

· 述评 ·

细胞过继免疫治疗在脑胶质瘤中应用现状与研究进展

徐孟辉 张伟

100070 北京市神经外科研究所(徐孟辉); 100070 首都医科大学附属北京天坛医院

神经外科(张伟)

通信作者: 张伟, Email: zhangwei_vincent@mail.ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.11.002

【摘要】 脑胶质瘤是成人最常见的颅内原发恶性肿瘤。其中的胶质母细胞瘤(GBM)恶性程度高,预后极差。目前GBM的标准治疗方案是最大范围安全切除,术后辅以替莫唑胺化疗及同步放射治疗,但远期疗效不佳。近年来,免疫治疗在多种非脑胶质瘤的肿瘤治疗领域已彰显出显著的应用潜力,其中细胞过继免疫治疗更是取得了较为可观的临床疗效。在脑胶质瘤的细胞过继免疫治疗领域,目前已有大量临床前研究及临床试验取得阶段性进展。然而,相较于其他类型肿瘤,脑胶质瘤因其独特的生物学特性,仍为细胞过继免疫治疗的临床应用带来了一系列技术瓶颈与疗效限制。尽管如此,细胞过继免疫治疗仍为脑胶质瘤的治疗策略开辟了新的研究方向,并为改善患者预后提供了潜在希望。

【关键词】 脑胶质瘤; 细胞过继免疫疗法; 嵌合抗原受体T细胞疗法; 综述

基金项目: 北京市卫健委研究型病房卓越临床研究计划(BRWEP2024W032040200)

Current status and research progress of adoptive cellular immunotherapy in gliomas Xu Menghui, Zhang Wei

Beijing Neurosurgical Institute, Beijing 100070, China (Xu MH); Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China (Zhang W)

Corresponding author: Zhang Wei, Email: zhangwei_vincent@mail.ccmu.edu.cn

【Abstract】 Gliomas are the most common intracranial primary malignant tumors in adults. Among these, glioblastoma (GBM) is highly malignant and carries an extremely poor prognosis. The current standard treatment for GBM involves maximal safe resection followed by adjuvant temozolomide chemotherapy and synchronous radiotherapy, but long-term outcomes remain poor. In recent years, immunotherapy has demonstrated significant potential in treating various non-glioblastoma tumors, with adoptive cellular immunotherapy achieving particularly promising clinical efficacy. In the field of adoptive cellular immunotherapy for gliomas, significant progress has been achieved in numerous preclinical studies and clinical trials. However, compared to other tumors, gliomas present a series of technical bottlenecks and efficacy limitations for the clinical application of adoptive cellular immunotherapy due to their unique biological characteristics. Nevertheless, adoptive cellular immunotherapy has opened new directions for research into treatment strategies for gliomas and offers potential hope for improving patient prognosis.

【Key words】 Glioma; Adoptive cellular immunotherapy; Chimeric antigen receptor T-cell therapy; Review

Fund program: Research Ward Clinical Excellence Research Program of Beijing Municipal Health Commission (BRWEP2024W032040200)

脑胶质瘤是最常见的颅内原发恶性肿瘤。在标准的手术切除联合放化疗的干预下,恶性度最高的原发性胶质母细胞瘤(WHO 4级)(glioblastoma, GBM)的中位生存期仅为14个月^[1],几乎所有GBM的患者接受肿瘤切除标准的放疗和化疗后依然会复

发^[2],这严重影响患者的生活质量和生存期。因此,新的脑胶质瘤治疗模式亟待开发。免疫疗法是一种在恶性肿瘤中很有前景的治疗策略,近年来,恶性肿瘤的免疫疗法取得了一系列突破。如程序性死亡受体1(programmed-death-receptor-1, PD-1)单克隆

抗体,在针对转移性黑色素瘤和非小细胞肺癌的治疗中取得了较好的结果并获得了美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的批准^[3-5],但针对GBM的PD-1单抗治疗临床试验以失败告终^[6]。以上结果是否归因于GBM的特性,或者除了血脑屏障还存在其他药物递送障碍^[7-8]等均成为研究的重点。综上所述,抑制特定分子的功能似乎并不是胶质瘤治疗的理想策略。随着医学的发展,细胞免疫疗法特别是细胞过继免疫疗法取得了较为可观的临床疗效^[9]。在细胞过继免疫疗法中,嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法在治疗急性B淋巴细胞白血病取得巨大成功后,已成为一种通用的免疫疗法^[10-11]。目前CAR-T疗法正在进行广泛的临床前和临床研究,并在一些实体瘤尤其是脑胶质瘤的治疗当中取得了一定的进展^[12-14]。现回顾治疗脑胶质瘤的几种细胞过继免疫疗法并为脑胶质瘤的细胞过继免疫治疗的临床前及临床研究提供潜在的未来研究方向。

一、CAR-T疗法

CAR是一种被用于在人类白细胞上表达的基因工程分子。一般而言,CAR分子由细胞内、跨膜和细胞外结构域组成。胞内结构域包含2个激活信号序列,包括CD3 ζ (提供共刺激信号1),CD28(提供共刺激信号2),4-1BB(提供共刺激信号2)或OX40(提供共刺激信号2)。跨膜结构域来自T细胞受体(T-cell receptor, TCR)的同一部分或CD28/CD8的相应结构域。胞外结构域由1个或多个单链可变片段(single chain variable fragments, scFv)组成,这一结构可以结合肿瘤细胞上的特定靶点^[15]。因此,CAR分子提供了必要的刺激信号,可以拮抗肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的免疫抑制效应,使得经CAR分子改造的细胞发生免疫应答反应^[16]。CAR-T疗法目前在治疗急性B淋巴细胞白血病中取得了巨大成功,并已获得FDA批准上市。在黑色素瘤、肾癌、消化道肿瘤等实体瘤的治疗中,CAR-T疗法也有着一些较好的临床试验结果^[17-19],以上结果使改进CAR-T疗法并用于脑胶质瘤治疗的相关研究成了当前一大热点。

目前CAR-T疗法的改进主要在于治疗靶点的选择和功能元件改造2个方面。(1)靶点选择方面:目前在脑胶质瘤相关研究中,CAR-T疗法常用的治疗靶点有表皮生长因子受体Ⅲ型突变体(epidermal growth factor receptor variant type Ⅲ, EGFRv Ⅲ)、人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth

factor receptor 2, HER2)、IL13R α 和双唾液酸神经节苷脂(disialoganglioside, GD2)等。其中EGFRv Ⅲ是治疗GBM的传统靶点,在2017年O'Rourke等^[20]发起的一项临床试验中,共有10例复发GBM患者接受了EGFRv Ⅲ CAR-T的治疗。通过静脉注射单次给药,2例患者在注射CAR-T 2周后接受了手术治疗,在切除后的样本中EGFRv Ⅲ+肿瘤细胞显著减少且与相应的血液样本比较,手术样本中检测到的CAR-T浓度更高,这表明EGFRv Ⅲ CAR-T有着较好的特异性和杀伤效果。但在另一项针对胶质母细胞瘤的临床试验中EGFRv Ⅲ CAR-T疗法不理想^[21]。HER2靶点同样也被许多研究者关注,在Ahmed等^[22]发起的一项Ⅰ期临床试验中,17例复发性或进展性HER2+ GBM患者在治疗期间接受了不同剂量和疗程的治疗。治疗期间未报告出现不良反应,患者总计中位总生存期(overall survival, OS)为11.1个月,其中3例病情稳定的患者在随访24~29个月没有任何病情进展的迹象,这证明HER2 CAR-T疗法在脑胶质瘤治疗相关研究中的价值。IL13R α CAR-T同样在脑胶质瘤临床试验中表现出了较好的疗效及安全性^[13],且有临床研究将其与其他靶点联用构建双靶点CAR-T疗法并取得了良好的疗效^[23]。GD2则是针对弥漫性中线胶质瘤(diffuse midline glioma, DMG)的靶点。Mackall等于2022年和2024年分别在研究者发起的临床研究(Investigator-Initiated Trial, IIT)^[12]和Ⅰ期临床试验^[24]中证明了GD2 CAR-T对H3K27M突变型DMG患者的有效性和安全性,在Ⅰ期临床试验中甚至有1例患者达到了完全缓解。以上这些现有的靶向脑胶质瘤CAR-T疗法常用的治疗靶点虽已在部分临床前及临床研究中初步验证了其有效性和安全性,但这些靶点仍存在问题,特别是在部分临床试验中疗效表现不佳。因此,靶向脑胶质瘤CAR-T疗法新靶点的筛选仍然是目前的CAR-T相关研究领域的热点。(2)功能元件改造方面:主要有CAR分子结构优化和加入新的功能元件2个方向。自CAR-T疗法问世以来,针对CAR分子结构的优化研究持续取得重要进展,目前已有第四代CAR-T(第一代CAR-T只有胞外段scFv和胞内CD3 ζ ;第二代CAR-T引入了共刺激结构域CD28/4-1BB;第三代CAR-T在二代的基础上增加了另一个共刺激结构域,如OX40)。第四代CAR-T即细胞因子释放CAR-T,又称TRUCKS^[25],可以在TME中分泌重组促炎细胞因子,从而起到消除肿瘤细胞、促进工程T细胞的增殖和增强持久性等功能。

目前已有多种细胞因子结构基因被融合到 T 细胞中,主要包括 IL-7、IL-15^[26]、IL-18^[27]和 IL-12^[28-29]等,并在临床前研究中取得了较好的成果。目前应用于脑胶质瘤治疗临床研究的多为技术成熟的二代 CAR-T,但第四代 CAR-T 疗法在脑胶质瘤治疗中的疗效是值得期待的。另一方面,新功能元件的加入也是目前 CAR-T 相关研究的热点,其中合成 Notch (synthetic Notch receptor, SynNotch) 受体是最具代表性的。Notch 受体是一种膜蛋白受体,其结构分为胞外区、跨膜区、胞内区 3 个部分。SynNotch 受体是对其进行了基因工程改造, SynNotch 受体含有 Notch 受体的核心调节结构域,但具有合成的胞外识别结构域(如单链抗体)和合成的胞内转录结构域^[30-31]。当胞外识别结构域与同源抗原结合时,突触受体会发生诱导跨膜裂解,类似于原生的 Notch 激活,从而释放胞内转录结构域进入细胞核,激活由同源上游顺式激活启动子调控的靶基因的表达。2016 年 Morsut 等^[31]报道了通过 SynNotch 受体控制 T 细胞自分泌 IL-2 从而改善其对于小鼠肿瘤模型的治疗效果。此后,有多项 SynNotch 受体应用于 CAR-T 的临床前研究结果证实了其在脑胶质瘤等实体瘤的动物模型中的疗效及在脑胶质瘤治疗中的应用前景^[32-34]。除此之外,血脑屏障的存在一直是脑胶质瘤免疫治疗的一大难题,一项研究表明通过在 CAR-T 中加入 SynNotch 受体结合 CNS 特定抗原,将 CAR-T 的治疗功能限制在 CNS 内部,并有效改善了小鼠脑胶质瘤和神经炎症模型的病理症状^[34]。以上结果表明,在 CAR-T 中加入 SynNotch 受体有望提高传统 CAR-T 疗法的有效性和安全性。在 CAR-T 治疗领域, CAR-T 功能元件改造以及筛选更具潜力的新型治疗靶点对于最终提升治疗效果具有协同增效作用,尤其在脑胶质瘤的治疗方面,目前尚缺乏在临床广泛应用的 CAR-T 疗法,因此,上述 2 个研究方向均展现出良好的应用前景。

除治疗靶点的选择和功能元件改造 2 个主流研究方向外,同种异体 CAR-T 即“通用型 CAR-T”也是一个研究热点。目前传统的 CAR-T 疗法均使用患者自体外周血 T 细胞,在体外进行 CAR-T 的构建及扩展,再回输到患者体内进行治疗,但是这个疗法有较大的患者个体差异,即患者自身 T 细胞的状态、数量、活性等均会影响最终的治疗效果。如果使用来自健康捐献者的 T 细胞,构建同种异体 CAR-T,就能解决因患者 T 细胞情况对疗效带来的影响。目前已有相关的研究在进行中,如使用胎盘来源 T 细胞

(placental circulating T cells, P-T cells)^[35]作为同种异体 CAR-T 的细胞来源。同样,一项 I 期临床试验结果,证明了异体来源的 CD5 CAR-T 在治疗难治或复发急性 T 淋巴细胞白血病中有着良好的安全性及疗效^[36]。这一成功经验也为脑胶质瘤的 CAR-T 疗法提供了借鉴,因此,同种异体 CAR-T 疗法未来也可能在脑胶质瘤的治疗中得到应用。

二、淋巴因子激活的杀伤(lymphokine-activated killer, LAK)细胞及自然杀伤(natural killer, NK)细胞疗法

LAK 细胞是指体外用 IL-2 刺激的自体外周血淋巴细胞。NK 细胞是 LAK 细胞的主要效应细胞群^[37]。它们能以非 MHC 限制的方式识别肿瘤细胞。目前 LAK 细胞及 NK 细胞疗法已经广泛应用于血液肿瘤及一些实体瘤的治疗中^[38]。

在脑胶质瘤治疗领域,也已经有一些临床研究采用局部注射 NK 细胞的方法治疗 GBM 或高级别胶质瘤患者。这些研究结果表明,将自体 NK 细胞注入肿瘤切除腔是安全的,其中一些研究还显示了延长患者无病生存期的良好效果^[39]。但是在一些其他研究者的报道中, NK 细胞疗法的有效性和安全性则遭到了一些质疑。如 Law 等^[40]研究发现在肾细胞癌患者的治疗中, LAK 细胞疗法联用 IL-2 与单纯应用 IL-2 比较结果显示,两者的临床效果没有明显差异。此外,有研究表明大剂量 IL-2 与 NK 细胞疗法联用时可能导致毛细血管渗漏综合征^[41],这会导致包括低血压、少尿、肺水肿和呼吸困难在内的一系列不良反应。这些问题阻碍了针对脑胶质瘤 NK 细胞疗法的进一步临床研究,目前尚无理想的 II 期或 III 期临床研究结果。然而, CAR-T 疗法在血液肿瘤的治疗中取得较好效果,且 NK 细胞生物学领域也取得了一些新进展^[42],研究者们对基于 NK 细胞的 CAR-NK 细胞疗法产生了兴趣^[43]。目前已有多个特定肿瘤抗原靶点的 CAR-NK 细胞疗法在一系列实体瘤治疗临床试验中进行了测试,包括针对前列腺癌的 PSMA 靶点 CAR-NK(NCT03692663),以及针对卵巢癌、睾丸癌和难治性子宫内膜癌的 MSLN 靶点(NCT03692637)和 Claudin6 靶点 CAR-NK(NCT05410717)^[43],且一些被报道的临床研究结果证明了 CAR-NK 细胞疗法在实体瘤治疗中的有效性和安全性^[44]。在脑胶质瘤方面,也有临床试验初步证明了颅内注射 HER2 靶点 CAR-NK 细胞对复发 GBM 患者有着一定的疗效和较好的安全性^[45]。这

些结果为 CAR-NK 细胞为代表的 NK 细胞疗法在脑胶质瘤治疗中的进一步研究应用提供了基础,也证明了其未来应用的可能性。

三、肿瘤浸润淋巴细胞移植疗法(tumor-infiltrating lymphocytes-adoptive cell therapy, TIL-ACT)

TIL-ACT 是指从肿瘤组织或引流淋巴结、恶性渗出液中分离出肿瘤浸润淋巴细胞,将其在体外进行筛选和扩增,然后将这些细胞与高剂量的 IL-2 一起输注到患者体内,从而识别并杀伤肿瘤细胞^[46]。TIL-ACT 在临床上最早被应用于黑色素瘤患者,并于 1988 年由 Rosenberg 等^[47]报告了成功治疗黑色素瘤的成果。目前,全球已有许多临床中心在进行 TIL-ACT 的相关研究,这种疗法不但在黑色素瘤患者中取得了良好疗效,使患者的病情得到持久、完全的缓解^[48-50]。也被同样被应用于乳腺癌、卵巢癌、肺癌等其他实体瘤的治疗中,并在一些临床试验当中取得了良好的治疗效果^[51-55]。

然而,在脑肿瘤领域,目前 TIL-ACT 仅有较少的尝试被报道^[56]。这一定程度上是因为 TIL-ACT 需要得到足够数量的 TIL 进行扩增并用于治疗,这就需要肿瘤具有高度免疫原性、体积大且易于接近取材^[57]。对于脑胶质瘤而言,作为一种典型的“冷肿瘤”^[58],其中的肿瘤浸润淋巴细胞显著少于其他实体肿瘤,同时,脑胶质瘤的发生部位也给取材带来了困难。除此之外,肿瘤中浸润的 T 细胞往往已临近衰竭,这就限制了它们的增殖及杀伤能力。以上这些原因使得从脑胶质瘤患者体内获得、扩增 TIL 并用于治疗变得非常困难。为了克服这些困难,在 Plautz 等^[59-60]发起的一项临床试验中尝试首先为患者接种经过辐照处理过的自体肿瘤细胞,然后采集接种肿瘤细胞部位的引流淋巴结 T 细胞并在体外进行扩增,之后将这些 T 细胞进行全身静脉输注。在这一系列临床试验中,10 例复发脑胶质瘤患者中有 3 例^[59],10 例新诊断的脑胶质瘤患者中有 4 例^[60]出现了影像学上的改善。然而,目前还没有研究证明 TIL-ACT 可以延长脑胶质瘤患者的生存期。虽然目前 TIL-ACT 在脑胶质瘤治疗领域的研究尚处于起步阶段,且并未得到较理想的结果,但其在其他实体肿瘤的免疫治疗中取得了良好的疗效,表明其在脑胶质瘤的治疗中仍存在一定的潜力。

四、总结与展望

虽然新的细胞免疫疗法已在其他恶性肿瘤的治疗中取得了显著的成功,但是脑胶质瘤由于其存在血脑屏障和独特的免疫微环境等特殊特性,该疗法在

脑胶质瘤中很可能并不适用。且现有的细胞过继免疫疗法在脑胶质瘤中也大多处于临床前或临床试验阶段,其中部分临床试验结果表现出了令人担忧的安全性。故要实现细胞过继免疫疗法在脑胶质瘤临床治疗中的实际应用并取得突破性进展,仍然面临诸多挑战。尽管该疗法目前在应用中存在诸多问题,但其治疗前景依然广阔。尤其值得关注的是,细胞过继免疫治疗与现有其他治疗手段的联合应用,有望成为未来脑胶质瘤治疗的重要方向。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 选题设计和论文修订为张伟,文献调研、资料整理及论文撰写为徐孟辉

参 考 文 献

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. Cbtrus statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012 [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17 Suppl 4(Suppl 4): iv1-iv62. DOI: 10.1093/neuonc/nov189.
- [2] van den Bent MJ, Grisold W, Frappaz D, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (Eortc) open label phase II study on glufosfamide administered as a 60-minute infusion every 3 weeks in recurrent glioblastoma multiforme[J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(12): 1732-1734. DOI: 10.1093/annonc/mdg491.
- [3] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without braf mutation[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 320-330. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082.
- [4] Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9948): 1109-1117. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60958-2.
- [5] Sundar R, Cho BC, Brahmer JR, et al. Nivolumab in nscic: latest evidence and clinical potential[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2015, 7(2): 85-96. DOI: 10.1177/1758834014567470.
- [6] Berghoff AS, Kiesel B, Widhalm G, et al. Programmed Death Ligand 1 Expression and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(8): 1064-1075. DOI: 10.1093/neuonc/nou307.
- [7] Vivanco I, Robins HI, Rohle D, et al. Differential sensitivity of glioma- versus lung cancer-specific egfr mutations to egfr kinase inhibitors[J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(5): 458-471. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0284.
- [8] Hegi ME, Diserens AC, Bady P, et al. Pathway analysis of glioblastoma tissue after preoperative treatment with the egfr tyrosine kinase inhibitor gefitinib--a phase II trial[J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(6): 1102-1112. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0048.
- [9] Lin Y, Okada H. Cellular immunotherapy for malignant gliomas[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2016, 16(10): 1265-1275. DOI: 10.1080/14712598.2016.1214266.

- [10] Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(16): 1509-1518. DOI: 10.1056/NEJMoa1215134.
- [11] Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16): 1507-1517. DOI: 10.1056/NEJMoa1407222.
- [12] Majzner RG, Ramakrishna S, Yeom KW, et al. GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas[J]. *Nature*, 2022, 603(7903): 934-941. DOI: 10.1038/s41586-022-04489-4.
- [13] Brown CE, Hibbard JC, Alizadeh D, et al. Locoregional delivery of IL-13R α 2-targeting CAR-T cells in recurrent high-grade glioma: a phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(4): 1001-1012. DOI: 10.1038/s41591-024-02875-1.
- [14] Mensali N, Köksal H, Joaquina S, et al. ALPL-1 is a target for chimeric antigen receptor therapy in osteosarcoma[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3375. DOI: 10.1038/s41467-023-39097-x.
- [15] Zhai Y, Li G, Jiang T, et al. CAR-armed cell therapy for gliomas[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(12): 2554-2566.
- [16] Maus MV, June CH. Making better chimeric antigen receptors for adoptive T-cell therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(8): 1875-1884. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1433.
- [17] Qi C, Gong J, Li J, et al. Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial interim results[J]. *Nat Med*, 2022, 28(6): 1189-1198. DOI: 10.1038/s41591-022-01800-8.
- [18] Pal SK, Tran B, Haanen J, et al. CD70-Targeted Allogeneic CAR T-Cell therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(7): 1176-1189. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-24-0102.
- [19] Gargett T, Truong N, Gardam B, et al. Safety and biological outcomes following a phase 1 trial of GD2-specific CAR-T cells in patients with GD2-positive metastatic melanoma and other solid cancers[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(5): e008659. DOI: 10.1136/jitc-2023-008659.
- [20] O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(399): eaaa0984. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa0984.
- [21] Bagley SJ, Binder ZA, Lamrani L, et al. Repeated peripheral infusions of anti-EGFRvIII CAR T cells in combination with pembrolizumab show no efficacy in glioblastoma: a phase 1 trial[J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(3): 517-531. DOI: 10.1038/s43018-023-00709-6.
- [22] Ahmed N, Brawley V, Hegde M, et al. HER2-specific chimeric antigen receptor-modified virus-specific T cells for progressive glioblastoma: a phase 1 dose-escalation trial[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(8): 1094-1101. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0184.
- [23] Bagley SJ, Logun M, Fraietta JA, et al. Intrathecal bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL13R α 2 in recurrent glioblastoma: phase 1 trial interim results[J]. *Nat Med*, 2024, 30(5): 1320-1329. DOI: 10.1038/s41591-024-02893-z.
- [24] Monje M, Mahdi J, Majzner R, et al. Intravenous and intracranial GD2-CAR T cells for H3K27M(+) diffuse midline gliomas[J]. *Nature*, 2025, 637(8046): 708-715. DOI: 10.1038/s41586-024-08171-9.
- [25] Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: the fourth generation of CARs[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(8): 1145-1154. DOI: 10.1517/14712598.2015.1046430.
- [26] Krenciute G, Prinzing BL, Yi Z, et al. Transgenic expression of IL15 improves antitumor activity of IL13R α 2-CAR T cells but results in antigen loss variants[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(7): 571-581. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0376.
- [27] Hu B, Ren J, Luo Y, et al. Augmentation of antitumor immunity by human and mouse CAR T cells secreting IL-18[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(13): 3025-3033. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.09.002.
- [28] Pegram HJ, Lee JC, Hayman EG, et al. Tumor-targeted T cells modified to secrete IL-12 eradicate systemic tumors without need for prior conditioning[J]. *Blood*, 2012, 119(18): 4133-4141. DOI: 10.1182/blood-2011-12-400044.
- [29] Koneru M, Purdon TJ, Spriggs D, et al. IL-12 secreting tumor-targeted chimeric antigen receptor T cells eradicate ovarian tumors in vivo[J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(3): e994446. DOI: 10.4161/2162402X.2014.994446.
- [30] Gordon WR, Zimmerman B, He L, et al. Mechanical allosteric: evidence for a force requirement in the proteolytic activation of notch[J]. *Dev Cell*, 2015, 33(6): 729-736. DOI: 10.1016/j.devcel.2015.05.004.
- [31] Morsut L, Roybal KT, Xiong X, et al. Engineering customized cell sensing and response behaviors using synthetic notch receptors[J]. *Cell*, 2016, 164(4): 780-791. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.012.
- [32] Choe JH, Watchmaker PB, Simic MS, et al. SynNotch-CAR T cells overcome challenges of specificity, heterogeneity, and persistence in treating glioblastoma[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(591): eabe7378. DOI: 10.1126/scitranslmed.abe7378.
- [33] Hyrenius-Wittsten A, Su Y, Park M, et al. SynNotch CAR circuits enhance solid tumor recognition and promote persistent antitumor activity in mouse models[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(591): eabd8836. DOI: 10.1126/scitranslmed.abd8836.
- [34] Allen GM, Frankel NW, Reddy NR, et al. Synthetic cytokine circuits that drive T cells into immune-excluded tumors[J]. *Science*, 2022, 378(6625): eaba1624. DOI: 10.1126/science.aba1624.
- [35] Ruggeri Barbaro N, Drashansky T, Tess K, et al. Placental circulating T cells: a novel, allogeneic CAR-T cell platform with preserved T-cell stemness, more favorable cytokine profile, and durable efficacy compared to adult PBMC-derived CAR-T[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(4): e008656. DOI: 10.1136/jitc-2023-008656.
- [36] Pan J, Tan Y, Shan L, et al. Publisher correction: allogeneic CD5-specific CAR-T therapy for relapsed/refractory T-ALL: a phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31(1): 352. DOI: 10.1038/s41591-024-03348-1.
- [37] Golán I, Rodríguez de la Fuente L, Costoya JA. NK cell-based glioblastoma immunotherapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(12): 522. DOI: 10.3390/cancers10120522.

- [38] Zhang H, Yang L, Wang T, et al. NK cell-based tumor immunotherapy[J]. *Bioact Mater*, 2024, 31: 63-86. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2023.08.001.
- [39] Ishikawa E, Takano S, Ohno T, et al. Adoptive cell transfer therapy for malignant gliomas[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 746: 109-120. DOI: 10.1007/978-1-4614-3146-6_9.
- [40] Law TM, Motzer RJ, Mazumdar M, et al. Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *Cancer*, 1995, 76(5): 824-832. DOI: 10.1002/1097-0142(19950901)76:5<824::aid-cnrcr2820760517>3.0.co; 2-n.
- [41] Laskowski TJ, Biederstädt A, Rezvani K. Natural killer cells in antitumor adoptive cell immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(10): 557-575. DOI: 10.1038/s41568-022-00491-0.
- [42] Fujisaki H, Kakuda H, Shimasaki N, et al. Expansion of highly cytotoxic human natural killer cells for cancer cell therapy[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(9): 4010-4017. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3712.
- [43] Maalej KM, Merhi M, Inchakalody VP, et al. CAR-cell therapy in the era of solid tumor treatment: current challenges and emerging therapeutic advances[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 20. DOI: 10.1186/s12943-023-01723-z.
- [44] Xiao L, Cen D, Gan H, et al. Adoptive transfer of NKG2D CAR mRNA-engineered natural killer cells in colorectal cancer patients[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(6): 1114-1125. DOI: 10.1016/j.yimthe.2019.03.011.
- [45] Burger MC, Forster MT, Romanski A, et al. Intracranial injection of natural killer cells engineered with a HER2-targeted chimeric antigen receptor in patients with recurrent glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(11): 2058-2071. DOI: 10.1093/neuonc/noad087.
- [46] Zhao Y, Deng J, Rao S, et al. Tumor Infiltrating Lymphocyte (TIL) therapy for solid tumor treatment: progressions and challenges[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(17): 4160. DOI: 10.3390/cancers14174160.
- [47] Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report[J]. *N Engl J Med*, 1988, 319(25): 1676-1680. DOI: 10.1056/NEJM198812223192527.
- [48] Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13): 4550-4557. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116.
- [49] Besser MJ, Shapira-Frommer R, Itzhaki O, et al. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic melanoma: intent-to-treat analysis and efficacy after failure to prior immunotherapies[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(17): 4792-4800. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0380.
- [50] Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 62-68. DOI: 10.1126/science.aaa4967.
- [51] Zacharakis N, Chinnasamy H, Black M, et al. Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer[J]. *Nat Med*, 2018, 24(6): 724-730. DOI: 10.1038/s41591-018-0040-8.
- [52] Tran E, Turcotte S, Gros A, et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer[J]. *Science*, 2014, 344(6184): 641-645. DOI: 10.1126/science.1251102.
- [53] Tran E, Robbins PF, Lu YC, et al. T-cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(23): 2255-2262. DOI: 10.1056/NEJMoa1609279.
- [54] Creelan BC, Wang C, Teer JK, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(8): 1410-1418. DOI: 10.1038/s41591-021-01462-y.
- [55] Deniger DC, Pasetto A, Robbins PF, et al. T-cell responses to TP53 "Hotspot" mutations and unique neoantigens expressed by human ovarian cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(22): 5562-5573. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0573.
- [56] Chiffelle J, Barras D, Pétremand R, et al. Intrathecal administration of tumor-infiltrating lymphocytes is well tolerated in a patient with leptomeningeal disease from metastatic melanoma: a case report[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(11): 1201-1206. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0071.
- [57] Chiffelle J, Barras D, Petremand R, et al. Tumor-reactive T cell clonotype dynamics underlying clinical response to TIL therapy in melanoma[J]. *Immunity*, 2024, 57(10): 2466-2482. e12. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.08.014.
- [58] Peruzzi P, Chiocca EA. Viruses in cancer therapy - from benchwarmers to quarterbacks[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(11): 657-658. DOI: 10.1038/s41571-018-0077-0.
- [59] Plautz GE, Barnett GH, Miller DW, et al. Systemic T cell adoptive immunotherapy of malignant gliomas[J]. *J Neurosurg*, 1998, 89(1): 42-51. DOI: 10.3171/jns.1998.89.1.0042.
- [60] Plautz GE, Miller DW, Barnett GH, et al. T cell adoptive immunotherapy of newly diagnosed gliomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(6): 2209-2218.

(收稿日期: 2024-12-29)

(本文编辑: 王影)