免疫检查点分子”)的治疗随着抑制细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)的成功而不断增多。CTLA-4是一种表达在活化T细胞和Treg细胞上的共同抑制分子。Ipilimumab,1种针对CTLA-4的单克隆抗体,是第1种对转移性黑色素瘤患者产生生存益处的疗法^[16],提供了仅破坏检查点分子就可以逆转肿瘤免疫耐药并导致免疫介导的肿瘤根除的新的治疗理念。

PD-L1(CD274)是共刺激分子B7家族中的1种跨膜糖蛋白,具有很强的免疫调节特性。在正常生理状态下,PD-L1主要局限于髓系细胞,包括DC和巨噬细胞,并与其受体程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1, CD279)结合,后者主要表达在活化的T细胞上。PD-1的激活在扩增免疫抑制Treg细胞的同时抑制效应T细胞的增殖和裂解功能。在炎症状态下,PD-L1/PD-1信号对T细胞的激活和自身免疫具有保护作用。然而,大脑和身体中的许多肿瘤也表达PD-L1,包括肾细胞癌、肺癌、乳腺癌和胶质母细胞瘤^[11],与较高的肿瘤分级和较差的预后相关。因此,PD-1/PD-L1轴已成为胶质瘤免疫治疗中的一个重要的靶点。在临床前模型中,用单抗联合放射治疗阻断胶质瘤细胞上的PD-L1可以明显地延长生存时间^[17]。

2.2 多肽疫苗的免疫治疗

疫苗是一种主动免疫疗法,能刺激免疫系统获得长期免疫力以对抗目的抗原。从根本上说,这种活性是由免疫原和免疫刺激剂共同作用,从而引导抗原特异性淋巴细胞的激活。疫苗传统上是用来预防的;然而,它们在治疗中介导抗肿瘤免疫的能力正受到重视。研究中的癌症疫苗有多种形式,包括自体/异体肿瘤细胞、肿瘤裂解物、合成肽、蛋白质、负载抗原的树突状细胞、“裸”DNA和重组病毒载体^[18]。GBM表现出巨大的基因组、转录组和蛋白质组的改变,可应用免疫治疗。在GBM中频繁突变或非典型表达的蛋白包括EGFR、NF1、PDGFRA、PTEN、TERT、RB1、TP53、IDH1、PIK3CA和PIK3R1^[19]。例如肿瘤特异性新抗原如表皮生长因子受体III型突变体(EGFRvIII),正被用于特异性靶向肿瘤细胞的治疗研究^[20]。EGFRvIII存在于10%~64%的GBM成人患者中,它是EGFR的一种不依赖配体、结构活性的剪接变体,已被证明可以增强肿瘤生长和化疗耐药性。鉴于EGFRvIII的致癌功能、肿瘤特异性表达以及与野生型EGFR的不同,EGFRvIII很快被认为是理想的免疫治疗靶点。

Rindopepimut 是 1 种肽疫苗,由跨越 EGFRvIII 特异性外显子连接位点的 14 肽与载体蛋白 KLH 结合而成。被证明能够介导对 EGFRvIII 阳性肿瘤细胞的有效抗肿瘤反应^[21]。接种 Rindopepimut 的小鼠,在用 EGFRvIII 阳性的肿瘤细胞脑内攻击后,产生了 EGFRvIII 特异的体液反应,能够抑制肿瘤生长,并从统计学上提高中位生存期^[22]。此外,对 EGFRvIII 特异性肽(PEP-3, rindopepimut)锁孔帽状血蓝蛋白结合疫苗加联合标准放疗和化疗的 18 例表达 EGFRvIII 的胶质瘤患者进行的评估显示,中位生存期为 26 个月(II 期多中心研究, NCT00643097)^[23]。

2.3 DC 疫苗的免疫治疗

DC 是最强大的抗原提呈细胞,能够激活幼稚免疫反应和记忆免疫反应。在以 DC 为基础的肿瘤免疫治疗中,未成熟细胞是通过白细胞分离法从患者体内分离出来的,加入促炎细胞因子可诱导其成熟,DC 还可以负载多肽、肿瘤细胞裂解物、肿瘤来源的 mRNA、病毒抗原和癌症干细胞,这些都可以根据肿瘤的个体构成而量身定做^[13]。一旦复合物成熟,它就被注射回患者体内,在那里 DC 通过 MHC I 类和 II 类将抗原呈递给 CD8 和 CD4 T 细胞,诱导肿瘤特异性反应^[24]。28 例患者接受自体肿瘤裂解液(ATL)脉冲 DC 疫苗接种治疗,而 6 例患者接受胶质瘤相关抗原(GAA)肽脉冲 DC 治疗。与 ATL-DC 患者相比,在 GAA-DC 患者外周血中观察到活化自然杀伤(NK)细胞频率升高,在患者中均观察到 Treg 比值降低(接种后/接种前)与总生存期之间存在显著相关性^[25]。这些结果表明,与 GAA-DC 疫苗接种相比,ATL-DC 疫苗接种与更广泛的患者合格性相关。此外,免疫检查点阻断可以提高抗肿瘤 DC 疫苗在胶质瘤患者中的疗效,临床前研究已经证明^[13]。Antonios 等^[26]发现,在已建立 GL261 胶质瘤的小鼠中,进行了体内 PD-1 抗体阻断联合 DC 疫苗接种,当 PD-1 mAb 阻断与 DC 疫苗接种同时给药时,产生了高度显著的生存获益。

2.4 过继 T 细胞转移&嵌合抗原受体 T 细胞的免疫治疗

过继 T 细胞转移(ACT)机制为在体外产生自体肿瘤反应性 T 细胞,并将其直接转移回患者体内。使用 ACT 治疗胶质瘤的初步研究,包括通过与肿瘤细胞培养诱导 T 细胞的体外扩增,及在经过照射的肿瘤细胞和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)免疫,再从引流淋巴结(DLN)中分离 T 细胞^[27]。在对复发性胶质瘤和巨细胞病

毒(CMV)阳性血清学患者进行的 I 期研究中,10 名接受至少 3 次 T 细胞输注的患者中有 4 名在数据汇编时出现了无进展生存期(PFS),当输注体外扩增的 CMV 特异性自体 T 细胞时,总体生存期(OS)中位数为 403 d(澳大利亚-新西兰临床试验登记处, ACTRN12609000338268)。

2.5 溶瘤病毒治疗

溶瘤病毒(oncolytic viruses)的特点在于病毒能够特异性地感染肿瘤细胞,并通过释放病毒后代诱导肿瘤溶解,从而感染附近的肿瘤细胞。病毒感染胶质瘤后除了导致细胞死亡外,还可以使肿瘤细胞对细胞因子敏感性增强,同时使肿瘤细胞表面的病毒抗原与 MHC-I 类抗原形成复合体后,易被 CTL 识别,产生对肿瘤的杀伤作用,这些机制均有助于机体抗肿瘤的免疫反应,因此成为潜在的免疫治疗剂^[28]。溶瘤病毒治疗经常与免疫检查点联合使用以提高 2 种方式治疗胶质瘤的效果,由于血脑屏障的存在免疫检查点抑制剂例如抗 PD-1 抗体纳武单抗(nivolumab)不能进入胶质瘤内,Saha 等^[29]发现,溶瘤病毒(OHSV)可以诱导抗肿瘤免疫应答,增强免疫检查点抑制剂的活性。在 OHSV 与单个免疫检查点抑制剂结合后,对携带胶质瘤的小鼠在第 12 天进行治疗,然后在第 15、18、21 天接受抗 PD-L1、抗 PD-1 或同型对照抗体全身给药,溶瘤病毒的联合治疗延长了荷瘤小鼠的生存期。

3 免疫治疗在胶质瘤治疗中的难点以及存在的问题

胶质瘤的免疫治疗中的关键因素是改变肿瘤微环境(TME),并且尽可能活化 T 细胞,以对抗胶质瘤中存在的免疫逃逸机制,但 TME 是一个复杂的系统,在肿瘤细胞的增殖和进展中起重要作用,其也有助于化疗耐药,尤其是对于免疫治疗药物,因此 TME 也是一个肿瘤的治疗靶点。考虑到治疗导致的肿瘤异质性和免疫逃逸机制,单一的治疗方案疗效是不足的,联合治疗取得的疗效更好,例如行手术切除尽可能大的肿瘤组织后将多个检查点抑制剂与放疗相结合的法,检查点抑制剂与免疫刺激基因治疗或疫苗接种策略联合使用。鉴于基因表达、表观遗传和分子通路分析的可用性大幅增加,针对肿瘤定制的个性化治疗方法将是理想的。需要考虑胶质瘤的临床试验诊断、免疫治疗后的反应和疗效的标准化,使解释结果和比较不同临床试验的结局变得更容易。目前在这方面正在确立神经肿瘤学标准中的免疫治疗反应评估。对于中樞

神经系统肿瘤,重复多次采集颅内肿瘤标本在治疗上非常困难,相关术后的水肿和假阳性进展也使治疗疗效评估进一步复杂化。此外还需要确定作为预测特定治疗反应的具有预后价值的生物标志物,例如入选标准的独特生物标志物或使用脑脊液中的肿瘤源性DNA等。

4 结语

到目前为止,尽管进行了许多年的研究,但胶质瘤仍然是一种难治性的疾病,其预后仍然不良。胶质瘤的广泛分子特征,加上2016年WHO组织学分类,有助于提高对胶质瘤进展和治疗反应的理解。此外,胶质瘤细胞内遇到的基因病变,在免疫TME的重编程中起着关键作用,但是还面临着诸多挑战,其中最主要的是临床的免疫学分型、治疗反应和疗效标准化的建立等。此外,很多证据显示免疫治疗诱导淋巴细胞浸润至颅内肿瘤组织是可行的,这表明免疫治疗对延长患者的生存提供了一个非常有前景的方案。这也可能会对临床治疗产生积极的影响。所以在进行胶质瘤的常规治疗后联合免疫治疗也许可以在临床上取得更好的疗效和结果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Reifemberger G, Wirsching H G, Knobbe-Thomsen C B, et al. Advances in the molecular genetics of gliomas-implications for classification and therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(7): 434-452.
- [2] Schiff D, van den Bent M, Vogelbaum M A, et al. Recent developments and future directions in adult lower-grade gliomas: Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Association of Neuro-Oncology (EANO) consensus [J]. *Neuro-oncology*, 2019, 21(7): 837-853.
- [3] Ohgaki H, Kleihues P. Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(12): 2235-2241.
- [4] Radner H, Blümcke I, Reifemberger G, et al. The new WHO classification of tumors of the nervous system 2000. Pathology and genetics [J]. *Pathologe*, 2002, 23(4): 260-283.
- [5] Saito T, Sugiyama K, Takeshima Y, et al. Prognostic implications of the subcellular localization of survivin in glioblastomas treated with radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide [J]. *J Neurosurg*, 2018, 128(3): 679-684.
- [6] Stupp R, Mason W P, van den Bent M J, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 987-996.
- [7] Sokratous G, Polyzoidis S, Ashkan K. Immune infiltration of tumor microenvironment following immunotherapy for glioblastoma multiforme [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(11): 2575-2582.
- [8] Davies D C. Blood-brain barrier breakdown in septic encephalopathy and brain tumours [J]. *J Anat*, 2002, 200(6): 639-646.
- [9] Yang I, Han S J, Sughrue M E, et al. Immune cell infiltrate differences in pilocytic astrocytoma and glioblastoma: Evidence of distinct immunological microenvironments that reflect tumor biology [J]. *J Neurosurg*, 2011, 115(3): 505-511.
- [10] Sims J S, Ung T H, Neira J A, et al. Biomarkers for glioma immunotherapy: The next generation [J]. *J Neurooncol*, 2015, 123(3): 359-372.
- [11] Perng P, Lim M. Immunosuppressive mechanisms of malignant gliomas: Parallels at non-CNS sites [J]. *Front Oncol*, 2015, 5: 153.
- [12] Kaminska B, Kocyk M, Kijewska M. TGF beta signaling and its role in glioma pathogenesis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 986: 171-187.
- [13] Kamran N, Alghamri M S, Nunez F J, et al. Current state and future prospects of immunotherapy for glioma [J]. *Immunotherapy*, 2018, 10(4): 317-339.
- [14] Kmiecik J, Poli A, Brons N H C, et al. Elevated CD3+ and CD8+ tumor-infiltrating immune cells correlate with prolonged survival in glioblastoma patients despite integrated immunosuppressive mechanisms in the tumor microenvironment and at the systemic level [J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 264(1/2): 71-83.
- [15] Nduom E K, Wei J, Yaghi N K, et al. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma [J]. *Neuro-oncology*, 2016, 18(2): 195-205.
- [16] Hodi F S, O'Day S J, McDermott D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723.
- [17] Zeng J, See A P, Phallen J, et al. 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(2): 343-349.
- [18] Swartz A M, Batich K A, Fecci P E, et al. Peptide vaccines for the treatment of glioblastoma [J]. *J Neurooncol*, 2015, 123(3): 433-440.
- [19] Sturm D, Bender S, Jones D T W, et al. Paediatric and adult glioblastoma: Multiform (epi)genomic culprits emerge [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(2): 92-107.
- [20] Srinivasan V M, Ferguson S D, Lee S, et al. Tumor

- vaccines for malignant gliomas [J]. Neurotherapeutics, 2017, 14(2): 345-357.
- [21] Wikstrand C J, Reist C J, Archer G E, et al. The class III variant of the epidermal growth factor receptor (EGFRvIII): Characterization and utilization as an immunotherapeutic target [J]. J Neurovirol, 1998, 4(2): 148-158.
- [22] Heimberger A B, Crotty L E, Archer G E, et al. Epidermal growth factor receptor VIII peptide vaccination is efficacious against established intracerebral tumors [J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(11): 4247-4254.
- [23] Sampson J H, Heimberger A B, Archer G E, et al. 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(31): 4722-4729.
- [24] Liao L M, Prins R M, Kiertscher S M, et al. Dendritic cell vaccination in glioblastoma patients induces systemic and intracranial T-cell responses modulated by the local central nervous system tumor microenvironment [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(15): 5515-5525.
- [25] Prins R M, Wang X Y, Soto H, et al. Comparison of glioma-associated antigen peptide-loaded versus autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination in malignant glioma patients [J]. J Immunother, 2013, 36(2): 152-157.
- [26] Antonios J P, Soto H, Everson R G, et al. PD-1 blockade enhances the vaccination-induced immune response in glioma [J]. JCI Insight, 2016, 1(10): e87059.
- [27] Chandramohan V, Mitchell D A, Johnson L A, et al. Antibody, T-cell and dendritic cell immunotherapy for malignant brain tumors [J]. Future Oncol, 2013, 9(7): 977-990.
- [28] Chiocca E A, Rabkin S D. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy [J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2(4): 295-300.
- [29] Saha D, Martuza R L, Rabkin S D. Macrophage polarization contributes to glioblastoma eradication by combination immunovirotherapy and immune checkpoint blockade [J]. Cancer Cell, 2017, 32(2): 253-267.

[责任编辑 刘东博]