

DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-3-60-76



Глиобластома: молекулярно-генетический портрет и современные терапевтические стратегии лекарственного лечения

Г.П. Генс¹, В.Д. Санникович¹, В.А. Милейко², А.А. Лебедева²

¹Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

²ООО «Онкодиагностика Атлас»; Россия, 121069 Москва, ул. Малая Никитская, 31

Контакты: Варвара Дмитриевна Санникович v8varvara@gmail.com

Мультиформная глиобластома – наиболее распространенная злокачественная первичная опухоль центральной нервной системы. Несмотря на применение современной комплексной терапии и успехи в изучении молекулярно-генетических изменений данной опухоли, прогноз при этом заболевании является крайне неблагоприятным.

В данном обзоре рассмотрены существующие терапевтические агенты и клинические исследования потенциальных препаратов для лечения пациентов с мультиформной глиобластомой.

Секвенирование нового поколения прочно вошло в клиническую практику онкологов и позволяет определять мутации генов в клетках опухоли, часть из которых может служить мишенями для терапии. Глиобластома характеризуется большим количеством потенциально таргетируемых молекулярно-генетических нарушений. Как и в случае с другими солидными опухолями, активно изучается таргетная и иммунная терапия глиобластом, в том числе комбинация лекарственных препаратов с физическими методами воздействия.

На сегодняшний день новые методы лечения глиобластомы, включая антиангиогенную, иммунную и генную терапию, все еще имеют неопределенные или весьма скромные клинические результаты. Причин этому много: от неспособности большинства молекул преодолеть гематоэнцефалический барьер, заканчивая широкой генетической гетерогенностью данных опухолей. Наиболее перспективным направлением является иммунотерапия. Однако на данном этапе нельзя утверждать, что существует эффективная монотерапия глиобластомы. Комбинация иммунотерапии с лучевой и химиотерапией повышает мутационную нагрузку, экспрессию стрессовых и других факторов, поэтому исследователи возлагают большие надежды именно на комбинированные методы лечения.

Ключевые слова: глиобластома, таргетная терапия, иммунотерапия, новые терапевтические стратегии

Для цитирования: Генс Г.П., Санникович В.Д., Милейко В.А., Лебедева А.А. Глиобластома: молекулярно-генетический портрет и современные терапевтические стратегии лекарственного лечения. Успехи молекулярной онкологии 2021; 8(3):60–76. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-3-60-76.

Glioblastoma: a molecular genetic portrait and modern therapeutic strategies for drug treatment

G.P. Guens¹, V.D. Sanikovich¹, V.A. Mileyko², A.A. Lebedeva²

¹Department of Oncology and Radiation Therapy A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

²Oncodiagnosics Atlas; 31 Malaya Nikitskaya St., Moscow 121069, Russia

Contacts: Varvara Dmitrievna Sanikovich v8varvara@gmail.com

Glioblastoma multiforme is the most common and malignant primary tumor of the central nervous system. Despite the existing modern complex therapy and advances in the study of molecular genetic changes in this tumor, the prognosis for patients with glioblastoma is one of the most unfavorable in oncology. This overview reviews existing therapeutic agents and clinical studies of potential drugs for the treatment of patients with glioblastoma multiforme.

Next-generation sequencing has become firmly established in the clinical practice of oncologists and allows detecting gene mutations in tumor cells, some of which can serve as targets for therapy. Glioblastoma is characterized by a large number of potentially targeted molecular genetic disorders. As in the case of other solid tumors, targeted and immunotherapy for glioblastomas is being actively studied, including the combination of drugs with physical methods of exposure.

To date, new treatment methods of glioblastoma, including antiangiogenic therapy, immunotherapy, oncolytic viral therapy and gene therapy still have uncertain or very modest clinical results. There are many reasons for the lack of progress in the treatment of glioblastoma – from the banal inability of most molecules to overcome the blood-brain barrier to the wide genetic heterogeneity of these tumors. The most promising direction of studies is immunotherapy. But at this stage, we cannot say that there is an effective monotherapy for glioblastoma. The combination treatment with radiation therapy and chemotherapy increases the mutational load, the expression of stress and other factors, therefore, the researchers pin great hopes on the combined methods of treatment.

Key words: glioblastoma, targeted therapy, immunotherapy, novel treatment

For citation: Guens G.P., Sanikovich V.D., Mileyko V.A., Lebedeva A.A. Glioblastoma: a molecular genetic portrait and modern therapeutic strategies for drug treatment. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2021;8(2):60–76. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-3-60-76.

ВВЕДЕНИЕ

Мультиформная глиобластома (ГБ) – первичная опухоль центральной нервной системы (ЦНС). В зависимости от лечения медиана выживаемости составляет от 12 до 25 мес [1, 2].

При отсутствии противопоказаний на 1-м этапе лечения всегда выполняется максимальное хирургическое удаление опухоли. Из-за инфильтративного характера роста ГБ хирургическая резекция обеспечивает медиану выживаемости всего от 3 до 6 мес. За последние 60 лет, с развитием лучевой терапии (ЛТ), показатели послеоперационной выживаемости пациентов увеличились примерно до 1 года путем добавления адъювантной ЛТ [3].

Несмотря на применение современной комплексной терапии, включающей химиолучевую (ХЛТ), химио- и таргетную терапию [4–6], прогноз при ГБ крайне неблагоприятный [7]. Прогрессирование заболевания обычно наблюдается через 6–9 мес после лечения. Затем применяемые методы терапии уже имеют минимальный клинический эффект, и только 3–5 % пациентов переступают порог 3-летней выживаемости [2, 8].

Стандартного подхода к лечению больных с рецидивами злокачественных глиом до сих пор не существует. Применяют повторное хирургическое, радиохirurgическое, системное лекарственное лечение, повторное облучение и паллиативную терапию [4]. При решении вопроса о лекарственном лечении рецидива ГБ выбирать онкологам практически не из чего: несколько цитостатиков (ломустин, кармустин, темозоломид) и 2 таргетных препарата (бевацизумаб и регорафениб) [5, 9]. Поэтому поиск активных субстанций для терапии данного заболевания представляется чрезвычайно актуальным.

В последние годы большое внимание уделяется выявлению и изучению молекулярно-генетических нарушений в клетках ГБ как прогностических маркеров и потенциальных терапевтических мишеней. В данном обзоре рассмотрены потенциальные терапевтические агенты и клинические исследования таргетных и иммуноонкологических препаратов для лечения ГБ, которые уже были протестированы или в настоящий момент находятся на разных стадиях клинических исследований.

Резистентность ГБ к противоопухолевому лечению связывают со множеством факторов: локализацией в головном мозге, наличием гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), влиянием микроокружения (гипоксии, интерстициального давления, ангиогенеза). Однако наиболее значима изначальная биологическая агрессивность опухоли, сочетающая в себе разные клоны опухолевых клеток с различными генетическими свойствами.

К основным подтвержденным прогностически значимым маркерам, используемым в клинической практике в настоящий момент, относят мутации в генах *IDH1* и *IDH2* и метилирование гена *MGMT*. Наличие мутации в генах *IDH1* и *IDH2* (*IDH+*), отвечающих за синтез ферментов изоцитратдегидрогеназы 1, 2 (*IDH1*, 2) коррелирует с лучшими показателями выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [10–12].

Метилирование промотора гена *MGMT* является прогностически благоприятным фактором, так как приводит к снижению экспрессии белка MGMT, отвечающего за репарацию ДНК клеток в ответ на воздействие алкилирующих агентов. Кодированный геном белок катализирует перенос метильных групп от O (6) – алкилгуанина и других метилированных участков ДНК, что приводит к снижению активности репарации ДНК и повышению чувствительности опухолевых клеток к химиопрепаратам алкилирующего ряда (например, темозоломиду) [5, 6, 13, 14].

Исследования зарубежных и российских ученых показали, что ГБ представляют собой гетерогенную группу опухолей с различными биологическими свойствами и генетическими изменениями [7, 13, 15, 16]. Данные исследования генома, полученные в ходе реализации проекта «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA), были использованы Всемирной организацией здравоохранения для создания новой классификации опухолей ЦНС (2016), в основу которой положено не только гистологическое строение того или иного новообразования, но и его наиболее значимая молекулярно-генетическая характеристика или хромосомная aberrация [1, 17].

Проект TCGA улучшил понимание ключевых онкогенных сигнальных путей в развитии ГБ. Анализ генетических aberrаций в этих опухолях выявил

3 основных сигнальных пути, которые обычно дисрегулированы: сигнальные пути EGFR/Ras/PI3K/AKT (88 %), опухолевого супрессора p53 (87 %) и сигнальные пути, в которые вовлечен опухолевый супрессор ретинобластомы (pRb) (78 %) [16]. Препараты, нацеленные на многие из этих часто наблюдаемых альтераций, активно исследуются как потенциальные таргетные агенты для лечения ГБ [17].

В ходе крупного исследования D.T. Blumenthal и соавт., проведенного в 2016 г., было изучено 236 и 315 генов (из 2 разных панелей), ассоциированных с раком. При анализе результатов геномного секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) 43 высокостепенных глиом идентифицировали в общей сложности 241 нарушение в 62 генах, при этом среднее количество генетических нарушений на 1 пациента составило 4,5 (диапазон 1–23). Наиболее частыми изменениями были утрата гена *CDKN2A/B* (49 %), изменения в генах *TP53* (44 %), *EGFR* (40 %), *PIK3CA* (28 %), *PTEN* (28 %) и *IDH1* (19 %). В группе из 25 пациентов с ГБ мутации промотора *TERT* были обнаружены в 8 (32 %) случаях. Ген рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, *EGFR*) оказался наиболее распространенным терапевтически доступным мутированным геном, выявленным в данной группе [18].

С. Neftel и соавт. в ходе исследования генетического ландшафта ГБ (2019) провели секвенирование РНК единичных клеток 28 опухолей и 401 опухолевого образца из TCGA и выявили 4 основных фенотипа злокачественных клеток ГБ, сходных с отдельными типами нейроцитов [19]:

- 1) нейральные прогениторные клетки;
- 2) прогениторные клетки олигодендроцитов;
- 3) астроцитоподобные клетки;
- 4) мезенхимоподобные клетки.

Каждая опухоль состоит из клеток нескольких типов, а также их смешанных видов. Относительный процент каждого фенотипа варьирует между опухолями и обладает своим пролиферативным потенциалом, который наиболее высок у нейральных прогениторных и прогениторных клеток олигодендроцитов. Авторы указывают, что это связано с генетическими изменениями в *CDK4*, *PDGFRA*, *EGFR* и *NF1* [19].

Реальность такова, что генетический ландшафт ГБ развивается невероятно быстро и создает высокую неоднородность клеточных популяций в пределах 1 опухоли, что обуславливает множественную лекарственную устойчивость, устойчивость новообразования к радиотерапии и определяет его способность к быстрому росту и рецидивированию [20].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

EGFR. Изменения (мутации и/или амплификации) в гене *EGFR* в ГБ обнаруживаются в более чем 40 % случаев и поэтому представляют собой крайне привлекательную терапевтическую мишень, особенно

в свете клинически подтвержденного преимущества ингибирования EGFR-опосредованных путей при других типах злокачественных опухолей. Хотя экспрессия гена *EGFR* и амплификация гена *EGFRvIII* (ген рецептора эндотелиального фактора роста, вариант III) не коррелируют со снижением показателей общей выживаемости пациентов с ГБ, они способствуют росту и пролиферации опухоли [21–23].

К сожалению, клинические испытания не показали эффективности ингибиторов тирозинкиназ, таких как эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб и афатиниб, ни в монорежиме, ни в комбинации с другими препаратами [24]. Так, применение эрлотиниба не дало хороших результатов ГБ вне зависимости от статуса *EGFR*. К тому же этот препарат продемонстрировал высокую токсичность [25, 26]. Более поздние исследования эрлотиниба в комбинации с ингибиторами mTOR и бевацизумабом также не показали его эффективности [27, 28].

По данным клинических исследований I/II и II фазы, терапия gefитинибом в монорежиме и комбинации с радиотерапией не улучшает показатели общей выживаемости как при диком типе, так и при наличии мутаций в гене *EGFR* или при его амплификации у пациентов с ГБ [29, 30]. Афатиниб и лапатиниб также продемонстрировали минимальную эффективность в лечении больных с данным заболеванием [31, 32].

Наиболее перспективны исследования пептидной вакцины против EGFRvIII риндопепимута и конъюгата антитело–лекарственное средство АВТ-414. Однако рандомизированные исследования III фазы, ACT IV и INTELLANCE 1 (NCT02573324) не подтвердили повышения показателей выживаемости больных при использовании этих препаратов. При комбинации риндопепимута и темозоломида медиана выживаемости составила 20,0 мес, в то время как при монотерапии темозоломидом — 20,1 мес.

Цетуксимаб и нимотузумаб — антитела, связывающие внеклеточный домен EGFR, — также не показали клинической эффективности у пациентов независимо от статуса амплификации гена *EGFR* [15, 33, 34].

BRAF. Мутации в протоонкогене *BRAF*, наиболее распространенной из которых является V600E, приводят к активации киназы Raf, стимулирующей неконтролируемую клеточную пролиферацию и рост опухоли. *BRAF V600E* мутирован примерно в 50 % случаев эпителиоидной ГБ, характеризующейся агрессивным клиническим течением и высокой частотой лептотомингеального распространения [35].

Результаты нескольких исследований показывали, что наличие мутации *BRAF V600E* ассоциируется с лучшими показателями общей выживаемости больных, однако ее влияния на прогрессирование опухоли и чувствительности к радиотерапии и химиотерапии (ХТ) выявлено не было [36, 37]. Прогностическое значение *BRAF V600E* может зависеть от возраста пациента: наличие мутации в опухоли связано с лучшими

показателями выживаемости у детей (0–16 лет) и молодых людей (17–35 лет), но не имеет прогностической ценности у взрослых пациентов (>35 лет) [23, 37]. На основании этих выводов описано несколько клинических случаев ответа на монотерапию ингибиторами BRAF дабрафенибом и вемурафенибом [35, 38]. Однако доклинические исследования продемонстрировали, что более успешной стратегией лечения пациентов с ГБ является комбинация ингибиторов BRAF с ингибиторами MEK или радиотерапией [36, 39]. На данный момент опубликовано несколько клинических случаев успешного применения комбинации ингибиторов BRAF и MEK дабрафениба и траметиниба у пациентов с ГБ [40, 41].

В настоящее время проводятся исследования эффективности таргетных препаратов, воздействующих на *BRAF V600E* [42].

***PTEN*.** Данные TCGA по ГБ показали высокую распространенность мутаций, влияющих на ген *PTEN* [17]. Этот опухолевый супрессор является негативным регулятором сигнального пути PI3K/AKT, активация которого необходима для клеточной выживаемости. *PTEN* также выполняет роль опухолевого супрессора в клеточном ядре, обеспечивая целостность генома. Потеря функции этого гена вызывает нарушение функции CHK1 (checkpoint kinase 1), что, в свою очередь, приводит к накоплению двунитевых разрывов и геномной нестабильности. *PTEN* также регулирует экспрессию RAD51 — ключевого белка — участника гомологичной рекомбинации (homologous recombination, HR) [43, 44].

Доклинические исследования показали сильную связь между мутациями в *PTEN* и снижением функции гомологичной рекомбинации, что позволило предположить эффективность ингибиторов PARP в терапии ГБ. Однако результаты недавнего доклинического исследования не продемонстрировали эффективности PARP-ингибиторов велипариба и олапариба при лечении *PTEN*-мутантной ГБ [45].

Применение ингибиторов PARP в качестве сенситизаторов к ЛТ и терапии темозоломидом является многообещающим подходом к лечению ГБ. С того момента, как была доказана безопасность использования комбинации препаратов рукапариб и темозоломид у пациентов с солидными опухолями, начались исследования эффективности и безопасности различных PARP-ингибиторов у пациентов с ГБ [46].

Исследование I фазы L. Kleinberg и соавт. показало плохую переносимость пациентами комбинированного применения велипариба, ХЛТ и темозоломида [47]. Основываясь на этих данных, в новых исследованиях изучается использование велипариба самостоятельно или в комбинации с ЛТ или ХТ (темозоломид) [48, 49]. Такая тактика позволит избежать высокой токсичности, которая наблюдается при тройных комбинациях с велипарибом. Исследования использования тройных комбинаций других PARP-ингибиторов продолжаются [50–53].

Еще одно важное исследование I фазы (OPARATIC) продемонстрировало, что олапариб достигает как края, так и центральной части ГБ, а также хорошо переносится в комбинации с низкодозной ХТ темозоломидом. Эти результаты вызвали энтузиазм у ученых [54].

Стоит отметить, что недавно начатые исследования не только включают пациентов с впервые диагностированной ГБ, но и стратифицируют их по статусу метилирования *MGMT*, чтобы выделить группы больных, которые получают наибольшую выгоду от терапии PARP-ингибиторами [49, 50, 52, 53]. В ходе нескольких доклинических испытаний были выявлены биомаркеры потенциальной эффективности данных препаратов. В одном из исследований было продемонстрировано, что амплификация *EGFR* приводит к накоплению активных форм кислорода и, как следствие, активирует репарацию ДНК, что вызывает чувствительность к талазопарибу клеточных линий ГБ [55].

Еще в одном исследовании также было показано, что 2-гидроксиглутарат (2 ГГ) — онкометаболит, накопление которого происходит в результате мутаций в генах *IDH1* и *IDH2*, мешает работе гомологичной рекомбинации, что нарушает репарацию двунитевых разрывов ДНК. PARP-ингибитор велипариб угнетает рост опухоли как *in vitro*, так и *in vivo* в доклинических моделях *IDH1*-мутантной глиомы [56].

PI3K. Активация сигнального пути PI3K (phosphoinositide 3-kinases) зачастую связана с онкогенезом. Нарушение данного пути приводит к возникновению резистентности опухолей к лекарственным препаратам. По данным TCGA, его дисрегуляция встречается более чем в 85 % случаев ГБ. Ингибирование PI3K подавляет рост и выживаемость опухолевых клеток [17].

Паксалисиб — пероральный низкомолекулярный пан-ингибитор PI3K и механистической мишени рапамицина (mTOR). В отличие от других PI3K-ингибиторов этот препарат проникает через ГЭБ.

Первые данные нерандомизированного, открытого, многоцентрового клинического исследования IIa фазы (NCT03522298), в которое были включены 47 пациентов, ежедневно принимающих паксалисиб в качестве адъювантной терапии после стандартного лечения (хирургической резекции и ХЛТ), свидетельствуют об увеличении медианы ВБП до 8,4 мес у больных с нелеченой ГБ и отрицательным *MGMT*-статусом, получающих этот препарат. При этом у 25 % пациентов на протяжении 15 мес наблюдений не было выявлено прогрессирования заболевания. Это говорит о том, что паксалисиб сдерживает рост ГБ [57]. Разница существенная: медиана выживаемости без прогрессирования при применении стандартной адъювантной терапии находится в пределах 5,3 мес.

Другие экспериментальные ингибиторы PI3K продемонстрировали минимальную эффективность в лечении больных с *PIK3CA*-мутантной ГБ. Так, в клиническом исследовании II фазы NCT01339052 ни у одного пациента с ГБ и соматическими мутациями

в данном гене не было ответа на терапию, у 5 (71 %) наблюдалась стабилизация заболевания в ответ на бупарлисиб (NVP-BKM120) — пан-ингибитор PI3K. Наличие мутаций в *PIK3CA* не было ассоциировано с улучшением показателей медианы общей выживаемости и ВБП [58].

Поскольку ГБ обычно не определяется одним генетическим или молекулярным изменением, изолировать сигнальные пути, ответственные за онкогенез данных опухолей, крайне трудно, и терапевтические результаты монотерапии таргетными препаратами остаются скромными [2].

Изоцитратдегидрогеназа 1, 2 (IDH1, IDH2). Гены *IDH1* и *IDH2* кодируют IDH1 и IDH2 соответственно. Этот фермент катализирует одну из реакций цикла Кребса (цикла трикарбоновых кислот) — окислительное декарбоксилирование изоцитрата в α -кетоглутарат с высвобождением НАДФ-Н. Основная роль IDH состоит в возобновлении запаса НАДФ-Н, который участвует во многих реакциях в клетке, в том числе в получении энергии из жиров и защите от реактивных форм кислорода [59].

Соматические мутации в генах *IDH1* и *IDH2*, как правило, возникают в каталитическом домене фермента. Наиболее часто встречаются мутации в кодоне 132 (R132H), реже — замена C105G [60, 61]. Мутированный белок вместо α -кетоглутарата (α -КГ) образует низкомолекулярный онкометаболит 2-гидроксиглутарат (2-ГГ), который ингибирует белки, ответственные за эпигенетическую регуляцию. В отсутствие этой регуляции клетки не могут пройти процесс созревания. В результате образуется скопление незрелых клеток, переходящее в злокачественное новообразование. Кроме того, накопление 2-ГГ способствует стабилизации фактора, индуцируемого гипоксией 1- α (HIF-1 α), и активации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Это, в свою очередь, может вызвать формирование микроокружения опухоли и опухолевой инвазии [62].

Мутации в генах *IDH1* и *IDH2* встречаются в более чем 80 % глиом, а также в 70–80 % вторичных ГБ [63]. Часто данные мутации являются ранними и ключевыми событиями для развития опухоли, что определяет более благоприятный прогноз заболевания [64].

Мутации в генах *IDH1* и *IDH2* ассоциированы с потенциальной эффективностью IDH-ингибиторов. Так, в клиническом исследовании I фазы NCT02073994 участвовали 66 пациентов с глиомами, в том числе 12 пациентов с ГБ и мутацией в *IDH1* в кодоне 132. В рамках исследования все больные получали ивосидениб (AG-120) — экспериментальный низкомолекулярный ингибитор IDH1. У 1 (2,9 %) пациента наблюдался частичный ответ на терапию, у 44 (66,7 %) была достигнута стабилизация заболевания, однако у 21 (31,8 %) отмечено его прогрессирование [65]. Также описан клинический случай длительной стабилизации заболевания (на протяжении 4 лет) у больного с рецидивной ГБ в ответ на терапию ивосиденибом [66].

В рамках еще одного клинического исследования I фазы 14 пациентов с глиомами и мутациями в гене *IDH1* получали экспериментальный препарат ворасидениб (AG-881) — ингибитор IDH1 и IDH2, еще 13 пациентов — ивосидениб (сначала в качестве неoadъювантной, а затем — адъювантной терапии). Было показано, что в обеих группах наблюдалось снижение уровня онкометаболита 2-гидроксиглутарата (на 93 % в группе ворасидениба, на 95 % в группе ивосидениба), что может свидетельствовать о потенциальной противоопухолевой активности данных препаратов [67].

В настоящий момент проводится несколько клинических исследований экспериментальных ингибиторов IDH1 (ивосидениба) и IDH1/2 (ворасидениба).

CD95. Рецептор CD95 (Fas, или APO-1) входит в суперсемейство рецепторов фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) и представляет собой трансмембранный белок с внеклеточным лиганд-связывающим и внутриклеточным сигнальным доменами. Связывание лиганда CD95L с CD95 запускает образование сигнального комплекса, вызывающего индукцию апоптоза. Передача сигналов по пути CD95/CD95L играет большую роль в опухолевой инвазии и прогрессировании ГБ. Было показано, что в отсутствии активации CD95 уровень миграции клеток данной опухоли существенно снижается [68]. В связи с этим данный рецептор является перспективной мишенью для терапии ГБ.

На сегодняшний день разработан экспериментальный препарат асунерцепт (asunercept, APG101), действие которого направлено против CD95. Он представляет собой рекомбинантный гибридный белок, состоящий из внеклеточного домена CD95, связанного с доменом Fc IgG1. Асунерцепт селективно связывается с CD95L, что приводит к невозможности активации нижележащих сигнальных путей. Клиническое исследование II фазы NCT01071837 продемонстрировало улучшение медианы выживаемости в группе пациентов с ГБ, получавших данный препарат в комбинации с радиотерапией, по сравнению с пациентами, которым проводили только радиотерапию (4,5 мес против 2,5 мес; отношение рисков 0,49; $p = 0,0162$). У больных с метилированием промотора CD95L отношение рисков составило 0,13 (95 % доверительный интервал (ДИ): 0,03–0,52) [69].

Ингибиторы протеасом. Данные лекарственные средства блокируют работу протеасом — клеточных комплексов, разрушающих белки, например p53. Проводятся исследования применения этого класса препаратов для терапии рака. В настоящее время ингибиторы протеасом используются для лечения онкогематологических заболеваний, в первую очередь множественной миеломы.

Ранние клинические исследования ингибитора протеасом бортезомиба не продемонстрировали эффективности этого препарата в лечении пациентов с ГБ [70], что, вероятно, связано с невозможностью пересечения ГЭБ.

Маризомиб — протеасомный ингибитор 2-го поколения — более выраженно и избирательно подавляет опухолевый рост и ангиогенез, нежели его предшественники, а также обладает лучшей способностью проникать через ГЭБ, что и вызвало к нему интерес исследователей относительно терапии ГБ. К середине 2022 г. должны появиться результаты клинических испытаний III фазы Европейской организации по исследованию и лечению рака (European organisation for Reserch and Treatment of Cancer, EORTC), в которых изучается эффективность добавления данного препарата к ХЛТ с использованием темозоломида у пациентов с впервые диагностированной ГБ [71].

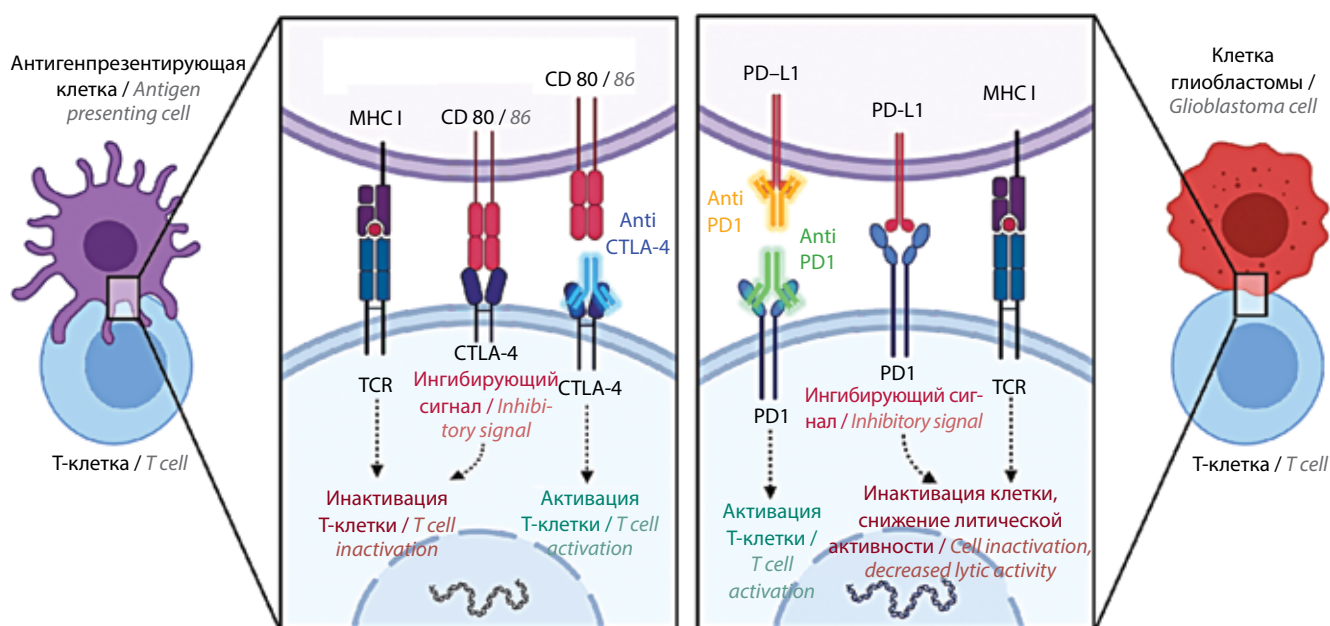
Иммунотерапия. Центральная нервная система в значительной степени в связи с защитной функцией ГЭБ традиционно считалась иммунологически привилегированной системой. Однако открытие антигенпредставляющей роли макрофагов, микроглии, дендритных клеток в ЦНС и путей проникновения через ГЭБ иммунных клеток радикально изменили это предположение [72, 73].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами антиген 4 (CTLA-4) и белок программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) — 2 наиболее изученных белка контрольных точек иммунного ответа. CTLA-4 и PD-1

вовлечены в разные его стадии. CTLA-4 подавляет потенциально аутореактивные Т-лимфоциты на начальных стадиях активации наивных Т-клеток в лимфатических узлах. PD-1, в свою очередь, вовлечен в регуляцию ранее активированных Т-клеток на более поздних стадиях иммунного ответа преимущественно в периферических тканях (см. рисунок).

В микроокружении ГБ часто наблюдается гиперэкспрессия лигандов этих белков, что приводит к ингибированию Т-клеточного противоопухолевого ответа, поэтому они стали потенциальными мишенями для терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (чекпойнт-ингибиторами) пембролизумабом и ниволумабом (моноклональные антитела к рецепторам PD-1).

После получения в ходе доклинических исследований многообещающих результатов по ингибированию пути PD-1/PD-L1 при ГБ было проведено множество клинических испытаний иммунотерапии (ИТ) как при первичной опухоли, так и при ее рецидиве [2, 74]. Однако, к всеобщему разочарованию, 3 исследования эффективности ниволумаба при ГБ не принесли ожидаемых результатов. В апреле 2017 г. в клиническом исследовании III фазы CheckMate-143 этот препарат не показал значимого эффекта при сравнении с бевацизумабом в 1-й линии терапии рецидива ГБ [75].



Клеточный противоопухолевый иммунитет активируется при распознавании Т-лимфоцитами опухолевых антигенов, которые находятся на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Рецептор CTLA-4, располагающийся на поверхности Т-клеток, является отрицательным регулятором их активации. В результате взаимодействия CTLA-4 с ко-стимуляторными молекулами происходит устойчивое угнетение антигенспецифического иммунного ответа. Рецептор PD-1, экспрессируемый на поверхности активированных Т-лимфоцитов, при контакте с соответствующими лигандами (PD-L1, PD-L2) подавляет активацию Т-клеток и индуцирует их апоптоз. Применение моноклональных антител, направленных против CTLA-4, рецептора PD-1 или его лигандов (PD-L1, PD-L2), способствует активации противоопухолевого ответа. (Взято из: Created with BioRender.com)

Cellular antitumor immunity is activated when T-lymphocytes recognize tumor antigens that are located on the surface of antigen-presenting cells. The CTLA-4 receptor located on the surface of T cells downregulates their activation. CTLA-4 interaction with co-stimulatory molecules results in a steady inhibition of the antigen-specific immune response. PD-1 receptor expressed on the surface of activated T-lymphocytes, suppresses T cells activation and induces their apoptosis when contacting with the corresponding ligands (PD-L1, PD-L2). Using monoclonal antibodies against CTLA-4, PD-1 receptor or its ligands (PD-L1, PD-L2) activates the antitumor response. (Taken from: Created with BioRender.com)

В мае 2018 г. ниволумаб снова «провалил» исследование III фазы CheckMate-498, в котором его применяли на фоне ЛТ и сравнивали со стандартной схемой (ХЛТ с использованием темозоломида) [76]. В сентябре 2019 г. появились результаты мультицентрового исследования III фазы CheckMate-548, в котором оценивалась комбинация ниволумаба с ЛТ +/- темозоломидом при *MGMT*-метилированным типе опухоли. К сожалению, препарат не достиг первичной конечной точки – ВБП [77].

Более обнадеживающие результаты были получены в последующих исследованиях, проведенных в 2019 г. Ученые Калифорнийского университета (University of California, США) А. Mochizuki и соавт. оценили эффективность ИТ с использованием пембролизумаба в неoadъювантном режиме у 35 пациентов с операбельным рецидивом ГБ. Исследователи пришли к выводу, что выживаемость больных была выше, если данный препарат назначался до хирургического вмешательства (13,7 мес против 7,5 мес; $p = 0,04$). Медиана ВБП также была выше (3,3 мес против 2,4 мес; $p = 0,03$) [78].

I. Melero и специалисты Университетской клиники Наварры (Clinica Universidad de Navarra, Испания) изучили эффективность ИТ ГБ с использованием ниволумаба, который пациенты получали как до, так и после операции. В исследовании приняли участие пациенты с первичной ГБ ($n = 3$) и ее рецидивом ($n = 27$). Проанализировав данные, ученые пришли к выводу, что назначение ниволумаба в неoadъювантном режиме является безопасным, однако результаты по безрецидивной и общей выживаемости пациентов с рецидивной ГБ не были выше результатов предыдущих исследований. Тем не менее выживаемость 2 из 3 пациентов с впервые диагностированной ГБ превысила 2 года (33 и 28,5 мес). В связи с небольшим размером выборки эти результаты требуют дальнейшего анализа [79].

В ходе оценки результатов цитометрии и секвенирования образцов опухоли до и после введения иммунопрепаратов группы исследователей Калифорнийского университета и Университетской клиники Наварры выявили, что после воздействия ингибитора PD-1 в микроокружении опухоли наблюдается значительно больше Т-лимфоцитов с более разнообразным набором антигенных рецепторов. После хирургического лечения остается мало опухолевых клеток и, соответственно, меньше мишеней для Т-лимфоцитов, поэтому применение препаратов в неoadъювантном режиме было более эффективным, чем только в адъювантном.

Специалисты Медицинской школы Фейнберг Северо-Западного университета (Northwestern University Feinberg School of Medicine, США) провели важное ретроспективное исследование, в ходе которого выполнили транскриптомный и геномный анализы образцов ГБ от 66 взрослых пациентов. Было обнаружено, что наличие в опухолях большого количества мутаций *PTEN* усиливало их иммуносупрессивную

активность, а эффективность ингибиторов PD-1 в таких новообразованиях оказывалась крайне низкой. Наибольшую эффективность ингибиторы PD-1 показали в опухолях с выявленными изменениями в сигнальных путях MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы) (PTPN11, BRAF) [80].

Существуют свидетельства о пользе потенциальной эффективности анти-PD-L1 моноклонального антитела авелумаба и анти-PD-1 моноклонального антитела дурвалумаба. Согласно данным II фазы клинического исследования NCT02336165, из 40 пациентов с нелеченой ГБ и неметилированным промотором гена *MGMT* общей выживаемости в 12 мес достигли 24 (60 %) больных (90 % ДИ: 46,0–71,4), получавших дурвалумаб в монотерапии после стандартной радиотерапии. Медиана ОВ составила 15,1 мес (95 % ДИ: 12,0–18,4). К моменту окончания наблюдения у 8 (20 %) пациентов показатели выживаемости составили от 15,7 до 34,9 мес [81].

Промежуточные результаты клинического исследования II фазы NCT03047473, в которое были включены 24 пациента с ГБ, завершившие курс комбинированной ЛТ с использованием темозоломида, продемонстрировали потенциальную эффективность анти-PD-L1 моноклонального антитела авелумаба. Из первых 8 пациентов объективный ответ на лечение авелумабом на 52-й неделе исследования получен у 4 (50 %); 2 (25 %) пациента имели полный ответ, 1 (12,5 %) – частичный, еще у 1 (12,5 %) наблюдалась стабилизация заболевания. Медиана ВБП составила 11,9 мес [82].

Таким образом, несмотря на то что ИТ успешно используется в лечении различных типов злокачественных опухолей, в случае ГБ необходимо дальнейшее изучение эффективности данной группы препаратов, а также предиктивных биомаркеров ответа.

Виротерапия. Существуют 2 основных направления виротерапии: использование репликаторных онколитических вирусов и вирусных векторов, которые применяются для доставки терапевтических генов в клетки. Онколитические вирусы представляют собой генетически модифицированные вирусы, которые избирательно поражают опухолевые клетки, размножаются в них, а затем их разрушают. Использование данных вирусов считается одним из видов ИТ, поскольку они могут вызывать эффективный противовирусный и противоопухолевый иммунный ответ [83, 84].

Некоторые онколитические вирусы, такие как поли-, ретро-, адено-, рео-, парвовирусы, вирусы простого герпеса, болезни Ньюкасла, кори, в доклинических исследованиях были изучены на глиомах. Наиболее перспективные результаты получены при исследовании рекомбинантного онколитического полиовируса PVS-RIPO, аденовируса DNX-2401 и вирусного вектора Тоса 511 [84, 85].

Тоса 511, или воцимаджин амиретрорепвек (vocimagene amiretrorepvec), компании «Тоукаджен»

(Tosagen) — ретровирусный вектор, который избирательно поражает опухолевые клетки и вызывает в них экспрессию фермента цитозиндезаминазы CD. Когда пациент принимает пролекарство Тоса FC (5-фторцитозин), данный фермент превращает 5-FC в противоопухолевый препарат 5-фторурацил (5-FU). В рандомизированных открытых многоцентровых клинических исследованиях I/II фазы Тоса 511, в которые были включены 403 пациента с ГБ и анапластической астроцитомой, сравнивали результаты применения Тоса 511 + Тоса FC со стандартной ХТ (ломустин или темозоломид) и использованием бевацизумаба (авастина) [85]. К сожалению, ожидания не оправдались: достигнуть первичной конечной точки — продления общей выживаемости (с 11,1 мес до 12,2 мес в контрольных группах), и вторичных конечных точек — полного или частичного ответа и увеличения их длительности, не удалось.

Позже компания «Тоукаджен» сообщила, что у их стратегии все же имеются клинические перспективы. При назначении Тоса 511 + Тоса FC пациентам со 2-м рецидивом ($n = 60$) риск смерти снизился на 57 % (ОР 0,43; $p = 0,0162$). Медиана общей выживаемости была почти в 2 раза выше (21,8 мес против 11,1 мес в группе стандартной терапии) [85].

Хотя клинические испытания применения онколитических вирусов при ГБ продемонстрировали их безопасность и приемлемую токсичность и некоторые исследования показали признаки ответа на терапию, общая эффективность монотерапии данными вирусами остается невысокой [2, 84, 86]. Поэтому в настоящее время изучаются стратегии сочетания онколитических вирусов с другими терапевтическими агентами, особенно с ингибиторами контрольных точек. Так, в исследовании CAPTIVE/KEYNOTE-192 оценивалась эффективность сочетания аденовируса DNX-2401 и пембролизумаба. По протоколу исследования вирус вводился внутрь опухоли через канюлю. Затем, через 7 сут, внутривенно вводили пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 нед до 24 мес или до подтверждения прогрессирования заболевания/непереносимой токсичности. По промежуточным результатам данного исследования II фазы у 2 из 23 пациентов, которые получают терапию до сих пор, достигнут частичный ответ, и отмечается 100-процентная 9-месячная выживаемость у 7 первых пролеченных пациентов. Несколько случаев вазогенных отеков были купированы применением глюкокортикоидных гормонов или редукцией доз бевацизумаба [87].

Противораковые вакцины. С целью стимулирования адаптивных иммунных реакций, нацеленных на специфические опухолевые антигены, в настоящее время используется стратегия создания противораковых вакцин, включающая введение нагруженных опухолевым антигеном дендритных клеток.

Успешно завершено слепое рандомизированное контролируемое исследование III фазы противоопу-

холевой вакцины DCVax-L (NCT00045968). В испытании принял участие 331 пациент с впервые выявленной ГБ. В 1-й группе больные получали стандартную ХТ с применением персонализированной вакцины, во 2-й группе — ХТ и плацебо. Стоит отметить, что по протоколу в 1-й группе пациентов было в 2 раза больше, чем во 2-й группе, и при прогрессировании заболевания после первоначального лечения больным назначали вакцину в монорежиме. В конечном счете исследуемый препарат получили 90 % участников исследования. Опубликованные результаты свидетельствуют о том, что добавление вакцины DCVax-L к стандартной терапии пациентов с ГБ безопасно и может увеличить выживаемость. Медиана общей выживаемости исследуемой группы составила 23,1 мес, а в общей популяции — 15–17 мес. Отмечена прогностическая значимость статуса метилирования MGMT: медиана выживаемости пациентов с метилированием составила 34,7 мес, без метилирования — 19,8 мес. Была выделена группа из 100 пациентов, в которой наблюдались особенно высокие показатели медианы общей выживаемости (40,5 мес). У некоторых больных, вошедших в эту группу, были положительные прогностические факторы: 29 % пациентов оказались моложе 50 лет, у 65,9 % определен метилированный MGMT, 71 % выполнена радикальная резекция опухоли, однако только у 8 % пациентов имелись все эти факторы. Данные больные станут участниками дальнейших исследований [88, 89].

Адоптивная клеточная терапия. Адоптивная клеточная терапия (CAR T-cell therapy) — это один из видов иммунной терапии, при котором иммунные клетки выделяют из организма пациента, культивируют, снабжая химерным антигенным рецептором, облегчающим распознавание опухолевых клеток Т-киллерами, а затем возвращают больному в увеличенном количестве.

Исследования I и II фазы продемонстрировали значительно более высокие показатели ВБП и общей выживаемости у вакцинированных пациентов с ГБ, экспрессирующей EGFRvIII, по сравнению с пациентами группы контроля, которым была проведена вакцинация (26 мес против 14,6 мес) [90].

S. Rosenberg и соавт. в Калифорнийском университете и Университете штата Пенсильвания (The Pennsylvania State University, USA) проводят тестирование безопасности введения анти-EGFRvIII Car-T-клеток пациентам с глиомами, экспрессирующими EGFRvIII (исследование NCT02209376) [91–94].

Сочетание использования CAR-T-клеток с другими видами лечения ГБ усиливает противоопухолевую эффективность этих клеток и является перспективным направлением исследований. В настоящий момент продолжается изучение результативности совместного применения адоптивной клеточной терапии и иммуноонкологических препаратов, например, исследование I фазы Университета Пенсильвании по оценке безопасности и переносимости анти-EGFRvIII

Результаты клинических исследований таргетной и иммунной терапии глиобластомы
Clinical trials of targeted and immune therapy for glioblastoma

Класс препаратов Drug class	Препарат/комбинация препаратов Drug / drug combination	Фаза исследования Study phase	Биомаркер Biomarker	Результаты исследования Study results	Исследование Study
Анти-EGFR терапия Anti-EGFR therapy	Эрлотиниб Erlotinib	II	Без биомаркера No biomarker	Медиана ВБП: 2 мес. Медиана ОВ: 6 мес Median PFS: 2 months. Median OS: 6 months	[26]
	Гефитиниб Gefitinib	II	Амплификация <i>EGFR</i> : $n = 15$ (36 %). Экспрессия <i>EGFRvIII</i> : $n = 26$ (49 %). Экспрессия <i>EGFR</i> : $n = 42$ (79 %) Amplification of the <i>EGFR</i> gene: $n = 15$ (36 %). <i>EGFRvIII</i> expression: $n = 26$ (49 %). <i>EGFR</i> expression: $n = 42$ (79 %)	ЧОО: 0 %. 6-месячная бессобытийная выживаемость: 13 %. Медиана ОВ: 39,4 нед ORR: 0 %. 6-month event-free survival rate: 13 %. Median OS: 39.4 weeks	[95]
	Гефитиниб Gefitinib	II	Амплификация <i>EGFR</i> или ее отсутствие <i>EGFR</i> amplification or lack thereof	1-летняя выживаемость: 54,2 %. 1-летняя ВБП: 13,3 %. Наличие амплификации <i>EGFR</i> не было ассоциировано с увеличением медиан ОВ и ВБП 1-year survival rate: 54.2 %. 1-year PFS: 13.3 %. <i>EGFR</i> amplification did not correlate with an increased median OS and median PFS	[29]
	Эрлотиниб, темозоломид Erlotinib, temozolomide	II	Амплификация <i>EGFR</i> : $n = 9$ (35 %) <i>EGFR</i> Amplification: $n = 9$ (35 %)	Медиана ОВ: 11 мес при наличии амплификации <i>EGFR</i> , 8 мес – при ее отсутствии ($p = 0,13$). Выживаемость без неблагоприятных исходов: 5,9 мес при наличии амплификации <i>EGFR</i> , 2,6 мес – при ее отсутствии ($p = 0,16$) Median OS: 11 months in the presence of <i>EGFR</i> amplification, 8 months in the absence thereof ($p = 0.13$). Survival without adverse outcomes: 5.9 months in the presence of <i>EGFR</i> amplification, 2.6 months in the absence thereof ($p = 0.16$)	[25]
	Эрлотиниб, бевацизумаб Erlotinib, bevacizumab	II	Отсутствие метилирования <i>MGMT</i> No <i>MGMT</i> methylation	Медиана ВБП: 9,2 мес. Медиана ОВ: 13,2 мес Median PFS: 9.2 months. Median OS: 13.2 months	[27]
	Эрлотиниб, темсиролимус Erlotinib, temsirolimus	I/II	Амплификация <i>EGFR</i> : $n = 11$ <i>EGFR</i> amplification: $n = 11$	ЧОО: 0 %. Стабилизация: 12 (29 %). Наличие амплификации гена <i>EGFR</i> или варианта <i>EGFRvIII</i> не коррелировало с показателями выживаемости ORR: 0 %. Stabilization: 12 (29 %). Amplification of <i>EGFR</i> gene or <i>EGFRvIII</i> variant did not correlate with survival rates	[28]
	Гефитиниб, лучевая терапия Gefitinib, radiation therapy	I/II	Экспрессия рецептора <i>EGFR</i> <i>EGFR</i> expression	Медиана ВБП: 4,9 мес. Медиана ОВ: 11,5 мес. Наличие экспрессии рецептора <i>EGFR</i> не было ассоциировано с увеличением медиан ВБП и ОВ Median PFS: 4.9 months. Median OS: 11.5 months. Expression of <i>EGFR</i> receptor did not correlate with an increased median PFS and median OS	[30]

Продолжение таблицы

Continuation of table

Класс препаратов Drug class	Препарат/комбинация препаратов Drug / drug combination	Фаза исследования Study phase	Биомаркер Biomarker	Результаты исследования Study results	Исследование Study
Анти-EGFR-терапия Anti-EGFR therapy	Лапатиниб, пазопаниб Lapatinib, pazopanib	I/II	EGFRvIII ⁻ /PTEN ⁺ : n = 8 (42 %). EGFRvIII ⁺ /PTEN ⁻ : n = 7 (37 %). EGFRvIII ⁺ /PTEN ⁺ : n = 4 (21 %). Наличие активированного сигнального пути АКТ: n = 10 (53 %). Нарушения в MAPK-пути: n = 17 (74 %) MAPK pathway abnormalities: n = 17 (74 %), pAKT-positive: n = 0 (53 %)	II фаза исследования: 6-месячная ВБП – 0 % в когорте пациентов с положительными биомаркерами; 15 % – в когорте пациентов с отрицательными биомаркерами. ЧОО: 2 пациента (5 %) в общей популяции пациентов ORR: 0 % in a cohort with any of the biomarkers. ORR: 5 % in the general population (2 partial responses)	[31]
	Афатиниб в монорежиме или в комбинации с темозоломидом Afinatinib as monotherapy or in combination with temozolomide	I/II	EGFRvIII: n = 25 (21 %). EGFR-активация: n = 35 (29 %). EGFR-амплификация: n = 35 (29 %). PTEN-делеция: n = 51 (43 %) EGFR activation: n = 35 (29 %). EGFR amplification: n = 35 (29 %). PTEN deletion: n = 51 (43 %)	Афатиниб: 1 частичный ответ. Афатиниб + темозоломид: 2 частичных ответа. Медиана ВБП выше в группе пациентов с мутацией EGFRvIII относительно группы пациентов без нее Afinatinib: 1 partial response. Afinatinib + temozolomide: 2 partial responses. Median PFS is higher in the group with the EGFRvIII mutation comparing to the group without it	[32]
	Нимотузумаб, лучевая терапия Nimotuzumab, radiation therapy	II/III, IV	Без биомаркера No biomarker	Медиана ОБ: 12,4 мес Median OS: 12.4 months	[34]
	АВТ-414 в монорежиме или в комбинации с темозоломидом ABT-414 as monotherapy or in combination with temozolomide	I	Амплификация EGFR: n = 11 (в группе АВТ-414 + темозоломид). Амплификация EGFR: n = 7 (в группе АВТ-414 в монорежиме) EGFR amplification: n = 11 (in the ABT-414 + temozolomide group). EGFR amplification: n = 7 (in ABT-414 as monotherapy group)	Группа АВТ-414 + темозоломид: 1 полный ответ, 4 частичных ответа. Группа АВТ-414: 1 полный ответ, 1 частичный ответ. У всех пациентов, ответивших на терапию, выявлена амплификация EGFR ABT-414 + temozolomide group: 1 complete response, 4 partial responses. ABT-414 group: 1 complete response, 1 partial response. All patients who responded to therapy showed EGFR amplification	[96]
	Цетуксимаб Cetuximab	II	Амплификация EGFR: n = 28 (49 %) EGFR amplification: n = 28 (49 %)	ЧОО: 5,5%. Медиана времени до прогрессирования: 1,9 мес. Медиана ОБ: 5,0 мес. ORR: 5.5 %. Median time to progression: 1.9 months. Median OS: 5.0 months	[33]
	Риндопепимут, темозоломид Rindopepimut, temozolomide	III	Экспрессия EGFRvIII EGFRvIII expression	Медиана ОБ: 20,1 мес в группе риндопепимута + темозоломида против 20,0 мес в контрольной группе Median OS: 20.1 months in the rindopepimut + temozolomide group versus 20.0 months in the control group	[97]

Продолжение таблицы

Continuation of table

Класс препаратов Drug class	Препарат/комбинация препаратов Drug / drug combination	Фаза исследования Study phase	Биомаркер Biomarker	Результаты исследования Study results	Исследование Study
Ингибиторы PARP PARP inhibitors	Велипариб, темозоломид Veliparib, temozolomide	I	Без биомаркера No biomarker	Выявлена гематологическая токсичность Hematological toxicity revealed	[47]
	Олапариб, темозоломид	I	Без биомаркера No biomarker	6-месячная ВБП: 45 %. Выявлена низкая токсичность. Было показано, что олапариб достигает как края, так и центра опухоли 6-month PFS: 45 %. Low toxicity revealed. Olaparib has been shown to reach both edge and center of the tumor	[54]
Ингибиторы PI3K/mTOR/AKT PI3K/mTOR/AKT inhibitors	Паксалисиб Paxalisib	IIa	Отсутствие метилирования <i>MGMT</i> No <i>MGMT</i> methylation	Медиана ВБП: 8,4 мес. У 25 % пациентов не наблюдалось прогрессирования заболевания в течение 15 мес Median PFS: 8.4 months. 25 % of patients showed no disease progression within 15 months	[98]
	Бупарлисиб Buparlisib	II	Без биомаркера No biomarker	6-месячная ВБП — 8 %. Медиана ВБП: 1,7 мес 6-month PFS — 8 %. Median PFS 1.7 months	[58]
Ингибиторы IDH1/2 IDH1/2 inhibitors	Ивосидениб Buparlisib	I	Активирующие варианты в <i>IDH1</i> Activating <i>IDH1</i> variants	У 1 (2,9 %) пациента — частичный ответ, у 44 (66,7 %) — стабилизация заболевания, у 21 (31,8 %) — прогрессирование заболевания 1 (2.9 %) patient — partial response, 44 patients (66.7 %) — disease stabilization, 21 patients (31.8 %) — disease progression	[65]
	Ивосидениб Ivosidenib	I	Активирующие варианты в гене <i>IDH1</i> Activating <i>IDH1</i> variants	Снижение уровня онкометаболита 2-гидроксиглутарата на 93 % (потенциальная противоопухолевая активность препарата) Decrease of oncometabolite 2-hydroxyglutarate level by 93 % (potential antitumor activity of the drug)	[67]
	Ворасидениб Vorarsidenib	I	Активирующие варианты в гене <i>IDH1</i> Activating <i>IDH1</i> variants	Снижение уровня онкометаболита 2-гидроксиглутарата на 95 % (потенциальная противоопухолевая активность препарата) Decrease of oncometabolite 2-hydroxyglutarate level by 95 % (potential antitumor activity of the drug)	[67]
Терапия против CD95 Anti-CD95 therapy	Асунерцепт, повторная лучевая терапия Asunercept, repeated radiation therapy	II	Метилирование промотора CD95L (CpG2) Methylation of CD95L promoter (CpG2)	Медиана ВБП: 2,5 мес в группе асунерцепт + лучевая терапия, 4,5 мес в группе лучевой терапии. Низкий уровень метилирования CpG2 ассоциирован со снижением рисков (OR 0,19) Median PFS: 2.5 months in asunercept + radiation therapy group, 4.5 months in radiation therapy group. Low CpG2 methylation correlated with reduced risk (RR 0.19)	[68]

Продолжение таблицы

Continuation of table

Класс препаратов Drug class	Препарат/комбинация препаратов Drug / drug combination	Фаза исследования Study phase	Биомаркер Biomarker	Результаты исследования Study results	Исследование Study
Ингибиторы протеосом Proteosome inhibitors	Бортезомиб Bortezomib	II	Метилирование промотора <i>MGMT</i> : $n = 10$ (43 %). Мутация в <i>IDH1</i> : $n = 3$ (13 %) Methylation of the <i>MGMT</i> promoter: $n = 10$ (43 %). Mutation in <i>IDH1</i> : $n = 3$ (13 %)	Медиана ВБП: 6,2 мес. Медиана ОВ: 19,1 мес. Медиана ВБП: 24,7 мес в группе пациентов с метилированием <i>MGMT</i> , 5,1 в группе без метилирования <i>MGMT</i> Median PFS: 6.2 months. Median OS: 19.1 months. Median PFS: 24.7 months in <i>MGMT</i> methylated group, 5.1 months in <i>MGMT</i> non-methylated group	[70]
Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа Immune checkpoint inhibitors	Ниволумаб (сравнение с бевацизумабом) Nivolumab (Compared to bevacizumab)	III	Метилирование промотора <i>MGMT</i> : $n = 102$ (28 %) Methylation of <i>MGMT</i> promoter: $n = 102$ (28 %)	ЧОО: 7,8 % в группе ниволумаба и 23,1 % в группе бевацизумаба. Медиана ВБП: 9,8 мес в группе ниволумаба и 10,0 мес в группе бевацизумаба ORR: 7.8 % in nivolumab group and 23.1 % in bevacizumab group. Median PFS: 9.8 months in nivolumab group and 10.0 months in bevacizumab group	[75]
	Ниволумаб Nivolumab	III	Отсутствие метилирования <i>MGMT</i> No <i>MGMT</i> methylation	ОВ: в группе ниволумаб + ЛТ – 13,4 мес, в группе темозоломид + ЛТ – 14,8 мес. ВБП: в группе ниволумаб + ЛТ – 6,0 мес, в группе темозоломид + ЛТ – 6,2 мес OS: 13.4 months in nivolumab + RT group, 14.8 months in temozolomide + RT group. PFS: 6.0 months in nivolumab + RT group, 6.2 months in temozolomide + RT group	[76]
	Пембролизумаб Pembrolizumab	—	Без биомаркера No biomarker	Медиана ОВ: 13,7 мес при применении неoadъювантного режима и 7,5 мес при применении адъювантного режима ($p = 0,04$). Медиана ВБП: 3,3 мес при применении неoadъювантного режима и 2,4 мес при применении адъювантного режима ($p = 0,03$) Median OS: 13.7 months with the neoadjuvant regimen and 7.5 months with the adjuvant regimen ($p = 0.04$). Median PFS: 3.3 months with the neoadjuvant regimen and 2.4 months with the adjuvant regimen ($p = 0.03$)	[78]
	Ниволумаб Nivolumab	II	Без биомаркера No biomarker	Медиана ОВ: 7,3 мес. Медиана ВБП: 4,1 мес Median OS: 7.3 months. Median PFS: 4.1 months	[79]
	Дурвалумаб, лучевая терапия Durvalumab, radiation therapy	II	Без биомаркера No biomarker	Медиана ОВ: 15,1 мес. Median OS: 15.1 months.	[81]
	Авелумаб Avelumab	II	Без биомаркера No biomarker	ЧОО: 50 %. 2 (25 %) полных ответа, 1 (12,5 %) частичный ответ. В 1 (12,5 %) случае наблюдалась стабилизация заболевания. Медиана ВБП: 11,9 мес ORR: 50 %. 2 (25 %) full responses, 1 (12.5 %) partial response. Disease stabilization was observed in 1 (12.5 %) case. Median PFS: 11.9 months	[82]

Окончание таблицы

End of table

Класс препаратов Drug class	Препарат/комбинация препаратов Drug / drug combination	Фаза исследования Study phase	Биомаркер Biomarker	Результаты исследования Study results	Исследование Study
Терапия онколитическими вирусами Oncolytic virus therapy	Toca 511 + Toca FC		Без биомаркера No biomarker	ЧОО: 11,3 % (6/53). 6 полных ответов. Медиана ОВ: 11,9 мес ORR: 11.3 % (6/53) — 6 complete responses. Median OS: 11.9 months	[85]
	Toca 511 + Toca FC		Без биомаркера No biomarker	ЧОО: 21,7 % (5/23). 5 полных ответов. В 5 (21,7 %) случаях наблюдалась стабилизация. ОВ: 14,1 мес ORR: 21.7 % (5/23). 5 complete responses. In 5 (21.7 %) cases stabilization was observed. OS: 14.1 months	[85]
	DNX-2401, пембролизумаб DNX-2401, pembrolizumab	II (промежуточные результаты) II (intermediate results)	Без биомаркера No biomarker	ЧОО: 8,7 % (2/23). 2 частичных ответа. 100-процентная 9-месячная выживаемость ($n = 7$) ORR: 8.7 % (2/23). 2 partial responses. 100 % 9-month survival ($n = 7$)	[99]
Противораковые вакцины Cancer vaccines	DCVax-L, темозоломид DCVax-L, temozolomide	II	Метилирование промотора <i>MGMT</i> : $n = 131$ Methylation of <i>MGMT</i> promoter: $n = 131$	Медиана ОВ в общей популяции: 23,1 мес. Медиана ОВ у пациентов с метилированием <i>MGMT</i> 34,7 мес, у пациентов без метилирования <i>MGMT</i> — 19,8 мес. Median OS in general population: 23.1 months. Median OS in patients with <i>MGMT</i> methylation is 34.7 months, in patients without <i>MGMT</i> methylation — 19.8 months	[89]

Примечание. ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; EGFR — рецептор эпидермального фактора роста; EGFRvIII — рецептор эпидермального фактора роста, вариант 3; ЧОО — частота объективного ответа; MARK — митоген-активируемая протеинкиназа; ОР — отношение рисков

Note. PFS — progression-free survival; OS — overall survival; EGFR — epidermal growth factor receptor; EGFRvIII — epidermal growth factor receptor, version 3; ORR — objective response rate; MARK — mitogen-activated protein kinase; RR — risk ratio

CAR-T-клеток в комбинации с пембролизумабом у пациентов с впервые выявленной EGFRvIII+MGMT-неметилированной ГБ (NCT03726515) и исследование I фазы CAR-T-клеток, нацеленных на IL13Rα2, в комбинации с ниволумабом и ипилимумабом при лечении пациентов с рецидивирующей или рефрактерной глиобластомой (NCT04003649).

Результаты клинических исследований таргетной и иммунной терапии ГБ представлены в таблице.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день новые методы лечения ГБ, включая антиангиогенную, иммунную и генную терапию, все еще имеют неопределенные или весьма скромные клинические результаты. Причин этому много: от неспособности большинства молекул

преодолеть ГЭБ, заканчивая широкой генетической гетерогенностью данных опухолей.

Фенотипические характеристики клеток ГБ гораздо шире, чем предполагали в начале их изучения. Кроме того, они чрезвычайно пластичны. Необходимо понять, что лежит в основе феномена пластичности клеток ГБ, тогда с большей вероятностью можно будет разработать комбинированную терапию, влияющую на триггерные точки этого феномена, и улучшить терапевтический ответ.

Глиобластома характеризуется большим количеством потенциально таргетируемых молекулярно-генетических нарушений. Ингибиторы тирозинкиназы EGFR, а также экспериментальные ингибиторы PI3K не продемонстрировали эффективности при лечении пациентов с данным заболеванием. По результатам

многих клинических исследований, применение ингибиторов BRAF в комбинации с ингибиторами MEK или радиотерапией, а также ингибиторов PARP и IDH1/2 является перспективной стратегией терапии ГБ. Однако необходимо дальнейшее изучение эффективности этих групп препаратов и биомаркеров ответа на больших выборках пациентов.

На данном этапе мы не можем сказать, что существует эффективная монотерапия ГБ. Наиболее перспективным направлением, пожалуй, является иммунная терапия. Однако эффективность этого метода ограниче-

на рядом факторов: определенной иммунологической обособленностью ЦНС, способностью опухоли угнетать механизмы иммунной защиты, созданием новообразованием сосудистой и стромальной оболочек и наличием опухолевых стволовых клеток, обладающих высоким мутационным потенциалом. К сожалению, результаты ИТ глиальных опухолей головного мозга пока далеки от совершенства. Комбинация ИТ с ЛТ и ХТ повышает мутационную нагрузку, экспрессию стрессовых и других факторов, которые увеличивают антигенпрезентацию опухолевых клеток иммунокомпетентным клеткам

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised). Ed. by D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler, W.K. Cavenee. 4th edn. Lyon: IARC, 2016. 408 p.
2. Coleman N., Ameratunga M., Lopez J. Development of molecularly targeted agents and immunotherapies in glioblastoma: a personalized approach. *Clin Med Insights Oncol* 2018;12:1179554918759079. DOI: 10.1177/1179554918759079.
3. Zhang H., Wang R., Yu Y., Liu J et al. Glioblastoma treatment modalities besides surgery. *J Cancer* 2019;10(20):4793–806. DOI: 10.7150/jca.32475.
4. Кобяков Г.Л., Бекяшев А.Х., Голанов А.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2018;8(3):83–99. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-06.pdf>. [Kobyakov G.L., Bekyashev A.Kh., Golanov A.V. et al. Practical recommendations for the drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Zlokachestvennyye opuholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO* = Malignant tumors: Practical recommendations of RUSSCO 2018;8(3):83–99. Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-06.pdf>. (In Russ.). DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-77-92.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers. Version 2.2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.
6. Batchelor T. Initial postoperative therapy for glioblastoma and anaplastic astrocytoma. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-and-prognosis-of-newly-diagnosed-glioblastoma-in-adults#H13374802>.
7. Inda M.M., Bonavia R., Seoane J. Glioblastoma multiforme: a look inside its heterogeneous nature. *Cancer's (Basel)* 2014;6(1):226–39. DOI: 10.3390/cancers6010226(3).
8. Krex D., Klink B., Hartmann C. et al. Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain* 2007;130(Pt 10):2596–606. DOI: 10.1093/brain/awm204.
9. Batchelor T., Shih H.A., Carter B.S. Management of recurrent high-grade gliomas. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-recurrent-high-grade-gliomas>.
10. Batchelor T., Louis D.N. Molecular pathogenesis of diffuse gliomas. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/molecular-pathogenesis-of-diffuse-gliomas>.
11. Лобанова Н.В., Шишкина Л.В., Рыжова М.В. и др. Клинические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические факторы прогноза у больных с глиобластомой. *Архив патологии* 2016;78(4):10–9. [Lobanova N.V., Shishkina L.V., Ryzhova M.V. et al. Clinical, immunohistochemical and molecular genetic prognostic factors in patients with glioblastoma. *Arhiv patologii* = Archive of Pathology 2016;78(4):10–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/patol201678410-19.
12. Lewandowska M.A., Furtak J., Szyllberg T. et al. An analysis of the prognostic value of IDH1 (isocitrate dehydrogenase 1) mutation in Polish glioma patients. *Mol Diagn Ther* 2014;18(1):45–53. DOI: 10.1007/s40291-013-0050-7.
13. Рыжова М.В., Шишкина Л.В., Желудкова О.Г. и др. Сравнительная характеристика генетических aberrаций в глиобластомах у детей и взрослых. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2014;78(2):3–11. [Ryzhova M.V., Shishkina L.V., Zheludkova O.G. et al. Comparative characteristics of genetic aberrations in glioblastomas in children and adults. *Questions of neurosurgery* named after N.N. Burdenko = *Voprosy nejrohirurgii im. N.N. Burdenko* 2014;78(2):3–11. (In Russ.)].
14. Thomas P.R., Recht L., Nagpal S. Advances in the management of glioblastoma: the role of temozolomide and MGMT testing. *Clin Pharmacol* 2013;5:1–9. DOI: 10.2147/CPAA.S26586.
15. Morokoff A., Ng W., Gogos A., Kaye A.H. Molecular subtypes, stem cells and heterogeneity: implications for personalised therapy in glioma. *J Clin Neurosci* 2015;22(8):1219–26. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.02.008(5).
16. Wang X., Venugopal C., Singh S.K. Cancer stem cells in brain cancer. In: *Cancer stem cells in solid tumors*. Ed. by Alison L. Allan. Springer Science, Business Media, 2011. Pp. 37–56.
17. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Cancer Genome Atlas Research Network. Nature* 2008;455(7216):1061–8. DOI: 10.1038/nature07385.
18. Blumenthal D.T., Dvir A., Lossos A. et al. Clinical utility and treatment outcome of comprehensive genomic profiling in high grade glioma patients. *J Neurooncol* 2016;130(1):211–9. DOI: 10.1007/s11060-016-2237-3.
19. Neftel C., Laffy J., Filbin M.G. et al. An integrative model of cellular states, plasticity, and genetics for glioblastoma. *Cell* 2019;178(4):835–49.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2019.06.024.
20. Yap T.A., Gerlinger M., Futreal P.A. et al. Intratumor heterogeneity: seeing the wood for the trees. *Sci Transl Med* 2012;4(127):127ps10. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003854.
21. Shergalis A., Bankhead A. 3rd, Luesakul U. et al. Current challenges and opportunities in treating glioblastoma. *Pharmacol Rev* 2018;70(4):412–45. DOI: 10.1124/pr.117.014944.
22. Messaoudi K., Clavreul A., Lagarce F. Toward an effective strategy

- in glioblastoma treatment. Part I: resistance mechanisms and strategies to overcome resistance of glioblastoma to temozolomide. *Drug Discov Today* 2015;20(7):899–905. DOI: 10.1016/j.drudis.2015.02.011.
23. Monticelli M., Zeppa P., Zenga F. et al. The post-surgical era of GBM: how molecular biology has impacted on our clinical management. A review. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;170:120–6. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.05.015.
 24. Westphal M., Maire C.L., Lamszus K. EGFR as a target for glioblastoma treatment: an unfulfilled promise. *CNS Drugs* 2017;31(9):723–35. DOI: 10.1007/s40263-017-0456-6.
 25. Peereboom D.M., Shepard D.R., Ahluwalia M.S. et al. Phase II trial of erlotinib with temozolomide and radiation in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2010;98(1):93–9. DOI: 10.1007/s11060-009-0067-2.
 26. Raizer J.J., Abrey L.E., Lassman A.B. et al. A phase II trial of erlotinib in patients with recurrent malignant gliomas and nonprogressive glioblastoma multiforme postradiation therapy. *Neuro Oncol* 2010;12(1):95–103. DOI: 10.1093/neuonc/nop015.
 27. Raizer J.J., Giglio P., Hu J. et al. A phase II study of bevacizumab and erlotinib after radiation and temozolomide in MGMT unmethylated GBM patients. *J Neurooncol* 2016;126(1):185–92. DOI: 10.1007/s11060-015-1958-z.
 28. Wen P.Y., Chang S.M., Lamborn K.R. et al. Phase I/II study of erlotinib and temsirolimus for patients with recurrent malignant gliomas: North American Brain Tumor Consortium trial 04-02. *Neuro Oncol* 2014;16(4):567–78. DOI: 10.1093/neuonc/not247.
 29. Uhm J.H., Ballman K.V., Wu W. et al. Phase II evaluation of gefitinib in patients with newly diagnosed Grade 4 astrocytoma: Mayo/North Central Cancer Treatment Group Study N0074. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(2):347–53. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.01.070.
 30. Chakravarti A., Wang M., Robins H.I. et al. RTOG 0211: a phase 1/2 study of radiation therapy with concurrent gefitinib for newly diagnosed glioblastoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(5):1206–11. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.10.008.
 31. Reardon D.A., Groves M.D., Wen P.Y. et al. A phase I/II trial of pazopanib in combination with lapatinib in adult patients with relapsed malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2013;19(4):900–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1707.
 32. Reardon D.A., Nabors L.B., Mason W.P. et al. Phase I/randomized phase II study of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, with or without protracted temozolomide in adults with recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2015;17(3):430–9. DOI: 10.1093/neuonc/nou160.
 33. Neyns B., Sadones J., Joosens E. et al. Stratified phase II trial of cetuximab in patients with recurrent high-grade glioma. *Ann Oncol* 2009;20(9):1596–603. DOI: 10.1093/annonc/mdp032.
 34. Solomon M.T., Miranda N., Jorrin E. et al. Nimotuzumab in combination with radiotherapy in high grade glioma patients: a single institution experience. *Cancer Biol Ther* 2014;15(5):504–9. DOI: 10.4161/cbt.28021.
 35. Kleinschmidt-DeMasters B.K., Aisner D.L., Foreman N.K. *BRAF V600E* immunoreactivity patterns in epithelioid glioblastomas positive for *BRAF V600E* mutation. *Am J Surg Pathol* 2015;39(4):528–40. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000363.
 36. Vuong H.G., Altibi A.M.A., Duong U.N.P. et al. BRAF mutation is associated with an improved survival in glioma – a systematic review and meta-analysis. *Mol Neurobiol* 2018;55(5):3718–24. DOI: 10.1007/s12035-017-0599-y.
 37. Horbinski C., Nikiforova M.N., Hagenkord J.M. et al. Interplay among BRAF, p16, p53, and MIB1 in pediatric low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2012;14(6):777–89. DOI: 10.1093/neuonc/nos077.
 38. Burger M.C., Ronellenfitsch M.W., Lorenz N.I. et al. Dabrafenib in patients with recurrent, BRAF V600E mutated malignant glioma and leptomeningeal disease. *Oncol Rep* 2017;38(6):3291–6. DOI: 10.3892/or.2017.6013.
 39. Dasgupta T., Olow A.K., Yang X. et al. Survival advantage combining a BRAF inhibitor and radiation in BRAF V600E-mutant glioma. *J Neurooncol* 2016;126(3):385–93. DOI: 10.1007/s11060-015-1939-2.
 40. Kanemaru Y., Natsumeda M., Okada M. et al. Dramatic response of BRAF V600E-mutant epithelioid glioblastoma to combination therapy with BRAF and MEK inhibitor: establishment and xenograft of a cell line to predict clinical efficacy. *Acta Neuropathol Commun* 2019;7(1):119. DOI: 10.1186/s40478-019-0774-7.
 41. Kushnirsky M., Feun L.G., Gultekin S.H. et al. Prolonged complete response with combined dabrafenib and trametinib after BRAF inhibitor failure in BRAF-mutant glioblastoma. *JCO Precision Oncology* 2020;4(PO.19.00272):44–50. DOI: 10.1200/po.19.00272.
 42. Ceccon G., Werner J.M., Dunkl V. et al. Dabrafenib Treatment in a Patient with an Epithelioid Glioblastoma and BRAF V600E Mutation. *Int J Mol Sci* 2018;19(4):1090. DOI: 10.3390/ijms19041090.
 43. Mendes-Pereira A.M., Martin S.A., Brough R. et al. Synthetic lethal targeting of PTEN mutant cells with PARP inhibitors. *EMBO molecular medicine*. 2009;1(6–7):315–22. DOI: 10.1002/emmm.200900041.
 44. Shen W.H., Balajee A.S., Wang J. et al. Essential role for nuclear PTEN in maintaining chromosomal integrity. *Cell* 2007;128(1):157–70. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.042.
 45. Hermanowski H., Huebert B., Aldighetti C. et al. Role of PARylation and PTEN mutation on PARP and PARG inhibitor efficacy on glioblastoma. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.30.180216v1>. DOI: 10.1101/2020.06.30.180216.
 46. Plummer R., Jones C., Middleton M. et al. Phase I study of the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, AG014699, in combination with temozolomide in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2008;14(23):7917–23. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1223.
 47. Kleinberg L., Supko J.G., Mikkelsen T. et al. Phase I adult brain tumor consortium (ABTC) trial of ABT-888 (veliparib), temozolomide (TMZ), and radiotherapy (RT) for newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM) including pharmacokinetic (PK) data. *J Clin Oncol*. 2013;31 (Suppl. 15):2065. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.2065–2065.
 48. ClinicalTrials.gov.identifier NCT03581292. Veliparib, radiation therapy, and temozolomide in treating patients with newly diagnosed malignant glioma without H3 K27M or BRAFV600 mutations. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03581292>.
 49. ClinicalTrials.gov.identifier NCT02152982. Temozolomide with or without veliparib in treating patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02152982>.
 50. Gupta S.K., Smith E.J., Mladek A.C. et al. PARP inhibitors for sensitization of alkylation chemotherapy in glioblastoma: impact of blood-brain barrier and molecular heterogeneity. *Front Oncol* 2019;8:670. DOI: 10.3389/fonc.2018.00670.
 51. Lesueur P., Lequesne J., Grellard J.M. et al. Phase I/IIa study of concomitant radiotherapy with olaparib and temozolomide in unresectable or partially resectable glioblastoma: OLA-TMZ-RTE-01 trial protocol. *BMC Cancer* 2019;19(1):198. DOI: 10.1186/s12885-019-5413-y.
 52. ClinicalTrials.gov.identifier NCT03150862. A Study assessing pamiparib with radiation and/or temozolomide (TMZ) in participants with newly diagnosed

- or recurrent glioblastoma. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03150862>.
53. Fulton B., Short S.C., James A. et al. PARADIGM-2: two parallel phase I studies of olaparib and radiotherapy or olaparib and radiotherapy plus temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma, with treatment stratified by MGMT status. *Clin Transl Radiat Oncol* 2017;8:12–6. DOI: 10.1016/j.ctro.2017.11.003.
 54. Halford S.E.R., Cruickshank G., Dunn L. et al. Results of the OPARATIC trial: a phase I dose escalation study of olaparib in combination with temozolomide (TMZ) in patients with relapsed glioblastoma (GBM). *J Clin Oncol* 2017; 35(15_suppl):2022. DOI: 10.1200/jco.2017.35.15_suppl.2022.
 55. Wu S., Gao F., Zheng S. et al. EGFR amplification induces increased DNA damage response and renders selective sensitivity to talazoparib (PARP inhibitor) in glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2020;26(6):1395–407. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2549.
 56. Wang Y., Wild A.T., Turcan S. et al. Targeting therapeutic vulnerabilities with PARP inhibition and radiation in IDH-mutant gliomas and cholangiocarcinomas. *Sci Adv* 2020;6(17). DOI: 10.1126/sciadv.aaz3221.
 57. Wen P.Y., de Groot J., Battiste J.D. et al. Abstract CT205: Phase 2 study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and clinical activity of the PI3K / mTOR inhibitor paxalisib (GDC-0084) in glioblastoma (GBM) with unmethylated O6-methylguanine-methyltransferase (MGMT) promotor status. *Cancer Res* 2020;80(Suppl 6):vi23. DOI: 10.1093/neuonc/noy148.083.
 58. Wen P.Y., Touat M., Alexander B.M. et al. Buparlisib in patients with recurrent glioblastoma harboring phosphatidylinositol 3-kinase pathway activation: an open-label, multicenter, multi-arm, phase II trial. *J Clin Oncol* 2019;37(9):741–50. DOI: 10.1200/jco.18.01207.
 59. Reitman Z.J., Yan H. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: alterations at a crossroads of cellular metabolism. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(13): 932–41. DOI: 10.1093/jnci/djq187.
 60. Parsons D.W., Jones S., Zhang X. et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008;321(5897):1807–12. DOI: 10.1126/science.1164382.
 61. Yang H., Ye D., Guan K.L. et al. *IDH1* and *IDH2* mutations in tumorigenesis: mechanistic insights and clinical perspectives. *Clin Cancer Res* 2012;18(20):5562–71. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1773.
 62. Huang J., Yu J., Tu L. et al. Isocitrate dehydrogenase mutations in glioma: from basic discovery to therapeutics development. *Front Oncol* 2019;9:506. DOI: 10.3389/fonc.2019.00506.
 63. Han S., Liu Y., Cai S.J. et al. *IDH* mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets. *British J Cancer* 2020;122(11):1580–9. DOI: 10.1038/s41416-020-0814-x.
 64. Weller M., Felsberg J., Hartmann C. et al. Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. *J Clin Oncol* 2009;27(34): 5743–50. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.0805.
 65. Mellinghoff I.K., Ellingson B.M., Touat M. et al. Ivosidenib in isocitrate dehydrogenase 1-mutated advanced glioma. *J Clin Oncol* 2020;38(29):3398–406. DOI: 10.1200/JCO.19.03327.
 66. Tejera D., Kushnirsky M., Gultekin S.H. et al. Ivosidenib, an IDH1 inhibitor, in a patient with recurrent, IDH1-mutant glioblastoma: a case report from a phase I study. *CNS Oncol* 2020;9(3):CNS62. DOI: 10.2217/cns-2020-0014.
 67. Mellinghoff I.K., Cloughesy T.F., Wen P.Y. et al. A phase I, open label, perioperative study of AG-120 and AG-881 in recurrent IDH1 mutant, low-grade glioma: results from cohort 1. *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl):2003. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.2003.
 68. Kleber S., Sancho-Martinez I., Wiestler B. et al. Yes and PI3K bind CD95 to signal invasion of glioblastoma. *Cancer Cell* 2008;13(3):235–48. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.02.003.
 69. Platten M., Fricke H., Junge K. et al. Final results of APG101_CD_002: APG101 plus reirradiation versus reirradiation in the treatment of patients with progressive glioblastoma. *J Clin Oncol* 2014;32(15_suppl):2006. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.2006.
 70. Kong X.T., Nguyen N.T., Choi J.Y. et al. Phase 2 study of bortezomib combined with temozolomide and regional radiation therapy for upfront treatment of patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: safety and efficacy assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(5):1195–203. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.001.
 71. Clinical Trials.gov.identifier: NCT03345095. A phase iii trial of with marizomib in patients with newly diagnosed glioblastoma (MIRAGE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345095>.
 72. Yang I., Han S.J., Kaur G. et al. The role of microglia in central nervous system immunity and glioma immunology. *J Clin Neurosci* 2010;17(1):6–10. DOI: 10.1016/j.jocn.2009.05.006.
 73. Karman J., Ling C., Sandor M. et al. Dendritic cells in the initiation of immune responses against central nervous system-derived antigens. *Immunol Lett* 2004;92(1–2):107–15. DOI: 10.1016/j.imlet.2003.10.017.
 74. Zeng J., See A.P., Phallen J. et al. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:343–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.025.
 75. Reardon D.A., Brandes A.A., Omuro 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(7):1003–10. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.1024.
 76. Sampson J.H., Omuro A.M.P., Preusser M. et al. A randomized, phase 3, open-label study of nivolumab versus temozolomide (TMZ) in combination with radiotherapy (RT) in adult patients (pts) with newly diagnosed, O-6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT)-unmethylated glioblastoma (GBM): CheckMate-498. *J Clin Oncol* 2016;34(15):TPS2079. DOI: 10.1200/jco.2016.34.15_suppl.tps2079.
 77. Bristol-Myers Squibb provides update on phase 3 Opdivo (nivolumab) CheckMate-548 trial in patients with newly diagnosed MGMT-methylated glioblastoma multiforme. News release. Available at: <https://news.bms.com/news/details/2020/Bristol-Myers-Squibb-Announces-Update-on-Phase-3-CheckMate-548-Trial-Evaluating-Patients-with-Newly-Diagnosed-MGMT-Methylated-Glioblastoma-Multiforme/default.aspx>.
 78. Cloughesy T.F., Mochizuki A.Y., Orpilla J.R. et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. *Nat Med* 2019;25(3):477–86. DOI: 10.1038/s41591-018-0337-7.
 79. Schalper K.A., Rodriguez-Ruiz M.E., Diez-Valle R. et al. Neoadjuvant nivolumab modifies the tumor immune microenvironment in resectable glioblastoma. *Nat Med* 2019;25(3):470–6. DOI: 10.1038/s41591-018-0339-5.
 80. Zhao J., Chen A.X., Gartrell R.D. et al. Immune and genomic correlates of response to anti-PD-1 immunotherapy in glioblastoma. *Nat Med* 2019;25(3):462–9. DOI: 10.1038/s41591-019-0349-y.
 81. Reardon D.A., Kaley T.J., Dietrich J. 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(15_suppl):2032. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.2032.
 82. Jacques F.H., Nicholas G., Lorimer I. et al. Avelumab in newly diagnosed

- glioblastoma multiforme: The SEJ study. *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl):e13571. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.e13571.
83. Kaufman H.L., Kohlhapp F.J., Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2015;14(9):642–62. DOI: 10.1038/nrd4663.
 84. Foreman P.M., Friedman G.K., Cassady K.A., Markert J.M. Oncolytic virotherapy for the treatment of malignant glioma. *Neurotherapeutics* 2017;14(2):333–44. DOI: 10.1007/s13311-017-0516-0.
 85. Philbrick B.D., Adamson D.C. Early clinical trials of Toca 511 and Toca FC show a promising novel treatment for recurrent malignant glioma. *Expert Opin Investig Drugs* 2019;28(3):207–16. DOI: 10.1080/13543784.2019.1572112.
 86. Markert J.M., Razdan S.N., Kuo H.C. et al. A phase I trial of oncolytic HSV-1, G207, given in combination with radiation for recurrent GBM demonstrates safety and radiographic responses. *Mol Ther* 2014;22(5):1048–55. DOI: 10.1038/mt.2014.22.
 87. Zadeh G., Lang F., Daras M. et al. Interim results of a phase II multicenter study of the conditionally replicative oncolytic adenovirus DNX-2401 with pembrolizumab (Keytruda) for recurrent glioblastoma; CAPTIVE study (KEYNOTE-192). *Neuro Oncol* 2018;20(Suppl 6):vi6. DOI: 10.1093/neuonc/noy148.019.
 88. Liao L.M., Ashkan K., Tran D.D. et al. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. *J Transl Med* 2018;16(1):142. DOI: 10.1186/s12967-018-1507-6.
 89. Liao L.M., Ashkan K., Tran D.D. et al. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. *J Transl Med* 2018;16:142. DOI: 10.1186/s12967-018-1507-6.
 90. Wen P.Y., Reardon D.A., Phuphanich S. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial of dendritic cell (DC) vaccination with ICT-107 in newly diagnosed glioblastoma (GBM) patients. *J Clin Oncol* 2014;32:2005. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.2005.
 91. NCT01454596. CAR T cell receptor immunotherapy targeting EGFRvIII for patients with malignant gliomas expressing EGFRvIII. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01454596>.
 92. O'Rourke D.M., Nasrallah M., Morrisette J.J. et al. Pilot study of T cells redirected to EGFRvIII with a chimeric antigen receptor in patients with EGFRvIII+ glioblastoma. *J Clin Oncol* 2016;34(15_suppl):2067–2067. DOI: 10.1200/jco.2016.34.15_suppl.2067.
 93. Del Vecchio C.A., Li G., Wong A.J. Targeting EGF receptor variant III: tumor-specific peptide vaccination for malignant gliomas. *Expert Rev Vaccines* 2012;11(2):133–44. DOI: 10.1586/erv.11.177.
 94. Swartz A.M., Li Q.J., Sampson J.H. Rindopepimut: a promising immunotherapeutic for the treatment of glioblastoma multiforme. *Immunotherapy* 2014;6(6):679–90. DOI: 10.2217/imt.14.21.
 95. Rich J.N., Reardon D.A., Peery T. et al. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2004;22(1):133–142. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.110.
 96. Gan H.K., Papadopoulos K.P., Fichtel L. et al. Phase I study of ABT-414 mono- or combination therapy with temozolomide (TMZ) in recurrent glioblastoma (GBM). *ASCO Meet Abstr* 2015;33:2016. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385.
 97. Weller M., Butowski N., Tran D.D. et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017(10):1373–85. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30517-x.
 98. Wen P.Y., De Groot J.F., Battiste J.D. et al. Escalation portion of phase II study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and clinical activity of the PI3K/mTOR inhibitor paxalisib (GDC-0084) in glioblastoma (GBM) with unmethylated O6-methylguanine-methyltransferase (MGMT) promotor status. *J Clin Oncol* 202038(15_suppl):2550. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.2550.
 99. Zadeh G., Lang F., Daras M. et al. Atim-24. Interim results of a phase II multicenter study of the conditionally replicative oncolytic adenovirus dnx-2401 with pembrolizumab (keytruda) for recurrent glioblastoma; captive study (keynote-192). *Neuro Oncology* 2018;20(suppl_6):vi6. DOI: 10.1093/neuonc/noy148.019.

Вклад авторов

Г.П. Генс: разработка концепции, анализ полученных данных, научное редактирование;

В.Д. Санникович: разработка концепции, сбор и обработка данных, написание текста статьи, научное редактирование, создание графического материала;

В.А. Милейко: обработка данных, научное редактирование;

А.А. Лебедева: сбор и обработка данных, написание текста статьи, научное редактирование.

Authors' contributions

G.P. Guens: research concept development, analysis of the obtained data, scientific editing;

V.D. Sanikovich: research concept development, obtaining data for analysis, analysis of the obtaining data, article writing, scientific editing, creating graphic material;

V.A. Mileyko: analysis of the obtaining data, scientific editing;

A.A. Lebedeva: obtaining data for analysis, analysis of the obtaining data, article writing, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.П. Генс / G.P. Guens: <https://orcid.org/0000-0001-8708-2712>

В.Д. Санникович / V.D. Sanikovich: <https://orcid.org/0000-0002-4840-4106>

В.А. Милейко / V.A. Mileyko: <https://orcid.org/0000-0002-0272-1747>

А.А. Лебедева / A.A. Lebedeva: <https://orcid.org/0000-0003-1920-5076>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 18.02.2021. **Принята к публикации:** 06.09.2021.

Article submitted: 18.02.2021. **Accepted for publication:** 06.09.2021.