

doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-4-509-519

## МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ГЛИОБЛАСТОМЫ К АДОПТИВНОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЕ: PD-1 И PD-L1

В.С. КУШНИРОВА<sup>1</sup>, С.С. СКЛЯР<sup>2,3</sup>, К.А. САМОЧЕРНЫХ<sup>2</sup>, А.П. ТРАШКОВ<sup>3</sup>, Б.И. САФАРОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.А. Поленова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Российская Федерация

Иммунотерапия становится всё более распространённым методом лечения для борьбы с различными видами рака, в основе которого лежит идея модулирования иммунной системы пациента. Блокировка связывания между PD-1 и PD-L1, одного из видов данной терапии, позволяет усилить противоопухолевую иммунную активность. Применение ингибиторов иммунных контрольных точек продемонстрировало значительную эффективность с высокой частотой ответа и длительной ремиссией при некоторых видах злокачественных новообразований.

Несмотря на проводимое лечение, глиобластома (ГБ) является неизбежно рецидивирующей опухолью, для которой характерна активация различных механизмов ускользания от иммунного ответа, препятствующих применению современных иммунотерапевтических средств. В обзоре литературы проведён анализ и рассмотрен наиболее изученный на сегодняшний день механизм резистентности опухолей к иммунному ответу – экспрессия PD-1 и PD-L1 при ГБ. Представлен ряд клинических исследований с результатами применения ингибиторов иммунных контрольных точек у пациентов с ГБ, а также дано описание других механизмов резистентности опухоли к активированной иммунной системе. Все перечисленные в содержании источники были подобраны с помощью специализированных научных информационно-поисковых систем, электронных библиотек и полнотекстовых баз данных зарубежных научных периодических изданий: Google Scholar, eLIBRARY, PubMed, Elsevier.

**Ключевые слова:** глиобластома, иммунотерапия, иммунномодуляция, ингибиторы иммунных контрольных точек, PD-1, PD-L1.

**Для цитирования:** Кушнирова ВС, Скляр СС, Самочерных КА, Трашков АП, Сафаров БИ. Механизмы резистентности глиобластомы к адаптивной иммунной системе: PD-1 и PD-L1. *Вестник Авиценны*. 2023;25(4):509-19. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-509-519>

## IMMUNE RESISTANCE VIA A PD-1/PD-L1 MECHANISM IN GLIOBLASTOMA

V.S. KUSHNIROVA<sup>1</sup>, S.S. SKLYAR<sup>2,3</sup>, K.A. SAMOCHERNYKH<sup>2</sup>, A.P. TRASHKOV<sup>3</sup>, B.I. SAFAROV<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Polenov Russian Neurosurgical Institute, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> St. Petersburg Institute of Nuclear Physics named after B.P. Konstantinov, National Research Center «Kurchatov Institute», St. Petersburg, Russian Federation

Immunotherapy is a treatment option that is becoming more common for different types of cancer. The idea behind this therapy is to modify the patient's immune system. One type of this therapy involves blocking the binding between PD-1 and PD-L1. By doing so, it enables increased antitumor immune activity. Immune checkpoint inhibitors have shown significant efficacy with high response rates and long-term remission in various types of cancer. Glioblastoma (GBM) is a recurrent tumor characterized by immune evasion mechanisms that resist modern immunotherapy. The literature review analyzed the mechanism of tumor resistance to immune response, specifically PD-1 and PD-L1 expression in GBM. The review presented several clinical studies that showed the results of using immune checkpoint inhibitors in GBM patients. Additionally, the review described other mechanisms of tumor resistance to the activated immune system. All sources were selected using specialized scientific retrieval systems and full-text databases such as Google Scholar, eLIBRARY, PubMed, and Elsevier.

**Keywords:** Glioblastoma, immunotherapy, immune modulation, immune checkpoint inhibitors, PD-1, PD-L1.

**For citation:** Kushnirova VS, Sklyar SS, Samochernykh KA, Trashkov AP, Safarov BI. Mekhanizmy rezistentnosti glioblastomy k adoptivnoy immunoynoy sisteme: PD-1 i PD-L1 [Immune resistance via a PD-1/PD-L1 mechanism in glioblastoma]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(4):509-19. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-509-519>

ГБ является наиболее распространённой и агрессивной злокачественной глиомой и характеризуется неконтролируемой клеточной пролиферацией, повышенным некрозом, инфильтративным ростом и высокой васкуляризацией [1]. Лечение ГБ оста-

GBM is an aggressive malignant glioma with uncontrolled cellular proliferation, necrosis, infiltrative growth, and high vascularity [1]. Treatment of GBM typically involves surgical resection of the tumor followed by radiation and chemotherapy, often with

валось относительно неизменным в течение многих лет и состоит из хирургической резекции опухоли с последующим облучением и назначением химиотерапии препаратом темозоломид. Чувствительность ГБ к лечению темозоломидом находится в зависимости от уровня активности О6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT). Практически во всех случаях опухоли неизбежно рецидивируют [2], а более высокие дозы химиопрепаратов не дают никакого клинического эффекта [3].

Иммунотерапия – направление в онкологии, в основе которого лежит идея модуляции механизмов иммунной системы пациента. Иммуномодуляция становится всё более популярным методом борьбы с различными видами рака [4]. К сожалению, до сих пор иммунотерапия продемонстрировала ограниченный успех при ГБ. Тем не менее, данный вид лечения показал некоторые первоначальные перспективы в качестве дополнительной терапии ГБ [5, 6].

ГБ изначально признана иммунологически холодной опухолью, характеризующейся активацией различных механизмов ускользания от иммунного ответа, включая инфильтрацию микросреды иммуносупрессивными клетками [7], активацию трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), экспрессию индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и ингибиторов контрольных точек, в частности лиганда запрограммированной гибели клетки-1 (PD-L1) [8].

Было обнаружено, что PD-L1, чрезмерно экспрессируется клетками ГБ и ГБ-ассоциированными макрофагами [9]. Согласно данным проведённого исследования PD-L1 экспрессируется более, чем в 88% случаев ГБ [10]. PD-L1 является гликопротеином типа I, содержащим структурные домены IgV и IgC, гидрофобный трансмембранный домен и домен структуры цитоплазматического хвоста. Рецептором к лиганду PD-L1 служит PD-1, который в высокой степени экспрессируется активными Т-клетками. Мембранный белок запрограммированной гибели клеток-1 (PD-1) представляет собой трансмембранный гликопротеин типа I с молекулярной массой 50-55 кДа, который содержит один внеклеточный домен IgV, гидрофобный трансмембранный домен и домен цитоплазматической хвостовой структуры. Домен IgV состоит из 20 аминокислот, отделённых от плазматической мембраны. Цитоплазматический хвост содержит два тирозиновых мотива: ингибирующий мотив на основе тирозина иммунного рецептора (ITIM) и мотив переключения на основе тирозина, ингибирующий иммунный рецептор (ITSM). Исследования показали, что ITSM необходим для оказания иммуносупрессивной функции PD-1 на активные Т-клетки [11].

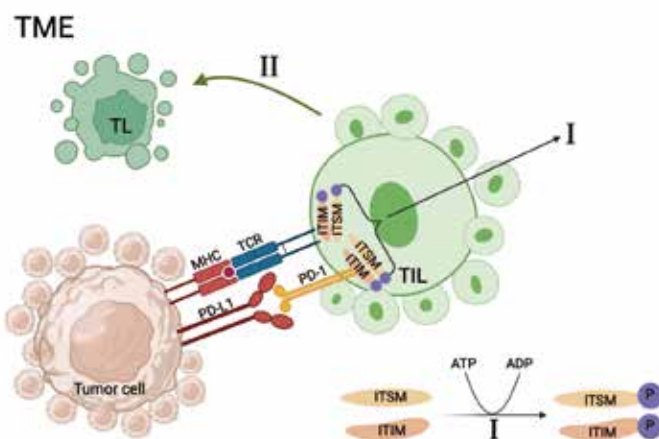
**Рис.** Взаимодействия PD-1 и PD-L1 в микроокружении опухоли. **I.** В микроокружении опухоли PD-L1, который связывается с PD-1, аномально сильно экспрессируется на опухолевых клетках. Активация передачи сигналов PD-1/PD-L1 вызывает фосфорилирование остатков тирозина в доменах цитоплазматической структуры ITIM и ITSM PD-1. **II.** В итоге происходит подавление противоопухолевой активности TIL за счёт ингибирования продукции гранулярных ферментов и различных цитокинов и застой клеточного цикла с последующим апоптозом [12]. TME – микроокружение опухоли; Tumor cell – опухолевая клетка; TIL – опухоль-инфильтрирующие лимфоциты; TCR – Т-клеточный рецептор; MHC – главный комплекс гистосовместимости; ITIM – ингибиторный мотив иммунного рецептора на основе тирозина; ITSM – мотив переключения на основе тирозина иммунного рецептора; ATP – аденозинтрифосфат; ADP – аденозиндифосфат; P – остаток фосфорной кислоты; TL – апоптоз Т-лимфоцита

temozolomide. The effectiveness of temozolomide treatment for GBM depends on the activity level of O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT). In most cases, tumors inevitably recur [2], and higher doses of chemotherapy are ineffective [3].

Immunotherapy is a direction in oncology that is based on the idea of modulating the mechanisms of the patient's immune system. The use of immunomodulation to treat cancer is gaining popularity as an effective method [4]. Unfortunately, immunotherapy has shown limited success in treating GBM, although it has demonstrated some potential as an adjunctive therapy for GBM [5, 6].

GBM is an immune cold tumor with immune evasion mechanisms, including immunosuppressive cell infiltration in the microenvironment [7], activation of transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), expression of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), and checkpoint inhibitors, in particular programmed cell death ligand-1 (PD-L1) [8].

PD-L1 was found to be overexpressed by GBM cells and GBM-associated macrophages [9]. According to a study, PD-L1 is expressed in more than 88% of GBM cases [10]. PD-L1 is a type I glycoprotein containing IgV and IgC structural domains, a hydrophobic transmembrane domain, and a cytoplasmic tail structure domain. The ligand PD-L1 receptor is PD-1, which is highly expressed by active T cells. Membrane protein programmed cell death-1 (PD-1) is a type I transmembrane glycoprotein with a molecular weight of 50-55 kDa that contains one extracellular IgV domain, a hydrophobic transmembrane domain, and a cytoplasmic tail domain. The IgV domain consists of 20 amino acids separated from the plasma membrane. The cytoplasmic tail contains two tyrosine motifs: the immune receptor tyrosine-based inhibitory motif (ITIM) and the immune receptor tyrosine-based switching motif (ITSM). Studies have shown that ITSM is required



**Fig.** Interactions of PD-1 and PD-L1 in the tumor microenvironment. **I.** In the tumor microenvironment, PD-L1 binds to PD-1 and is abnormally highly expressed in tumor cells. Activation of PD-1/PD-L1 signaling causes phosphorylation of tyrosine residues in the cytoplasmic ITIM and ITSM domains of PD-1. **II.** As a result, the antitumor activity of TILs is suppressed due to inhibition of the production of granular enzymes and various cytokines and cell cycle stagnation followed by apoptosis [12]. TME – tumor microenvironment; TC – Tumor cell; TILs – tumor-infiltrating lymphocytes; TCR – T-cell receptor; MHC – major histocompatibility complex; ITIM – immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif; ITSM – immunoreceptor tyrosine-based switch motif; ATP – adenosine triphosphate; ADP – adenosine diphosphate; P – phosphoric acid residue; TL – T-lymphocyte apoptosis

Взаимодействие между PD-1 и PD-L1 происходит в микроокружении опухоли (рис.) и приводит к ингибированию функции Т-клеток, включая подавление пролиферации лимфоцитов, секреции цитокинов и цитотоксической активности, что в итоге индуцирует истощение опухолеспецифических Т-клеток и апоптоз. Это и позволяет опухолевым клеткам уклоняться от надзора адаптивной иммунной системы [12].

Блокировка связывания PD-1 с PD-L1 может усиливать противоопухолевую иммунную активность [6]. Принимая во внимание тот факт, что, по данным научной литературы, 88% ГБ отличаются экспрессией PD-L1, объясним значительный интерес к использованию терапевтических средств для противодействия этому механизму ускользания от иммунного ответа [13].

### **Иммунотерапия ингибиторами PD-1/PD-L1 пациентов с ГБ**

Понимание роли PD-L1 и PD-1 в патогенезе злокачественных новообразований привело к появлению новых препаратов в терапии онкологических заболеваний [14]. Моноклональные антитела стали поворотным моментом в иммунотерапии рака. Этот новый класс иммуномодулирующих противоопухолевых агентов, так называемых ингибиторов иммунных контрольных точек, продемонстрировал впечатляющую эффективность с высокой частотой ответа и длительной ремиссией при некоторых типах рака, включая меланому, рак лёгких, почечно-клеточную карциному, рак мочевого пузыря, рак головы и рак шеи [15], но пока не для глиом.

Терапевтическая эффективность ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 и механизмы резистентности к данной терапии у пациентов с ГБ до конца остаются неизвестными. На данный момент проходит большое количество исследований по применению ингибиторов иммунных контрольных точек у пациентов с ГБ, их промежуточные результаты представлены в табл.

Считается, что одним из объяснений низкой эффективности терапии ингибиторами контрольных точек является наличие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), поскольку соединения >400-600 Да не могут проникать через ГЭБ. Ниволумаб, моноклональное антитело к PD-1 имеет молекулярную массу 146 кДа [25]. Однако, во-первых, целостность ГЭБ нарушена в сосудистой сети опухоли [26], а во-вторых, есть доказательства того, что опосредованная антителами блокада оси PD-1/PD-L1 и последующая активация Т-клеток происходят вне центральной нервной системы [27]. Доклинические и ранние клинические испытания продемонстрировали, что опухолеспецифические эффекторные Т-клетки, связанные с ингибиторами иммунных контрольных точек, способны мигрировать через ГЭБ и вызывать иммунные ответы во внутрипаренхиматозном опухолевом микроокружении [8, 27].

Существуют расхождения в ответе на блокады контрольных точек PD-1/PD-L1 между различными геномными подтипами или молекулярными профилями. Анализ экспрессии PD-L1 в образцах ГБ показал, что мезенхимальный её подтип имеет более высокую экспрессию PD-L1, когда как пронеуральный подтип – низкую [10]. Таким образом, необходима более тщательная вычислительная характеристика способности каждого подтипа реагировать на блокады контрольных точек PD-1/PD-L1.

В ряде исследований указывалось на проблему выбора режимов лечения блокаторами контрольных точек PD-1/PD-L1 для первичной и рецидивирующей ГБ. Так, например, в клиниче-

to exert the immunosuppressive function of PD-1 on active T cells [11].

The interaction between PD-1 and PD-L1 occurs in the tumor microenvironment, as shown in the figure. This interaction leads to the inhibition of T-cell function. Specifically, it suppresses lymphocyte proliferation, cytokine secretion, and cytotoxic activity. Consequently, tumor-specific T-cell exhaustion and apoptosis are induced. As a result, tumor cells can evade detection by the adaptive immune system [12].

Blocking PD-1 binding to PD-L1 may enhance antitumor immune activity [6]. It is worth noting that the available literature suggests that 88% of GBM exhibit the expression of PD-L1. This fact explains the heightened interest in therapeutic agents that can counteract this mechanism of immune evasion [13].

### **Immunotherapy with PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with GBM**

The emergence of new drugs in oncology resulted from an understanding of PD-L1 and PD-1's role in malignant neoplasm pathogenesis [14]. Monoclonal antibodies have revolutionized cancer immunotherapy. This new category of immunomodulatory anticancer drugs, known as immune checkpoint inhibitors, has shown remarkable effectiveness in treating several types of cancer with high response rates and can lead to long-lasting remission. These cancers include melanoma, lung cancer, renal cell carcinoma, bladder cancer, head and neck cancer [15], but not yet gliomas.

The effectiveness of PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors as a therapeutic option and the reasons behind the resistance to this treatment in patients with GBM are still unknown. Currently, several studies are being conducted to evaluate the use of immune checkpoint inhibitors in GBM patients and their interim results are summarized in the table below.

One possible reason for checkpoint inhibitor therapy's low effectiveness is the blood-brain barrier (BBB), which prevents compounds larger than 400-600 Da from crossing it. Nivolumab is a type of monoclonal antibody that targets PD-1. It has a molecular weight of 146 kDa [25]. The integrity of the BBB is disrupted in tumor vasculature [26]. Additionally, there is evidence that T cell activation occurs outside the CNS following the antibody-mediated blockade of the PD-1/PD-L1 axis [27]. Preclinical and early clinical trials have shown that effector T cells specific to tumors associated with immune checkpoint inhibitors can cross the BBB and induce immune responses in the intraparenchymal tumor microenvironment [8, 27].

Discrepancies exist in response to PD-1/PD-L1 checkpoint blockades between different genomic subtypes or molecular profiles. Analysis of PD-L1 expression in GB samples showed that its mesenchymal subtype has higher PD-L1 expression, while the proneural subtype has low expression [10]. Therefore, a more comprehensive computational assessment is necessary to determine each subtype's response to PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors.

Several studies have highlighted the challenge of selecting treatment plans involving PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors for primary and recurrent GBM. For instance, the phase III clinical trial CheckMate-143 revealed that using anti-PD-1 monoclonal antibodies (nivolumab) as a therapeutic monotherapy did not result in a higher overall survival rate compared to bevacizumab in patients with recurrent GBM who had previously undergone chemotherapy and radiation therapy [16]. A recent study found

Таблица Исследования ингибиторов иммунных контрольных точек при ГБ

| Исследование                      | Вид ГБ                  | Кол-во | Средний возраст | Группы исследования                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Результаты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Фаза исследования |
|-----------------------------------|-------------------------|--------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| NCT03367715                       | MGMT-не-метилованная ГБ | 10     | 56              | Ниволумаб + Ипилимумаб + лучевая терапия                                                                                                                                                                                                                                                                                | МВ: 16.85 мес (46,49-32,89)<br>МБВ: 5.92 мес (1,48-13,93)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | II                |
| NCT02017717<br>CheckMate 143 [16] | РГБ                     | 529    | 56              | группа N: Ниволумаб<br>группа N + I: Ниволумаб + Ипилимумаб<br>группа В: Бевацизумаб                                                                                                                                                                                                                                    | отсутствие улучшения выживаемости при применении Ниволумаба (9,8 мес) по сравнению с Бевацезумабом (10 мес)                                                                                                                                                                                                                                                            | III               |
| NCT02667587<br>CheckMate 548 [17] | ПГБ                     | 716    | 58              | I группа: Ниволумаб + Темозоломид + лучевая терапия<br>II группа: Ниволумаб плацебо + Темозоломид + лучевая терапия                                                                                                                                                                                                     | МВ<br>I группа: 28,91 мес (24,38-31,57)<br>II группа: 16,85 мес (4,49-32,89)<br>МБВ<br>I группа: 10,64 мес (8,90-11,79)<br>II группа: 10,32 мес (9,69-12,45)                                                                                                                                                                                                           | III               |
| NCT02617589<br>CheckMate 498 [18] | ПГБ                     | 560    | 58              | I группа: Ниволумаб + лучевая терапия<br>II группа: Темозоломид + лучевая терапия                                                                                                                                                                                                                                       | МВ<br>I группа: 13,40 мес (12,62-14,29)<br>II группа: 14,88 мес (13,27-16,13)<br>МБВ<br>I группа: 6,01 мес (5,65-6,21)<br>II группа: 6,21 мес (5,91-6,74)                                                                                                                                                                                                              | III               |
| NCT02794883                       | РГБ                     | 36     | -               | I группа: Дурвалумаб<br>II группа: Тремелиумаб + Дурвалумаб<br>III группа: Тремелиумаб                                                                                                                                                                                                                                  | МВ<br>I группа: 7,246 мес (2,746-16,32)<br>II группа: 11,71 мес (18,332-32,71)<br>III группа: 7,703 мес (7,411-40,14)<br>МБВ<br>I группа: 2,746 мес (2,68-8,727)<br>II группа: 4,356 мес (2,941-32,74)<br>III группа: 4,913 мес (2,905-120,4)                                                                                                                          | II                |
| NCT03684811 [19]                  | РГБ                     | 32     | 43              | когорта 1А: Олутазидениб<br>когорта 1В: Олутазидениб + Азацитидин                                                                                                                                                                                                                                                       | МБВ<br>когорта 1А 8,21 нед (7,14-37,50)<br>когорта 1В: 8,29 нед (8,14-9,43)                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ib/II             |
| NCT02337686 [20]                  | РГБ                     | 18     | -               | Пембролизумаб + хирургическое лечение                                                                                                                                                                                                                                                                                   | МВ<br>20 мес (8,64-28,45)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | II                |
| NCT03047473 [21]                  | ПГБ                     | 30     | -               | добавление Авелумаба к стандартному лечению                                                                                                                                                                                                                                                                             | ответ на лечение 23,3%<br>МВ 15,3 мес<br>МБВ 9,7 мес                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | II                |
| NCT02335918 [22]                  | РГБ                     | 175    | -               | Варлилумаб + Ниволумаб                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 12-месячная выживаемость 40,9%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | I/II              |
| NCT02336165 [23]                  | ПГБ/РГБ                 | 159    | 56              | когорта А: первичная ГБ Дурвалумаб 10 mg/kg + лучевая терапия<br>когорта В: рецидив ГБ Дурвалумаб 10 mg/kg<br>когорта В2: рецидив ГБ Дурвалумаб 10 mg/kg + Бевацизумаб 10 mg/kg<br>когорта В3: рецидив ГБ Дурвалумаб 10 mg/kg + Бевацизумаб 3 mg/kg<br>когорта С: рецидив ГБ Дурвалумаб 10 mg/kg + Бевацизумаб 10 mg/kg | МВ<br>когорта А: 64,8 нед (51,6-78,9)<br>когорта В: 39,4 нед (23,7-64,3)<br>когорта В2: 37,3 нед (24,4-43,4)<br>когорта В3: 39,7 нед (26,9-47,4)<br>когорта С: 19,3 нед (10,3-27,7)<br>МБВ<br>когорта А: 19,9 нед (16,0-32,3)<br>когорта В: 13,0 нед (7,4-20,1)<br>когорта В2: 16,0 нед (11,9-16,1)<br>когорта В3: 15,7 нед (8,3-16,4)<br>когорта С: 7,9 нед (5,3-8,6) | II                |

|                     |     |    |    |                                                                         |                                                                                                                                               |    |
|---------------------|-----|----|----|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| NCT02337491<br>[24] | РГБ | 80 | 51 | когорта А: Пембролизумаб + Бева-<br>цизумаб<br>когорта В: Пембролизумаб | МВ<br>когорта А: 8,8 мес (7,7-14,2)<br>когорта В: 10,3 мес (8,5-12,5)<br>МБВ<br>когорта А: 8,8 мес (7,7-14,2)<br>когорта В: 1,4 мес (1,4-2,7) | II |
|---------------------|-----|----|----|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

Примечания: MGMT – Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза, МВ – медиана выживаемости, МБВ – медиана безрецидивной выживаемости, РГБ – первичная глиобластома, РГБ – рецидивирующая глиобластома

**Table** Immune checkpoint inhibitor studies in GBM

| Trial                                | GBM Type              | Number of patients | Mean age | Treatment groups                                                                                                       | Results                                                                                                                                                                                                                | Clinical trial phase |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| NCT03367715                          | MGMT unmethylated GBM | 10                 | 56       | Nivolumab + Ipilimumab + radiation therapy                                                                             | MS: 16.85 months (4.49-32.89)<br>mDFS: 5.92 months (1.48-13.93)                                                                                                                                                        | II                   |
| NCT02017717<br>CheckMate 143<br>[16] | rGBM                  | 529                | 56       | group N: Nivolumab<br>group N + I: Nivolumab + Ipilimumab<br>group B: Bevacizumab                                      | no survival benefit with Nivolumab (9.8 months) compared with mDFS (10 months)                                                                                                                                         | III                  |
| NCT02667587<br>CheckMate 548<br>[17] | pGBM                  | 716                | 58       | Group 1: Nivolumab + Temozolomide + radiation therapy<br>Group 2: Nivolumab placebo + Temozolomide + radiation therapy | MS:<br>G1: 28.91 months (24.38-31.57)<br>G2: 16.85 months (4.49-32.89)<br>mDFS:<br>G1: 10.64 months (8.90-11.79)<br>G2: 10.32 months (9.69-12.45)                                                                      | III                  |
| NCT02617589<br>CheckMate 498<br>[18] | pGBM                  | 560                | 58       | Group 1: Nivolumab + radiation therapy<br>Group 2: Temozolomide + radiation therapy                                    | MS<br>G1: 13.40 months (12.62-14.29)<br>G2: 14.88 months (13.27-16.13)<br>mDFS<br>G1: 6.01 months (5.65-6.21)<br>G2: 6.21 months (5.91-6.74)                                                                           | III                  |
| NCT02794883                          | rGBM                  | 36                 | -        | Group 1: Durvalumab<br>Group 2: Tremelimumab + Durvalumab<br>Group 3: Tremelimumab                                     | MS<br>G1: 7.246 months (2.746-16.32)<br>G2: 11.71 months (18.332-32.71)<br>G3: 7.703 months (7.411-40.14)<br>mDFS<br>G1: 2.746 months (2.68-8.727)<br>G2: 4.356 months (2.941-32.74)<br>G3: 4.913 months (2.905-120.4) | II                   |
| NCT03684811<br>[19]                  | rGBM                  | 32                 | 43       | Cohort 1A: Olutazidenib<br>Cohort 1B: Olutazidenib + Azacitidine                                                       | mDFS<br>Cohort 1A 8.21 weeks (7.14-37.50)<br>Cohort 1B: 8.29 weeks (8.14-9.43)                                                                                                                                         | Ib/II                |
| NCT02337686<br>[20]                  | rGBM                  | 18                 | -        | Pembrolizumab + surgical treatment                                                                                     | MS<br>20 months (8.64-28.45)                                                                                                                                                                                           | II                   |
| NCT03047473<br>[21]                  | pGBM                  | 30                 | -        | adding Avelumab to standard treatment                                                                                  | response to treatment 23.3%<br>MS: 15.3 months<br>mDFS: 9.7 months                                                                                                                                                     | II                   |
| NCT02335918<br>[22]                  | rGBM                  | 175                | -        | Varlilumab + Nivolumab                                                                                                 | 12-month survival rate 40.9 %                                                                                                                                                                                          | I/II                 |

|                     |           |     |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|---------------------|-----------|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| NCT02336165<br>[23] | pGBM/rGBM | 159 | 56 | Cohort A: pGBM<br>Durvalumab 10 mg/kg + radiation<br>therapy<br>Cohort B: recurrent headache<br>Durvalumab 10 mg/kg<br>Cohort B2: recurrent headache<br>Durvalumab 10 mg/kg + Bevacizumab<br>10 mg/kg<br>Cohort B3: recurrent headache<br>Durvalumab 10 mg/kg + Bevacizumab<br>3 mg/kg<br>Cohort C: recurrent headache<br>Durvalumab 10 mg/kg + Bevacizumab<br>10 mg/kg | MS<br>Cohort A: 64.8 weeks (51.6-78.9)<br>Cohort B: 39.4 weeks (23.7-64.3)<br>Cohort B2: 37.3 weeks (24.4-43.4)<br>Cohort B3: 39.7 weeks (26.9-47.4)<br>Cohort C: 19.3 weeks (10.3-27.7)<br>mDFS<br>Cohort A: 19.9 weeks (16.0-32.3)<br>Cohort B: 13.0 weeks (7.4-20.1)<br>Cohort B2: 16.0 weeks (11.9-16.1)<br>Cohort B3: 15.7 weeks (8.3-16.4)<br>Cohort C: 7.9 weeks (5.3-8.6) | II |
| NCT02337491<br>[24] | rGBM      | 80  | 51 | Cohort A:<br>Pembrolizumab + Bevacizumab<br>Cohort B:<br>Pembrolizumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | MS<br>Cohort A: 8.8 months (7.7-14.2)<br>Cohort B: 10.3 months (8.5-12.5)<br>mDFS<br>Cohort A: 8.8 months (7.7-14.2)<br>Cohort B: 1.4 months (1.4-2.7)                                                                                                                                                                                                                            | II |

Notes: MGMT – O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MS – median survival, mDFS – median disease-free survival, pGBM – primary glioblastoma, rGBM – recurrent glioblastoma

ском исследовании III фазы CheckMate-143 сообщалось, что монотерапия в лечебном режиме моноклональными антителами к PD-1 (ниволумаб) не приводит к увеличению общей продолжительности жизни по сравнению с бевацизумабом у пациентов с рецидивирующей ГБ, ранее получавших химиотерапию и лучевую терапию [16]. В другом исследовании было продемонстрировано, что при ГБ (как первичной, так и рецидивирующей) одна неoadъювантная инъекция моноклональных антител к PD-1 с последующей хирургической резекцией опухоли и лечением блокаторами PD-1 в послеоперационном периоде приводила к значительному увеличению безрецидивного периода и общей выживаемости, по сравнению с применением только адъювантной терапии [28, 29]. К тем же выводам пришли две независимые исследовательские группы, которые использовали разные моноклональные антитела – пембролизумаб и ниволумаб. Объяснение данного феномена достаточно простое – даётся время на то, чтобы активированная иммунная система «успела познакомиться» с опухолью до её удаления с продукцией Т-клеток памяти. Тем не менее, необходимо провести крупномасштабные рандомизированные исследования, чтобы полностью доказать пользу неoadъювантного подхода [30].

#### Резистентность к иммунотерапии при ГБ

ГБ обладает многочисленными механизмами резистентности к эффекторной иммунной системе [31-34].

The Cancer Genome Atlas (Атлас генома рака) предложил четыре подтипа ГБ, опираясь на альтерации и особенности молекулярно-генетического статуса: proneurальный, нейтральный, классический и мезенхимальный. Хотя эта классификация представляет собой отправную точку, тем не менее она не учитывает внутриопухолевую гетерогенность ГБ. Так, было отчётливо продемонстрировано, что в одной и той же опухоли в разных зонах присутствуют разные молекулярные подтипы [31]. Более того, ГБ «эволюционирует», приобретая новые мутации, причём, в ряде случаев, не зависимо от внешних факторов, в том числе прово-

that administering a single neoadjuvant injection of anti-PD-1 monoclonal antibodies before surgical resection of the tumor helped increase the disease-free period and overall survival of patients with HD (both primary and recurrent). This therapy was found to be more effective than using adjuvant therapy alone [28, 29]. Two independent research teams have come to the same conclusion while using monoclonal antibodies – Pembrolizumab and Nivolumab. The reasoning behind their success is straightforward: giving the activated immune system ample time to recognize and learn about the tumor before eliminating it. This process results in the production of memory T cells. However, large-scale randomized trials are necessary to prove the neoadjuvant approach's benefits fully [30].

#### Resistance to immunotherapy in GBM

GBM has multiple mechanisms of resistance to the effector immune system [31-34].

The Cancer Genome Atlas (TCGA) has identified four subtypes of GBM based on genetic alterations and molecular genetic status: proneural, neural, classical, and mesenchymal. However, this classification only serves as an initial point and fails to consider the intratumoral heterogeneity of GBM. It has been demonstrated that different molecular subtypes coexist in distinct regions of the same tumor [31]. Moreover, GBM "evolves", acquiring new mutations, and, in some cases, regardless of external factors, including treatment [5]. In this case, the tumor lacks a universal antigen, making it difficult to develop stable adaptive immunity, leading to an internal mechanism of GBM resistance.

It's important to consider how tumors adapt to resist attacks from the immune system. These adaptive mechanisms allow tumors to counteract the immune system's efforts, which are normally in place to protect against autoimmunity. One of the ways tumors create an immunosuppressive environment is through the production of immunosuppressive factors such as tTGF- $\beta$ , IL-10, IL-35, and PGE2. These factors are produced by GBM cells in the microenvironment to reduce the expression of MHC class II

димого лечения [5]. В связи с этим, в опухоли отсутствует универсальный антиген, на который может выработаться стойкий адаптивный иммунитет. Таким образом, обеспечивается внутренний механизм резистентности ГБ.

Стоит учитывать адаптивные механизмы резистентности, которые обуславливают способность опухоли противодействовать «атакам» иммунной системы, подчиняя механизмы, которые при отсутствии патологии защищают от аутоиммунитета. В первую очередь, ГБ создаёт иммуносупрессивную микросреду. Так, например, продуцируемые клетками ГБ в микроокружении иммуносупрессорные факторы, TGF- $\beta$ , IL-10, IL-35 и PGE2 снижают экспрессию молекул МНС класса II и подавляют пролиферацию и активацию Т- и В-клеток [32, 33].

Стоит отметить, что большое количество популяций в микроокружении опухоли клеток-супрессоров, таких как регуляторные Т-клетки, которые продуцируют различные цитокины (TGF- $\beta$ , IL-10, IL-35 и др.), ингибируют пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов. Ещё одной составляющей опухолевой среды являются макрофаги, которые под действием цитокинов приобретают супрессорный фенотип (M2) [33, 34].

По мере расширения показаний к применению ингибиторов контрольных точек и увеличения числа пациентов, получающих эти препараты, выделен механизм приобретённой резистентности, который включает генетические изменения, вызванные иммунологическим «давлением». Резистентность к блокаде PD-1 ГБ обеспечивает активацию альтернативных иммунных контрольных точек, таких как TIM-3 (белок-3, содержащий Т-клеточный иммуноглобулин и муцин/домен муцина) [35].

Стоит учитывать используемые для борьбы с отёком головного мозга у пациентов с ГБ кортикостероиды, в том числе дексаметазон, который обладает иммуносупрессивным действием. Дексаметазон обуславливает подавление Т-клеток за счёт уменьшения пролиферации и дифференцировки нативных Т-клеток посредством костимулирующего пути CD28 [36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГБ обладает высокой устойчивостью к стандартным методам лечения и, таким образом, представляет собой сложное заболевание. Ось иммунных контрольных точек PD-L1/PD-1 считается интересной мишенью для иммунотерапии. Блокада взаимодействия между PD-1 и PD-L1 может восстановить надлежащий иммунитет против ГБ. Недавние клинические исследования ингибиторов PD-L1/PD-1 продемонстрировали эффективные ответы. Хотя испытания не подтверждают критического увеличения общей выживаемости, возможно рассмотрение применения данных ингибиторов в сочетании со стандартной терапией и в комбинации с другими методами иммунотерапии. Определение оптимальной комбинации и последовательности комбинированной терапии, а также выделение пациентов, чувствительных к данному виду лечения, является сложной задачей. Необходимы дальнейшие фундаментальные и клинические исследования для создания лучших терапевтических протоколов.

molecules and suppress the proliferation and activation of T and B cells [32, 33].

It is important to note that many suppressor cells in the tumor microenvironment, such as regulatory T cells, produce various cytokines (TGF- $\beta$ , IL-10, IL-35, etc.) that inhibit the proliferation and activation of T lymphocytes. Another component of the tumor environment is macrophages, which, under the influence of cytokines, acquire a suppressor phenotype (M2) [33, 34].

With the expanding indications for checkpoint inhibitors and the increasing number of patients receiving these drugs, a mechanism of acquired resistance has been identified. This mechanism involves genetic changes that occur due to immunological "pressure". When resistance to PD-1 HB blockade develops, it can activate alternative immune checkpoints such as TIM-3 (T-cell immunoglobulin and mucin/mucin domain-containing protein-3) [35].

It is important to note that corticosteroids, such as dexamethasone, used to reduce brain swelling in patients with GBM, can potentially suppress the immune system. Dexamethasone specifically reduces the proliferation and differentiation of naïve T cells through the CD28 co-stimulatory pathway, which can lead to T cell suppression [36].

## CONCLUSION

GBM is known to be one of the most intricate, fatal, and resistant-to-treatment forms of cancer. However, there is a promising target for immunotherapy – the PD-L1/PD-1 immune checkpoint axis. By blocking the interaction between PD-1 and PD-L1, proper immunity against GBM can be restored. Recent clinical studies on PD-L1/PD-1 inhibitors have shown promising results in treating GBM. Although these inhibitors have not significantly increased overall patient survival in clinical trials, they may be beneficial when combined with standard therapy or other immunotherapies. However, it is challenging to determine the optimal combination and sequence of combination therapy and identify patients sensitive to a given treatment. Therefore, further research in basic and clinical fields is crucial to develop improved therapeutic protocols.

## ЛИТЕРАТУРА

- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
- Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: A randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4085-91. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.6968>
- Page DB, Postow MA, Callahan MK, Allison JP, Wolchok JD. Immune modulation in cancer with antibodies. *Annu Rev Med.* 2014;65:185-202. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-092012-112807>
- Скляр СС, Трашков АП, Мацко МВ, Сафаров БИ, Васильев АГ. Иммунный ответ на первичную глиобластому. *Педиатр.* 2022;13(2):49-60. <https://doi.org/10.17816/PED13249-602022>
- Zeng J, See AP, Phallen J, Jackson CM, Belcaid Z, Ruzevich 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(2):343-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.12.025>
- Heimberger AB, Abou-Ghazal M, Reina-Ortiz C, Yang DS, Sun W, Qiao W, et al. Incidence and prognostic impact of FoxP3+ regulatory T cells in human gliomas. *Clin Cancer Res.* 2008;14(16):5166-72. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0320>
- Wainwright DA, Chang AL, Dey M, Balyasnikova IV, Kim CK, Tobias A, et al. Durable therapeutic efficacy utilizing combinatorial blockade against IDO, CTLA-4 and PD-L1 in mice with brain tumors. *Clin Cancer Res.* 2014;20(20):5290-301. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0514>
- Bloch O, Crane CA, Kaur R, Safaee M, Rutkowski MJ, Parsa AT. Gliomas promote immunosuppression through induction of B7-H1 expression in tumor-associated macrophages. *Clin Cancer Res.* 2013;19(12):3165-75. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3314>
- Berghoff AS, Kiesel B, Widhalm G, Rajky O, Ricken G, Wohrer A, et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2015;17(8):1064-75. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou307>
- Chemnitz JM, Parry RV, Nichols KE, June CH, Riley JL. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation. *J Immunol.* 2004;173:945-54. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.2.945>
- Jiang Y, Chen M, Nie H, Yuan Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: Clinical implications and future considerations. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2019;15:1111-22. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1571892>
- Thomas AA, Ernstoff MS, Fadul CE. Immunotherapy for the treatment of glioblastoma. *Cancer J.* 2012;18(1):59-68. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3182431a73>
- Litak J, Mazurek M, Grochowski C, Kamieniak P, Rolinski J. PD-L1/PD-1 axis in glioblastoma multiforme. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20(21):5347. <https://doi.org/10.3390/ijms20215347>
- Семиглазов ВФ, Целуйко АИ, Балдueva ИА, Нехаева ТЛ, Артемьева АС, Кудайбергеннова АГ, и др. Иммунология и иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей. *Медицинский совет.* 2021;4:248-57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-248-257>
- Filley AC, Henriquez M, Dey M. Recurrent glioma clinical trial, checkmate-143: The game is not over yet. *Oncotarget.* 2017;8(53):91779-94. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21586>
- Lim M, Weller M, Idbaih A, Steinbach J, Finocchiaro G, Ravel 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(11):1935-49. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac116>
- Woroniecka K, Fecci PE. Immuno-synergy? Neoantigen vaccines and checkpoint blockade in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2020;22(9):1233-4. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa170>
- de la Fuente MI, Colman H, Rosenthal M, van Tine BA, Levacic D, Walbert T, et al. A phase Ib/II study of olutasidenib in patients with relapsed/refractory IDH1mutant

## REFERENCES

- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
- Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: A randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4085-91. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.6968>
- Page DB, Postow MA, Callahan MK, Allison JP, Wolchok JD. Immune modulation in cancer with antibodies. *Annu Rev Med.* 2014;65:185-202. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-092012-112807>
- Sklyar SS, Trashkov AP, Matsko MV, Safarov BI, Vasiliev AG. Immunnyy otvet na pervichnyuyu glioblastomu [Immune response to primary glioblastoma]. *Pediatr.* 2022;13(2):49-60. <https://doi.org/10.17816/PED13249-602022>
- Zeng J, See AP, Phallen J, Jackson CM, Belcaid Z, Ruzevich 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(2):343-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.12.025>
- Heimberger AB, Abou-Ghazal M, Reina-Ortiz C, Yang DS, Sun W, Qiao W, et al. Incidence and prognostic impact of FoxP3+ regulatory T cells in human gliomas. *Clin Cancer Res.* 2008;14(16):5166-72. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0320>
- Wainwright DA, Chang AL, Dey M, Balyasnikova IV, Kim CK, Tobias A, et al. Durable therapeutic efficacy utilizing combinatorial blockade against IDO, CTLA-4 and PD-L1 in mice with brain tumors. *Clin Cancer Res.* 2014;20(20):5290-301. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0514>
- Bloch O, Crane CA, Kaur R, Safaee M, Rutkowski MJ, Parsa AT. Gliomas promote immunosuppression through induction of B7-H1 expression in tumor-associated macrophages. *Clin Cancer Res.* 2013;19(12):3165-75. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3314>
- Berghoff AS, Kiesel B, Widhalm G, Rajky O, Ricken G, Wohrer A, et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2015;17(8):1064-75. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou307>
- Chemnitz JM, Parry RV, Nichols KE, June CH, Riley JL. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation. *J Immunol.* 2004;173:945-54. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.2.945>
- Jiang Y, Chen M, Nie H, Yuan Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: Clinical implications and future considerations. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2019;15:1111-22. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1571892>
- Thomas AA, Ernstoff MS, Fadul CE. Immunotherapy for the treatment of glioblastoma. *Cancer J.* 2012;18(1):59-68. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3182431a73>
- Litak J, Mazurek M, Grochowski C, Kamieniak P, Rolinski J. PD-L1/PD-1 axis in glioblastoma multiforme. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20(21):5347. <https://doi.org/10.3390/ijms20215347>
- Semiglavov VF, Tseluyko AI, Baldueva IA, Nekhaeva TL, Artemieva AS, Kudaybergenova AG, i dr. Immunologiya i immunoterapiya v kompleksnom lechenii zlokachestvennykh opukholey [Immunology and immunotherapy in the complex treatment of malignant tumors]. *Meditsinskiy sovet.* 2021;4:248-57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-248-257>
- Filley AC, Henriquez M, Dey M. Recurrent glioma clinical trial, checkmate-143: The game is not over yet. *Oncotarget.* 2017;8(53):91779-94. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21586>
- Lim M, Weller M, Idbaih A, Steinbach J, Finocchiaro G, Ravel 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(11):1935-49. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac116>
- Woroniecka K, Fecci PE. Immuno-synergy? Neoantigen vaccines and checkpoint blockade in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2020;22(9):1233-4. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa170>
- de la Fuente MI, Colman H, Rosenthal M, van Tine BA, Levacic D, Walbert T, et al. A phase Ib/II study of olutasidenib in patients with relapsed/refractory

- gliomas: Safety and efficacy as single agent and in combination with azacitidine. *J Clin Oncol.* 2020;38:2505. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.2505](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.2505)
20. De Groot JF, Penas-Prado M, Mandel JJ, O'Brien BJ, Weathers SS, Zhou S, et al. Window-of-opportunity clinical trial of a PD-1 inhibitor in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2018;36:2008. [https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.2008](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.2008)
  21. Jacques FH, Nicholas G, Lorimer IAJ, Foko VS, Prevost J, Dumais N, et al. Avelumab in newly diagnosed glioblastoma. *Neurooncol Adv.* 2021;3(1):vdab118. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdab118>
  22. Sanborn RE, Pishvaian MJ, Callahan MK, Weise A, Sikic BI, Rahma O, et al. Safety, tolerability and efficacy of agonist anti-CD27 antibody (varilumab) administered in combination with anti-PD-1 (nivolumab) in advanced solid tumors. *J Immunother Cancer.* 2022;10(8):e005147. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005147>
  23. Giesinger JM, Kieffer JM, Fayers PM, Groenvold M, Petersen MA, Scott NW, et al. Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score for the EORTC QLQ-C30 is robust. *J Clin Epidemiol.* 2016;69:79-88. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.08.007>
  24. Reardon DA, De Groot J, Colman H, Jordan J, Daras M, Clarke JL, et al. Safety of pembrolizumab in combination with bevacizumab in recurrent glioblastoma (rGBM). *J Clin Oncol.* 2016;34:2010. [https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.2010](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.2010)
  25. Nejo T, Mende A, Okada H. The current state of immunotherapy for primary and secondary brain tumors: Similarities and differences. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 2020;50(11):1231-45. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa164>
  26. Quail DF, Joyce JA. The microenvironmental landscape of brain Tumors. *Cancer Cell.* 2017;31(3):326-41. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.02.009>
  27. Reardon DA, Gokhale PC, Klein SR, Ligon KL, Rodig SJ, Ramkissoon SH, et al. Glioblastoma eradication following immune checkpoint blockade in an Orthotopic. *Immunocompetent Model Cancer Immunol Res.* 2016;4(2):124-35. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0151>
  28. Antunes ARP, Scheyltjens I, Duerinck J, Neyns B, Movahedi K, Ginderachter JAV. Understanding the glioblastoma immune microenvironment as basis for the development of new immunotherapeutic strategies. *ELife.* 2020;9:e52176. <https://doi.org/10.7554/eLife.52176>
  29. 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(3):477-86. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0337-7>
  30. Yu MW, Quail DF. Immunotherapy for glioblastoma: Current progress and challenges. *Front Immunol.* 2021;12:676301. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.676301>
  31. Sottoriva A, Spiteri I, Piccirillo SG, Touloumis A, Collins VP, Marioni JC, et al. Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(10):4009-14. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219747110>
  32. Sampson JH, Gunn MD, Fecci PE, Ashley DM. Brain immunology and immunotherapy in brain tumours. *Nat Rev Cancer.* 2020;20(1):12-25. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0224-7>
  33. Bausart M, Preat V, Malfani A. Immunotherapy for glioblastoma: The promise of combination strategies. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022;41:35. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02251-2>
  34. Perng P, Lim M. Immunosuppressive mechanisms of malignant gliomas: Parallels at non CNS sites. *Front Oncol.* 2015;5:153. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00153>
  35. Jackson CM, Choi J, Lim M. Mechanisms of immunotherapy resistance: Lessons from glioblastoma. *Nature Immunology.* 2019;20(9):1100-9. <https://doi.org/doi.org/10.1038/s41590-019-0433-y>
  36. Giles AJ, Hutchinson M-KND, Sonnemann HM, Jung J, Fecci PE, Ratman NM, et al. Dexamethasone-induced immunosuppression: Mechanisms and implications for immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):51. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0371-5>
  - ry IDH1mutant gliomas: Safety and efficacy as single agent and in combination with azacitidine. *J Clin Oncol.* 2020;38:2505. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.2505](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.2505)
  20. De Groot JF, Penas-Prado M, Mandel JJ, O'Brien BJ, Weathers SS, Zhou S, et al. Window-of-opportunity clinical trial of a PD-1 inhibitor in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2018;36:2008. [https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.2008](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.2008)
  21. Jacques FH, Nicholas G, Lorimer IAJ, Foko VS, Prevost J, Dumais N, et al. Avelumab in newly diagnosed glioblastoma. *Neurooncol Adv.* 2021;3(1):vdab118. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdab118>
  22. Sanborn RE, Pishvaian MJ, Callahan MK, Weise A, Sikic BI, Rahma O, et al. Safety, tolerability and efficacy of agonist anti-CD27 antibody (varilumab) administered in combination with anti-PD-1 (nivolumab) in advanced solid tumors. *J Immunother Cancer.* 2022;10(8):e005147. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005147>
  23. Giesinger JM, Kieffer JM, Fayers PM, Groenvold M, Petersen MA, Scott NW, et al. Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score for the EORTC QLQ-C30 is robust. *J Clin Epidemiol.* 2016;69:79-88. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.08.007>
  24. Reardon DA, De Groot J, Colman H, Jordan J, Daras M, Clarke JL, et al. Safety of pembrolizumab in combination with bevacizumab in recurrent glioblastoma (rGBM). *J Clin Oncol.* 2016;34:2010. [https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.2010](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.2010)
  25. Nejo T, Mende A, Okada H. The current state of immunotherapy for primary and secondary brain tumors: Similarities and differences. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 2020;50(11):1231-45. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa164>
  26. Quail DF, Joyce JA. The microenvironmental landscape of brain Tumors. *Cancer Cell.* 2017;31(3):326-41. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.02.009>
  27. Reardon DA, Gokhale PC, Klein SR, Ligon KL, Rodig SJ, Ramkissoon SH, et al. Glioblastoma eradication following immune checkpoint blockade in an Orthotopic. *Immunocompetent Model Cancer Immunol Res.* 2016;4(2):124-35. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0151>
  28. Antunes ARP, Scheyltjens I, Duerinck J, Neyns B, Movahedi K, Ginderachter JAV. Understanding the glioblastoma immune microenvironment as basis for the development of new immunotherapeutic strategies. *ELife.* 2020;9:e52176. <https://doi.org/10.7554/eLife.52176>
  29. 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(3):477-86. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0337-7>
  30. Yu MW, Quail DF. Immunotherapy for glioblastoma: Current progress and challenges. *Front Immunol.* 2021;12:676301. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.676301>
  31. Sottoriva A, Spiteri I, Piccirillo SG, Touloumis A, Collins VP, Marioni JC, et al. Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(10):4009-14. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219747110>
  32. Sampson JH, Gunn MD, Fecci PE, Ashley DM. Brain immunology and immunotherapy in brain tumours. *Nat Rev Cancer.* 2020;20(1):12-25. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0224-7>
  33. Bausart M, Preat V, Malfani A. Immunotherapy for glioblastoma: The promise of combination strategies. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022;41:35. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02251-2>
  34. Perng P, Lim M. Immunosuppressive mechanisms of malignant gliomas: Parallels at non CNS sites. *Front Oncol.* 2015;5:153. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00153>
  35. Jackson CM, Choi J, Lim M. Mechanisms of immunotherapy resistance: Lessons from glioblastoma. *Nature Immunology.* 2019;20(9):1100-9. <https://doi.org/doi.org/10.1038/s41590-019-0433-y>
  36. Giles AJ, Hutchinson M-KND, Sonnemann HM, Jung J, Fecci PE, Ratman NM, et al. Dexamethasone-induced immunosuppression: Mechanisms and implications for immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):51. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0371-5>

 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кушнирова Виктория Сергеевна**, клинический ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова  
 Researcher ID: IQU-6826-2023  
 ORCID ID: 0000-0003-0480-0884  
 SPIN-код: 9105-5852  
 E-mail: victoria.kushnitova@mail.ru

**Скляр Софья Сергеевна**, кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, нейрохирургическое отделение № 4, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова  
 Researcher ID: AIF-1772-2022  
 Scopus ID: 57203173677  
 ORCID ID: 0000-0002-3284-9688  
 SPIN-код: 4679-3548  
 Author ID: 1037224  
 E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

**Самочерных Константин Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, директор Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова  
 Researcher ID: AAS-7689-2020  
 Scopus ID: 24280115200  
 ORCID ID: 0000-0003-0350-0249  
 SPIN-код: 4188-8657  
 Author ID: 552872  
 E-mail: samochernykh\_ka@almazovcentre.ru

**Трашков Александр Петрович**, кандидат медицинских наук, заведующий центром доклинических и клинических исследований, Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»  
 Researcher ID: E-9576-2016  
 Scopus ID: 56146528000  
 ORCID ID: 0000-0002-3441-0388  
 SPIN-код: 4231-1258  
 Author ID: 546313  
 E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

**Сфаров Бобир Ибрагимович**, кандидат медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением № 4, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова  
 Scopus ID: 16444663000  
 ORCID ID: 0000-0002-2369-7424  
 Author ID: 430361  
 E-mail: safarovbob@mail.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов**  
 Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Скляр Софья Сергеевна**  
 кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, нейрохирургическое отделение № 4, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова

191014, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Маяковского 12  
 Тел.: +7 (952) 2331862  
 E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

 AUTHORS' INFORMATION

**Kushnirova Viktoria Sergeevna**, Resident, Almazov National Medical Research Centre  
 Researcher ID: IQU-6826-2023  
 ORCID ID: 0000-0003-0480-0884  
 SPIN: 9105-5852  
 E-mail: victoria.kushnitova@mail.ru

**Sklyar Sofia Sergeevna**, Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, Neurosurgery Department № 4, Polenov Russian Neurosurgical Institute  
 Researcher ID: AIF-1772-2022  
 Scopus ID: 57203173677  
 ORCID ID: 0000-0002-3284-9688  
 SPIN: 4679-3548  
 Author ID: 1037224  
 E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

**Samochernykh Konstantin Aleksandrovich**, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Director of Polenov Russian Neurosurgical Institute  
 Researcher ID: AAS-7689-2020  
 Scopus ID: 24280115200  
 ORCID ID: 0000-0003-0350-0249  
 SPIN: 4188-8657  
 Author ID: 552872  
 E-mail: samochernykh\_ka@almazovcentre.ru

**Trashkov Aleksandr Petrovich**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Center for Preclinical and Clinical Research, St. Petersburg Institute of Nuclear Physics named after B.P. Konstantinov, National Research Center «Kurchatov Institute»  
 Researcher ID: E-9576-2016  
 Scopus ID: 56146528000  
 ORCID ID: 0000-0002-3441-0388  
 SPIN: 4231-1258  
 Author ID: 546313  
 E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

**Safarov Bobir Ibragimovich**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Neurosurgery Department № 4, Polenov Russian Neurosurgical Institute  
 Scopus ID: 16444663000  
 ORCID ID: 0000-0002-2369-7424  
 Author ID: 430361  
 E-mail: safarovbob@mail.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Sklyar Sofia Sergeevna**  
 Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, Neurosurgery Department № 4, Polenov Russian Neurosurgical Institute

191014, Russian Federation, St. Petersburg, Mayakovskogo str., 12  
 Tel.: +7 (952) 2331862  
 E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

## ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: CCC, SKA, TAP, SBI  
Сбор материала: KVS  
Анализ полученных данных: KVS  
Подготовка текста: KVS  
Редактирование: CCC, SKA, TAP  
Общая ответственность: KVS, CCC

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: SSS, SKA, TAP, SBI  
Data collection: KVS  
Analysis and interpretation: KVS  
Writing the article: KVS  
Critical revision of the article: SSS, SKA, TAP  
Overall responsibility: KVS, SSS

Поступила 15.05.23

Принята в печать 23.11.23

Submitted 15.05.23

Accepted 23.11.23