

Inmunoterapia en tumores del sistema nervioso central

Immunotherapy in central nervous system tumors

Gemma Lafuente-Gómez 

Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Resumen

La inmunoterapia ha transformado el tratamiento oncológico en múltiples tumores sólidos y hematológicos, pero su impacto en tumores del sistema nervioso central (SNC) ha sido limitado. Las características biológicas de estos tumores, incluyendo baja inmunogenicidad, microambiente tumoral inmunosupresor y barrera hematoencefálica, dificultan la eficacia de las estrategias inmunoterapéuticas. En glioblastoma, el tumor primario maligno más frecuente del SNC, los inhibidores de puntos de control inmunitario no han demostrado beneficio en supervivencia en ensayos fase III (CheckMate-498, CheckMate-548, CheckMate-143, NRG BN007). La administración neoadyuvante de anti-PD-1 mostró inicialmente señales prometedoras, aunque estudios recientes no confirmaron estos hallazgos. Las terapias CAR-T dirigidas contra IL-13R α 2, EGFRvIII y HER2 han demostrado seguridad y respuestas radiográficas transitorias, limitadas por escape antigénico y heterogeneidad tumoral. Las vacunas terapéuticas, incluyendo DCVax-L y vacunas personalizadas de neoantígenos, han mostrado señales de actividad biológica sin beneficio definitivo en fase III. Los virus oncolíticos como G47 Δ (aprobado condicionalmente en Japón) y PVSRIPO han demostrado supervivencias prolongadas en subgrupos de pacientes. En gliomas IDH-mutados, la inmunosupresión mediada por 2-hidroxiglutarato limita la eficacia de los inhibidores de puntos de control inmunitario, aunque vacunas dirigidas contra IDH1-R132H han mostrado inmunogenicidad del 89%. En linfoma cerebral primario, las CAR-T anti-CD19 alcanzan tasas de respuesta completa del 56%. En meduloblastoma y ependimoma, la investigación permanece en fases preclínicas. El futuro requiere estrategias combinadas, selección de pacientes mediante biomarcadores moleculares e inmunológicos, y enfoques innovadores de administración para superar las barreras actuales y transformar los avances experimentales en beneficios clínicos significativos.

Palabras clave: Tumores del sistema nervioso central. Inmunoterapia. Inhibidores de puntos de control inmunitario. Células CAR-T. Virus oncolíticos. Vacunas terapéuticas.

Abstract

Immunotherapy has revolutionized cancer treatment across multiple solid and hematological malignancies, yet its impact on central nervous system (CNS) tumors remains limited. The biological characteristics of these tumors, including low immunogenicity, highly immunosuppressive tumor microenvironment, and blood-brain barrier, hinder the efficacy of immunotherapeutic strategies. In glioblastoma, the most common malignant primary CNS tumor, immune checkpoint inhibitors have failed to demonstrate survival benefit in phase III trials (CheckMate-498, CheckMate-548, CheckMate-143, NRG BN007). Neoadjuvant anti-PD-1 administration initially showed promising signals, though recent studies did not confirm these findings. CAR-T therapies targeting IL-13R α 2, EGFRvIII, and HER2 have demonstrated safety and transient radiographic responses, limited by antigenic escape and tumor heterogeneity. Therapeutic vaccines, including DCVax-L and personalized neoantigen vaccines, have shown signals of biological activity without definitive phase III benefit. Oncolytic viruses such as G47 Δ (conditionally approved in Japan) and PVSRIPO have demonstrated prolonged survival in patient subsets. In IDH-mutant gliomas,

Correspondencia:

Gemma Lafuente-Gómez
E-mail: gemma.lafuentegomez@hotmail.com
1577-8843 / © 2026. Kranion. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 24-02-2026
Fecha de aceptación: 24-03-2026
DOI: 10.24875/KRANION.M26000125

Disponible en internet: 12-06-2026
Kranion. 2026;21(1):13-23
www.kranion.es

2-hydroxyglutarate-mediated immunosuppression limits checkpoint inhibitor efficacy, although vaccines targeting IDH1-R132H have shown 89% immunogenicity. In primary CNS lymphoma, anti-CD19 CAR-T cells achieve 56% complete response rates. In medulloblastoma and ependymoma, research remains in preclinical phases. The future requires combinatorial strategies, patient selection through molecular and immunological biomarkers, and innovative delivery approaches to overcome current barriers and translate experimental advances into meaningful clinical benefits for patients with CNS malignancies.

Keywords: Central nervous system tumors. Immunotherapy. Immune checkpoint inhibitors. CAR-T cells. Oncolytic viruses. Therapeutic vaccines.

Introducción

La inmunoterapia ha transformado el tratamiento de múltiples tumores sólidos y hematológicos en las últimas décadas, logrando mejoras sustanciales en supervivencia y control tumoral en diferentes neoplasias¹.

En los tumores del sistema nervioso central (SNC), sin embargo, los avances han sido más limitados. Diversos factores contribuyen a esta situación, entre ellos las particularidades biológicas de las células tumorales, las características del microambiente tumoral cerebral y las barreras anatómicas propias del SNC, como la barrera hematoencefálica. Estos elementos condicionan tanto la penetración de los tratamientos como la interacción entre el sistema inmunitario y el tumor, lo que dificulta el desarrollo de estrategias inmunoterapéuticas eficaces^{2,3}.

Tipos de tumores

Los tumores primarios del SNC constituyen un grupo heterogéneo. Según la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2021 de Tumores del Sistema Nervioso Central, existen más de 100 tipos y subtipos diferentes de tumores primarios del SNC, con más de 40 tipos y subtipos definidos por características moleculares específicas⁴.

Desde el punto de vista epidemiológico, los tumores malignos más frecuentes son los gliomas difusos, entre los cuales el glioblastoma representa aproximadamente la mitad de los casos. Dada su elevada incidencia y su comportamiento clínico particularmente agresivo, el glioblastoma ha sido el principal foco de investigación en el desarrollo de estrategias inmunoterapéuticas^{5,6}.

Esta revisión se centra fundamentalmente en los tumores gliales, tanto de alto grado (principalmente el glioblastoma) como de bajo grado, así como en algunos otros tumores primarios del SNC en los que se están explorando estrategias inmunoterapéuticas.

Fundamentos de la inmunoterapia

La inmunoterapia en oncología engloba un conjunto de estrategias terapéuticas diseñadas para potenciar o

restaurar la capacidad del sistema inmunitario de reconocer y eliminar células tumorales. Estas aproximaciones buscan activar tanto la inmunidad innata como la adaptativa mediante distintos mecanismos⁷. Se incluyen varios tipos: inhibidores de punto de control, vacunas terapéuticas, terapia celular, anticuerpos monoclonales y virus oncolíticos².

INHIBIDORES DE PUNTO DE CONTROL

Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) son anticuerpos monoclonales dirigidos contra moléculas reguladoras negativas del sistema inmunitario, como CTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG-3, TIGIT, TIM-3, VISTA o IDO1. Estas moléculas actúan fisiológicamente como mecanismos de regulación que limitan la activación de los linfocitos T y previenen el desarrollo de autoinmunidad. Sin embargo, muchos tumores explotan estos mecanismos para evadir la respuesta inmunitaria. El bloqueo de estos puntos de control permite restaurar la actividad citotóxica de los linfocitos T frente a las células tumorales^{8,9}.

VACUNAS TERAPÉUTICAS

Las vacunas terapéuticas frente al cáncer consisten en la administración de antígenos tumorales con el objetivo de inducir o potenciar una respuesta inmunitaria específica frente a células tumorales ya presentes en el organismo. A diferencia de las vacunas profilácticas, estas estrategias buscan activar linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ capaces de reconocer y eliminar células que expresan antígenos asociados o específicos del tumor, incluidos neoantígenos derivados de mutaciones tumorales¹⁰⁻¹².

TERAPIA CELULAR

La terapia celular adoptiva consiste en la administración de células inmunitarias seleccionadas o modificadas para reconocer y destruir células tumorales¹³. Entre las principales estrategias se incluyen:

- Células T con receptor quimérico de antígeno (CAR-T): linfocitos T autólogos modificados genéticamente para expresar un receptor sintético capaz

de reconocer antígenos específicos en la superficie de las células tumorales¹³.

- Linfocitos infiltrantes de tumor (TIL): células T obtenidas del propio tumor del paciente, expandidas *ex vivo* y posteriormente reinfundidas¹⁴.
- Células T con receptor de antígeno específico (TCR-T): linfocitos T modificados genéticamente para expresar un receptor de célula T que reconoce péptidos tumorales presentados por moléculas HLA. A diferencia de las terapias CAR-T, los TCR-T permiten reconocer antígenos derivados de proteínas intracelulares¹⁵.

Otras estrategias en investigación incluyen células CAR-NK, células T $\gamma\delta$ modificadas y células *natural killer* T (NKT)¹⁶.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales utilizados en oncología son proteínas diseñadas para reconocer antígenos específicos expresados por células tumorales o por componentes del microambiente tumoral. Su efecto terapéutico puede ser directo, bloqueando señales de proliferación o supervivencia tumoral, o indirecto, activando mecanismos inmunológicos como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) o la fagocitosis mediada por anticuerpos^{17,18}.

Dentro de este grupo destacan los anticuerpos biespecíficos de enlace de células T (BiTEs), moléculas diseñadas con dos dominios de unión: uno dirigido a un antígeno tumoral y otro dirigido a CD3 en los linfocitos T. Esta estructura permite reclutar y activar células T citotóxicas directamente contra las células tumorales^{19,20}.

De este tipo de anticuerpos se hablará en los diferentes apartados cuando se combinen con otras terapias como ICI o CAR-T.

VIRUS ONCOLÍTICOS

Los virus oncolíticos son virus naturales o modificados genéticamente capaces de infectar selectivamente células tumorales y provocar su destrucción. Su efecto antitumoral se basa en dos mecanismos principales: la lisis directa de células tumorales tras la replicación viral y la activación de una respuesta inmunitaria antitumoral secundaria^{21,22}.

Microambiente tumoral

El microambiente tumoral desempeña un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmunitaria frente

al cáncer y condiciona en gran medida la eficacia de las estrategias inmunoterapéuticas. Este microambiente está compuesto por células inmunitarias, fibroblastos, células endoteliales, matriz extracelular y múltiples factores solubles. En muchos tumores, incluidos los primarios de SNC, el microambiente tumoral favorece la evasión inmunitaria mediante diferentes mecanismos, como la expansión de poblaciones inmunosupresoras (por ejemplo, células T reguladoras), la expresión de moléculas de punto de control inmunitario como PD-L1 o la alteración metabólica del entorno tumoral^{23,24}.

Por ello, muchas estrategias terapéuticas actuales buscan no solo activar el sistema inmunitario, sino también remodelar el microambiente tumoral para favorecer una respuesta antitumoral eficaz^{25,26}.

A continuación, se revisan las principales estrategias inmunoterapéuticas que se están investigando en los tumores primarios cerebrales.

Inmunoterapia en tumores gliales IDH *wild-type*

Los tumores del SNC presentan características inmunológicas particulares que dificultan el desarrollo de estrategias inmunoterapéuticas eficaces. La presencia de la barrera hematoencefálica, junto con un microambiente tumoral altamente inmunosupresor y una baja carga mutacional en comparación con otros tumores sólidos, contribuye a que muchos gliomas se comporten como tumores inmunológicamente «fríos». Estas características limitan la infiltración y activación de linfocitos T y favorecen mecanismos de evasión inmunitaria^{27,28}.

El glioblastoma, al ser el tumor primario maligno más frecuente y agresivo del SNC, ha sido el principal foco de investigación en el desarrollo de inmunoterapias dirigidas contra tumores gliales^{29,30}. No obstante, dados los cambios en las clasificaciones por la biología molecular en 2021, hay estudios previos a esta fecha en los que se incluyen pacientes IDH mutados (antiguos glioblastomas IDH mutados que actualmente no se consideran glioblastomas).

Inhibidores de puntos de control inmunitario

La mayoría de los estudios están dirigidos a glioblastoma. Los resultados de los ensayos clínicos han sido hasta ahora modestos, probablemente debido a la baja inmunogenicidad del tumor y a la presencia de múltiples mecanismos de escape inmunitario³¹.

Un metaanálisis de 2026 que incluyó 12 ensayos de ICI (2.130 pacientes) confirmó que no hubo beneficio significativo en supervivencia global³².

ANTI-PD-1

Tres ensayos clínicos fase III han evaluado el papel del nivolumab en glioblastoma: CheckMate-498, CheckMate-548 y CheckMate-143, sin demostrar beneficio en supervivencia global ni en supervivencia libre de progresión.

En el ensayo CheckMate-498, realizado en pacientes con glioblastoma de nuevo diagnóstico con promotor MGMT no metilado, la combinación de nivolumab y radioterapia no mostró beneficio frente al tratamiento estándar con temozolomida y radioterapia (mediana de supervivencia global de 13,4 frente a 14,9 meses)³³.

En el ensayo CheckMate-548, que incluyó pacientes con promotor MGMT metilado, la adición de nivolumab a radioterapia y temozolomida tampoco mejoró la supervivencia global ni la supervivencia libre de progresión (mediana de supervivencia global de 28,9 frente a 32,1 meses y supervivencia libre de progresión de 10,6 frente a 10,3 meses)³⁴.

Por su parte, el ensayo CheckMate-143, realizado en glioblastoma recurrente, comparó nivolumab con bevacizumab y tampoco demostró superioridad del tratamiento inmunoterapéutico (supervivencia global de 9,8 frente a 10,0 meses)³⁵.

El pembrolizumab se ha evaluado tanto en monoterapia como en combinación con bevacizumab en glioblastoma recurrente, mostrando resultados limitados en ensayos fase I y II³⁶⁻³⁸. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la administración neoadyuvante de inhibidores de PD-1 podría inducir una mayor activación inmunitaria intratumoral que su administración únicamente adyuvante (mediana supervivencia global 13,7 vs. 7,5 meses)³⁹. En estos estudios se observó mayor infiltración de linfocitos T, incremento en la expresión de genes relacionados con interferón- γ y mayor diversidad clonal del receptor de células T⁴⁰.

ANTI-PD-L1

Los anticuerpos dirigidos contra PD-L1, como durvalumab^{41,42}, atezolizumab⁴³ y avelumab⁴⁴, han mostrado perfiles de seguridad aceptables en estudios tempranos en glioblastoma, pero hasta el momento no han demostrado mejoras consistentes en supervivencia.

Un metaanálisis Cochrane de 2025 que incluyó siete ensayos clínicos aleatorizados (1.953 pacientes) concluyó que los inhibidores anti-PD-1 y PDL 1 probablemente

no tienen beneficio en glioblastoma, tanto en enfermedad recurrente como recién diagnosticada⁴⁵.

ANTI-CTLA-4

El ipilimumab ha sido evaluado en combinación con temozolomida vs. temozolomida sola en un ensayo clínico fase II (estudio Ipi-Glio), sin demostrar beneficio clínico significativo respecto al tratamiento estándar (mediana de supervivencia global de 22,7 frente a 26,4 meses)⁴⁶.

OTROS ICI

Dada la limitada eficacia de los ICI clásicos, se están evaluando nuevas dianas: LAG-3 (relatlimab/BMS-986016 solo o en combinación con nivolumab), TIM-3 (sabatolimab), TIGIT (domvanalimab con antiPD-1 zimberelimab, NCT04656535) e IDO1 (BMS-986205 combinado con radioterapia y temozolomida, NCT04047706; e indoximod combinado con radioterapia y temozolomida, NCT02052648)⁴⁷.

COMBINACIONES DE ICI

Publicado en 2025, el ensayo fase II/III NRG Oncology BN007 (ipilimumab + nivolumab vs. temozolomida en glioblastoma recién diagnosticado MGMT no metilado) se cerró prematuramente tras demostrar que la inmunoterapia dual no mejoró la supervivencia libre de progresión comparado con temozolomida, sin proceder a la fase III⁴⁸.

En el ensayo fase I NRG-BN002 se objetivó seguridad de la combinación de nivolumab + ipilimumab tras la quimiorradioterapia estándar. El ensayo fase II/III BN007 finalmente no demostró beneficio clínico significativo⁴⁹.

En el estudio fase I Glitipni, la administración intracerebral e intracavitaria de ipilimumab y nivolumab demostró ser factible y segura en pacientes con glioma de alto grado recurrente^{50,51}. Por otro lado, el estudio NEO-GLITIPNI mostró que, aunque la fase neoadyuvante fue segura, la progresión tumoral precoz limitó la aplicabilidad del protocolo, lo que ha llevado a modificar la duración de la fase neoadyuvante (de 4 semanas a 2 semanas)⁵².

Terapia celular

LINFOCITOS INFILTRANTES DE TUMOR (TIL)

Un primer estudio piloto en 1999 con TIL e I12 en gliomas de alto grado mostró eficacia limitada⁵³. Actualmente existen varios ensayos clínicos fase I en marcha (NCT05333588 y NCT04943913) que evalúan la seguridad de esta estrategia en pacientes con glioblastoma.

Una aproximación más reciente consiste en el uso de TIL modificados para secretar anticuerpos anti-PD-1 (PD1-TILs), lo que podría potenciar su actividad antitumoral. Los resultados preliminares sugieren una mayor eficacia antitumoral en comparación con los TIL convencionales⁵⁴.

TERAPIA CAR-T

Las terapias con células CAR-T se han desarrollado frente a diferentes antígenos expresados en glioblastoma.

Uno de los antígenos más estudiados es el IL-13R α 2, que se expresa aproximadamente en el 75% de los glioblastomas⁵⁵. Los ensayos clínicos realizados han mostrado varios aspectos relevantes: la administración loco-regional (intratumoral o intraventricular) parece ser más eficaz que la administración intravenosa, las respuestas observadas suelen ser parciales y transitorias, y la recurrencia tumoral es frecuente. Además, se están desarrollando CAR-T resistentes a corticosteroides, dada la necesidad frecuente de estos fármacos para el control del edema cerebral⁵⁶⁻⁶⁰.

Otro antígeno ampliamente estudiado es EGFRvIII. Sin embargo, los ensayos clínicos realizados hasta el momento no han demostrado un beneficio claro en supervivencia, probablemente debido al escape antigénico y a la pérdida de expresión de EGFRvIII tras el tratamiento⁶¹.

Para superar estas limitaciones se están desarrollando CAR-T de segunda generación, como CARv3-TEAM-E, que además secreta una molécula de anticuerpo activador de linfocitos T (TEAM, un anticuerpo biespecífico). La administración intraventricular se mostró segura y la regresión tumoral a nivel radiológico fue notable, sin embargo en dos de los tres pacientes la respuesta antitumoral fue transitoria⁶².

Vacunas terapéuticas

Hasta el momento no existe ninguna vacuna terapéutica que haya demostrado beneficio clínico robusto en ensayos fase III en glioblastoma. Sin embargo, se han evaluado múltiples estrategias vacunales en ensayos clínicos.

VACUNAS PEPTÍDICAS

Las vacunas peptídicas utilizan péptidos sintéticos que imitan epítomos de antígenos específicos de tumor o asociados al tumor para inducir o potenciar respuestas de linfocitos T. Tras su administración, son procesadas por células presentadoras de antígeno y requieren adyuvantes inmunitarios para generar una activación robusta,

dado que no estimulan directamente la inmunidad innata^{63,64}. Entre las vacunas más estudiadas están:

- Rindopepimut (CDX-110), dirigida contra la mutación EGFRvIII. En ensayos clínicos fase III no demostró beneficio en supervivencia en comparación con el tratamiento estándar⁶⁵.
- SurVaxM, dirigida contra survivina. En estudios fase II combinada con temozolomida mostró resultados prometedores, con una supervivencia global de 25,9 meses⁶⁶. Actualmente se encuentra en evaluación en un ensayo fase IIb⁶⁷.
- IMA950, que en combinación con GM-CSF mostró una supervivencia global de aproximadamente 19 meses en ensayo fase I/II en pacientes con astrocitoma de alto grado⁶⁸ y se encuentra en evaluación en combinación con pembrolizumab en pacientes con glioblastoma recurrente⁶⁹.
- HSPPC-96, que en un ensayo fase II mostró una supervivencia global de 9,9 meses⁷⁰.

Las vacunas personalizadas basadas en neoantígenos representan una estrategia emergente. Se realiza un diseño individual según las mutaciones específicas de cada paciente. Ensayos como GAPVAC⁷¹ y NEOVAX⁷² han demostrado que estas vacunas pueden inducir respuestas inmunitarias específicas y supervivencias prolongadas en algunos pacientes. En un ensayo fase III no mostraron beneficio significativo en glioblastoma recurrente⁷³.

VACUNAS DE CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las vacunas basadas en células dendríticas aprovechan la capacidad de estas células presentadoras de antígeno para activar linfocitos T específicos frente a antígenos tumorales. Se generan a partir de células autólogas del paciente, que se cargan *ex vivo* con lisado tumoral, péptidos o ARN tumoral y posteriormente se reinfunden^{74,75}.

La vacuna DCVax-L en un ensayo fase III frente a placebo mostró una mediana de supervivencia global de 19,3 meses en pacientes con glioblastoma de nuevo diagnóstico y de 13,2 meses en glioblastoma recurrente en comparación con controles externos. El uso de controles externos y no un grupo control aleatorizado, lo que ha generado debate sobre la magnitud real del beneficio⁷⁶.

Otras vacunas, como ICT-107, han mostrado mejoras modestas en supervivencia libre de progresión sin impacto en supervivencia global⁷⁷. Las vacunas CMV-DC han demostrado activación robusta de linfocitos CD8+ específicos^{78,79}.

VACUNAS DE ADN Y ARN

Las vacunas basadas en ADN o ARN utilizan material genético que codifica antígenos tumorales o neoantígenos personalizados, permitiendo que las propias células del paciente expresen el antígeno y desencadenen una respuesta inmunitaria. Disponemos de resultados preliminares de estudios fase I en vacunas de ADN (NCT02718443)⁴⁷.

Se están estudiando en combinación con otras inmunoterapias, como en el estudio INO-5401 (codifica tres antígenos tumorales: hTERT, WT-1 y PSMA) + INO-9012 (codifica IL2) + cemiplimab (NCT03491683)⁸⁰.

Respecto a las vacunas ARN, solo se ha realizado en ensayos clínicos en fase I con la vacuna CureVac⁸¹ y RNA-LPA (nanopartículas lipídicas con ARN tumoral) que combina ARNm tumoral específico con ARNm codifica pp65 y agregados de partículas lipídicas⁸² de los que aún no disponemos de resultados.

Vacunas con vectores virales

Las vacunas basadas en vectores virales emplean virus modificados para transportar genes que codifican antígenos tumorales, combinando la inmunogenicidad viral con la expresión de antígenos tumorales⁸³. La vacuna VBI-1901 (citomegalovirus) ha mostrado resultados preliminares prometedores en glioblastoma recurrente, con mediana de supervivencia global de 12.9 meses^{84,85}.

Virus oncolíticos

Entre los virus más estudiados se encuentran los derivados del virus herpes simple tipo 1, como HSV-1716⁸⁶, G207⁸⁷ y G47Δ⁸⁸, que han mostrado perfiles de seguridad favorables en ensayos clínicos. G47Δ recibió la aprobación condicional y limitada en el tiempo en Japón para tratamiento del glioma maligno recurrente⁸⁹, lo que representa uno de los primeros ejemplos de aprobación regulatoria de un virus oncolítico para tumores del SNC.

El virus PVSRIP0, un poliovirus/rinovirus quimérico no patogénico administrado por vía intratumoral, ha mostrado en estudios fase I una tasa de supervivencia global del 21% a 24 y 36 meses, significativamente superior al 4% observado en controles históricos a 36 meses. Esta «meseta» de supervivencia a largo plazo, con pacientes vivos más de 70 meses postinfusión, representa uno de los hallazgos más prometedores en viroterapia oncolítica para glioblastoma recurrente⁹⁰. Se está estudiando en un ensayo fase II (LUMINOS-101, NCT04479241) su combinación con pembrolizumab⁹¹.

Entre los adenovirus oncolíticos destaca DNX-2401, que ha demostrado seguridad y señales de beneficio clínico en estudios fase I⁹². Otros vectores adenovirales, como CRAd-S-pk7, administrados mediante células madre neurales, han mostrado resultados prometedores en ensayos fase I⁹³.

Además, algunos virus pueden modificarse para actuar como vectores de genes terapéuticos, como IL-12, el transgén quimérico Fas o la timidina cinasa del virus herpes simple (HSV-TK). En este contexto, AdV-tk mostró prolongación de la supervivencia (12,9 vs. 8,6 meses) en un ensayo fase III frente al tratamiento estándar⁹⁴.

A pesar de los importantes avances en el desarrollo de múltiples estrategias inmunoterapéuticas para los gliomas de alto grado, los resultados clínicos obtenidos hasta el momento siguen siendo limitados. La combinación de diferentes modalidades de inmunoterapia, junto con tratamientos estándar y una mejor selección de pacientes basada en biomarcadores moleculares, podría ser clave para mejorar la eficacia de estas estrategias en el futuro.

Inmunoterapia en tumores gliales IDH mutados

Estos tumores presentan características biológicas y moleculares distintas a las de los glioblastomas. Las mutaciones en IDH1/IDH2 producen el oncometabolito D-2-hidroxi-glutarato (2-HG), que inhibe la activación del complemento y ejerce efectos directos sobre las células T, disminuyendo su migración, proliferación y producción de citocinas, lo que contribuye a la evasión inmunitaria de estos tumores⁹⁵⁻⁹⁷.

En los estudios generalmente se mezclan pacientes con astrocitomas y oligodendrogliomas de bajo y alto grado, lo que hace difícil extraer resultados particulares de un subtipo específico.

Diversos enfoques inmunoterapéuticos están siendo investigados en este grupo de tumores, aunque la mayoría de los datos disponibles proceden de estudios preclínicos o ensayos clínicos en fases tempranas.

Inhibidores de punto de control

La mutación en IDH se asocia con una expresión reducida de moléculas de puntos de control inmunitario, incluyendo PD-1, CTLA-4, LAG3 e IDO1⁹⁵, lo que puede limitar la eficacia de los ICI⁹⁸.

Dentro de los gliomas IDH mutados, los astrocitomas parecen mostrar una mayor sensibilidad relativa a los ICI en comparación con los oligodendrogliomas,

probablemente debido a la menor expresión de PD-L1 y a un mayor grado de exclusión de linfocitos T en estos últimos⁹⁹.

Uno de los estudios más relevantes es un ensayo clínico fase II con nivolumab que mostró una eficacia clínica limitada. En él había pacientes con tumores gliales IDH mutados grados 2, 3 y 4; el 45% de los oligodendrogliomas eran de bajo grado (grado 2) y el 32% de los astrocitomas eran de bajo grado. La tasa de respuesta objetiva fue baja (aproximadamente del 9%), con un pequeño número de pacientes que alcanzaron respuestas parciales o completas. No obstante, algunos pacientes presentaron respuestas prolongadas, superiores a 20 meses, uno de ellos tenía un astrocitoma de bajo grado¹⁰⁰.

En pacientes fenotipo hipermutados, la respuesta a nivolumab podría ser mayor, aunque los datos disponibles son aún preliminares y será necesario esperar a los resultados completos (ensayo NCT03718767)¹⁰¹.

REVOLUMAB fue el primer ensayo fase II que incluía exclusivamente gliomas IDH-mutantes recurrentes de alto grado. El estudio no alcanzó su objetivo primario de tasa de supervivencia libre de progresión a 24 semanas del 50%, logrando solo 28.2%¹⁰².

Terapia celular

Hasta el momento no existen ensayos clínicos específicamente diseñados para evaluar terapias CAR-T en tumores gliales IDH mutados¹⁰³.

Vacunas terapéuticas

La mayoría de los estudios disponibles se encuentran en fases tempranas de investigación, lo que limita la posibilidad de establecer conclusiones firmes sobre su eficacia clínica^{104,105}.

TUMORES DE BAJO GRADO

En 2015 se publicaron los resultados del primer estudio de vacunación diseñado específicamente para tumores gliales de bajo grado. En este ensayo fase I se emplearon epítomos derivados de antígenos asociados a glioma junto con el adyuvante poliinosínico-policitidílico estabilizado (poly-ICLC). Los pacientes sin tratamiento previo presentaron respuestas inmunitarias de linfocitos T significativamente más intensas frente a la vacuna que aquellos que habían recibido tratamientos previos¹⁰⁶.

Más recientemente, en 2022 se realizó un ensayo aleatorizado que evaluó la vacunación neoadyuvante con un lisado derivado de una línea alogénica de células madre

de glioblastoma (GBM6-AD) combinado con poly-ICLC en pacientes con gliomas de bajo grado. La vacuna fue bien tolerada y se asoció con activación de clones de linfocitos T CD8+, algunos de los cuales pudieron detectarse posteriormente en el microambiente tumoral¹⁰⁷.

En la actualidad se encuentra en fase de reclutamiento un ensayo clínico fase II (NCT02358187) que evalúa una vacuna peptídica basada en antígenos asociados a glioma combinada con toxoide tetánico y poly-ICLC en niños HLA-A2 positivos con gliomas de bajo grado irreseccables.

TUMORES DE ALTO GRADO

Un ensayo clínico fase I realizado en pacientes con astrocitomas grado 3 y 4 IDH1(R132H) demostró que una vacuna dirigida contra esta mutación es capaz de inducir respuestas inmunitarias específicas en más del 90% de los pacientes, con un perfil de toxicidad favorable¹⁰⁸.

Por último, en un estudio observacional publicado en 2025 se evaluaron vacunas peptídicas personalizadas en 52 pacientes con gliomas IDH1-mutantes (grados 2, 3 y 4) en contexto de nuevo diagnóstico y recurrencia, y se objetivó una inmunogenicidad contra la mutación IDH1 del 89%¹⁰⁹.

Virus oncolíticos

No existen estudios específicos en tumores gliales con mutación IDH¹¹⁰.

Linfoma cerebral primario

Los ICI representan una estrategia potencialmente prometedora en el linfoma cerebral primario (PCNSL), en parte debido a las alteraciones frecuentes en el locus 9p24.1, que incluyen amplificación de PD-L1 y PD-L2, así como a la elevada expresión de ligandos de *checkpoint* en el microambiente tumoral¹¹¹. En este contexto, estudios iniciales con nivolumab han mostrado respuestas clínicas relevantes en pacientes con enfermedad recurrente o refractaria, aunque en series pequeñas¹¹². Asimismo, combinaciones terapéuticas como ibrutinib más nivolumab han mostrado tasas de respuesta elevadas en ensayos fase II, con respuestas completas en aproximadamente la mitad de los pacientes y supervivencia global de 21 meses¹¹³.

La terapia CAR-T anti-CD19 ha emergido como una de las estrategias más prometedoras para pacientes con PCNSL recurrente o refractario. Aunque inicialmente estos pacientes fueron excluidos de los ensayos pivotaes

por el riesgo de neurotoxicidad, estudios posteriores disponibles muestran una tasa de respuesta completa aproximada del 56% en PCNSL, con perfiles de toxicidad comparables a los observados en linfomas sistémicos¹¹⁴.

En contraste, otras estrategias inmunoterapéuticas han sido poco exploradas en esta enfermedad. Hasta la fecha no existen ensayos clínicos publicados que evalúen virus oncolíticos ni vacunas terapéuticas específicamente en PCNSL^{3,115}.

Meduloblastoma

Múltiples estudios demuestran que los meduloblastomas presentan expresión baja o ausente de PD-1, PD-L1 y CTLA-4, lo que explica parcialmente la falta de respuesta a ICI convencionales^{116,117}. Se han identificado CD24 y CD276 (B7-H3) como dianas alternativas prometedoras¹¹⁶.

Las células CAR-T dirigidas contra HER2, EPHA2 e IL13R α 2 han demostrado eficacia con administración intratecal en modelos preclínicos de meduloblastoma metastásico¹¹⁸.

Virus oncolíticos, vacunas tumorales y células NK están siendo investigados en ensayos clínicos en fases tempranas^{119,120}.

Ependimoma

Actualmente no existe ningún tratamiento de inmunoterapia aprobado para ependimoma. Respecto a la terapia con ICI, solo se han realizado estudios con el algoritmo TIDE (*tumor immune dysfunction and exclusion*) para conocer datos sobre si pudiera ser útil este tipo de fármacos en el tratamiento de los ependimomas. El algoritmo TIDE es una herramienta computacional desarrollada para predecir qué pacientes responderán a ICI analizando los perfiles de expresión génica del tumor. Una puntuación baja supone una mayor probabilidad de responder a ICI y viceversa¹²¹. Con base en estos estudios, se cree que ependimomas supratentoriales con fusión del gen *ZFTA* con *RELA* tendrían mejor respuesta a ICI al tener una puntuación TIDE muy baja¹²². No obstante, son necesarios ensayos clínicos para demostrar estas hipótesis.

Respecto a la terapia CAR-T, tenemos solo datos preclínicos que demostraron efectividad en modelos murinos en los que se administraron CAR-T dirigidas contra EPHA2, HER2 e IL13R α 2¹¹⁸.

Por último se están estudiando estrategias de reprogramación inmunitaria en este perfil de pacientes. El inhibidor multikinasa dasatinib (dirigido contra EPHB2/ABL1) reprogramó el microambiente inmunitario del

ependimoma, polarizando macrófagos asociados a tumor hacia fenotipo M1 y aumentando la activación de células T CD8+, logrando regresión completa en el 78% de los animales en modelos preclínicos¹²³.

Conclusiones

La inmunoterapia ha transformado el tratamiento de numerosos tumores sólidos y hematológicos; sin embargo, su impacto en los tumores primarios del SNC ha sido hasta el momento más limitado. Las características biológicas propias de estos tumores, incluyendo su baja inmunogenicidad, la presencia de un microambiente tumoral altamente inmunosupresor y las barreras anatómicas como la barrera hematoencefálica y la denominada barrera sangre-tumor, dificultan la eficacia de muchas estrategias inmunoterapéuticas^{124,125}.

En el glioblastoma, que continúa siendo el tumor primario maligno más frecuente y agresivo del SNC, los ICI no han demostrado beneficios claros en supervivencia en ensayos clínicos fase III. No obstante, algunos enfoques como la administración neoadyuvante de inhibidores de PD-1 o su combinación con radioterapia y otros tratamientos están siendo investigados para intentar superar los mecanismos de resistencia inmunitaria.

Otras estrategias inmunoterapéuticas, como las vacunas terapéuticas, la terapia celular (sobre todo CAR-T) y los virus oncolíticos, han mostrado señales prometedoras en estudios tempranos, aunque la evidencia clínica definitiva sigue siendo limitada⁴⁷.

En los tumores gliales con mutación IDH el microambiente tumoral se caracteriza por inmunosupresión metabólica mediada por 2-hidroxiglutarato, lo que plantea retos en el desarrollo de inmunoterapias estrategias. Hasta ahora solo disponemos de datos en fases precoces de ensayos clínicos⁹⁶.

En otros tumores del SNC, como el linfoma cerebral primario, el meduloblastoma y el ependimoma, la evidencia disponible sobre inmunoterapia es aún más limitada. En el linfoma cerebral primario, los ICI y la terapia CAR-T anti-CD19 están emergiendo como opciones prometedoras en enfermedad recurrente o refractaria¹¹³⁻¹¹⁵. En el meduloblastoma y el ependimoma, por el contrario, la investigación en inmunoterapia se encuentra principalmente en fases preclínicas o en ensayos clínicos tempranos, centrada en la identificación de nuevas dianas inmunitarias y en la caracterización del microambiente tumoral^{120,122}.

En conjunto, el desarrollo futuro de la inmunoterapia en tumores del SNC probablemente requerirá estrategias combinadas que integren diferentes modalidades inmunoterapéuticas (ICI, vacunas, virus oncolíticos,

terapia celular) con tratamientos estándar. Una mejor selección de pacientes basada en biomarcadores moleculares (IDH, etc.) e inmunitarios (infiltración de células T, firmas de expresión génica inmunitaria) será fundamental². Una comprensión más profunda de la biología tumoral y de las interacciones entre el tumor y el sistema inmunitario será clave para transformar los avances experimentales en beneficios clínicos significativos para los pacientes^{126,127}.

Agradecimientos

A todos los trabajadores del Servicio de Neurooncología del Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer (Hospices Civils de Lyon) por introducirme en esta subespecialidad.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

Conflicto de intereses

La autora no comunica conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. La autora declara que para este trabajo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. La autora declara que no utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Park J, Skålhegg BS. Combination of PD-1/PD-L1 and CTLA-4 inhibitors in the treatment of cancer - a brief update. *Front Immunol.* 2025;16:1680838. doi: 10.3389/fimmu.2025.1680838
2. Mahdi J, Trivedi V, Monje M. The promise of immunotherapy for central nervous system tumours. *Nat Rev Immunol.* 2026;26(3):213-29. doi: 10.1038/s41577-025-01227-5
3. Medikonda R, Pant A, Lim M. Immunotherapy as a new therapeutic approach for brain and spinal cord tumors. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1394:73-84. doi: 10.1007/978-3-031-14732-6_5
4. Smith HL, Wadhvani N, Horbinski C. Major features of the 2021 WHO Classification of CNS Tumors. *Neurotherapeutics.* 2022;19(6):1691-704. doi: 10.1007/s13311-022-01249-0

5. Price M, Ballard CAP, Benedetti JR, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2018-2022. *Neuro Oncol.* 2025;27(Supplement_4):iv1-iv66. doi: 10.1093/neuonc/noaf194
6. van den Bent MJ, Geurts M, French PJ, Smits M, Capper D, Bromberg JEC, et al. Primary brain tumours in adults. *Lancet.* 2023;402(10412):1564-79. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01054-1
7. Zhang M, Liu C, Tu J, Tang M, Ashrafzadeh M, Nabavi N, et al. Advances in cancer immunotherapy: historical perspectives, current developments, and future directions. *Mol Cancer.* 2025;24(1):136. doi: 10.1186/s12943-025-02305-x
8. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science.* 2018;359(6382):1350-5. doi: 10.1126/science.aar4060
9. Rotte A, Jin JY, Lemaire V. Mechanistic overview of immune checkpoints to support the rational design of their combinations in cancer immunotherapy. *Ann Oncol.* 2018;29(1):71-83. doi: 10.1093/annonc/mdx686
10. Saxena M, van der Burg SH, Melief CJM, Bhardwaj N. Therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Cancer.* 2021;21(6):360-78. doi: 10.1038/s41568-021-00346-0
11. Peng K, Zhao X, Fu YX, Liang Y. Eliciting antitumor immunity via therapeutic cancer vaccines. *Cell Mol Immunol.* 2025;22(8):840-68. doi: 10.1038/s41423-025-01316-4
12. Pao SC, Chu MT, Hung SI. Therapeutic vaccines targeting neoantigens to induce T-cell immunity against cancers. *Pharmaceutics.* 2022;14(4):867. doi: 10.3390/pharmaceutics14040867
13. Brudno JN, Maus MV, Hinrichs CS. CAR T cells and T-cell therapies for cancer: a translational science review. *JAMA.* 2024;332(22):1924-35. doi: 10.1001/jama.2024.19462
14. Coukos G, Donia M, Gastman BR, Goff SL, Gros A, Harari A, et al. The science of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL): perspectives from the SITC Surgery Committee. *J Immunother Cancer.* 2025;13(11):e013420. doi: 10.1136/jitc-2025-013420
15. Baulu E, Gardet C, Chuvin N, Depil S. TCR-engineered T cell therapy in solid tumors: State of the art and perspectives. *Sci Adv.* 2023;9(7):eadf3700. doi: 10.1126/sciadv.adf3700
16. Hou Y, Hu S, Liu C, Chen X, Wang Y, Li Y, et al. Beyond CAR-T Cells: exploring CAR-NK, CAR-M, and CAR-γδ T strategies in solid tumor immunotherapy. *Front Immunol.* 2025;16:1675807. doi: 10.3389/fimmu.2025.1675807
17. Tsao LC, Force J, Hartman ZC. Mechanisms of therapeutic antitumor monoclonal antibodies. *Cancer Res.* 2021;81(18):4641-51. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-1109
18. Toledo-Stuardo K, Ribeiro CH, González-Herrera F, Matthies DJ, Le Roy MS, Dietz-Vargas C, et al. Therapeutic antibodies in oncology: an immunopharmacological overview. *Cancer Immunol Immunother.* 2024;73(12):242. doi: 10.1007/s00262-024-03814
19. Einsele H, Borghaei H, Orlowski RZ, Subklewe M, Roboz GJ, Zugmaier G, et al. The BiTE (bispecific T-cell engager) platform: development and future potential of a targeted immuno-oncology therapy across tumor types. *Cancer.* 2020;126(14):3192-201. doi: 10.1002/cncr.32909
20. van de Donk NWCJ, Zweegman S. T-cell-engaging bispecific antibodies in cancer. *Lancet.* 2023;402(10396):142-58. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00521-4
21. Kaufman HL, Kohlhaup FJ, Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(9):642-62. doi: 10.1038/nrd4663. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(9):660. doi: 10.1038/nrd.2016.178
22. Harrington K, Freeman DJ, Kelly B, Harper J, Soria JC. Optimizing oncolytic virotherapy in cancer treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(9):689-706. doi: 10.1038/s41573-019-0029-0
23. Sinha A, Ghosh D, Karati D. Tumor microenvironment and immunotherapy: from bench to bedside. *Med Oncol.* 2025;42(7):244. doi: 10.1007/s12032-025-02818-x
24. Jing H, Gao Y, Sun Z, Liu S. Recent advances in novel tumor immunotherapy strategies based on regulating the tumor microenvironment and immune checkpoints. *Front Immunol.* 2025;16:1529403. doi: 10.3389/fimmu.2025.1529403
25. Yu J, Fu L, Wu R, Che L, Liu G, Ran Q, et al. Immunoocytes in the tumor microenvironment: recent updates and interconnections. *Front Immunol.* 2025;16:1517959. doi: 10.3389/fimmu.2025.1517959
26. Hu MM, Zhao Y, Zhang N, Gong FY, Zhang W, Dong CS, et al. Tumor Microenvironment: Obstacles and Opportunities for T Cell-Based Tumor Immunotherapies. *Mol Cancer Res.* 2025;23(4):277-87. doi: 10.1158/1541-7786
27. Li J, Ross JL, Hambardzumyan D, Brat DJ. Immunopathology of glioblastoma. *Annu Rev Pathol.* 2026;21(1):135-62. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-042524-025950
28. Prost D, Bielle F, Ligon KL, Touat M. Mutational burden and immune recognition of gliomas. *Curr Opin Oncol.* 2021;33(6):626-34. doi: 10.1097/CCO.0000000000000787
29. Jabri A, Mhannayeh A, Taftafa B, Alsharif M, Sibai D, Alsharif R, et al. Recent advances in immunotherapy for gliomas: overcoming barriers and advancing precision strategies. *Front Immunol.* 2026;16:1690464. doi: 10.3389/fimmu.2025.1690464
30. Lang X, Zhang S, Wang Y. Targeting the neuroimmune axis in glioblastoma: emerging strategies for precision immunotherapy. *Front Immunol.* 2025;16:1661327. doi: 10.3389/fimmu.2025.1661327
31. Habashy KJ, Mansour R, Moussalem C, Sawaya R, Massaad MJ. Challenges in glioblastoma immunotherapy: mechanisms of resistance and therapeutic approaches to overcome them. *Br J Cancer.* 2022;127(6):976-87. doi: 10.1038/s41416-022-01864-w

32. Gómez EG, Morales MAM, San-Juan D, Romero-Valencia J, Mendez DLR, Hernandez DOL, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors and mTOR inhibitors as targeted therapy for glioblastoma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neurosurg Rev*. 2026;49(1):95. doi: 10.1007/s10143-025-04043-6
33. Omuro A, Brandes AA, Carpentier AF, Idbaih A, Reardon DA, Cloughesy T, et al. Radiotherapy combined with nivolumab or temozolomide for newly diagnosed glioblastoma with unmethylated MGMT promoter: an international randomized phase III trial. *Neuro Oncol*. 2023;25:123-34.
34. Lim M, Weller M, Idbaih A, Steinbach J, Finocchiaro G, Raval RR, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy with temozolomide plus nivolumab or placebo for newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter. *Neuro Oncol*. 2022;24:1935-49.
35. Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, Mulholland P, Lim M, Wick A, et al. Effect of nivolumab vs. bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: the checkmate 143 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6:1003-10.
36. Reardon DA, Kim TM, Frenel JS, Simonelli M, Lopez J, Subramaniam DS, et al. Treatment with pembrolizumab in programmed death ligand 1-positive recurrent glioblastoma: results from the multicohort phase 1 KEYNOTE-028 trial. *Cancer*. 2021;127:1620-9.
37. Nayak L, Molinaro AM, Peters K, Clarke JL, Jordan JT, de Groot J, et al. Randomized phase II and biomarker study of pembrolizumab plus bevacizumab versus pembrolizumab alone for patients with recurrent glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2021;27:1048-57.
38. de Groot J, Penas-Prado M, Alfaro-Munoz K, Hunter K, Pei BL, O'Brien B, et al. Window-of-opportunity clinical trial of pembrolizumab in patients with recurrent glioblastoma reveals predominance of immune-suppressive macrophages. *Neuro Oncol*. 2020;22:539-49.
39. Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR, Hugo W, Lee AH, Davidson TB, et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. *Nat Med*. 2019;25:477-86.
40. Schalper KA, Rodriguez-Ruiz ME, Diez-Valle R, Lopez-Janeiro A, Porciuncula A, Idoate MA, et al. Neoadjuvant nivolumab modifies the tumor immune microenvironment in resectable glioblastoma. *Nat Med*. 2019;25:470-6.
41. Reardon DA, Kaley TJ, Dietrich J, Clarke JL, Dunn G, Lim M, et al. Phase II study to evaluate safety and efficacy of MEDI4736 (durvalumab) + radiotherapy in patients with newly diagnosed unmethylated MGMT glioblastoma (new unmeth GBM). *J Clin Oncol*. 2019;37:2032.
42. Nayak L, Standifer N, Dietrich J, Clarke JL, Dunn GP, Lim M, et al. Circulating immune cell and outcome analysis from the phase II study of PD-L1 blockade with durvalumab for newly diagnosed and recurrent glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2022;28:2567-78.
43. Lukas RV, Rodon J, Becker K, Wong ET, Shih K, Touat M, et al. Clinical activity and safety of atezolizumab in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2018;140:317-28.
44. Awada G, Ben Salama L, De Cremer J, Schwarze JK, Fischbuch L, Seynaeve L, et al. Axitinib plus avelumab in the treatment of recurrent glioblastoma: a stratified, open-label, single-center phase 2 clinical trial (GliAvAx). *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001146.
45. de Melo SM, Elias Nunes da Silva ME, Torloni MR, Riera R, De Cicco K, Latorraca CO, et al. Anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies for glioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;1(1):CD012532. doi: 10.1002/14651858.CD012532.pub2
46. Brown NF, Ng SM, Brooks C, Coultis T, Holmes J, Roberts C, et al. A phase II open label, randomized study of ipilimumab with temozolomide versus temozolomide alone after surgery and chemoradiotherapy in patients with recently diagnosed glioblastoma: the Ipi-Glio trial protocol. *BMC Cancer*. 2020;20:198.
47. Liu Y, Zhou F, Ali H, Lathia JD, Chen P. Immunotherapy for glioblastoma: current state, challenges, and future perspectives. *Cell Mol Immunol*. 2024;21(12):1354-75. doi: 10.1038/s41423-024-01226-x
48. Lassman AB, Polley MC, Iwamoto FM, Sloan AE, Wang TJC, Aldape KD, et al. Dual immune checkpoint blockade in MGMT-unmethylated newly diagnosed glioblastoma: NRG Oncology BN007, a randomized phase II/III clinical trial. *J Clin Oncol*. 2025;43(27):3032-40. doi: 10.1200/JCO-25-00618
49. Sloan AE, Winter K, Gilbert MR, Aldape K, Choi S, Wen PY, et al. NRG-BN002: Phase I study of ipilimumab, nivolumab, and the combination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2024;26(9):1628-37. doi: 10.1093/neuonc/nae058
50. Duerinck J, Lescauwaele L, Dirven I, Del'haye J, Stevens L, Geeraerts X, et al. Intracranial administration of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 immune checkpoint-blocking monoclonal antibodies in patients with recurrent high-grade glioma. *Neuro Oncol*. 2024;26(12):2208-21. doi: 10.1093/neuonc/nae177
51. Duerinck J, Schwarze JK, Awada G, Tijtgat J, Vaeyens F, Bertels C, et al. Intracerebral administration of CTLA-4 and PD-1 immune checkpoint blocking monoclonal antibodies in patients with recurrent glioblastoma: a phase I clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002296. doi: 10.1136/jitc-2020-002296
52. Dirven I et al. A phase I clinical trial on combined (neo-)adjuvant intravenous plus intracranial administration of ipilimumab and nivolumab in recurrent glioblastoma (NEO-GLITIPINI). *J Clin Oncol*. 2025;43:2049. doi: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.2049
53. Quattrocchi KB, Miller CH, Cush S, Bernard SA, Dull ST, Smith M, et al. Pilot study of local autologous tumor infiltrating lymphocytes for the treatment of recurrent malignant gliomas. *J Neurooncol*. 1999;45:141-57.
54. Crowther MD, Sohlh JE, Svane IM, Met Ö. Tumour-infiltrating lymphocyte therapy comes of age in the era of genetic engineering. *Lancet Oncol*. 2025;26(11):e577-e585. doi: 10.1016/S1473-0455(25)00434-6
55. Saikali S, Avril T, Collet B, Hamlat A, Bansard JY, Drenou B, et al. Expression of nine tumor antigens in a series of human glioblastoma multiforme: interest of EGFRvIII, IL-13Ralpha2, gp100 and TRP-2 for immunotherapy. *J Neurooncol*. 2007;81:139-48.
56. Brown CE, Badie B, Barish ME, Weng L, Ostberg JR, Chang WC, et al. Bioactivity and safety of IL13Ralpha2-redirected chimeric antigen receptor CD8+ T cells in patients with recurrent glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2015;21:4062-72.
57. Brown CE, Alizadeh D, Starr R, Weng L, Wagner JR, Naranjo A, et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *N Engl J Med*. 2016;375:2561-9.
58. Brown CE, Hibbard JC, Alizadeh D, Blanchard MS, Natri HM, Wang D, et al. Locoregional delivery of IL-13Ralpha2-targeting CAR-T cells in recurrent high-grade glioma: a phase 1 trial. *Nat Med*. 2024;30:1001-12.
59. Afshari AR, Sanati M, Aminyavari S, Shakeri F, Bibak B, Keshavarzi Z, et al. Advantages and drawbacks of dexamethasone in glioblastoma multiforme. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;172:103625.
60. Brown CE, Rodriguez A, Palmer J, Ostberg JR, Naranjo A, Wagner JR, et al. Off-the-shelf, steroid-resistant, IL13Ralpha2-specific CAR T cells for treatment of glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2022;24:1318-30.
61. O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, Melenhorst JJ, Mansfield K, Morrisette JJD, 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. *Sci Transl Med*. 2017;9:eaaa0984.
62. Choi BD, Gerstner ER, Frigault MJ, Leick MB, Mount CW, Balaj L, et al. Intraventricular CARv3-TEAM-E T cells in recurrent glioblastoma. *N Engl J Med*. 2024;390:1290-8.
63. Zhang L, Huang Y, Lindstrom AR, Lin TY, Lam KS, Li Y. Peptide-based materials for cancer immunotherapy. *Theranostics*. 2019;9:7807-25.
64. Zhao T, Cai Y, Jiang Y, He X, Wei Y, Yu Y, et al. Vaccine adjuvants: mechanisms and platforms. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8:283.
65. Weller M, Butowski N, Tran DD, Recht LD, Lim M, Hirte H, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomized, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1373-85.
66. Ahluwalia MS, Reardon DA, Abad AP, Curry WT, Wong ET, Figel SA, et al. Phase IIa study of SurVaxM plus adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2023;41:1453-65.
67. Ahluwalia MS, Ciesielski MJ, Reardon DA, Butowski N, Aiken R, Venur V, et al. A multicenter, randomized controlled phase 2b trial of survivin vaccine SurVaxM plus adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma (SURVIVE). *J Clin Oncol*. 2024;42:TPS2099.
68. Migliorini D, Dutoit V, Allard M, Grandjean Hallez N, Marinari E, Widmer V, et al. Phase I/II trial testing safety and immunogenicity of the multipptide IMA950/poly-IcLC vaccine in newly diagnosed adult malignant astrocytoma patients. *Neuro Oncol*. 2019;21:923-33.
69. Dutoit V, Marinari E, Dietrich PY, Migliorini D. Ctim-08. Combination of the ima950/poly-iclc multipptide vaccine with pembrolizumab in relapsing glioblastoma patients. *Neuro Oncol*. 2020;22:ii34.
70. Bloch O, Crane CA, Fuks Y, Kaur R, Aghi MK, Berger MS, et al. Heat-shock protein peptide complex-96 vaccination for recurrent glioblastoma: a phase II, single-arm trial. *Neuro Oncol*. 2014;16:274-9.
71. Hiif N, Kuttruff-Coqui S, Frenzel K, Bukur V, Stevanovic S, Gouttefangeas C, et al. Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma. *Nature*. 2019;565:240-5.
72. Keskin DB, Anandappa AJ, Sun J, Tirosh I, Mathewson ND, Li S, et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T-cell responses in phase Ib glioblastoma trial. *Nature*. 2019;565:234-9.
73. Narita Y, Arakawa Y, Yamasaki F, Nishikawa R, Aoki T, Kanamori M, et al. A randomized, double-blind, phase III trial of personalized peptide vaccination for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2019;21:348-59.
74. Sabado RL, Balan S, Bhardwaj N. Dendritic cell-based immunotherapy. *Cell Res*. 2017;27:74-95.
75. Perez CR, De Palma M. Engineering dendritic cell vaccines to improve cancer immunotherapy. *Nat Commun*. 2019;10:5408.
76. Liao LM, Ashkan K, Brem S, Campian JL, Trusheim JE, Iwamoto FM, et al. Association of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination with extension of survival among patients with newly diagnosed and recurrent glioblastoma: a phase 3 prospective externally controlled cohort trial. *JAMA Oncol*. 2023;9:112-21.
77. Wen PY, Reardon DA, Armstrong TS, Phuphanich S, Aiken RD, Landolfi JC, et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase II trial of dendritic cell vaccine ICT-107 in newly diagnosed patients with glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2019;25:5799-807.
78. Batich KA, Reap EA, Archer GE, Sanchez-Perez L, Nair SK, Schmittling RJ, et al. Long-term survival in glioblastoma with cytomegalovirus pp65-targeted vaccination. *Cancer Res*. 2017;23:1898-909.
79. Batich KA, Mitchell DA, Healy P, Herndon JE 2nd, Sampson JH. Once, twice, three times a finding: reproducibility of dendritic cell vaccine trials targeting cytomegalovirus in glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26:5297-303.
80. Hosseinalizadeh H, Rahmati M, Ebrahimi A, O'Connor RS. Current status and challenges of vaccination therapy for glioblastoma. *Mol Cancer Ther*. 2023;22(4):435-46. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-22-0503

81. Tabatabai G, von Baumgarten L, van den Bent MJ, Burger MC, Freres P, Glas M, et al. Phase 1 dose-finding study to evaluate safety and tolerability of CVGBM in patients with newly diagnosed and surgically resected MGMT- unmethylated glioblastoma. 2024 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl 16):abstr TPS2095.
82. Chen HC, Wong ET, Sarangi S, Elinzano H, Kuburich NA, Mani SA, et al. Tumor antigen only (TAO) vaccine platforms for glioblastoma therapeutics: a systematic review of evidence from clinical trials. *EClinicalMedicine*. 2026;93:103774. doi: 10.1016/j.eclinm.2026.103774
83. Wang S, Liang B, Wang W, Li L, Feng N, Zhao Y, et al. Viral vectored vaccines: design, development, preventive and therapeutic applications in human diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8:149.
84. Iwamoto F, Nissen N, Reardon D, Forst D, Lee E, Berthoud T, et al. Ctm-27. peripheral biomarker analysis of T-cell-mediated collagen remodeling correlates with tumor responses in a phase I trial of vaccine immunotherapeutic candidate (Vbi-1901). *Neuro Oncol*. 2023;25:v68.
85. Merrel RT, Wen PY, Forst DA, Schulte J, Ojia Y, Bota DA, et al. Randomized phase IIb trial of a CMV vaccine immunotherapeutic candidate (VBI-1901) in recurrent glioblastomas. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl 16):abstr TPS2100.
86. Harrow S, Papanastassiou V, Harland J, Mabbs R, Petty R, Fraser M, et al. HSV1716 injection into the brain adjacent to tumor following surgical resection of highgrade glioma: safety data and long-term survival. *Gene Ther*. 2004;11:1648-58.
87. Mineta T, Rabkin SD, Yazaki T, Hunter WD, Martuza RL. Attenuated multi-mutated herpes simplex virus-1 for the treatment of malignant gliomas. *Nat Med*. 1995;1:938-43.
88. Todo T, Ito H, Ino Y, Ohtsu H, Ota Y, Shibahara J, et al. Intratumoral oncolytic herpes virus G47Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2022;28:1630-9.
89. Zeng J, Li X, Sander M, Zhang H, Yan G, Lin Y. Oncolytic viro-immunotherapy: an emerging option in the treatment of gliomas. *Front Immunol*. 2021;12:721830. doi: 10.3389/fimmu.2021.721830.
90. Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE 2nd, Beaubien N, Bolognesi DP, Friedman AH, et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus. *N Engl J Med*. 2018;379(2):150-61. doi: 10.1056/NEJMoa1716435
91. Sloan AE, Buerki RA, Murphy C, Kelly AT, Ambady P, Brown M, et al. LUMINOS-101: Phase 2 study of PVSR1PO with pembrolizumab in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2021;39 (suppl 15):abstr TPS2065.
92. van Putten EHP, Kleijn A, van Beusechem VW, Noske D, Lamers CHJ, de Goede AL, et al. Convection enhanced delivery of the oncolytic adenovirus delta24-RGD in patients with recurrent GBM: a phase I clinical trial including correlative studies. *Clin Cancer Res*. 2022;28:1572-85.
93. Fares J, Ahmed AU, Ulasov IV, Sonabend AM, Miska J, Lee-Chang C, et al. Neural stem cell delivery of an oncolytic adenovirus in newly diagnosed malignant glioma: a first-in-human, phase 1, dose-escalation trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:1103-14.
94. Immonen A, Vapalahti M, Tyynela K, Hurskainen H, Sandmair A, Vanninen R, et al. AdvHSV-tk gene therapy with intravenous ganciclovir improves survival in human malignant glioma: a randomized, controlled study. *Mol Ther*. 2004;10:967-72.
95. Kohanbash G, Carrera DA, Shrivastav S, Ahn BJ, Jahan N, Mazor T, et al. Isocitrate dehydrogenase mutations suppress STAT1 and CD8+ T cell accumulation in gliomas. *J Clin Invest*. 2017;127(4):1425-37. doi: 10.1172/JCI90644
96. Platten M. Isocitrate dehydrogenase mutation and microenvironment in gliomas: do immunotherapy approaches matter? *Curr Opin Neurol*. 2025;38(6):706-10. doi: 10.1097/WCO.0000000000001426
97. Zhang L, Sorensen MD, Kristensen BW, Reifenberger G, McIntyre TM, Lin F. D-2-Hydroxyglutarate Is an Intercellular Mediator in IDH-Mutant Gliomas Inhibiting Complement and T Cells. *Clin Cancer Res*. 2018;24(21):5381-91. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3855
98. Mu L, Long Y, Yang C, Jin L, Tao H, Ge H, et al. The IDH1 mutation-induced oncometabolite, 2-hydroxyglutarate, may affect DNA methylation and expression of PD-L1 in gliomas. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:82. doi: 10.3389/fnmol.2018.00082
99. Gallus M, Kwok D, Lakshmanachetty S, Yamamichi A, Okada H. Immunotherapy approaches in isocitrate-dehydrogenase-mutant low-grade glioma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(14):3726. doi: 10.3390/cancers15143726
100. Yim E, et al. A phase II, open label, single arm study of nivolumab for recurrent or progressive IDH mutant gliomas with prior exposure to alkylating agents. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl 16):abstr 2056.
101. Wu J, et al. Phase II trial evaluating nivolumab in patients with recurrent IDH-mutant gliomas with and without hypermutation phenotype. *J Clin Oncol*. 2023;41(suppl 16):abstr e14043.
102. Picca A, Touat M, Belin L, Gourmelon C, Harlay V, Cuzzubbo S, et al. RE-VOLUMAB: A phase II trial of nivolumab in recurrent IDH mutant high-grade gliomas. *Eur J Cancer*. 2024;202:114034. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114034
103. Gallus M, Young JS, Cook Quackenbush S, Khasraw M, de Groot J, Okada H. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with malignant glioma-From neuroimmunology to clinical trial design considerations. *Neuro Oncol*. 2025;27(2):352-68. doi: 10.1093/neuonc/noae203
104. Gallus M, Kwok D, Lakshmanachetty S, Yamamichi A, Okada H. Immunotherapy approaches in isocitrate-dehydrogenase-mutant low-grade glioma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(14):3726.
105. Xing Y, Liu C, Feng Y, Li S, Chen Y. Vaccine therapies for glioma: clinical frontiers and potential breakthrough. *Front Oncol*. 2021;15:1613332. doi: 10.3389/fonc.2025.1613332
106. Okada H, Butterfield LH, Hamilton RL, Hoji A, Sakaki M, Ahn BJ, et al. Induction of robust type-I CD8+ T-cell responses in WHO grade 2 low-grade glioma patients receiving peptide-based vaccines in combination with poly- ILC. *Clin. Cancer Res*. 2015;21:286-94.
107. Ogino H, Taylor JW, Nejo T, Gibson D, Watchmaker PB, Okada K, et al. Randomized trial of neoadjuvant vaccination with tumor-cell lysate induces T cell response in low-grade gliomas. *J Clin Investig*. 2022;132:e151239.
108. Schumacher T, Bunse L, Pusch S, Sahm F, Wiestler B, Quandt J, et al. A vaccine targeting mutant IDH1 induces antitumor immunity. *Nature*. 2014;512(7514):324-7. doi: 10.1038/nature13387
109. Zelba H, Shao B, Rabsteyn A, Reinhardt A, Greve C, Oenning L, et al. In-depth characterization of vaccine-induced neoantigen-specific T cells in patients with IDH1-mutant glioma undergoing personalized peptide vaccination. *J Immunother Cancer*. 2025;13(6):e011070. doi: 10.1136/jitc-2024-011070
110. Zhang X, Li Y, Liu N, Zhang Y, Yang N, Zhou L. Oncolytic virus therapy for glioma: current clinical trials and overcoming key obstacles. *Int Immunopharmacol*. 2025;166:115547. doi: 10.1016/j.intimp.2025.115547
111. Akbulut D, Yuksel S, Kircaali E, Aktas BY, Demirkol Canli S, Erdogan D, et al. Immune checkpoint molecule expression, 9p24.1 gene alterations, and tumor microenvironment of primary central nervous system lymphomas and their clinical relevance. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2025 Sep 1;33(5):306-14. doi: 10.1097/PAI.0000000000001273
112. Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, Mukundan S, Roemer MGM, Chapuy B, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood*. 2017;129(23):3071-3. doi: 10.1182/blood-2017-01-764209
113. Chihara D, Steiner RE, Nair R, Feng L, Ahmed S, Strati P, et al. Phase 2 trial of ibrutinib and nivolumab in patients with relapsed CNS lymphomas. *Blood Adv*. 2025;9(7):1485-91. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014635
114. Cook MR, Dorris CS, Makambi KH, Luo Y, Munshi PN, Donato M, et al. Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. *Blood Adv*. 2023;7(1):32-39. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008525
115. Alcantara M, Fuentealba J, Soussain C. Emerging landscape of immunotherapy for primary central nervous system lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5061. doi: 10.3390/cancers13205061
116. Marques RF, Moreno DA, da Silva L, Leal LF, de Paula FE, Santana I, et al. Digital expression profile of immune checkpoint genes in medulloblastomas identifies CD24 and CD276 as putative immunotherapy targets. *Front Immunol*. 2023;14:1062856. doi: 10.3389/fimmu.2023.1062856
117. Hwang K, Koh EJ, Choi EJ, Kang TH, Han JH, Choe G, et al. PD-1/PD-L1 and immune-related gene expression pattern in pediatric malignant brain tumors: clinical correlation with survival data in Korean population. *J Neurooncol*. 2018;139(2):281-91. doi: 10.1007/s11060-018-2886-5
118. Donovan LK, Delaidelli A, Joseph SK, Bielamowicz K, Fousek K, Holgado BL, et al. Locoregional delivery of CAR T cells to the cerebrospinal fluid for treatment of metastatic medulloblastoma and ependymoma. *Nat Med*. 2020;26(5):720-31. doi: 10.1038/s41591-020-0827-2
119. Voskamp MJ, Li S, van Daalen KR, Crmko S, Ten Broeke T, Bovenschen N. Immunotherapy in medulloblastoma: current state of research, challenges, and future perspectives. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5387. doi: 10.3390/cancers13215387
120. Cooney T, Lindsay H, Leary S, Wechsler-Reya R. Current studies and future directions for medulloblastoma: a review from the pacific pediatric neuro-oncology consortium (PNOOC) disease working group. *Neoplasia*. 2023;35:100861. doi: 10.1016/j.neo.2022.100861
121. Jiang P, Gu S, Pan D, Fu J, Sahu A, Hu X, et al. Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response. *Nat Med*. 2018;24(10):1550-8. doi: 10.1038/s41591-018-0136-1
122. Palermo M, Massimi L, Tamburrini G, Olivi A, Doglietto F, Albanese A, Sturiale CL. Algorithm-based assessment of T-cell dysfunction and exclusion to forecast ICB sensitivity in pediatric brain ependymoma. *J Neurooncol*. 2025;176(2):128. doi: 10.1007/s11060-025-05384-4
123. Ren J, Amoozgar Z, Uccello TP, Lei PJ, Zhao Y, Ho WW, et al. Targeting EPHB2/ABL1 restores antitumor immunity in preclinical models of ependymoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2025;122(4):e2319474122. doi: 10.1073/pnas.2319474122
124. Lim M, Xia Y, Bettegowda C, Weller M. Current state of immunotherapy for glioblastoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(7):422-42. doi: 10.1038/s41571-018-0003-5
125. Quail DF, Joyce JA. The microenvironmental landscape of brain tumors. *Cancer Cell*. 2017;31(3):326-41. doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.009
126. Catalano M, Iannone LF, Nesi G, Nobili S, Mini E, Roviello G. Immunotherapy-related biomarkers: confirmations and uncertainties. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;192:104135. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.104135
127. Quintarelli C, Camera A, Ciccone R, Alessi I, Del Bufalo F, Carai A, et al. Innovative and promising strategies to enhance effectiveness of immunotherapy for CNS tumors: where are we? *Front Immunol*. 2021;12:634031. doi: 10.3389/fimmu.2021