

免疫疗法：关于神经胶质瘤的新兴治疗方法

闫亚军, 左旗旗, 王文星, 吴航*

西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

收稿日期: 2025年9月21日; 录用日期: 2025年10月14日; 发布日期: 2025年10月21日

摘要

胶质瘤作为全球发病率最高的原发性恶性脑肿瘤, 其中胶质母细胞瘤(GBM)是其最为常见且恶性程度最高的亚型。尽管过去二十年间针对GBM的新型治疗策略一直在持续研发, 但在延长患者生存期方面仍未取得显著突破。许多障碍阻碍了GBM的有效治疗, 包括免疫抑制肿瘤微环境(TME)、血脑屏障和广泛的异质性。尽管面临上述挑战, 但免疫治疗已成为一种颇具前景的研究方向, 并有望为这类肿瘤的治疗开辟新的途径。目前针对神经胶质瘤的免疫干预策略主要包括以下四类: 免疫检查点抑制剂、嵌合抗原受体T细胞疗法(CAR-T)、肿瘤疫苗以及溶瘤病毒。此外, 本文还简要介绍了基因治疗、双特异性抗体治疗和联合治疗。许多研究都强调了TME在免疫治疗过程中的重要作用。尽管免疫疗法是一种很有前途的神经胶质瘤治疗方法, 但需要付出巨大的努力来克服其成功的现有障碍。鉴于胶质瘤免疫疗法的快速发展日益受到关注, 本文旨在综述胶质瘤免疫疗法的最新进展。

关键词

免疫治疗, 神经胶质瘤, ICB, CAR-T, 溶瘤病毒, 疫苗

Immunotherapy: An Emerging Treatment Approach for Glioma

Yajun Yan, Qiqi Zuo, Wenxing Wang, Hang Wu*

Office of Graduate Student Affairs, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: September 21, 2025; accepted: October 14, 2025; published: October 21, 2025

Abstract

Glioma is the most common primary malignant brain tumor worldwide, and glioblastoma (GBM) is the most prevalent and aggressive subtype. Despite continuous development of novel treatment strategies for GBM over the past two decades, no significant breakthrough has been made in extending

*通讯作者。

文章引用: 闫亚军, 左旗旗, 王文星, 吴航. 免疫疗法: 关于神经胶质瘤的新兴治疗方法[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 2053-2059. DOI: 10.12677/acm.2025.15102982

patient survival. Several obstacles hinder the effective treatment of GBM, including the immunosuppressive tumor microenvironment (TME), the blood-brain barrier, and extensive heterogeneity. Despite these challenges, immunotherapy has become a promising research direction and holds potential for opening new avenues for the treatment of such tumors. Currently, immunotherapeutic strategies for gliomas mainly include four types: immune checkpoint inhibitors, chimeric antigen receptor T cell therapy (CAR-T), tumor vaccines, and oncolytic viruses. Additionally, this article briefly discusses gene therapy, bispecific antibody therapy, and combination treatments. Many studies emphasize the crucial role of TME in the immunotherapy process. Although immunotherapy is a promising approach for treating gliomas, substantial efforts are required to overcome the existing barriers to its success. Given the rapid development and growing attention to glioma immunotherapy, this article aims to review the latest progress in glioma immunotherapy.

Keywords

Immunotherapy, Glioma, ICB, CAR-T, Oncolytic Viruses, Vaccine

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 简介

神经胶质瘤是全球最常见的原发性恶性脑肿瘤。神经胶质瘤通常在大脑中生长并来自神经胶质组织，但它们可能在中枢神经系统(CNS)的其他部位形成[1]。依据世界卫生组织(WHO)最新中枢神经系统(CNS)肿瘤分类标准，成人弥漫性神经胶质瘤现已被划分为三大类别：IDH 突变型星形细胞瘤(包括 2、3 和 4 级)，IDH 突变伴 1p/19q 共缺失型少突胶质细胞瘤(涵盖 2 级与 3 级)，以及 IDH 野生型胶质母细胞瘤(GBM，属于 4 级)[2]。此外，GBM 患者的临床预后普遍较差，其中位总生存期(mOS)通常不足两年，五年生存率仅约为 10% [3]。该疾病当前的标准治疗方案为 Stupp 方案，要求在最大范围内实现肿瘤的手术切除，并后续辅以联合放化疗[4]。然而，几乎所有患者在接受标准治疗后都会出现复发。因此，有必要探索针对 GBM 的新型有效疗法。近年来，免疫治疗策略彻底改变了黑色素瘤和肺癌等多种癌症的治疗，也为 GBM 治疗带来了新的希望[5]。

2. 神经胶质瘤的免疫疗法

在癌症治疗领域，免疫治疗指的是一类利用患者自身免疫系统识别和清除恶性肿瘤细胞的策略。目前应用于临床的免疫干预手段多样，主要包括免疫检查点阻断剂(ICB)、过继性 T 细胞疗法、治疗性疫苗以及溶瘤病毒(OV)疗法等[6]。不同类型的免疫治疗方法适用于不同种类的癌症。针对神经胶质瘤，目前主要采用四类免疫治疗策略：ICB、嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法、疫苗以及溶瘤病毒[7]。其中，ICB 能够有效阻断如 PD-1/PD-L1 等免疫检查点，从而减轻肿瘤微环境中的免疫抑制效应。而肽与树突状疫苗则可靶向肿瘤相关抗原(TAA)及肿瘤特异性抗原(TSA)，诱导特异性免疫应答。靶向肿瘤表面分子的 CAR-T 细胞疗法，如 EGFR 变体 III (EGFRvIII)、IL13Rα2 和 HER2，也已在 GBM 治疗中进行了探索。OV 疗法是近年来受到广泛关注的 GBM 新兴治疗方法，G47Δ 在日本被有条件批准为治疗选择，为免疫疗法的进一步发展开辟了道路[8]。接下来，我们想分析这些主要免疫治疗策略的最新进展。

2.1. ICB

免疫检查点是一类表达于免疫细胞表面的分子，它们通过与肿瘤细胞或其他细胞上相应的配体或受

体结合,参与调控宿主的免疫应答[9]。肿瘤细胞常利用此类机制,逃避免疫细胞(尤其是T细胞)的攻击,从而维持其生存与增殖[10]。免疫检查点阻断(ICB)疗法旨在抑制如PD-1/PD-L1和CTLA-4等免疫抑制性信号通路,减轻其介导的免疫抑制效应,进而恢复机体抗肿瘤免疫反应。ICB已在多种癌症治疗中表现出显著的可行性与疗效[11]。目前,该领域的研究仍在不断深入和拓展。然而在全球尚未有成功的ICB治疗GBM的III期临床试验或上市许可。随着对TME的深入了解,还研究了一些共刺激检查点及其特异性激动剂。与黑色素瘤和肺癌等其他癌症不同,ICB的应用似乎不利于治疗神经胶质瘤[12]。但是,ICB和其他治疗(例如标准放化疗、靶向治疗或其他不同类型的免疫疗法)的联合治疗可能会找到成功的方法[9]。PD-1是CD2家族的共阻遏分子,在活化的免疫细胞上组成型表达[13]。PD-1与肿瘤细胞或抗原呈递细胞(APC)上的配体(主要是PD-L1)结合后,可以诱导T细胞阳痿、衰竭甚至细胞凋亡[14]。此外,PD-1还可以刺激调节性T细胞(Treg)的增殖,降低自然杀伤细胞和B细胞的免疫反应[15]。

尽管免疫检查点阻断(ICB)在多种癌症治疗中已取得显著成效,其在胶质母细胞瘤(GBM)中的应用却并未展现出相当的疗效,这突显了深入理解该类脑肿瘤免疫应答影响机制的重要性。遗憾的是,目前所有经过测试的免疫治疗策略,在未经筛选的GBM患者群体中均未能显著改善临床预后。例如,三项评估抗程序性细胞死亡蛋白1(抗PD-1)疗法——纳武单抗的III期对照试验均未能证实该药物可为GBM患者带来生存获益。在CheckMate 143临床试验中,接受纳武单抗治疗的患者与接受贝伐珠单抗治疗的对照组相比,其中位总生存期并未呈现显著差异[16]。在CheckMate 498临床研究中,PD-1抑制剂联合放疗用于治疗新诊断的MGMT启动子未甲基化GBM患者,未能达到改善生存率的主要终点。与该联合方案相比,接受烷化剂替莫唑胺(TMZ)联合放疗的对照组患者总生存期更长[17]。此外,在新诊断的MGMT启动子甲基化GBM患者中,nivolumab联合TMZ及放疗的治疗策略,并未显示出优于TMZ联合放疗加安慰剂的疗效[18]。尽管存在上述阴性结果,多项研究及病例报告仍表明,部分患者亚群在接受此类ICB治疗后,可表现出持续的影像学缓解与生存期延长[19]。若干临床试验评估了新辅助抗PD-1治疗后免疫相关标志物的变化[20]。在这些研究中,与辅助免疫治疗相比,新辅助PD-1阻断在复发性胶质母细胞瘤患者中显示出更强的临床效益和更显著的免疫激活[21]。基于这些发现,在将免疫疗法应用于GBM时,一个核心议题是如何在治疗前准确识别潜在应答患者,以及哪些因素可能影响治疗效果。尽管在ICB作为单一疗法的临床研究中,真正从中获益的GBM患者可能只占少数,但精确筛选这一人群对于为其提供具有实质意义的临床改善至关重要。

2.2. 疫苗治疗

疫苗在癌症治疗中的使用历史悠久[22]。癌症治疗中使用了多种类型的疫苗,肽和树突状细胞(DC)疫苗是神经胶质瘤治疗的主要策略[23]。对于GBM,癌症疫苗旨在靶向肿瘤相关抗原,以诱导针对肿瘤的免疫反应。鉴于GBM特异性抗原很少见,GBM抗原靶点通常是肿瘤相关抗原,这限制了患者的纳入。迄今为止,只有少数疫苗接种方法在GBM患者中达到了III期临床试验,还有许多其他方法处于临床开发的早期阶段。研究最好的肿瘤特异性抗原是EGFRvIII,它是EGFR的组成型活性突变体,仅在25~30%的GBM中表达[24]。EGFRvIII被证明可以增强肿瘤生长和化疗耐药性。EGFRvIII是GBM治疗疫苗的重要靶点[25]。Rindopepimut(也称为CDX-110)是一种靶向EGFRvIII的肽疫苗,已在多项临床试验中进行了测试。在3项非对照II期研究中,与历史对照组相比,GBM患者接受肉体全切除和放化疗的rindopepimut疫苗接种提供了24个月中位生存期改善的证据[26]。尽管患者产生了强烈的抗EGFRvIII免疫应答,但主要研究分析显示,与单独接受TMZ治疗的rindopepimut患者相比,微小残留病患者并未获益[27]。值得注意的是,治疗组和对照组均出现抗原自发丢失,这对靶向具有异质性肿瘤表达的单一肿瘤抗原的免疫疗法的效用提出了质疑[27]。某项针对较小队列的复发性EGFRvIII阳性GBM患者的研究证

据显示,与单独使用贝伐珠单抗相比,rindopepimut 联合标准贝伐珠单抗的结局更有利[28]。

2.3. CAR-T 细胞疗法

嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR) T 细胞疗法自 1993 年问世以来,癌症的开发取得了长足的进步。CAR T 细胞疗法基于 T 细胞上 CAR 的表达,这些 CAR 被设计为靶向特定靶抗原并在结合时触发 T 细胞激活途径。通过直接识别靶抗原, CAR T 细胞不需要传统的抗原呈递机制;因此,它们以独立于人类白细胞抗原(HLA)的方式行事。这种识别是由 CAR 的细胞外抗原结合域介导的,该结构域激活 T 细胞中的细胞内信号结构域。最近的进展显示出 CAR T 细胞治疗实体脑肿瘤的巨大前景[29]。CAR T 细胞已证明可以穿过血脑屏障,并且在某些情况下,比其他治疗策略(如单克隆抗体或疫苗)更有效[30]。CAR T 细胞疗法的另一个好处是能够直接杀死肿瘤细胞,而无需内源性免疫反应。目前,许多 CAR T 细胞正处于实体脑肿瘤的临床前开发阶段,旨在成功转化为临床试验[31]。最普遍和最致命的恶性脑肿瘤类型是胶质母细胞瘤(GBM)。根据世界卫生组织(WHO)分级系统,它被归类为 4 级肿瘤,诊断为胶质母细胞瘤的患者的中位生存期接近 15 个月。针对实体脑肿瘤的 CAR T 细胞的临床前和临床研究已经证明了治疗获益的潜力。在用靶向 GD2 的 CART 细胞治疗弥漫性脑桥神经胶质瘤方面取得了可喜的结果[32]。另一个靶点 B7-H3 在一项临床试验中显示出令人鼓舞的结果[33]。另一项利用 CAR T 细胞疗法治疗高级别神经胶质瘤患者的研究靶向 EGFRvIII,这些 EGFRvIII 可分泌与野生型 EGFR 结合的 T 细胞结合抗体[34]。接受这种疗法治疗的所有三名患者的肿瘤均消退。此前,这种独特的方法已经使用几种不同的异种移植模型和临床前检测进行了测试,以评估安全性、有效性和毒性[35]。虽然 CART 细胞疗法非常有效,但它可能会导致危及生命的毒性。这一点非常重要,因为临床前模型通常无法有效预测这些。毒性可出现许多症状。细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)最常见于患者[36]。同基因小鼠模型尚未准确概括,但在接受 CAR T 细胞治疗的患者中观察到的毒性,在各种研究中报告了 37%~93%的患者[37]。CAR T 细胞治疗胶质瘤的临床前出版物中,尽管在临床环境中观察到了毒性,但很少有报道毒性[38]。

2.4. 溶瘤病毒疗法

GBM 特别适合溶瘤病毒(ONCOLYTIC virus, OV)治疗,因为肿瘤局限于脑部,没有远处转移,并且生长主要被有丝分裂后细胞包围,这使得使用需要活跃细胞周期进行复制的病毒[39]。现在,溶瘤病毒疗法代表了一种很有前途的 GBM 治疗免疫疗法,可分为两组:(1) 具有复制能力的 OVA,选择性地感染和复制癌细胞以杀死肿瘤细胞;(2) 复制缺陷病毒载体用作治疗基因的递送载体。目前,特异性 OV 已被基因工程改造,以靶向肿瘤细胞上存在的病原体相关受体,以实现高效和选择性的复制。病毒感染和扩增最终引发宿主抗肿瘤免疫反应并消除癌细胞。溶瘤病毒是实验室培养的减毒病毒,具有靶向和根除肿瘤细胞的能力,同时模仿自然生长过程。通过实施分子、细胞和克隆工程等现代策略与对病毒基因组成的更深入理解,这使得人工减毒复制能力病毒成为可能[40]。随着疗效和安全性的不断提高,病毒可用于治疗癌症。这些特制病毒被设计为非致病性,可以通过受体进入宿主环境并特异性靶向癌细胞。进入后,抗癌免疫反应和肿瘤裂解被激活。这些病毒可以发出警告信号,促使人体的免疫系统启动抗肿瘤反应。免疫调节的离体性质,加上具有趋神经性的合适载体的可用性,使神经胶质瘤成为 OVT 的一个有吸引力的选择。此外,与目前的神经胶质瘤疗法相比,OVT 具有额外的优势,包括直接神经细胞侵袭、细胞凋亡非依赖性细胞裂解、激活和将免疫细胞募集到大脑的能力。具有复制能力的病毒目前被用于抗神经胶质瘤治疗。具有复制能力的病毒通过裂解肿瘤细胞的直接作用或通过调节神经胶质瘤相关细胞凋亡途径的间接作用来发挥其治疗作用[41]。此外,具有复制能力的病毒经过基因工程改造,仅在肿瘤细胞中进行

有条件复制和扩增,而不会对正常细胞进行生产性感染。并且,具有复制能力的 OV 具有很高的转导效率[42]。溶瘤病毒(OV)具有某些固有特征,使其成为 GBM 中从头免疫疗法的有吸引力的选择。这些特征包括:(1) 作为基因改造载体具有良好的安全性,具有非致病性。(2) 肿瘤细胞传染性广泛。(3) 患者耐受性好,肿瘤内复制能力强。(4) 广泛适用于多种肿瘤类型。(5) 与常规和其他免疫治疗方法的协同和累积效应,易于修改以改善治疗。(6) 肿瘤微环境(TME)的有利修饰。(7) 同时靶向多个肿瘤病灶作为局部和全身治疗。

OV 的抗癌机制包括直接溶瘤和间接溶瘤。通过直接溶瘤,溶瘤病毒选择性地在癌细胞中复制并引起癌细胞的炎症甚至死亡,从而进一步导致宿主免疫反应,因为癌症相关抗原暴露[43]。间接抗肿瘤机制可由导致血管破坏的旁观者效应或肿瘤内的免疫调节诱导[44]。溶瘤病毒已被用于治疗实体瘤,主要是胶质母细胞瘤,初步结果令人鼓舞。用于 GBM 治疗的主要病毒类别包括腺病毒、单纯疱疹病毒(HSV)和脊髓灰质炎病毒。针对腺病毒、HSV 和脊髓灰质炎病毒,它们在已完成和正在进行的许多溶瘤病毒治疗试验被提及[45]。OV 既可以作为单一疗法实施,也作为与其他疗法的联合方法,以进一步增强疗效和抗肿瘤活性。

3. 结论

本文分析了神经胶质瘤免疫疗法的现状,免疫疗法已经证明了对多种恶性肿瘤的安全性和可行性,其在胶质母细胞瘤临床试验中的疗效仍有待研究。重点关注四种主要治疗方法:ICB、CAR-T 细胞疗法、疫苗疗法和 OV 疗法。目前,标准治疗包括肿瘤切除后放疗和伴随的 TMZ 仍然是主要治疗。但鉴于免疫疗法目前的地位和快速发展,并且免疫疗法和常规治疗作用于不同的靶点,协同或联合治疗可能会取得更大的治疗效果。然而,必须克服重大挑战才能充分发挥其潜力。包括:(1) 治疗后微环境中的局部免疫抑制,使得疗效适中且仅限于少数患者;(2) GBM 内特异性肿瘤抗原的缺乏和肿瘤异质性高;(3) 慢性免疫毒性以及这些影响与免疫治疗相关的长期影响。尽管临床前和 I/II 期临床试验取得了令人鼓舞的结果,即使在少数病例报告中取得了成功,但 II/III 期过渡仍然特别具有挑战性,迄今为止尚未报道针对大型患者队列的 GBM 免疫治疗的成功 III 期临床试验。在最近的 NK 细胞疗法因可同种异体应用、对主要组织相容性复合体(Major Histocompatibility Complex, MHC)低表达细胞具有天然杀伤而被视为重要补充;技术路径包括 CAR-NK (常见靶点如 IL13R α 2/HER2 等)、细胞因子装甲(如内源 IL-15)与局部术腔/脑室给药,以及以 CD16 为桥的双/三特异 NK 接合体(BiKE/TriKE)以增强致敏和持久性;早期转化与临床研究提示在 GBM 中具有良好安全性并出现疾病稳定或客观缓解信号,但需通过多靶点与检查点抑制剂联用来对冲免疫逃逸与微环境抑制。总之,虽然免疫疗法的快速发展带来了希望,但神经胶质瘤的复杂性需要同样细致入微的治疗方法。我们热切希望,通过不断的研究和开发,免疫疗法将在可预见的未来成为对抗 GBM 的强大工具。

参考文献

- [1] Ostrom, Q.T., Patil, N., Cioffi, G., Waite, K., Kruchko, C. and Barnholtz-Sloan, J.S. (2020) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro-Oncology*, **22**, iv1-iv96. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa200>
- [2] Louis, D.N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D.J., Cree, I.A., Figarella-Branger, D., *et al.* (2021) The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Neuro-Oncology*, **23**, 1231-1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- [3] Ostrom, Q.T., Price, M., Neff, C., Cioffi, G., Waite, K.A., Kruchko, C., *et al.* (2022) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro-Oncology*, **24**, v1-v95. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac202>
- [4] Stupp, R., Mason, W.P., van den Bent, M.J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M.J.B., *et al.* (2005) Radiotherapy Plus

- Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, **352**, 987-996.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa043330>
- [5] Redman, J.M., Gibney, G.T. and Atkins, M.B. (2016) Advances in Immunotherapy for Melanoma. *BMC Medicine*, **14**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0571-0>
- [6] Dagher, O.K., Schwab, R.D., Brookens, S.K. and Posey, A.D. (2023) Advances in Cancer Immunotherapies. *Cell*, **186**, 1814-1814.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.039>
- [7] Sampson, J.H., Gunn, M.D., Fecci, P.E. and Ashley, D.M. (2019) Brain Immunology and Immunotherapy in Brain Tumours. *Nature Reviews Cancer*, **20**, 12-25. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0224-7>
- [8] Todo, T., Ito, H., Ino, Y., Ohtsu, H., Ota, Y., Shibahara, J., *et al.* (2022) Intratumoral Oncolytic Herpes Virus G47Δ for Residual or Recurrent Glioblastoma: A Phase 2 Trial. *Nature Medicine*, **28**, 1630-1639.
<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01897-x>
- [9] Mahmoud, A.B., Ajina, R., Aref, S., Darwish, M., Alsayb, M., Taher, M., *et al.* (2022) Advances in Immunotherapy for Glioblastoma Multiforme. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 944452. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.944452>
- [10] Rong, L., Li, N. and Zhang, Z. (2022) Emerging Therapies for Glioblastoma: Current State and Future Directions. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **41**, Article No. 142. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02349-7>
- [11] Korman, A.J., Garrett-Thomson, S.C. and Lonberg, N. (2022) The Foundations of Immune Checkpoint Blockade and the Ipilimumab Approval Decennial. *Nature Reviews Drug Discovery*, **21**, 509-528.
<https://doi.org/10.1038/s41573-021-00345-8>
- [12] Ott, P.A., Hodi, F.S. and Robert, C. (2013) CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Blockade: New Immunotherapeutic Modalities with Durable Clinical Benefit in Melanoma Patients. *Clinical Cancer Research*, **19**, 5300-5309.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-0143>
- [13] Han, Y., Liu, D. and Li, L. (2020) PD-1/PD-L1 Pathway: Current Researches in Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **10**, 727-742.
- [14] Berger, K.N. and Pu, J.J. (2018) PD-1 Pathway and Its Clinical Application: A 20 Year Journey after Discovery of the Complete Human PD-1 Gene. *Gene*, **638**, 20-25. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.09.050>
- [15] Taube, J.M., Klein, A., Brahmer, J.R., Xu, H., Pan, X., Kim, J.H., *et al.* (2014) Association of PD-1, PD-1 Ligands, and Other Features of the Tumor Immune Microenvironment with Response to Anti-PD-1 Therapy. *Clinical Cancer Research*, **20**, 5064-5074. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-3271>
- [16] Reardon, D.A., Brandes, A.A., Omuro, A., Mulholland, P., Lim, M., Wick, A., *et al.* (2020) Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients with Recurrent Glioblastoma: The Check Mate 143 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **6**, 1003-1010. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1024>
- [17] Omuro, A., Brandes, A.A., Carpentier, A.F., Idhah, A., Reardon, D.A., Cloughesy, T., *et al.* (2023) Radiotherapy Combined with Nivolumab or Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma with Unmethylated MGMT Promoter: An International Randomized Phase III Trial. *Neuro-Oncology*, **25**, 123-134. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac099>
- [18] Lim, M., Weller, M., Idhah, A., Steinbach, J., Finocchiaro, G., Raval, R.R., *et al.* (2022) Phase III Trial of Chemoradiotherapy with Temozolomide Plus Nivolumab or Placebo for Newly Diagnosed Glioblastoma with Methylated MGMT Promoter. *Neuro-Oncology*, **24**, 1935-1949. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac116>
- [19] Lukas, R.V., Rodon, J., Becker, K., Wong, E.T., Shih, K., Touat, M., *et al.* (2018) Clinical Activity and Safety of Atezolizumab in Patients with Recurrent Glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, **140**, 317-328.
<https://doi.org/10.1007/s11060-018-2955-9>
- [20] Cloughesy, T.F., Mochizuki, A.Y., Orpilla, J.R., Hugo, W., Lee, A.H., Davidson, T.B., *et al.* (2019) Neoadjuvant Anti-PD-1 Immunotherapy Promotes a Survival Benefit with Intratumoral and Systemic Immune Responses in Recurrent Glioblastoma. *Nature Medicine*, **25**, 477-486. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0337-7>
- [21] Lee, A.H., Sun, L., Mochizuki, A.Y., Reynoso, J.G., Orpilla, J., Chow, F., *et al.* (2021) Neoadjuvant PD-1 Blockade Induces T Cell and cDC1 Activation but Fails to Overcome the Immunosuppressive Tumor Associated Macrophages in Recurrent Glioblastoma. *Nature Communications*, **12**, Article No. 6938. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26940-2>
- [22] Cunto-Amesty, G., Monzavi-Karbassi, B., Luo, P., Jousheghany, F. and Kieber-Emmons, T. (2003) Strategies in cancer vaccines development. *International Journal for Parasitology*, **33**, 597-613.
[https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(03\)00054-7](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(03)00054-7)
- [23] Li, L., Zhou, J., Dong, X., Liao, Q., Zhou, D. and Zhou, Y. (2022) Dendritic Cell Vaccines for Glioblastoma Fail to Complete Clinical Translation: Bottlenecks and Potential Countermeasures. *International Immunopharmacology*, **109**, Article 108929. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108929>
- [24] Weller, M., Kaulich, K., Hentschel, B., Felsberg, J., Gramatzki, D., Pietsch, T., *et al.* (2014) Assessment and Prognostic Significance of the Epidermal Growth Factor Receptor VIII Mutation in Glioblastoma Patients Treated with Concurrent and Adjuvant Temozolomide Radiochemotherapy. *International Journal of Cancer*, **134**, 2437-2447.
<https://doi.org/10.1002/ijc.28576>

- [25] Huang, P.H., Mukasa, A., Bonavia, R., Flynn, R.A., Brewer, Z.E., Cavenee, W.K., *et al.* (2007) Quantitative Analysis of EGFRvIII Cellular Signaling Networks Reveals a Combinatorial Therapeutic Strategy for Glioblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **104**, 12867-12872. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705158104>
- [26] Schuster, J., Lai, R.K., Recht, L.D., Reardon, D.A., Paleologos, N.A., Groves, M.D., *et al.* (2015) A Phase II, Multicenter Trial of Rindopepimut (CDX-110) in Newly Diagnosed Glioblastoma: The ACT III Study. *Neuro-Oncology*, **17**, 854-861. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou348>
- [27] Weller, M., Butowski, N., Tran, D.D., Recht, L.D., Lim, M., Hirte, H., *et al.* (2017) Rindopepimut with Temozolomide for Patients with Newly Diagnosed, EGFRvIII-Expressing Glioblastoma (ACT IV): A Randomised, Double-Blind, International Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **18**, 1373-1385. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30517-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30517-x)
- [28] Reardon, D.A., Desjardins, A., Vredenburgh, J.J., O'Rourke, D.M., Tran, D.D., Fink, K.L., *et al.* (2020) Rindopepimut with Bevacizumab for Patients with Relapsed EGFRvIII-Expressing Glioblastoma (ReACT): Results of a Double-Blind Randomized Phase II Trial. *Clinical Cancer Research*, **26**, 1586-1594. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-1140>
- [29] Choi, B.D., O'Rourke, D.M. and Maus, M.V. (2017) Engineering Chimeric Antigen Receptor T cells to Treat Glioblastoma. *Journal of Targeted Therapy in Cancer*, **6**, 22-25.
- [30] Del Baldo, G., Del Bufalo, F., Pinacchio, C., Carai, A., Quintarelli, C., De Angelis, B., *et al.* (2023) The Peculiar Challenge of Bringing CAR-T Cells into the Brain: Perspectives in the Clinical Application to the Treatment of Pediatric Central Nervous System Tumors. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1142597. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1142597>
- [31] Luksik, A.S., Yazigi, E., Shah, P. and Jackson, C.M. (2023) CAR T Cell Therapy in Glioblastoma: Overcoming Challenges Related to Antigen Expression. *Cancers*, **15**, Article 1414. <https://doi.org/10.3390/cancers15051414>
- [32] Ramapriyan, R., Vykunta, V.S., Vandecandelaere, G., Richardson, L.G.K., Sun, J., Curry, W.T., *et al.* (2024) Altered Cancer Metabolism and Implications for Next-Generation CAR T-Cell Therapies. *Pharmacology & Therapeutics*, **259**, Article 108667. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108667>
- [33] Majzner, R.G., Ramakrishna, S., Yeom, K.W., Patel, S., Chinnasamy, H., Schultz, L.M., *et al.* (2022) GD2-CAR T Cell Therapy for H3K27M-Mutated Diffuse Midline Gliomas. *Nature*, **603**, 934-941. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04489-4>
- [34] Choi, B.D., Maus, M.V., June, C.H. and Sampson, J.H. (2019) Immunotherapy for Glioblastoma: Adoptive T-Cell Strategies. *Clinical Cancer Research*, **25**, 2042-2048. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-1625>
- [35] Choi, B.D., Yu, X., Castano, A.P., Bouffard, A.A., Schmidts, A., Larson, R.C., *et al.* (2019) CAR-T Cells Secreting Bites Circumvent Antigen Escape without Detectable Toxicity. *Nature Biotechnology*, **37**, 1049-1058. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0192-1>
- [36] Jain, M.D., Smith, M. and Shah, N.N. (2023) How I Treat Refractory CRS and ICANS Following CAR T-Cell Therapy. *Blood*, **141**, 2430-2442. <https://doi.org/10.1182/blood.2022017414>
- [37] Morris, E.C., Neelapu, S.S., Giavridis, T. and Sadelain, M. (2022) Cytokine Release Syndrome and Associated Neurotoxicity in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, **22**, 85-96. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00547-6>
- [38] Kalaitidou, M., Kueberwa, G., Schütt, A. and Gilham, D.E. (2015) CAR T-Cell Therapy: Toxicity and the Relevance of Preclinical Models. *Immunotherapy*, **7**, 487-497. <https://doi.org/10.2217/imt.14.123>
- [39] Wollmann, G., Ozduman, K. and van den Pol, A.N. (2012) Oncolytic Virus Therapy for Glioblastoma Multiforme: Concepts and Candidates. *The Cancer Journal*, **18**, 69-81. <https://doi.org/10.1097/ppo.0b013e31824671c9>
- [40] Liu, T.C., Galanis, E. and Kirn, D. (2007) Clinical Trial Results with Oncolytic Virotherapy: A Century of Promise, a Decade of Progress. *Nature Clinical Practice Oncology*, **4**, 101-117. <https://doi.org/10.1038/ncponc0736>
- [41] Biederer, C., Ries, S., Brandts, C.H. and McCormick, F. (2002) Replication-Selective Viruses for Cancer Therapy. *Journal of Molecular Medicine*, **80**, 163-175. <https://doi.org/10.1007/s00109-001-0295-1>
- [42] Auffinger, B., Ahmed, A.U. and Lesniak, M.S. (2013) Oncolytic Virotherapy for Malignant Glioma: Translating Laboratory Insights into Clinical Practice. *Frontiers in Oncology*, **3**, Article 32. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00032>
- [43] Bridle, B.W., Stephenson, K.B., Boudreau, J.E., Koshy, S., Kazdhan, N., Pullenayegum, E., *et al.* (2010) Potentiating Cancer Immunotherapy Using an Oncolytic Virus. *Molecular Therapy*, **18**, 1430-1439. <https://doi.org/10.1038/mt.2010.98>
- [44] Russell, S.J., Peng, K. and Bell, J.C. (2012) Oncolytic Virotherapy. *Nature Biotechnology*, **30**, 658-670. <https://doi.org/10.1038/nbt.2287>
- [45] Asija, S., Chatterjee, A., Goda, J.S., Yadav, S., Chekuri, G. and Purwar, R. (2023) Oncolytic Immunovirotherapy for High-Grade Gliomas: A Novel and an Evolving Therapeutic Option. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1118246. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1118246>