

Рыков М.Ю.^{1,2}, Долгополов И.С.¹, Чкадуа Г.З.³

¹ Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

² Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко, Москва, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Персонализированная иммунотерапия в лечении пациентов со злокачественными глиомами

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Рыков М.Ю. – написание текста, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи; Долгополов И.С. – разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи; Чкадуа Г.З. – написание текста, планирование и анализ научной работы.

Подана: 15.08.2022

Принята: 25.10.2022

Контакты: wordex2006@rambler.ru

Резюме

Цель. Повышение выживаемости пациентов с глиомами.

Материалы и методы. В исследование включены 5 пациентов в возрасте от 2 до 16 лет (средний возраст – 7,6 года). У трех пациентов диагностирована анапластическая астроцитома (АА), у одного пациента – мультиформная глиобластома (МГ) (3-й рецидив) и еще у одного пациента – диффузная глиома ствола мозга (ДГ). Среднее время до развития первого рецидива составило 12 месяцев (от 4 до 16 мес.), до развития второго – 5 месяцев (от 1 до 8 мес.). Протокол иммунотерапии включал комбинированное введение аутологичной вакцины на основе дендритных клеток (ДВ) и повторные интратекальные/внутрижелудочковые инъекции донорских аллогенных иммунокомпетентных клеток в течение не менее 2 лет.

Результаты. У двух из трех пациентов с АА интервал без прогрессирования составил 67 и 71 месяц. Один пациент с третьим рецидивом МГ жив без какой-либо терапии через 13,3 года после начала иммунотерапии. Среднее время наблюдения составило 67 месяцев, общая двухлетняя выживаемость составила 58%. Два пациента умерли от прогрессирования заболевания в течение 6 и 7 месяцев от начала иммунотерапии. За период лечения пациенты получали в среднем 20 (от 8 до 60) инъекций аллогенных иммунокомпетентных клеток и 18 (от 8 до 44) инъекций ДВ. Побочных эффектов не наблюдалось.

Заключение. Иммунотерапия может быть привлекательным вариантом для лечения пациентов со злокачественными глиомами высокой степени злокачественности, не поддающимися традиционной терапии, и заслуживает дальнейшего изучения.

Ключевые слова: персонализированная иммунотерапия, глиобластома, дендритная вакцина, адоптивная терапия аллогенными клетками, резервуар Оммайя



Rykov M.^{1,2}, Dolgoplov I.¹, Chkadua G.³

¹ Tver State Medical University, Tver, Russia

² N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

³ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Personalized Immunotherapy in the Treatment of Patients with Malignant Gliomas

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Rykov M. – text writing, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the published version of the manuscript; Dolgoplov I. – development of the concept of scientific work, statistical processing, compilation of a draft manuscript, final approval of the published version of the manuscript; Chkadua G. – text writing, planning and analysis of scientific work.

Submitted: 15.08.2022

Accepted: 25.10.2022

Contacts: wordex2006@rambler.ru

Abstract

Purpose. Improving the survival rate of patients with gliomas.

Materials and methods. Our study included 5 patients, median age 7.6 years (2–16). Three pts had anaplastic astrocytoma (AA) (1st recurrence – 1 pt, 2nd recurrence – 2 pts), 1 pt had glioblastoma multiforme (GBM) (3rd recurrence) and 1 pt had diffuse brainstem glioma (BSG). The median time to the first relapse was 12 months (4 to 16), to the second one – 5 months (1 to 8). The protocol of immunotherapy included combined administration of autologous dendritic cell-based vaccine (DV) and repeated intrathecal/intraventricular injections of donor allogenic immunocompetent cells (alloIC) for at least 2 years.

Results. Two of 3 pts with AA experienced a progression-free interval of 67 and 71 months. One pt. with 3rd GBM relapse is alive without any therapy 13.3 years after immunotherapy start. The median time of follow-up was 67 months with the 2-years overall survival was 58%. Two pts died from disease progression within 6 and 7 months from the start of immunotherapy. Over the period of treatment the pts received a median of 20 (8 to 60) alloIC injections and 18 (8 to 44) DV administrations. No serious side-effect was observed.

Conclusion. Immunotherapy could be an attractive option for treating patients with high-grade malignant gliomas irresponsive to conventional therapy and is worthy of further investigation.

Keywords: personalized immunotherapy, glioblastoma, dendritic vaccine, allogenic cell adoptive therapy, Ommaya reservoir

■ ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные глиомы (высокой степени злокачественности), такие как анапластические астроцитомы (степень III по классификации ВОЗ) и глиобластомы (степень IV по классификации ВОЗ), имеют неблагоприятный прогноз у детей, как и у взрослых. Глиобластома (ГБМ) является наиболее злокачественной из глиальных опухолей (степень IV) и составляет более половины всех первичных опухолей головного мозга в США с ежегодной распространенностью примерно 3,19 на

100 000 человек. В педиатрической практике частота возникновения анапластической астроцитомы/глиобластомы составляет 1,1–1,2 нового случая на 100 000 детей в возрасте до 15 лет [1, 2]. Глиомы головного мозга представляют собой уникальную проблему из-за их высокоинвазивной природы, что приводит к почти 100%-ной частоте рецидивов даже в случаях полной тотальной резекции на основании рентгенологических критериев [3]. Более того, обычно наблюдается плохой ответ на существующее лечение из-за внутренней гетерогенности опухоли [4, 5]. Несмотря на комбинированное лечение, включающее хирургическое вмешательство, лучевую терапию и химиотерапию, средняя выживаемость этих пациентов остается неудовлетворительной. Средняя выживаемость пациентов с ГБМ составляет примерно 14 месяцев даже при агрессивных режимах лечения [2, 6]. Общая 2-летняя выживаемость (ОВ) у взрослых пациентов, получивших послеоперационную лучевую терапию с последующим назначением темозоламида в адъювантном режиме, составляет 38%, а 3-летняя выживаемость не превышает 10–12% [7–9]. Общая выживаемость детей с анапластической астроцитомой в течение 1-го года составляет 85,5% и неуклонно снижается в течение следующих 2-го и 3-го года, достигая 70,9% и 27,3% соответственно. Медиана выживаемости пациентов с ГБМ снижается еще более значительно в течение первых 3 лет до 68,1%, 23,7% и 4,3% соответственно [9].

Появление иммунотерапевтических подходов к лечению глиом породило новый оптимизм в отношении лечения злокачественных глиом [10, 11]. Большинство из этих стратегий сосредоточены на индукции специфических иммунных реакций против опухоль-ассоциированных антигенов либо используют механизмы врожденного противоопухолевого иммунитета [12, 13]. Еще одним важным направлением иммунотерапии, привлекающим большое внимание, является использование дендритных вакцин [14, 15]. Большое количество публикаций и исследований I–II фаз, представленных за последнее десятилетие в специальной литературе, свидетельствуют о том, что применение дендритных вакцин и адоптивной клеточной терапии является привлекательной опцией для пациентов с глиомами головного мозга высокой степени злокачественности, прежде всего за счет низкой токсичности и минимума побочных эффектов самой терапии. Эффективность иммунотерапии также не вызывает сомнения. Основными проблемами остается поиск мишеней для активации антиген-презентирующих и цитотоксических клеток и непрогнозируемый характер ответа на иммунотерапию у конкретного пациента.

Мы представляем серию из 5 педиатрических пациентов с глиомами II–IV степени злокачественности, получивших комбинированную иммунотерапию на основе аллогенных иммунокомпетентных клеток от родственного донора и дендритной специфической противоопухолевой вакцины.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 5 пациентов в возрасте от 2 до 16 лет (средний возраст 7,6 года), из них у 2 пациентов диагностирована анапластическая астроцитома (АА) головного мозга, у 1 пациента АА спинного мозга C7-Th10, у 1 пациента мультиформная глиобластома (МГБ) и у 1 пациента диффузная опухоль моста (см. таблицу).



Характеристика пациентов, включенных в исследование
Characteristics of patients included in the study

№	Пол	Возраст	Диагноз	Событийность до включения в протокол	Проводимое ранее лечение
1	Ж	3,2	Диффузная опухоль моста	Первичный	ЛТ 54 Гр. + ТМЗ
2	М	11	АА спинного мозга 2-й рецидив	1) рецидив 1 2) рецидив 2	Операция + ЛТ 45,8 Гр 1) операция + ТМЗ № 5 2) биопсия
3	Ж	5,6	АА головного мозга 1-й рецидив	1) рецидив 1	Операция + ЛТ 56 Гр + ТМЗ 1) операция
4	М	2	АА головного мозга 2-й рецидив	1) рецидив 1 2) рецидив 2	Операция + ТМЗ 1) операция + ПХТ (кармустин + иринотекан) 2) биопсия
5	М	16	МГБ, 3-й рецидив	1) рецидив 1 2) рецидив 2 3) рецидив 3	Операция + ЛТ 58 Гр + ТМЗ 1) операция + гамма-нож 25 Гр 2) операция + кибер-нож 20 Гр + ХТ 3) биопсия

В исследование были включены пациенты с опухолями, прогрессирующими после первичного лечения, или пациенты с рецидивами глиом. В одном случае речь шла о первом рецидиве, в двух случаях о втором рецидиве, и у одного пациента был диагностирован третий рецидив МГБ. Все пациенты получили максимально возможную химиолучевую терапию. В одном случае лучевая терапия не проводилась в связи с возрастом пациента. На момент включения в протокол во всех случаях обнаруживалась видимая на МРТ остаточная опухоль. Во всех случаях, кроме пациента с диффузной глиомой ствола, перед включением в исследование проводилась биопсия для получения опухолевого материала. В случае диффузной глиомы ствола опухолевый материал был получен из нескольких образцов опухолевой ткани, хранящейся в биобанке.

Все пациенты должны были подписать письменное информированное согласие, и исследование было одобрено наблюдательным советом учреждения.

Программа терапии. При лечении пациентов применялась комбинированная схема иммунотерапии, включающая в себя интратекальные (интравентрикулярные) введения аллогенных лимфоцитов от родственного HLA-частично-совместимого донора и дендритных вакцин, нагруженных опухолевым лизатом. Общая продолжительность лечения составляла 2 года или продолжалась до момента констатации явного прогрессирования опухоли. С периодичностью 1 раз в 3 месяца проводилась контрольная МРТ головного мозга. Наблюдение за пациентами продолжалось до момента гибели от прогрессирования опухолевого процесса или от других причин. Период наблюдения составил от 3 месяцев до 12 лет.

Получение аллогенных иммунокомпетентных клеток. Близкие родственники пациентов были выбраны в качестве доноров аллогенных иммунокомпетентных клеток (аллоИК) для интратекальных (интравентрикулярных) трансфузий аллогенных лимфоцитов. В 2 случаях донором служила мать пациента, в 2 случаях отец,

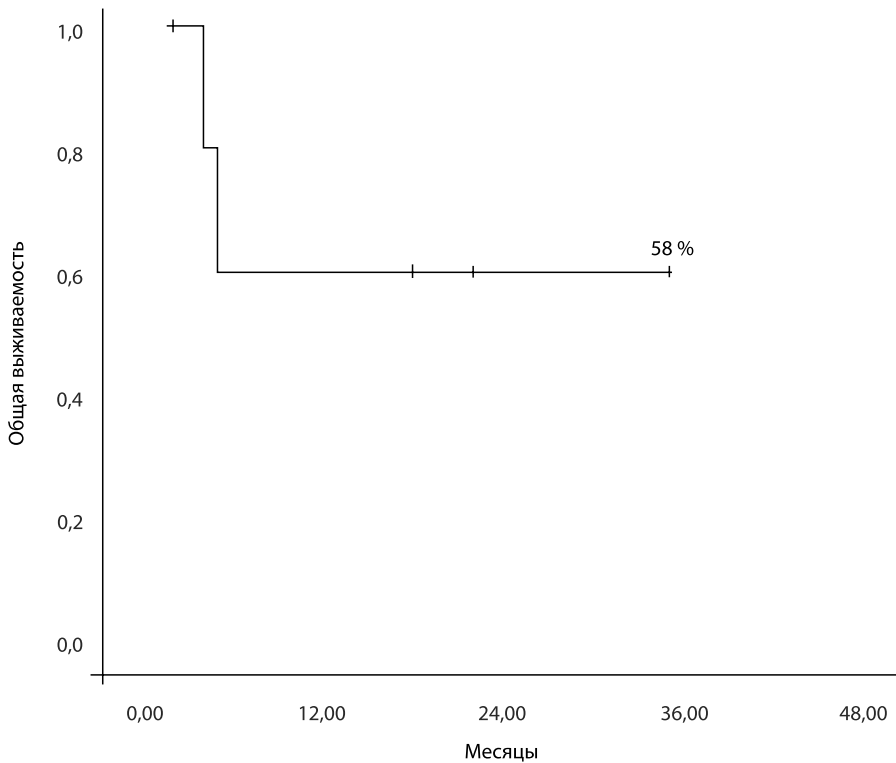
и в 1 случае иммунокомпетентные клетки были получены от бабушки пациента. Несовместимость в паре донор/пациент по HLA составила 3/6 антигенов в 5 случаях, и в 1 случае пара была совместима только по 1 из 6 HLA антигенов. Донорские лимфоциты были собраны методом цитафереза на непрерывно-поточном клеточном сепараторе после 4 дней стимуляции донора Г-КСФ. В среднем обрабатывалось 0,8 (0,75–1,2) объема циркулирующей крови донора. Продукт цитафереза в условиях ламинара был распределен равномерно на 20 доз, замораживался согласно стандартной методике с добавлением диметилсульфоксида (ДМСО) и хранился в криобанке в парах жидкого азота. Субпопуляции аллогенных лимфоцитов оценивали с помощью проточного цитометрического анализа поверхностных маркеров, таких как CD34+, CD4+, CD8+, CD3-/CD56+, HLA-DR+.

Получение антигенпрезентирующих клеток и приготовление дендритных вакцин. Аутологичные дендритные клетки (ДК) были получены из моноклеарных клеток периферической крови пациентов, которые были собраны методом лейкофереза через 1–2 недели после операции (биопсии). Для сбора $2\text{--}3 \times 10^9$ моноклеарных клеток было обработано в среднем 0,7 (0,5–1,3) объема циркулирующей крови пациента. Стандартная методика подготовки ДВ и криоконсервации была описана ранее [16, 17]. Зрелые ДК экспрессировали CD80, CD83, CD86, CCR7.

Проведение клеточной терапии. Одна доза ДВ, содержащая в среднем $2,8 (2,5\text{--}5,0) \times 10^6$ зрелых ДК вводилась внутривенно в 4 участка тела вблизи крупных лимфатических коллекторов один раз в две недели в течение первых 3 месяцев, а затем каждые 4 недели в течение следующих 2 лет. АллоИК вводились интратекально путем спинномозговой пункции (интравентрикулярно при наличии резервуара Оммайя) еженедельно в течение первых 3 месяцев (всего 12 инъекций), затем один раз в месяц в течение последующих 9 месяцев (всего 9 инъекций) после разморозки на водяной бане и отмывки от ДМСО. Среднее количество введенных CD3+, CD56+/CD16+/CD3– и CD34+ клеток составило $6,5 \times 10^8 (3,3\text{--}16,3)$, $1,1 \times 10^8 (0,8\text{--}1,7)$ и $5,2 \times 10^6 (2,1\text{--}10,1)$ соответственно.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Трое пациентов (1 с МГБ и 2 с АА головного мозга) прожили более 3 лет без признаков прогрессирования опухоли. Один пациент жив на настоящий момент с периодом наблюдения 13,3 года без признаков опухоли. Период безрецидивного течения у двух пациентов с АА головного мозга составил 67 и 71 месяц, из них 39 и 47 месяцев после окончания иммунотерапии (ИТ). Первый из двух пациентов с АА, взятый в исследование в возрасте 2 лет и не получивший лучевой терапии, скончался по месту жительства через 70 месяцев от начала ИТ. Смерть наступила скоропостижно от отека мозга на фоне инфекции (по данным персональной коммуникации с родителями пациента). У второго пациента развилась вторая опухоль в необлученной анатомической области головного мозга. Биопсия не проводилась. Пациент получал лечение по месту жительства по протоколу H1T-91 без эффекта и погиб от прогрессирования через 4 месяца от развития рецидива. В обоих случаях патоморфологическое исследование не проводилось в связи с отказом родителей. Двое пациентов (с диффузной опухолью моста АА спинного мозга) не ответили на терапию и погибли от прогрессирования на фоне ИТ через 5 и 6 месяцев от начала терапии соответственно.



Общая двухлетняя выживаемость пациентов с глиомами
Overall two-year survival in patients with gliomas

Медиана наблюдения за пациентами составила 67 месяцев. Двухлетняя ОВ составила 58% (см. рисунок). Всего было проведено 121 введение аллоИК и 105 введений ДВ у 5 пациентов. Следует отметить низкую токсичность терапии. Из побочных эффектов отмечалась кожная реакция в виде гиперемии в местах проведения вакцинации у 3 пациентов, у 2 также отмечалась локальная мышечная болезненность, лихорадка до 38 °С. Специального лечения указанные реакции не требовали и купировались самостоятельно. На 121 интратекальное (интравентрикулярное) введение наблюдалось 8 (7%) эпизодов постпункционного синдрома длительностью не более 24 часов, который не требовал интенсивного лечения.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В случаях множественных рецидивов глиальных опухолей традиционная терапия, как правило, неэффективна. Последние исследования иммунотерапевтических подходов продемонстрировали значительный потенциал иммунотерапии для борьбы с ранее устойчивым раком, включая лечение рецидивирующих опухолей ЦНС. В большинстве работ, включая клинические исследования 3-й фазы, показали длительную стабилизацию заболевания у ряда пациентов и даже возможность

достижения ремиссии глиальных опухолей, устойчивых к лучевой и химиотерапии [13, 18–22]. Проблемой, ограничивающей эффективность применения дендритных вакцин, является то, что МГБ – одна из самых иммунологически «холодных» опухолей, в которой инфильтрация цитотоксическими Т-клетками минимальна, а инфильтрация макрофагами и клетками микроглии преобладает [23, 24]. Глиомы используют несколько механизмов, чтобы уклониться от контроля со стороны иммунной системы. Клетки МГБ и ее микроокружения способны секретировать ряд цитокинов, например, CCL-2 лиганд, который способствует миграции моноцитов и Т-регуляторных (Treg) клеток в опухоль, снижая таким образом цитотоксическое воздействие CD8+ лимфоцитов [25]. Клетки глиом способны экспрессировать лиганд программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) и также опосредовано подавлять функцию Т-клеток. Кроме того, факторы, секретируемые опухолевыми клетками, подавляют регуляцию молекул HLA-класса I и активируют синтез молекул HLA-класса II, что приводит к недостаточному цитотоксическому Т-клеточному ответу и смещению равновесия в сторону CD4+ Т-клеточного ответа [26]. Клетки МГБ и АА характеризуются низкой мутационной нагрузкой и низким уровнем дефицита репарации спаренных нуклеотидов [27]. Вместе эти характеристики глиальных опухолей ЦНС объясняют часто неудовлетворительные результаты, полученные при проведении того или иного вида иммунотерапии. В связи со сложностью патофизиологических механизмов и с необходимостью разработки стандартизированных и надежно воспроизводимых подходов к клеточно-опосредованным методам иммунотерапии, основное внимание в этой области уделяется комбинированным методикам, базирующимся на одновременном или последовательном использовании адаптивной Т- и НК-клеточной терапии, различных типов противоопухолевых дендритных вакцин, ингибиторов контрольных точек иммунитета, цитокинов [13–15].

Наша стратегия иммунотерапии основана на двух концепциях. Во-первых, на индуцировании собственного специфического иммунного ответа пациента путем инъекции аутологичной противоопухолевой цельноклеточной вакцины, нагруженной лизатом опухолевых клеток самого пациента. Данный подход позволяет дендритным клеткам представлять те антигены опухоли, которые наиболее актуальны для конкретной ситуации, и специфически активировать иммунокомпетентные эффекторные клетки. Ярким примером эффективности такой стратегии служит представленный в статье клинический случай, когда дендритная вакцина, приготовленная на базе опухолевого материала после очередного рецидива МГБ, позволила достичь выраженного клинического эффекта.

Wheeler et al. провели исследование, в котором 32 пациентам с МГБ (11 – первично диагностированным и 21 – рецидивный) вводили вакцину на основе ДК, нагруженных аутологичным опухолевым лизатом. У 53% пациентов продукция антигеннаправленного IFN- γ прогрессивно увеличивалась после вакцинации, достигая статистической значимости после двух вакцинаций и максимальных уровней после трех вакцинаций. При этом безрецидивный интервал у пациентов, ответивших на вакцинацию, составлял 642 ± 61 день по сравнению с 430 ± 50 дней у лиц, не ответивших на лечение повышением уровня IFN- γ [28]. Обращает на себя внимание тот факт, что в нашем исследовании у пациентов, ответивших на иммунотерапию, наблюдались выраженная реакция периферических для зон введения вакцины лимфатических узлов и формирование реакции клеточного иммунитета. Клиническое исследование



I/II фазы, проведенное группой японских ученых, показало достоверное увеличение медианы общей выживаемости у 18 пациентов с рецидивирующей МГБ, получивших ДВ, нагруженную опухолевым лизатом, по сравнению с контролем (480 дней против 400 дней). Это исследование также включало подгруппу пациентов, которые получали внутритропухолевое введение ДВ через резервуар Омтауа в дополнение к стандартным внутривенным инъекциям, и продемонстрировало безопасность данного метода [29]. В 2013 году Vik-Mo et al. исследовали использование аутологичной противоопухолевой вакцины у пациентов с МГБ и обнаружили как наличие иммунного ответа у всех 7 пациентов, так и увеличение интервала до прогрессирования, который в 2,9 раза превышал аналогичный показатель в контрольной группе [30].

Во-вторых, параллельно с ДВ мы применили метод адоптивной клеточной иммунотерапии. Имунокомпетентные клетки получали от близкородственных доноров и многократно вводили непосредственно через гематоэнцефалический барьер. Нами была выдвинута концепция, что неманипулированный пул иммунокомпетентных клеток как различных субпопуляций Т-лимфоцитов, так и NK-клеток от донора, не совместимого по HLA-антигенам, способен воздействовать на клетки глиомы как через MHC I и II классов, так и через KIR-активирующие рецепторы. Подобная стратегия с успехом используется при проведении частично-совместимых аллогенных трансплантаций у пациентов с лейкозами, лимфомами и солидными опухолями [31, 32].

Одной из задач было оценить возможность и безопасность инъекций аллогенных клеток непосредственно в спинномозговую жидкость за ГЭБ. В литературе имеется несколько сообщений о безопасных интратуморальных или внутричерепных введениях аутологичных клеток LAK, сгенерированных *in vitro*, цитотоксических лимфоцитов или взвеси аутологичных моноклеарных клеток [19, 33–36]. Опыт внедрения аллогенных иммунокомпетентных клеток весьма ограничен. В литературе имеются единичные сообщения об инъекциях аллогенных донорских лимфоцитов непосредственно в спинномозговую жидкость интратекально или через резервуар Омтауа [37, 38]. В общей сложности у четырех пациентов, упоминаемых в этих работах, процедура была безопасной, сопровождалась лишь незначительными побочными эффектами, вероятно, вызванными процедурой люмбальной пункции, а не самим введением клеток. Во всех случаях менингеального рецидива острого и хронического лейкозов была достигнута длительная ремиссия заболевания. В нашем исследовании никаких серьезных побочных эффектов, таких как иммунопосредованная энцефалопатия или отек головного мозга, не наблюдалось после 121 интратекальной (интравентрикулярной) инъекции размороженных HLA-частично-совместимых, неманипулированных иммунокомпетентных клеток крови от родственного донора. В 7% случаев наблюдались транзиторные побочные эффекты, связанные с проведением спинномозговых пункций. Более того, наш протокол терапии обеспечивал высокое качество жизни пациентов, не имел системной токсичности, не требовал госпитализации в стационар и показал очевидную эффективность в ряде случаев.

К сожалению, механизм действия противоопухолевого эффекта этого терапевтического подхода в ЦНС, и особенно в случае внутримозговых опухолей, остается неясным. Мы можем только предложить некоторые возможные объяснения. Во-первых, донорские аллогенные Т-лимфоциты и NK-клетки могут оказывать прямое

цитотоксическое действие на опухолевые клетки в результате распознавания специфических антигенов, а также их функции, опосредованной KIR-рецепторами, связанными с основным комплексом гистосовместимости класса I. Некоторые данные в литературе о роли NK-клеток в противоопухолевом эффекте при внутричерепных новообразованиях подтверждают эту гипотезу [12, 13, 39]. Во-вторых, когда донорские лимфоциты взаимодействуют с опухолевыми макрофагами и другими опухолевыми стромальными клетками, они повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера и обнажают клетки глиомы, делая их доступными для стимуляции реакции собственной иммунной системы пациента, которая была избирательно предварительно активирована аутологичной ДВ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования указывают, что проведение специфической противоопухолевой иммунотерапии может являться альтернативным методом лечения у пациентов со злокачественными глиальными опухолями головного мозга. На фоне проводимого лечения увеличилась общая и бессобытийная выживаемость у пациентов с неоднократно рецидивами опухоли. У 3 из 5 пациентов интервал без прогрессирования составил более 3 лет, а один пациент жив без признаков опухоли более 13 лет. В процессе проведения терапии не наблюдалось каких-либо серьезных осложнений у пациентов, получающих иммунотерапию. Полученные нами данные показывают, что специфическая иммунотерапия имеет высокий лечебный потенциал и позволяет планировать дальнейшие широкомасштабные исследования в этом направлении с привлечением открытий в области молекулярной биологии и генетики последнего десятилетия.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K. (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.*, vol. 131, pp. 803–820.
2. Thakkar J.P., Dolecek T.A., Horbinski C., Ostrom Q.T., Lightner D.D., Barnholtz-Sloan J.S., Villano J.L. (2014) Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, vol. 23, pp. 1985–1996.
3. Stummer W., Reulen H.J., Meinel T., Pichlmeier U., Schumacher W., Tonn J.C. (2008) ALA-Glioma Study Group. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*, vol. 62, pp. 564–676.
4. Cui Y., Tha K.K., Terasaka S., Yamaguchi S., Wang J., Kudo K. (2016) Prognostic Imaging Biomarkers in Glioblastoma: Development and Independent Validation on the Basis of Multiregion and Quantitative Analysis of MR Images. *Radiology*, vol. 278, pp. 546–553.
5. Ellingson B.M. (2015) Radiogenomics and imaging phenotypes in glioblastoma: novel observations and correlation with molecular characteristics. *Curr Neurol Neurosci Rep.*, vol. 15, p. 506.
6. Hanif F., Muzaffar K., Perveen K., Malhi S.M., Simjee Sh.U. (2017) Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev.*, vol. 18, pp. 3–9.
7. Witthayanuwat S., Pese M., Supaadirek C., Supakalin N., Thamronganantasakul K., Krusun S. (2018) Survival Analysis of Glioblastoma Multiforme. *Asian Pac J Cancer Prev.*, vol. 19, pp. 2613–2617.
8. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, vol. 352, pp. 987–996.
9. Ostrom Q.T., Cioffi G., Gittleman H., Patil N., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. (2019) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro Oncol.*, vol. 21 (Suppl. 5), pp. 1–100.
10. Auffinger B., Thaci B., Nigam P., Rincon E., Cheng Yu., Lesniak M. (2012) New therapeutic approaches for malignant glioma: in search of the Rosetta stone. *F1000 Med Rep*, vol. 4, p. 18.
11. Rolle C., Sengupta S., Lesniak M. (2010) Challenges in clinical design of immunotherapy trials for malignant glioma. *Neurosurg Clin N Am.*, vol. 21, pp. 201–214.
12. Chung D., Shin H., Hong Y. (2014) New Hope in immunotherapy for malignant gliomas: adoptive T cell transfer therapy. *J Immunol Res.*
13. Kang X., Zheng Y., Hong W., Chen X., Li H., Huang B., Huang Z., Tang H., Geng W. (2020) Recent advances in immune cell therapy for glioblastoma. *Front Immunol.*, vol. 11, pp. 544–563.
14. Eagles M., Nassiri F., Badhiwala J., Suppiah S., Almenawer S., Zadeh G., Aldape K. (2018) Dendritic cell vaccines for high-grade gliomas. *Ther Clin Risk Manag.*, vol. 14, pp. 1299–1313.



15. Pellegatta S., Eoli M., Cuccarini V., Anghileri E., Pollo B., Pessina S. (2018) Survival gain in glioblastoma patients treated with dendritic cell immunotherapy is associated with increased NK but not CD8⁺ T cell activation in the presence of adjuvant temozolomide. *Oncoimmunology*, vol. 7. e1412901.
16. CHkadua G., Borunova A., SHoua I., Dolgopolo I., Pimenov R., Mihajlova I. (2019) Cryopreservation of human dendritic cells for clinical use. *Russian Journal of Biotherapy*, 4 (18), pp. 65–75.
17. CHkadua G., Zabolina T., Burkova A. (2002) Adaptation of a technique for culturing human dendritic cells from peripheral blood monocytes for clinical use. *Russian Journal of Biotherapy*, 1 (3), pp. 56–59.
18. Lillehei K.O., Mitchell D.H., Johnson S.D., McCleary E.L., Kruse C.A. (1991) Long-term follow-up of patients with recurrent malignant gliomas treated with adjuvant adoptive immunotherapy. *Neurosurgery*, vol. 28, pp. 16–23.
19. Hayes R.L., Koslow M., Hiesiger E.M. (1995) Improved long-term survival after intracavitary interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells for adults with recurrent malignant glioma. *J Cancer*, vol. 76, pp. 840–852.
20. Han S.J., Zygourakis C., Lim M., Parsa A.T. (2012) Immunotherapy for glioma: promises and challenges. *Neurosurg Clin N Am*, vol. 23, pp. 357–370.
21. Ardon H., Van Gool S.W., Verschueren T. (2012) Integration of autologous dendritic cell-based immunotherapy in the standard of care treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma: results of the HGG-2006 phase I/II trial. *Cancer Immunol Immunother.*, vol. 61, pp. 2033–2044.
22. Liao L.M., Ashkan K., Tran D.D., Campian J.L., Trusheim J.E., Cobbs C.S. (2018) First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. *J Transl Med.*, vol. 16, p. 142.
23. Frederico S.C., Hancock J.C., Bretschneider E.E.S., Ratnam N.M., Gilbert M.R., Terabe M. (2021) Making a Cold Tumor Hot: The Role of Vaccines in the Treatment of Glioblastoma. *Front Oncol.*, vol. 11, pp. 672–508.
24. Poon C., Sarkar S., Yong V., Kelly J. (2017) Glioblastoma-associated microglia and macrophages: targets for therapies to improve prognosis. *Brain*, vol. 140, pp. 1548–1560.
25. Jordan J.T., Sun W., Hussain S.F., DeAngulo G., Prabhu S.S., Heimberger A.B. (2008) Preferential migration of regulatory T cells mediated by glioma-secreted chemokines can be blocked with chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother.*, vol. 57, pp. 123–131.
26. Zagzag D., Salnikow K., Chiriboga L., Yee H., Lan L., Ali M.A. (2005) Downregulation of major histocompatibility complex antigens in invading glioma cells: stealth invasion of the brain. *Lab Invest.*, vol. 85, pp. 328–341.
27. Almuhaissen G., Alhalaseh Y., Mansour R., Abu-Shanab A., Al-Ghnamat S., Al-Hussaini M. (2021) Frequency of mismatch repair protein deficiency and PD-L1 in high-grade gliomas in adolescents and young adults (AYA). *Brain Tumor Pathol*, vol. 38, pp. 14–22.
28. Wheeler C.J., Black K.L., Liu G., Mazer M., Zhang X.X., Pepkowitz S. Vaccination elicits correlated immune and clinical responses in glioblastoma multiforme patients. (2008) *Cancer Res.*, vol. 68, pp. 5955–5964.
29. Yamanaka R., Homma J., Yajima N., Tsuchiya N., Sano M., Kobayashi T. (2005) Clinical evaluation of dendritic cell vaccination for patients with recurrent glioma: Results of a clinical phase I/II trial. *Clin. Cancer Res.*, vol. 11, pp. 4160–4167.
30. Vik-Mo E.O., Nyakas M., Mikkelsen B.V., Moe M.C., Due-Tønnesen P., Suso E.M. (2013) Therapeutic vaccination against autologous cancer stem cells with mRNA-transfected dendritic cells in patients with glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother.*, vol. 62, pp. 1499–1509.
31. Ruggeri L., Capanni M., Urbani F. (2002) Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*, vol. 295, pp. 2097–2100.
32. Willem C., Makanga D.R., Guillaume T., Maniangu B., Legrand N., Gagne K. (2019) Impact of KIR/HLA Incompatibilities on NK Cell Reconstitution and Clinical Outcome after T Cell-Replete Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Posttransplant Cyclophosphamide. *J Immunol.*, vol. 202, pp. 2141–2152.
33. Jacobs S.K., Wilson D.J., Kornblith P.L., Grimm E.A. (1986) Interleukin-2 or autologous lymphokine-activated killer cell treatment of malignant glioma: phase I trial. *Cancer Res.*, vol. 46, pp. 2101–2104.
34. Kitahara T., Watanabe O., Yamaura A. (1987) Establishment of interleukin 2 dependent cytotoxic T lymphocyte cell line specific for autologous brain tumor and its intracranial administration for therapy of the tumor. *J Neurooncol.*, vol. 4, pp. 329–336.
35. Quattrocchi K.B., Miller C.H., Cush S. (1999) Pilot study of local autologous tumor infiltrating lymphocytes for the treatment of recurrent malignant gliomas. *J Neurooncol.*, vol. 45, pp. 141–157.
36. Zakerinia M., Kamgarpour A., Nemat H., Zare H., Ghasemfar M., Rezvani A., Karimi M. (2018) Intrathecal autologous bone marrow-derived hematopoietic stem cell therapy in neurological diseases. *Int J Organ Transplant Med.*, vol. 9, pp. 157–167.
37. Meuleman N., Ahmad I., Duvillier H. (2006) Intrathecal donor lymphocyte infusion for the treatment of suspected refractory lymphomatous meningitis: a case report. *Eur J Haematol.*, vol. 77, pp. 523–526.
38. Neumann M., Blaw I.W., Burmeister T. (2011) Intrathecal application of donor lymphocytes in leukemic meningeosis after allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol.*, vol. 90, pp. 911–916.
39. Kmiecik J., Zimmer J., Chekenya M. (2014) Natural killer cells in intracranial neoplasms: presence and therapeutic efficacy against brain tumours. *J Neurooncol.*, vol. 116, pp. 1–9.