

# ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ, ПАЦИЕНТ-СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОПУХОЛЕВЫЕ МОДЕЛИ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2023.15.3.07

УДК 616.831–006.484–08

Поступила 25.01.2023 г.

- © **К.С. Яшин**, к.м.н., врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Университетской клиники<sup>1</sup>; ассистент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии им. М.В. Колокольцева<sup>1</sup>; врач-онколог поликлинического отделения<sup>2</sup>;
- Д.В. Южакова**, к.б.н., научный сотрудник лаборатории геномики адаптивного противоопухолевого иммунитета НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий<sup>1</sup>;
- Д.А. Сачкова**, студент-магистр кафедры биофизики<sup>3</sup>; лаборант лаборатории флюоресцентного биоимиджинга НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий<sup>1</sup>;
- Л.С. Кухнина**, студент лечебного факультета<sup>1</sup>;
- Т.М. Харитоновна**, студент лечебного факультета<sup>1</sup>;
- А.С. Золотова**, ординатор отделения нейрохирургии Университетской клиники<sup>1</sup>;
- И.А. Медяник**, д.м.н., врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Университетской клиники<sup>1</sup>; профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии им. М.В. Колокольцева<sup>1</sup>; врач-онколог поликлинического отделения<sup>2</sup>;
- М.В. Ширманова**, к.б.н., зам. директора по науке НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005;

<sup>2</sup>Нижегородский областной клинический онкологический диспансер, ул. Деловая, 11/1, Н. Новгород, 603126;

<sup>3</sup>Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, пр. Гагарина, 23, Н. Новгород, 603950

Глиомы являются наиболее распространенным типом первичных злокачественных опухолей головного мозга. На протяжении многих лет выбор методов лечения этих опухолей достаточно ограничен, а результаты терапии в целом остаются неудовлетворительными. В последнее время в лечении многих форм рака существенным прорывом стало внедрение персонализированной таргетной терапии, подавляющей опухолевый рост путем воздействия на определенную молекулярную мишень. Другим набирающим популярность в области онкологии направлением является создание пациент-специфических опухолевых моделей, с помощью которых возможно проведение лекарственного скрининга для подбора оптимальной терапевтической схемы.

Рассмотрены молекулярно-генетические механизмы роста глиом головного мозга, отдельные элементы которых могут служить мишенями для таргетного воздействия лекарственных препаратов. Результаты проведенного анализа литературы показывают более высокую эффективность персонализированного подхода к лечению отдельных пациентов по сравнению с применением стандартных методов терапии. Однако остается много нерешенных вопросов в области прогнозирования эффективности применения конкретной схемы лекарственной терапии. Основные надежды при решении этой задачи возлагаются на применение пациент-специфических опухолевых моделей, с помощью которых возможно проведение одномоментного тестирования широкого спектра противоопухолевых препаратов.

**Ключевые слова:** глиобластома; астроцитомы; таргетная терапия; пациент-специфические опухолевые модели; органоид; персонализированная терапия.

**Как цитировать:** Yashin K.S., Yuzhakova D.V., Sachkova D.A., Kukhnina L.S., Kharitonova T.M., Zolotova A.S., Medyanik I.A., Shirmanova M.V. Personalized medicine in brain gliomas: targeted therapy, patient-derived tumor models (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2023; 15(3): 61, <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.3.07>

**Для контактов:** Яшин Константин Сергеевич, e-mail: [jashinmed@gmail.com](mailto:jashinmed@gmail.com)

## Personalized Medicine in Brain Gliomas: Targeted Therapy, Patient-Derived Tumor Models (Review)

**K.S. Yashin**, MD, PhD, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery, University Clinic<sup>1</sup>; Assistant, Department of Traumatology and Neurosurgery named after M.V. Kolokoltsev<sup>1</sup>; Oncologist, Polyclinic Department<sup>2</sup>;

**D.V. Yuzhakova**, PhD, Researcher, Laboratory of Genomics of Adaptive Antitumor Immunity, Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies<sup>1</sup>;

**D.A. Sachkova**, Master Student, Department of Biophysics<sup>3</sup>; Laboratory Assistant, Laboratory of Fluorescent Bioimaging, Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies<sup>1</sup>;

**L.S. Kukhnina**, Student, Faculty of Medicine<sup>1</sup>;

**T.M. Kharitonova**, Student, Faculty of Medicine<sup>1</sup>;

**A.S. Zolotova**, Resident, Department of Neurosurgery, University Clinic<sup>1</sup>;

**I.A. Medyanik**, MD, DSc, Neurosurgeon, Department Neurosurgery, University Clinic<sup>1</sup>; Professor, Department of Traumatology and Neurosurgery named after M.V. Kolokoltsev<sup>1</sup>; Oncologist, Polyclinic Department<sup>2</sup>;

**M.V. Shirmanova**, PhD, Deputy Director for Science, Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Regional Oncologic Dispensary, 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia;

<sup>3</sup>National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, 23 Prospekt Gagarina, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Gliomas are the most common type of primary malignant brain tumors. The choice of treatments for these tumors was quite limited for many years, and therapy results generally remain still unsatisfactory. Recently, a significant breakthrough in the treatment of many forms of cancer occurred when personalized targeted therapies were introduced which inhibit tumor growth by affecting a specific molecular target. Another trend gaining popularity in oncology is the creation of patient-derived tumor models which can be used for drug screening to select the optimal therapy regimen.

Molecular and genetic mechanisms of brain gliomas growth are considered, consisting of individual components which could potentially be exposed to targeted drugs. The results of the literature review show a higher efficacy of the personalized approach to the treatment of individual patients compared to the use of standard therapies. However, many unresolved issues remain in the area of predicting the effectiveness of a particular drug therapy regimen. The main hopes in solving this issue are set on the use of patient-derived tumor models, which can be used in one-stage testing of a wide range of antitumor drugs.

**Key words:** glioblastoma; astrocytoma; targeted therapy; patient-derived tumor models; organoid; personalized medicine.

### Введение

Глиомы (астроцитомы) являются наиболее распространенным типом первичных злокачественных опухолей головного мозга, доля которых составляет 80,8% всех злокачественных опухолей головного мозга. По данным CBTRUS (Central Brain Tumor Register of the United States), в период с 2014 по 2018 г. уровень заболеваемости первичными злокачественными опухолями ЦНС составил 7,06 на 100 000 человек [1], в России заболеваемость злокачественными опухолями головного мозга на 2021 г. составила 5,64 на 100 000 населения [2]. Среди астроцитом выделяют условно доброкачественные опухоли — астроцитомы (grade 2), которые характеризуются относительно медленным ростом, и злокачественные формы — астро-

цитомы (grade 3, 4). Самым злокачественным типом астроцитом является глиобластома (grade 4).

Несмотря на большое количество исследований, проведенных в последние 15 лет, современный стандарт лечения первичной опухоли достаточно ограничен и включает максимально возможное удаление опухоли с последующей лучевой и химиотерапией алкилирующим агентом темозоломидом. Несмотря на агрессивную тактику лечения, медиана выживаемости не превышает двух лет [3–5]. Рецидив опухолевого роста неизбежен, однако в этом случае стандарты терапии отсутствуют и возможные варианты лечения ограничены повторной операцией, применением антиангиогенного препарата бевацизумаба в сочетании с иринотеканом или без него, экспериментальными методами лечения в рамках клинических испытаний.

К сожалению, эффективность лечения рецидива глиобластом остается низкой, выживаемость в данной группе пациентов не превышает 6 мес [6].

Продолженный рост опухоли обусловлен двумя факторами: невозможностью ее тотального удаления и отсутствием высокоэффективных лекарственных препаратов. С точки зрения биологии опухоли в основе этого роста лежат два ключевых фактора: 1) высокая гетерогенность внутри опухоли и существенные различия между опухолями разных пациентов [7–10]; 2) высокая инвазивность и быстрый инфильтративный рост в окружающее мозговое вещество [9, 10]. Данные свойства обусловлены сложными механизмами опухолевого роста с вовлечением большого количества разных сигнальных путей, что определяет высокую агрессивность астроцитом, их высокую адаптивность и резистентность к большинству видов терапии.

В последнее время в онкологии активно внедряются методы молекулярно-генетического исследования, позволяющие лучше понять биологические особенности конкретной опухоли и тем самым подобрать наиболее эффективную терапию. Осуществляемый на основе молекулярного профилирования опухоли подбор таргетных препаратов, целенаправленно воздействующих на механизмы, которые регулируют рост конкретной опухоли, представляет собой новую стратегию персонализированной терапии глиом. Другим перспективным направлением для подбора индивидуальной лекарственной терапии является создание пациент-специфических моделей опухолей.

В настоящей работе представлен критический обзор современных направлений персонализированной терапии астроцитом головного мозга.

С этой целью выполнен поиск отечественной и зарубежной литературы, отражающей широкое использование персонализированной терапии астроцитом на основании молекулярно-генетического профилирования и на основе лекарственного скрининга с помощью опухолевых моделей. В ходе работы задействованы базы данных PubMed и eLIBRARY.RU. Глубина поиска научных работ — с 2004 по 2022 г. включительно.

### Современные подходы к лечению астроцитом

Современные стандарты лечения злокачественных астроцитом включают максимально возможное и безопасное удаление опухоли с последующим проведением лучевой и химиотерапии, основанной на молекулярно-генетическом профилировании [11, 12]. Радикальное удаление опухоли часто невозможно, что связано с отсутствием у нее четкой границы,

расположением рядом важных функциональных зон, повреждение которых приведет к развитию неврологического дефицита [13]. Поэтому рецидив опухоли возникает примерно у 90–95% пациентов с глиобластомой на расстоянии до 2 см от первичной опухоли [14, 15]. Вследствие этого для выживаемости пациентов с астроцитомами головного мозга существенное значение имеет эффективная адьювантная терапия.

Однако набор лекарственных препаратов для лечения астроцитом достаточно ограничен и включает в себя алкилирующий агент темозоломид, стандартную схему химиотерапии PCV (ломустин, винкристин, прокарбазин) в разных режимах, иринотекан, эпопозид, а также ингибитор сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF — бевацизумаб. В случае рецидива опухоли основным препаратом выбора является бевацизумаб в монорежиме либо в сочетании с иринотеканом или ломустинном [16].

В настоящее время применяемая в клинической практике классификация астроцитом основана во многом на молекулярно-генетическом профилировании опухоли. К рутинно определяемым маркерам относят мутацию изоцитратдегидрогеназы (IDH), метилирование промотера Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT), амплификацию рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), коделецию 1p/19q, мутацию промотора гена обратной транскриптазы теломеразы (TERT), мутацию гена ATRX [13, 17]. Так, наличие мутации IDH и метилирования промотера MGMT сопровождается повышением чувствительности к алкилирующим препаратам и лучевой терапии и определяет относительно благоприятный прогноз для пациентов с астроцитомами [18]. Соответственно, химиолучевая терапия с темозоломидом менее эффективна у пациентов с опухолями

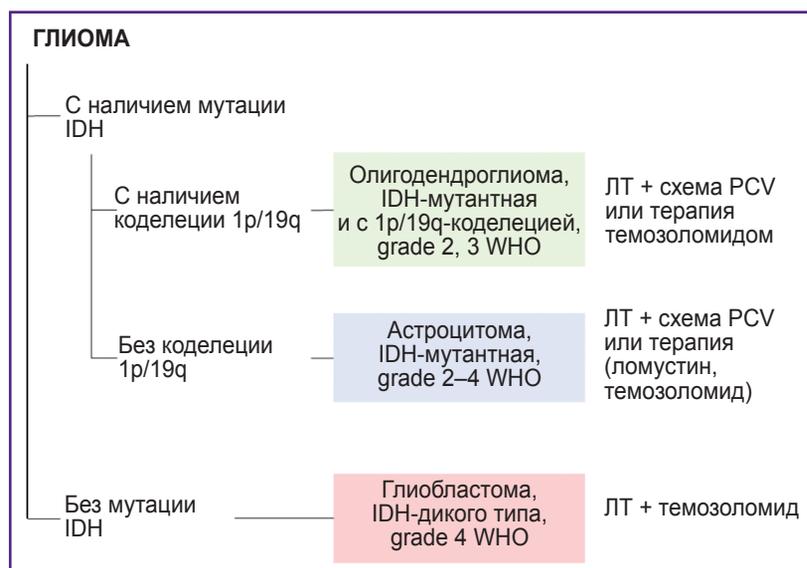


Рис. 1. Основные диагностические и прогностические маркеры глиом и в соответствии с ними наиболее часто выбираемые схемы лечения ЛТ — лучевая терапия

без метилирования промотера MGMT [19]. Наличие коделеции 1p и 19q также определяет относительно благоприятный прогноз и является предиктором хорошего ответа на стандартную терапию [20, 21]. Наоборот, наличие мутации TERT и отсутствие мутации IDH1/2 ассоциируется с худшими показателями выживаемости [22].

К сожалению, большинство выделяемых маркеров глиом имеют в первую очередь диагностические и прогностические значения, но в отличие от многих других нозологий не позволяют определить эффективную схему лечения. Первая линия терапии проводится показавшим высокую эффективность препаратом темозоломидом [23] или по схеме PCV в различных вариантах (рис. 1).

### Применение таргетной терапии в лечении астроцитом головного мозга

#### Основные сигнальные пути регуляции и пролиферации опухолевых клеток в астроцитомах

Глиобластома характеризуется множеством генетических и эпигенетических изменений, однако тщательный анализ генетических aberrаций в данной опухоли выявил три основных патогенетических механизма опухолевого роста: активацию сигнального пути рецептора тирозинкиназы RTK/RAS/фосфоинозитид-3-киназы — PI3K (88%), ингибирование сигнальных путей p53 — 87% и белка ретинобластомы (Rb) —

78% [24, 25]. В настоящее время активно исследуется возможность применения таргетных препаратов для контроля роста астроцитом.

Активация RTK стимулирует PI3K/Akt/PTEN/mTOR сигнальный путь, который относится к основным путям, задействованным в регуляции пролиферации, роста, дифференцировки, метаболизма, выживаемости, апоптоза клеток и активации ангиогенеза. Этот путь обеспечивает в клетках быструю подготовку аппарата синтеза белка в ответ на пролиферативный стимул и также — быстрый рост опухоли [26, 27]. Активация этого сигнального пути часто ассоциирована с агрессивным течением и устойчивостью к химио- и лучевой терапии и неблагоприятным прогнозом. Напротив, гены TP53 и Rb являются противоопухолевыми генами-супрессорами: белок p53 играет важную роль в координированной клеточной реакции на стресс путем регуляции генов, вовлеченных в процессы апоптоза, репарации ДНК и неоваскуляризации, а гипофосфорилированный белок Rb предотвращает активацию генов, отвечающих за прогрессирование опухоли посредством активации клеточного цикла [26].

Отдельно стоит выделить встречающийся при глиомах RAS/RAF/MAPK-киназный путь, представляющий собой цепь последовательно взаимодействующих белков, которые передают сигнал от рецептора с поверхности клетки внутрь ядра. В результате передачи сигнала контролируются транскрипция генов, метаболизм, пролиферация и подвижность, апоптоз клеток и ангиогенез. Ранее активирующие мутации в RAS считались редкими, однако недавнее исследование [28] выявило значительное количество мутаций KRAS и NRAS в астроцитомах.

Детальное изучение указанных патологических путей позволило предложить ряд молекулярных мишеней для их ингибирования, предотвращения роста и пролиферации опухоли (рис. 2).

Ранее активирующие мутации в RAS считались редкими, однако недавнее исследование [28] выявило значительное количество мутаций KRAS и NRAS в астроцитомах.

#### RTK/PI3K/Akt/PTEN/mTOR сигнальный путь

**Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).** При глиобластомах рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) является важным участником сигнального пути RTK/PI3K/Akt/PTEN/mTOR, а его амплификация, перестройка или точечные мутации наблюдаются более чем в 40% случаев [29]. С учетом относительно частой встречаемости применение ингибиторов EGFR выглядело достаточно перспективным, тем более что данные препараты показали отличные результаты у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Однако в случае глиобластомы препараты первого (эрлотиниб и gefетиниб) и второго поколения (афатиниб, дакомитиниб, нератиниб) не продемонстри-

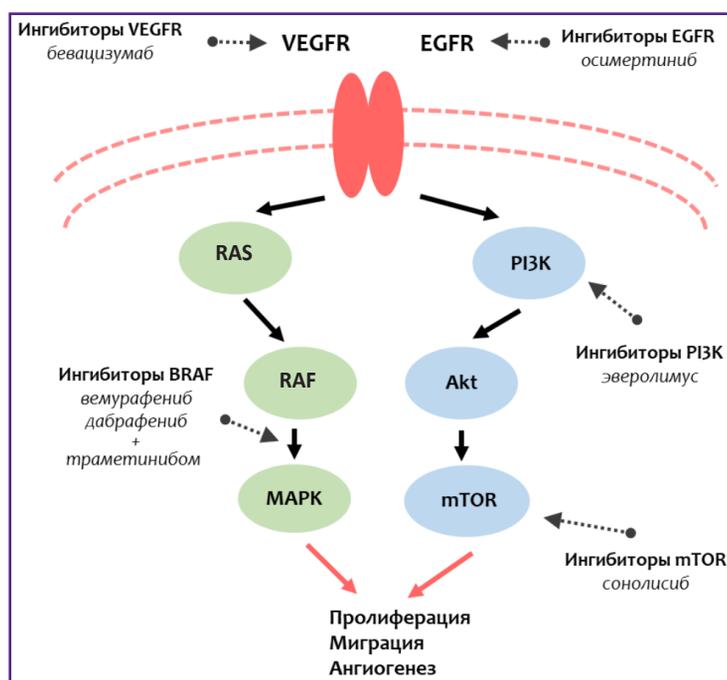


Рис. 2. Схема сигнальных путей RTK/PI3K/Akt/PTEN/mTOR и RAS/RAF/MAPK, играющих ключевую роль в обеспечении роста глиальных опухолей головного мозга с указанием основных возможных вариантов таргетной терапии

рвали существенного воздействия на выживаемость [30–33]. Возможными причинами неэффективности являются плохое проникновение активных молекул через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), высокая гетерогенность опухоли, разнообразие возможных мутаций EGFR и компенсаторные возможности за счет других механизмов опухолевого роста.

По последним данным, осимертиниб — ингибитор третьего поколения, используемый для лечения немелкоклеточного рака легкого, в том числе с метастазами в головной мозг, обладает лучшей способностью к проникновению через ГЭБ [34]. Недавнее исследование на ксенографтах от пациентов с глиобластомой [35] показало эффективность осимертиниба для контроля клеточного роста даже в случае отсутствия экспрессии EGFR. Это в совокупности с данными о способности эффективно преодолевать ГЭБ делает осимертиниб перспективным препаратом для лечения. Описаны случаи успешного применения его у пациентов со злокачественными астроцитомами [36, 37].

Несмотря на неубедительные результаты исследований по оценке эффективности применения ингибиторов EGFR в лечении астроцитом высокой степени злокачественности, в последнее время появляются сообщения о необходимости пересмотра подходов к применению данной группы препаратов на основе более углубленного молекулярно-генетического типирования опухоли и выделения группы пациентов, у которых может быть достигнут контроль опухолевого роста [38, 39].

**Ингибиторы тирозинкиназных рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR).** Рецептор сосудистого эндотелиального фактора (VEGFR) — ключевой регулятор ангиогенеза в глиобластоме [40]. Первоначальные исследования у пациентов с рецидивом глиобластомы эффективности ингибитора бевацизумаба в монорежиме или в комбинации с иринотеканом показали улучшение исходов по сравнению с ретроспективной группой [41, 42]. Однако клинические исследования III фазы для пациентов с первичной глиобластомой не продемонстрировали более высоких показателей выживаемости в группе бевацизумаба по сравнению с контролем [43]. Наблюдаемая у пациентов положительная клиническая и рентгенологическая положительная динамика на фоне применения бевацизумаба связана с подавлением ангиогенеза и уменьшением отека головного мозга, однако это не оказывает достаточного противоопухолевого действия для подавления прогрессии опухоли [26]. Другие препараты из группы ингибиторов VEGFR (ваталаниб, тивозаниб, цедираниб, афлиберцепт, сорафениб) также не показали эффективности в лечении глиобластомы [26, 44–46].

С препаратами, продемонстрировавшими относительную эффективность при исследованиях II фазы (регорафениб, ленватиниб), в настоящее время проводятся дальнейшие исследования [47, 48].

Ряд работ указывает на относительную эффективность низкомолекулярного ингибитора тирозинкиназы апатиниба в лечении продолженного роста глиобластомы, нацеленного на VEGFR-2 [49–56].

**Ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и мишени рапамицина млекопитающих (mTOR).** Мутации ключевых генов в сигнальном пути RTK/PI3K/Akt/PTEN/mTOR наблюдаются почти в 90% исследований глиобластомы [57], вследствие чего являются одной из самых перспективных целей для таргетной терапии. Однако исследования II фазы показали невысокую эффективность как необратимых ингибиторов PI3K (сонолисиб [58], бупарлисиб [59]), так и ингибиторов mTOR (темсиролимус [60], сиролимус [61], эверолимус [62]). В недавнем исследовании II фазы [63] показано, что применение паксалисиба в максимально переносимой дозе приводит к увеличению времени до прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с первичной глиобластомой.

Ингибитор mTOR эверолимус не показал эффективности у пациентов с первичной MGMT-неметилированной глиобластомой как в монотерапии [64], так и в сочетании с лучевой терапией или темозоломидом [62]. Авторы другого исследования II фазы сообщили об относительной эффективности добавления бевацизумаба и эверолимуса к стандартной терапии глиобластомы [65]. Однако для уточнения роли такой комбинации необходимо провести исследование III фазы.

### RAS/RAF/MAPK сигнальный путь

**Ингибиторы гена BRAF.** Активирующая мутация гена *BRAF* V600E встречается в 60–80% плеоморфных ксантроастроцитом (grade 2, 3), в 30% дисэмбриобластических нейроэпителиальных опухолей, в 20% ганглиоглиом (grade 1), в 5% пилоцитарных астроцитом (grade 1) [66–68], а также при других астроцитомах [69]. В систематическом обзоре [70] продемонстрировано, что наличие BRAF V600E в астроцитоме сопряжено с более благоприятным прогнозом. В настоящее время установлено, что тестирование на наличие BRAF V600E может быть внедрено у пациентов с астроцитомами [71].

Хорошие результаты продемонстрировал вемурафениб у пациентов с астроцитомами высокой степени злокачественности и наличием BRAF V600E [72–74]. Более того, при имеющейся в глиобластоме BRAF-мутации описаны примеры хорошего ответа на таргетную терапию в случае лептоменингеального распространения (как правило, сопровождающегося быстрым прогрессированием опухоли) [73].

В исследовании применения комбинации дабрафениб + траметиниб у пациентов с астроцитомой высокой степени злокачественности [75] было показано, что частота ответа составляет 22% при астроцитоме (grade 3) и 29% — при глиобластоме (grade 4). Последующие исследования продемонстрировали

эффективность данной схемы у пациентов с рецидивирующими или устойчивыми к лечению астроцитомы при наличии положительной мутации BRAF V600E [71]. В настоящее время при наличии мутации BRAF V600E клинические рекомендации позволяют проводить таргетную терапию ингибиторами гена *BRAF* по решению онкологического консилиума [16].

### Ограничения таргетной терапии

Таргетная терапия признана перспективным направлением в онкологии ввиду привлекательности самой идеи точечного воздействия на конкретный механизм опухолевого роста. В настоящее время такой подход действительно продемонстрировал значительную эффективность для ряда нозологических единиц. Однако в лечении астроцитом головного мозга, несмотря на большое количество клинических испытаний, не предложено новых препаратов, позволяющих принципиально улучшить результаты терапии. При этом зачастую эффективность различных препаратов не зависит от наличия или отсутствия молекулярной мишени в опухоли, а наоборот, соответствующий препарат оказывается эффективным в случаях отсутствия маркера в опухоли.

Наблюдаемая неэффективность таргетных препаратов обусловлена наличием следующих факторов: 1) неадекватного проникновения лекарственного средства в ткани, в том числе преодоления ГЭБ [46, 76]; 2) неадекватного ингибирования мишени [77]; 3) недостаточного подавления каскада сигналов [33]; 4) гетерогенности опухоли [78–80] и компенсаторной активации других патогенетических механизмов [81].

Преодоление указанных сложностей представляет собой непростую задачу. Например, проблема гетерогенности глиобластомы, которая заключается в росте субпопуляции не содержащих молекулярной мишени клеток [82], может быть решена посредством назначения нескольких препаратов одновременно. Однако в данном случае существенно возрастают риски, свя-

занные со взаимодействием препаратов и повышением токсичности лекарственной терапии [83].

### Применение пациент-специфических опухолевых моделей

#### Пациент-специфические опухолевые модели

Модели опухоли, которые созданы путем культивирования опухолевых клеток, выделенных непосредственно из материала биопсии от пациентов с глиобластомой, являются важными инструментами для изучения биологических свойств опухоли и находят широкое распространение в фундаментальной нейроонкологии. Другим направлением в области применения пациент-специфических моделей является выбор эффективной терапии на основании тестирования различных протоколов лечения [84–86]. Наибольшее значение здесь придается непосредственному подбору наиболее эффективной терапии для конкретного пациента. Для этого на выделенные клетки глиобластомы воздействуют препаратами (или их комбинациями), лучевой терапией или применяют экспериментальные методы лечения.

Основной проблемой применения опухолевых моделей для подбора персонифицированной терапии является неточное воспроизведение моделью индивидуального биологического поведения опухоли в организме пациента [87]. Необходимость повышения прецизионности модели для точного прогнозирования ответа на проводимую терапию — важная задача трансляционной нейроонкологии [88].

Среди пациент-специфических моделей выделяют три основные группы: 1) *in vitro* модели; 2) *in vivo* модели; 3) модели-органоиды. Отдельные виды моделей имеют преимущества и недостатки в зависимости от целей их использования (см. таблицу).

Традиционные двухмерные (2D) монослойные клеточные культуры нашли широкое применение в решении задач тестирования лекарственных препаратов,

#### Краткая характеристика основных видов пациент-специфических опухолевых моделей

Характеристики	Клеточные ( <i>in vivo</i> ) культуры	Ксеногенные ( <i>in vitro</i> ) модели	Модели-органоиды
Сложность создания	Низкая	Высокая	Высокая
Низкая стоимость	Да	Нет	Нет
Рентабельность	Высокая	Низкая	Низкая
Временные затраты	Низкие	Высокие	Высокие
Сохранение биологических особенностей исходной опухоли	Нет	Да	Да
Моделирование опухолевого микроокружения	Нет	Да	Да
Возможность оценки иммунного ответа	Нет	Нет	Да
Возможность быстрого тестирования лекарственных препаратов	Да	Нет	Да

в первую очередь благодаря простоте создания, высокой рентабельности и возможности высокой скорости тестирования препаратов [84, 89]. Однако данные модели имеют существенные ограничения в точности воспроизведении оригинальной опухоли ввиду формирования моноклональных клеточных популяций, высокой степени генетической и морфологической однородности, отсутствия межклеточных взаимодействий и формирования опухолевого микроокружения [86, 89–91].

Преодолеть большинство генетических и морфологических различий между моделью и исходным опухолевым материалом удалось в *in vivo* ортотопических моделях у иммунодефицитных мышей. Наряду с такими гистологическими признаками глиобластомы, как инфильтративный рост, наличие микроваскулярной пролиферации и участков некроза, для ортотопических моделей характерно наличие и других ключевых мутаций: TERT, EGFR, PTEN, TP53, BRAF и IDH1 [92]. Существенным ограничением применения данных моделей является невозможность изучать взаимодействие иммунной системы хозяина и опухоли. Кроме того, широкому внедрению этих моделей препятствуют высокая стоимость, а также сложность и длительность их культивирования с привлечением специалистов по работе с животными, обладающих навыками микрохирургических манипуляций [86, 91, 93]. Поэтому *in vivo* модели представляют интерес скорее для фундаментальных исследований глиом, нежели для подбора лечения пациентам.

Наибольший интерес в области применения опухолевых моделей для персонализированной терапии вызывает *in vitro* выращивание трехмерных моделей, так называемых органоидов. Органоиды опухоли на основании материала, полученного от пациентов с глиобластомой, достаточно полно отражают генотипические и фенотипические признаки исходной опухоли, межопухолевую гетерогенность, обеспечивают сохранение взаимодействия между опухолевыми клетками и клетками опухолевого микроокружения, а также требуют меньше ресурсов и времени по сравнению с существующими ксеногенными моделями иммунодефицитных мышей [84, 86]. Так, для органоидов установлено наличие основных сигнальных каскадов опухолевой прогрессии, например экспрессия EGFR и характерная для него внутриопухолевая гетерогенность в случае глиобластомы [94]. В органоидах установлено присутствие клеток иммунной системы — Т-киллеров и макрофагов [95, 96]. Однако, по всей видимости, степень соответствия иммунных взаимодействий внутри модели у пациента с глиобластомой недостаточна для отражения всех особенностей работы иммунной системы [96, 97].

Другие существенные ограничения органоидов — сложность моделирования IDH-мутантных астроцитов [96], воспроизведения механизмов злокачественной трансформации и способности миграции опухоли вдоль опухолевых сосудов [86, 98].

## Применение органоидов для персонализированной терапии в нейроонкологии

Органоиды могут быть использованы для оценки экспрессии различных молекулярных мишеней и для тестирования соответствующих препаратов при прогнозировании ответа на лечение у пациентов [99]. В ряде исследований было показано, что результаты скрининга эффективности лекарственных препаратов на пациент-специфических органоидах коррелируют с ответом на лечение у пациента [96, 100]. Так, в органоидах глиобластомы лекарственная чувствительность к гефитинибу соответствовала наличию мутации EGFR, к траметинибу — обнаруживалась у опухолей с мутацией NF1, к эверолимусу — у опухолей с мутацией PI3K [96]. Более того, сравнительные исследования результатов лекарственной терапии на органоидах и клинических исходов продемонстрировали, что для органоидов характерна соответствующая лекарственная резистентность даже при наличии таргетных мутаций [87, 96]. Таким образом, применение опухолевых моделей для подбора терапии можно считать более точным методом с точки зрения прогнозирования ответа опухоли на лечение по сравнению с определением конкретных молекулярных мишеней [87, 96].

В опубликованном недавно исследовании H.N.F. Loong и соавт. [101] представлена попытка апробации принципиально новой концепции, заключающейся в последовательном определении максимально полного генетического и эпигенетического профилей глиобластомы с последующим тестированием препаратов на пациент-специфической модели. Итогом стало назначение препарата эверолимус, не входящего в стандарты оказания помощи, но показавшего хороший результат у данного пациента.

Важным аспектом в применении пациент-специфических моделей являются временные затраты. Так, большинство протоколов скрининга эффективности лекарственной терапии рассчитаны на период 1–4 нед [100]. Ряд авторов [86, 96, 102] считают, что для пациентов с агрессивными формами глиом указанные временные рамки являются оптимальными ввиду необходимости восстановления после резекции опухоли и прохождения стандартного протокола облучения в комбинации с темодалом.

## Заключение

Несмотря на большое количество трансляционных исследований в области нейроонкологии, лечение глиом головного мозга остается на протяжении многих лет наиболее ограниченным с точки зрения выбора методов лечения и, как правило, сводится к назначению стандартной химиолучевой терапии с препаратом темодалом. Попытки применения таргетной терапии, продемонстрировавшей значительные результаты в лечении многих форм рака, у пациентов

с астроцитомами головного мозга показали свою неэффективность. Однако описанные клинические наблюдения положительных результатов использования данных препаратов в отдельных случаях указывают на необходимость дальнейшего исследования возможностей применения таргетной терапии, поиска способов воздействия на компенсаторные механизмы опухоли и открытие гематоэнцефалического барьера, а также выявления новых молекулярных мишеней.

Существенно расширить возможности индивидуальной терапии глиом позволит широкое использование пациент-специфических моделей опухоли, позволяющих провести одномоментное тестирование широкого спектра противоопухолевых препаратов. В настоящее время идет поиск оптимальных протоколов создания опухолевых моделей, генотипически и фенотипически полностью соответствующих опухоли пациента, для которых результаты лекарственного скрининга будут максимально приближены к наблюдаемым клиническим исходам.

Внедрение индивидуально подобранной таргетной терапии на основании широкого профилирования опухоли и применения пациент-специфических опухолевых моделей позволит обеспечить существенное повышение продолжительности жизни пациентов и уменьшение затрат на лечение.

**Вклад авторов:** К.С. Яшин — постановка и разработка проблемы, формирование общей концепции литературного обзора, поиск литературных данных, отбор и анализ полученных источников, написание рукописи; Д.А. Сачкова — поиск литературных данных, отбор и анализ полученных источников, редактирование рукописи; Т.В. Харитоновна, Л.С. Кухнина, А.С. Золотова — поиск литературных данных, анализ литературных источников, проработка списка литературы; И.А. Медяник — постановка и разработка проблемы, формирование общей концепции литературного обзора, научное редактирование рукописи; М.В. Ширманова — постановка и разработка проблемы, формирование общей концепции литературного обзора, научное редактирование рукописи.

**Финансирование.** Работа проведена при поддержке гранта Российского научного фонда №21-75-00098.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Литература/References

- Ostrom Q.T., Cioffi G., Gittleman H., Patil N., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro Oncol* 2019; 21(Suppl 5): v1–v100, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150>.
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Кап-

рина А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022.

Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)]. Pod red. Kaprina A.D., Starinskogo V.V., Shahzadovoj A.O. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (editors)]. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii; 2022.

3. Абсаямова О.В., Кобяков Г.Л., Рыжова М.В., Поддубский А.А., Иноземцева М.В., Лодыгина К.С. Результаты применения современных режимов химиотерапии первой линии в комплексном лечении пациентов с глиобластомой. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко* 2016; 80(6): 5–14, <https://doi.org/10.17116/neiro20168065-14>.

Absalyamova O.V., Kobayakov G.L., Ryzhova M.V., Poddubskiy A.A., Inozemtseva M.V., Lodygina K.S. Outcomes of application of modern first-line chemotherapy regimens in complex treatment of glioblastoma patients. *Voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko* 2016; 80(6): 5–14, <https://doi.org/10.17116/neiro20168065-14>.

4. Johnson D.R., O'Neill B.P. Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. *J Neurooncol* 2011; 107(2): 359–364, <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0749-4>.

5. Witthayanuwat S., Pesee M., Supaadirek C., Supakalin N., Thamrongnantasakul K., Krusun S. Survival analysis of glioblastoma multiforme. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018; 19(9): 2613–2617, <https://doi.org/10.22034/apjcp.2018.19.9.2613>.

6. Field K.M., Simes J., Nowak A.K., Cher L., Wheeler H., Hovey E.J., Brown C.S., Barnes E.H., Sawkins K., Livingstone A., Freilich R., Phal P.M., Fitt G.; CABARET/COGNO investigators; Rosenthal M.A. Randomized phase 2 study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2015; 17(11): 1504–1513, <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov104>.

7. Dirks P.B., Meyer M., Reimand J., Lan X., Head R., Zhu X., Kushida M., Bayani J., Pressey J.C., Lionel A., Clarke I.D., Cusimano M., Squire J., Scherer S., Bernstein M., Woodin M.A., Bader G.D. Single cell derived clonal analysis of human glioblastoma links functional and genomic heterogeneity. *Neuro Oncol* 2014; 16(Suppl 3): iii14, <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou206.51>.

8. Patel A.P., Tirosh I., Trombetta J.J., Shalek A.K., Gillespie S.M., Wakimoto H., Cahill D.P., Nahed B.V., Curry W.T., Martuza R.L., Louis D.N., Rozenblatt-Rosen O., Suvà M.L., Regev A., Bernstein B.E. Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma. *Science* 2014; 344(6190): 1396–1401, <https://doi.org/10.1126/science.1254257>.

9. Demuth T., Berens M.E. Molecular mechanisms of glioma cell migration and invasion. *J Neurooncol* 2004; 70(2): 217–228, <https://doi.org/10.1007/s11060-004-2751-6>.

10. Lathia J.D., Heddleston J.M., Venere M., Rich J.N. Deadly teamwork: neural cancer stem cells and the tumor microenvironment. *Cell Stem Cell* 2011; 8(5): 482–485, <https://doi.org/10.1016/j.stem.2011.04.013>.

11. Кобяков Г.Л., Абсаямова О.В., Бекашев А.Х., Голанов А.В., Измайлов Т.Р., Коновалов А.Н., Насхлеташвили Д.Р., Потапов А.А., Рыжова М.В., Смолин А.В., Трунин Ю.Ю., Улитин А.Ю., Усачев Д.Ю. Практические ре-

комендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. *Злокачественные опухоли* 2020; 10(3s2–1): 109–133, <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-07>.

Kobyakov G.L., Absalyamova O.V., Bekyashev A.Kh., Golanov A.V., Izmaylov T.R., Kononov A.N., Naskhletashvili D.R., Potapov A.A., Ryzhova M.V., Smolin A.V., Trunin Yu.Yu., Ulitin A.Yu., Usachev D.Yu. Practical guidelines for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Zlokacestvennye opuholi* 2020; 10(3s2–1): 109–133, <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-07>.

12. Taylor O.G., Brzozowski J.S., Skelding K.A. Glioblastoma multifforme: an overview of emerging therapeutic targets. *Front Oncol* 2019; 9: 963, <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00963>.

13. Lima F.R., Kahn S.A., Soletti R.C., Biasoli D., Alves T., da Fonseca A.C., Garcia C., Romão L., Brito J., Holanda-Afonso R., Faria J., Borges H., Moura-Neto V. Glioblastoma: therapeutic challenges, what lies ahead. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1826(2): 338–349, <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2012.05.004>.

14. De Bonis P., Anile C., Pompucci A., Fiorentino A., Balducci M., Chiesa S., Lauriola L., Maira G., Mangiola A. The influence of surgery on recurrence pattern of glioblastoma. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115(1): 37–43, <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.04.005>.

15. Rapp M., Baernreuther J., Turowski B., Steiger H.J., Sabel M., Kamp M.A. Recurrence pattern analysis of primary glioblastoma. *World Neurosurg* 2017; 103: 733–740, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.04.053>.

16. Улитин А.Ю., Желудкова О.Г., Иванов П.И., Кобяков Г.Л., Мацко М.В., Насхлеташвили Д.Р., Проценко С.А., Рыжова М.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. *Злокачественные опухоли* 2022; 12(3s2–1): 113–140, <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140>.

Ulitin A.Yu., Zheludkova O.G., Ivanov P.I., Kobyakov G.L., Matsko M.V., Naskhletashvili D.R., Protsenko S.A., Ryzhova M.V. Practical guidelines for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Zlokacestvennye opuholi* 2022; 12(3s2–1): 113–140, <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140>.

17. Kesari S. Understanding glioblastoma tumor biology: the potential to improve current diagnosis and treatments. *Semin Oncol* 2011; 38(Suppl 4): S2–S10, <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2011.09.005>.

18. Hartmann C., Meyer J., Balss J., Capper D., Mueller W., Christians A., Felsberg J., Wolter M., Mawrin C., Wick W., Weller M., Herold-Mende C., Unterberg A., Jeuken J.W., Wesseling P., Reifenberger G., von Deimling A. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* 2009; 118(4): 469–474, <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0561-9>.

19. Hegi M.E., Diserens A.C., Gorlia T., Hamou M.F., de Tribolet N., Weller M., Kros J.M., Hainfellner J.A., Mason W., Mariani L., Bromberg J.E., Hau P., Mirimanoff R.O., Cairncross J.G., Janzer R.C., Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 997–1003, <https://doi.org/10.1056/nejmoa043331>.

20. Cairncross G., Wang M., Shaw E., Jenkins R.,

Brachman D., Buckner J., Fink K., Souhami L., Laperriere N., Curran W., Mehta M. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013; 31(3): 337–343, <https://doi.org/10.1200/jco.2012.43.2674>.

21. van den Bent M.J., Brandes A.A., Taphoorn M.J., Kros J.M., Kouwenhoven M.C., Delattre J.Y., Bernsen H.J., Frenay M., Tijssen C.C., Grisold W., Spos L., Enting R.H., French P.J., Dinjens W.N., Vecht C.J., Allgeier A., Lacombe D., Gorlia T., Hoang-Xuan K. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 2013; 31(3): 344–350, <https://doi.org/10.1200/jco.2012.43.2229>.

22. Беляев А.Ю., Кобяков Г.Л., Шмаков П.Н., Телышева Е.Н., Струнина Ю.В., Усачев Д.Ю. Значение TERT-мутации в определении прогноза лечения пациентов с IDH-негативными анапластическими астроцитомами. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко* 2022; 86(5): 21–27, <https://doi.org/10.17116/neiro20228605121>.

Belyaev A.Yu., Kobyakov G.L., Shmakov P.N., Telysheva E.N., Strunina Yu.V., Usachev D.Yu. Role of TERT mutation for treatment prognosis in patients with IDH-negative anaplastic astrocytoma. *Voprosy neurokhirurgii imeni N.N. Burdenko* 2022; 86(5): 21–27, <https://doi.org/10.17116/neiro20228605121>.

23. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., van den Bent M.J., Taphoorn M.J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Allgeier A., Fisher B., Belanger K., Hau P., Brandes A.A., Gijtenbeek J., Marosi C., Vecht C.J., Mokhtari K., Wesseling P., Villa S., Eisenhauer E., Gorlia T., Weller M., Lacombe D., Cairncross J.G., Mirimanoff R.O.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. 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): 459–466, [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70025-7).

24. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 2008; 455(7216): 1061–1068, <https://doi.org/10.1038/nature07385>.

25. Galbraith K., Snuderl M. Molecular pathology of gliomas. *Surg Pathol Clin* 2021; 14(3): 379–386, <https://doi.org/10.1016/j.path.2021.05.003>.

26. Chuang D.F., Lin X. Targeted therapies for the treatment of glioblastoma in adults. *Curr Oncol Rep* 2019; 21(7): 61, <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0807-1>.

27. Morgensztern D., McLeod H.L. PI3K/Akt/mTOR pathway as a target for cancer therapy. *Anticancer Drugs* 2005; 16(8): 797–803, <https://doi.org/10.1097/01.cad.0000173476.67239.3b>.

28. Ceccarelli M., Barthel F.P., Malta T.M., Sabetot T.S., Salama S.R., Murray B.A., Morozova O., Newton Y., Radenbaugh A., Pagnotta S.M., Anjum S., Wang J., Manyam G., Zoppoli P., Ling S., Rao A.A., Grifford M., Cherniack A.D., Zhang H., Poisson L., Carlotti C.G. Jr., Tirapelli D.P., Rao A., Mikkelsen T., Lau C.C., Yung W.K., Rabadan R., Huse J., Brat D.J., Lehman N.L., Barnholtz-Sloan J.S., Zheng S., Hess K., Rao G., Meyerson M., Beroukhi R., Cooper L., Akbani R., Wrensch M., Haussler D., Aldape K.D., Laird P.W., Gutmann D.H.; TCGA Research Network; Nushmeh H., Iavarone A., Verhaak R.G. Molecular

profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma. *Cell* 2016; 164(3): 550–563, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.028>.

29. Vivanco I., Robins H.I., Rohle D., Campos C., Grommes C., Nghiemphu P.L., Kubek S., Oldrini B., Chheda M.G., Yannuzzi N., Tao H., Zhu S., Iwanami A., Kuga D., Dang J., Pedraza A., Brennan C.W., Heguy A., Liao L.M., Lieberman F., Yung W.K., Gilbert M.R., Reardon D.A., Drappatz J., Wen P.Y., Lamborn K.R., Chang S.M., Prados M.D., Fine H.A., Horvath S., Wu N., Lassman A.B., DeAngelis L.M., Yong W.H., Kuhn J.G., Mischel P.S., Mehta M.P., Cloughesy T.F., Mellinghoff I.K. Differential sensitivity of glioma- versus lung cancer-specific EGFR mutations to EGFR kinase inhibitors. *Cancer Discov* 2012; 2(5): 458–471, <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-11-0284>.

30. Rich J.N., Reardon D.A., Peery T., Dowell J.M., Quinn J.A., Penne K.L., Wikstrand C.J., Van Duyn L.B., Dancy J.E., McLendon R.E., Kao J.C., Stenzel T.T., Ahmed Rasheed B.K., Tourt-Uhlig S.E., Herndon J.E. II, Vredenburgh J.J., Sampson J.H., Friedman A.H., Bigner D.D., Friedman H.S. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 133–142, <https://doi.org/10.1200/jco.2004.08.110>.

31. Franceschi E., Cavallo G., Lonardi S., Magrini E., Tosoni A., Grosso D., Scopece L., Blatt V., Urbini B., Pession A., Tallini G., Crinò L., Brandes A.A. Gefitinib in patients with progressive high-grade gliomas: a multicentre phase II study by Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Br J Cancer* 2007; 96(7): 1047–1051, <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603669>.

32. van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R, Kouwenhoven MC, Kros JM, Carpentier AF, et al. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J Clin Oncol* 2009; 27(8): 1268–74, <https://doi.org/10.1200/jco.2008.17.5984>.

33. Hegi M.E., Diserens A.C., Bady P., Kamoshima Y., Kouwenhoven M.C., Delorenzi M., Lambiv W.L., Hamou M.F., Matter M.S., Koch A., Heppner F.L., Yonekawa Y., Merlo A., Frei K., Mariani L., Hofer S. Pathway analysis of glioblastoma tissue after preoperative treatment with the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib — a phase II trial. *Mol Cancer Ther* 2011; 10(6): 1102–1112, <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-11-0048>.

34. Colclough N., Chen K., Johnström P., Strittmatter N., Yan Y., Wrigley G.L., Schou M., Goodwin R., Varnäs K., Adua S.J., Zhao M., Nguyen D.X., Maglennon G., Barton P., Atkinson J., Zhang L., Janefeldt A., Wilson J., Smith A., Takano A., Arakawa R., Kondrashov M., Malmquist J., Revunov E., Vazquez-Romero A., Moein M.M., Windhorst A.D., Karp N.A., Finlay M.R.V., Ward R.A., Yates J.W.T., Smith P.D., Farde L., Cheng Z., Cross D.A.E. Preclinical comparison of the blood–brain barrier permeability of osimertinib with other EGFR TKIs. *Clin Cancer Res* 2021; 27(1): 189–201, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-1871>.

35. Chen C., Cheng C.D., Wu H., Wang Z.W., Wang L., Jiang Z.R., Wang A.L., Hu C., Dong Y.F., Niu W.X., Qi S., Qi Z.P., Liu J., Wang W.C., Niu C.S., Liu Q.S. Osimertinib successfully combats EGFR-negative glioblastoma cells by inhibiting the MAPK pathway. *Acta Pharmacol Sin* 2021; 42(1): 108–114, <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0418-2>.

36. Makhlin I., Salinas R.D., Zhang D., Jacob F., Ming G.L., Song H., Saxena D., Dorsey J.F., Nasrallah M.P., Morrisette J.J.,

Binder Z.A., O'Rourke D.M., Desai A.S., Brem S., Bagley S.J. Clinical activity of the EGFR tyrosine kinase inhibitor osimertinib in EGFR-mutant glioblastoma. *CNS Oncol* 2019; 8(3): CNS43, <https://doi.org/10.2217/cns-2019-0014>.

37. Abousaud M., Faroqui N.M., Lesser G., Strowd R.E., Ramkissoon S.H., Kwatra M., Houston K.S., Hsu F.C., Carter A., Petro R., DeTroye A.T. Clinical experience using osimertinib in patients with recurrent malignant gliomas containing EGFR alterations. *J Cancer Sci Clin Ther* 2021; 5(2): 210–220, <https://doi.org/10.26502/jcsct.5079114>.

38. Lin B., Ziebro J., Smithberger E., Skinner K.R., Zhao E., Cloughesy T.F., Binder Z.A., O'Rourke D.M., Nathanson D.A., Furnari F.B., Miller C.R. EGFR, the Lazarus target for precision oncology in glioblastoma. *Neuro Oncol* 2022; 24(12): 2035–2062, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac204>.

39. Kwatra M.M. A rational approach to target the epidermal growth factor receptor in glioblastoma. *Curr Cancer Drug Targets* 2017; 17(3): 290–296, <https://doi.org/10.2174/1568009616666161227091522>.

40. Kaur B., Khwaja F.W., Severson E.A., Matheny S.L., Brat D.J., Van Meir E.G. Hypoxia and the hypoxia-inducible-factor pathway in glioma growth and angiogenesis. *Neuro Oncol* 2005; 7(2): 134–153, <https://doi.org/10.1215/s1152851704001115>.

41. Kreisl T.N., Kim L., Moore K., Duic P., Royce C., Stroud I., Garren N., Mackey M., Butman J.A., Camphausen K., Park J., Albert P.S., Fine H.A. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 740–745, <https://doi.org/10.1200/jco.2008.16.3055>.

42. Friedman H.S., Prados M.D., Wen P.Y., Mikkelsen T., Schiff D., Abrey L.E., Yung W.K., Paleologos N., Nicholas M.K., Jensen R., Vredenburgh J., Huang J., Zheng M., Cloughesy T. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4733–4740, <https://doi.org/10.1200/jco.2008.19.8721>.

43. Chinot O.L., Wick W., Mason W., Henriksson R., Saran F., Nishikawa R., Carpentier A.F., Hoang-Xuan K., Kavan P., Cernea D., Brandes A.A., Hilton M., Abrey L., Cloughesy T. Bevacizumab plus radiotherapy–temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014; 370(8): 709–722, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1308345>.

44. Nayak L., de Groot J., Wefel J.S., Cloughesy T.F., Lieberman F., Chang S.M., Omuro A., Drappatz J., Batchelor T.T., DeAngelis L.M., Gilbert M.R., Aldape K.D., Yung A.W., Fisher J., Ye X., Chen A., Grossman S., Prados M., Wen P.Y. Phase I trial of aflibercept (VEGF trap) with radiation therapy and concomitant and adjuvant temozolomide in patients with high-grade gliomas. *J Neurooncol* 2017; 132(1): 181–188, <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2357-9>.

45. Peereboom D.M., Ahluwalia M.S., Ye X., Supko J.G., Hilderbrand S.L., Phuphanich S., Nabors L.B., Rosenfeld M.R., Mikkelsen T., Grossman S.A.; New Approaches to Brain Tumor Therapy Consortium. NABTT 0502: a phase II and pharmacokinetic study of erlotinib and sorafenib for patients with progressive or recurrent glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 2013; 15(4): 490–496, <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos322>.

46. Reardon D.A., Vredenburgh J.J., Desjardins A., Peters K., Gururangan S., Sampson J.H., Marcello J., Herndon J.E. II, McLendon R.E., Janney D., Friedman A.H., Bigner D.D., Friedman H.S. Effect of CYP3A-inducing anti-epileptics on sorafenib exposure: results of a phase II study of sorafenib plus daily temozolomide in adults with recurrent

- glioblastoma. *J Neurooncol* 2011; 101(1): 57–66, <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0217-6>.
47. Lwin Z., Gomez-Roca C., Saada-Bouزيد E., Yanez E., Longo Muñoz F., Im S.A., Castanon E., Senellart H., Graham D., Voss M., Doherty M., Lopez J., Ghorri R., Kubiak P., Jin F., Norwood K., Chung H.C. LBA41 LEAP-005: phase II study of lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with previously treated advanced solid tumours. *Ann Oncol* 2020; 31(Supplement 4): S1170, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2271>.
48. Lombardi G., De Salvo G.L., Brandes A.A., Eoli M., Rudà R., Faedi M., Lolli I., Pace A., Daniele B., Pasqualetti F., Rizzato S., Bellu L., Pambuku A., Farina M., Magni G., Indraccolo S., Gardiman M.P., Soffietti R., Zagonel V. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(1): 110–119, [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30675-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30675-2).
49. Zhang H.H., Du X.J., Deng M.L., Zheng L., Yao D.C., Wang Z.Q., Yang Q.Y., Wu S.X. Apatinib for recurrent/progressive glioblastoma multiforme: a salvage option. *Front Pharmacol* 2022; 13: 969565, <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.969565>.
50. Zhu Y., Zhao L., Xu Y., Zhan W., Sun X., Xu X. Combining apatinib and temozolomide for brainstem glioblastoma: a case report and review of literature. *Ann Palliat Med* 2022; 11(1): 394–400, <https://doi.org/10.21037/apm-22-22>.
51. Yao H., Liu J., Zhang C., Shao Y., Li X., Feng M., Wang X., Gan W., Zhou Y., Huang Y. Clinical study of apatinib plus temozolomide for the treatment of recurrent high-grade gliomas. *J Clin Neurosci* 2021; 90: 82–88, <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.05.032>.
52. Ge J., Li C., Xue F., Qi S., Gao Z., Yu C., Zhang J. Apatinib plus temozolomide: an effective salvage treatment for recurrent glioblastoma. *Front Oncol* 2021; 10: 601175, <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.601175>.
53. Wang Y., Meng X., Zhou S., Zhu Y., Xu J., Tao R. Apatinib plus temozolomide for recurrent glioblastoma: an uncontrolled, open-label study. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 10579–10585, <https://doi.org/10.2147/ott.s226804>.
54. Ding X., Sun J., Fan T., Li B. A case report of targeted therapy with apatinib in a patient with recurrent high grade glioma. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(22): e10859, <https://doi.org/10.1097/md.00000000000010859>.
55. Zhang H., Chen F., Wang Z., Wu S. Successful treatment with apatinib for refractory recurrent malignant gliomas: a case series. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 837–845, <https://doi.org/10.2147/ott.s119129>.
56. Wang L., Liang L., Yang T., Qiao Y., Xia Y., Liu L., Li C., Lu P., Jiang X. A pilot clinical study of apatinib plus irinotecan in patients with recurrent high-grade glioma: clinical trial/experimental study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(49): e9053, <https://doi.org/10.1097/md.00000000000009053>.
57. Brennan C.W., Verhaak R.G., McKenna A., Campos B., Nounshmehr H., Salama S.R., Zheng S., Chakravarty D., Sanborn J.Z., Berman S.H., Beroukhi R., Bernard B., Wu C.J., Genovese G., Shmulevich I., Barnholtz-Sloan J., Zou L., Vegesna R., Shukla S.A., Ciriello G., Yung W.K., Zhang W., Sougnez C., Mikkelsen T., Aldape K., Bigner D.D., Van Meir E.G., Prados M., Sloan A., Black K.L., Eschbacher J., Finocchiaro G., Friedman W., Andrews D.W., Guha A., Iacocca M., O'Neill B.P., Foltz G., Myers J., Weisenberger D.J., Penny R., Kucherlapati R., Perou C.M., Hayes D.N., Gibbs R., Marra M., Mills G.B., Lander E., Spellman P., Wilson R., Sander C., Weinstein J., Meyerson M., Gabriel S., Laird P.W., Haussler D., Getz G., Chin L.; TCGA Research Network. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell* 2013; 155(2): 462–477, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.034>.
58. Pitz M.W., Eisenhauer E.A., MacNeil M.V., Thiessen B., Easaw J.C., Macdonald D.R., Eisenstat D.D., Kakumanu A.S., Salim M., Chalchal H., Squire J., Tsao M.S., Kamel-Reid S., Banerji S., Tu D., Powers J., Hausman D.F., Mason W.P. Phase II study of PX-866 in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2015; 17(9): 1270–1274, <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou365>.
59. Wen P.Y., Touat M., Alexander B.M., Mellingshoff I.K., Ramkissoon S., McCluskey C.S., Pelton K., Haidar S., Basu S.S., Gaffey S.C., Brown L.E., Martinez-Ledesma J.E., Wu S., Kim J., Wei W., Park M.A., Huse J.T., Kuhn J.G., Rinne M.L., Colman H., Agar N.Y.R., Omuro A.M., DeAngelis L.M., Gilbert M.R., de Groot J.F., Cloughesy T.F., Chi A.S., Roberts T.M., Zhao J.J., Lee E.Q., Nayak L., Heath J.R., Horkey L.L., Batchelor T.T., Beroukhi R., Chang S.M., Ligon A.H., Dunn I.F., Koul D., Young G.S., Prados M.D., Reardon D.A., Yung W.K.A., Ligon K.L. Buparlisib in patients with recurrent glioblastoma harboring phosphatidylinositol 3-kinase pathway activation: an open-label, multicenter, multi-arm, phase II trial. *J Clin Oncol* 2019; 37(9): 741–750, <https://doi.org/10.1200/jco.18.01207>.
60. Chang S.M., Wen P., Cloughesy T., Greenberg H., Schiff D., Conrad C., Fink K., Robins H.I., De Angelis L., Raizer J., Hess K., Aldape K., Lamborn K.R., Kuhn J., Dancey J., Prados M.D.; North American Brain Tumor Consortium and the National Cancer Institute. Phase II study of CCI-779 in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Invest New Drugs* 2005; 23(4): 357–361, <https://doi.org/10.1007/s10637-005-1444-0>.
61. Reardon D.A., Desjardins A., Vredenburgh J.J., Gururangan S., Friedman A.H., Herndon J.E. II, Marcello J., Norfleet J.A., McLendon R.E., Sampson J.H., Friedman H.S. Phase 2 trial of erlotinib plus sirolimus in adults with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2010; 96(2): 219–230, <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9950-0>.
62. Ma D.J., Galanis E., Anderson S.K., Schiff D., Kaufmann T.J., Peller P.J., Giannini C., Brown P.D., Uhm J.H., McGraw S., Jaeckle K.A., Flynn P.J., Ligon K.L., Buckner J.C., Sarkaria J.N. A phase II trial of everolimus, temozolomide, and radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma: NCCTG N057K. *Neuro Oncol* 2015; 17(9): 1261–1219, <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou328>.
63. Wen P.Y., de Groot J.F., Battiste J., Goldlust S.A., Garner J.S., Friend J., Simpson J.A., Damek D., Olivero A., Cloughesy T.F. Paxalisib in patients with newly diagnosed glioblastoma with unmethylated MGMT promoter status: final phase 2 study results. *J Clin Oncol* 2022; 40(16\_suppl): 2047, [https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16\\_suppl.2047](https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.2047).
64. Wick W., Gorlia T., Bady P., Platten M., van den Bent M.J., Taphoorn M.J., Steuveling J., Brandes A.A., Hamou M.F., Wick A., Kosch M., Weller M., Stupp R., Roth P., Golfopoulos V., Frenel J.S., Campone M., Ricard D., Marosi C., Villa S., Weyerbrock A., Hopkins K., Homicsko K., Lhermitte B., Pesce G., Hegi M.E. Phase II study of radiotherapy and temsirolimus versus radiochemotherapy with temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma without MGMT promoter hypermethylation (EORTC 26082). *Clin Cancer Res* 2016; 22(19): 4797–4806, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-15-3153>.

65. Hainsworth J.D., Shih K.C., Shepard G.C., Tillinghast G.W., Brinker B.T., Spigel D.R. Phase II study of concurrent radiation therapy, temozolomide, and bevacizumab followed by bevacizumab/everolimus as first-line treatment for patients with glioblastoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012; 10(4): 240–246.
66. Dougherty M.J., Santi M., Brose M.S., Ma C., Resnick A.C., Sievert A.J., Storm P.B., Biegel J.A. Activating mutations in BRAF characterize a spectrum of pediatric low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2010; 12(7): 621–630, <https://doi.org/10.1093/neuonc/nao007>.
67. Schindler G., Capper D., Meyer J., Janzarik W., Omran H., Herold-Mende C., Schmieder K., Wesseling P., Mawrin C., Hasselblatt M., Louis D.N., Korshunov A., Pfister S., Hartmann C., Paulus W., Reifenberger G., von Deimling A. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2011; 121(3): 397–405, <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0802-6>.
68. Ballester L.Y., Fuller G.N., Powell S.Z., Sulman E.P., Patel K.P., Luthra R., Routbort M.J. Retrospective analysis of molecular and immunohistochemical characterization of 381 primary brain tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017; 76(3): 179–188, <https://doi.org/10.1093/jnen/nlw119>.
69. Chi A.S., Batchelor T.T., Yang D., Dias-Santagata D., Borger D.R., Ellisen L.W., Iafrate A.J., Louis D.N. BRAF V600E mutation identifies a subset of low-grade diffusely infiltrating gliomas in adults. *J Clin Oncol* 2013; 31(14): e233–e236, <https://doi.org/10.1200/jco.2012.46.0220>.
70. Vuong H.G., Altibi A.M.A., Duong U.N.P., Ngo H.T.T., Pham T.Q., Fung K.M., Hassell L. BRAF mutation is associated with an improved survival in glioma—a systematic review and meta-analysis. *Mol Neurobiol* 2018; 55(5): 3718–3724, <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0599-y>.
71. Wen P.Y., Stein A., van den Bent M., De Greve J., Wick A., de Vos F.Y.F.L., von Bubnoff N., van Linde M.E., Lai A., Prager G.W., Campono M., Fasolo A., Lopez-Martin J.A., Kim T.M., Mason W.P., Hofheinz R.D., Blay J.Y., Cho D.C., Gazzah A., Pouessel D., Yachnin J., Boran A., Burgess P., Ilangkumaran P., Gasal E., Subbiah V. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF<sup>V600E</sup>-mutant low-grade and high-grade glioma (ROAR): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(1): 53–64, [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00578-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00578-7).
72. Chamberlain MC. Salvage therapy with BRAF inhibitors for recurrent pleomorphic xanthoastrocytoma: a retrospective case series. *J Neurooncol* 2013; 114(2): 237–240, <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1176-5>.
73. Li Y., Yang S., Hao C., Chen J., Li S., Kang Z., Kang X., Zhang H., Li W. Effect of BRAF/MEK inhibition on epithelioid glioblastoma with BRAF<sup>V600E</sup> mutation: a case report and review of the literature. *Clin Lab* 2020; 66(8), <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2020.191134>.
74. Lin Z., Xu H., Yang R., Li Z., Zheng H., Zhang Z., Peng J., Zhang X., Qi S., Liu Y., Huang G. Effective treatment of a BRAF V600E-mutant epithelioid glioblastoma patient by vemurafenib: a case report. *Anticancer Drugs* 2022; 33(1): 100–104, <https://doi.org/10.1097/cad.0000000000001130>.
75. Wen P., Alexander S., Yung-Jue B., van den Bent M., Gazzah A., Dietrich S., de Vos F., van Linde M., Lai A., Chi A., Prager G., Campono M., von Bubnoff N., Fasolo A., Lopez-Martin J., Mookerjee B., Boran A., Burgess P., Rangwala F., Subbiah V. Rare-09. Efficacy and safety of dabrafenib + trametinib in patients with recurrent/refractory BRAF V600E-mutated high-grade glioma (HGG). *Neuro Oncol* 2018; 20(suppl\_6): vi238, <https://doi.org/10.1093/neuonc/nyo148.986>.
76. Cruz Da Silva E., Mercier M.C., Etienne-Selloum N., Dontenwill M., Choulier L. A systematic review of glioblastoma-targeted therapies in phases II, III, IV clinical trials. *Cancers (Basel)* 2021; 13(8): 1795, <https://doi.org/10.3390/cancers13081795>.
77. Lassman A.B., Rossi M.R., Raizer J.J., Abrey L.E., Lieberman F.S., Grefe C.N., Lamborn K., Pao W., Shih A.H., Kuhn J.G., Wilson R., Nowak N.J., Cowell J.K., DeAngelis L.M., Wen P., Gilbert M.R., Chang S., Yung W.A., Prados M., Holland E.C. Molecular study of malignant gliomas treated with epidermal growth factor receptor inhibitors: tissue analysis from North American Brain Tumor Consortium trials 01-03 and 00-01. *Clin Cancer Res* 2005; 11(21): 7841–7850, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-0421>.
78. Sottoriva A., Spiteri I., Piccirillo S.G., Touloumis A., Collins V.P., Marioni J.C., Curtis C., Watts C., Tavaré S. Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(10): 4009–4014, <https://doi.org/10.1073/pnas.1219747110>.
79. Wang X., Prager B.C., Wu Q., Kim L.J.Y., Gimple R.C., Shi Y., Yang K., Morton A.R., Zhou W., Zhu Z., Obara E.A.A., Miller T.E., Song A., Lai S., Hubert C.G., Jin X., Huang Z., Fang X., Dixit D., Tao W., Zhai K., Chen C., Dong Z., Zhang G., Dombrowski S.M., Hamerlik P., Mack S.C., Bao S., Rich J.N. Reciprocal signaling between glioblastoma stem cells and differentiated tumor cells promotes malignant progression. *Cell Stem Cell* 2018; 22(4): 514–528.e5, <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.03.011>.
80. Uneda A., Kurozumi K., Fujimura A., Fujii K., Ishida J., Shimazu Y., Otani Y., Tomita Y., Hattori Y., Matsumoto Y., Tsuboi N., Makino K., Hirano S., Kamiya A., Date I. Differentiated glioblastoma cells accelerate tumor progression by shaping the tumor microenvironment via CCN1-mediated macrophage infiltration. *Acta Neuropathol Commun* 2021; 9(1): 29, <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01124-7>.
81. Jun H.J., Acquaviva J., Chi D., Lessard J., Zhu H., Woolfenden S., Bronson R.T., Pfannl R., White F., Housman D.E., Iyer L., Whittaker C.A., Boskovitz A., Raval A., Charest A. Acquired MET expression confers resistance to EGFR inhibition in a mouse model of glioblastoma multiforme. *Oncogene* 2012; 31(25): 3039–3050, <https://doi.org/10.1038/onc.2011.474>.
82. Meyer M., Reimand J., Lan X., Head R., Zhu X., Kushida M., Bayani J., Pressey J.C., Lionel A.C., Clarke I.D., Cusimano M., Squire J.A., Scherer S.W., Bernstein M., Woodin M.A., Bader G.D., Dirks P.B. Single cell-derived clonal analysis of human glioblastoma links functional and genomic heterogeneity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(3): 851–856, <https://doi.org/10.1073/pnas.1320611111>.
83. Wen P.Y., Chang S.M., Lamborn K.R., Kuhn J.G., Norden A.D., Cloughesy T.F., Robins H.I., Lieberman F.S., Gilbert M.R., Mehta M.P., Drappatz J., Groves M.D., Santagata S., Ligon A.H., Yung W.K., Wright J.J., Dancey J., Aldape K.D., Prados M.D., Ligon K.L. Phase I/III study of erlotinib and temsirolimus for patients with recurrent malignant gliomas: North American Brain Tumor Consortium trial 04-02. *Neuro Oncol* 2014; 16(4): 567–578, <https://doi.org/10.1093/neuonc/not247>.

84. Zhang C., Jin M., Zhao J., Chen J., Jin W. Organoid models of glioblastoma: advances, applications and challenges. *Am J Cancer Res* 2020; 10(8): 2242–2257.
85. da Hora C.C., Schweiger M.W., Wurdinger T., Tannous B.A. Patient-derived glioma models: from patients to dish to animals. *Cells* 2019; 8(10): 1177, <https://doi.org/10.3390/cells8101177>.
86. Pernik M.N., Bird C.E., Traylor J.I., Shi D.D., Richardson T.E., McBrayer S.K., Abdullah K.G. Patient-derived cancer organoids for precision oncology treatment. *J Pers Med* 2021; 11(5): 423, <https://doi.org/10.3390/jpm11050423>.
87. Golebiewska A., Hau A.C., Oudin A., Stieber D., Yabo Y.A., Baus V., Barthelemy V., Klein E., Bougnaud S., Keunen O., Wantz M., Michelucci A., Neirinckx V., Muller A., Kaoma T., Nazarov P.V., Azuaje F., De Falco A., Flies B., Richart L., Poovathingal S., Arns T., Grzyb K., Mock A., Herold-Mende C., Steino A., Brown D., May P., Miletic H., Malta T.M., Noushmehr H., Kwon Y.J., Jahn W., Klink B., Tanner G., Stead L.F., Mittelbronn M., Skupin A., Hertel F., Bjerkvig R., Niclou S.P. Patient-derived organoids and orthotopic xenografts of primary and recurrent gliomas represent relevant patient avatars for precision oncology. *Acta Neuropathol* 2020; 140(6): 919–949, <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02226-7>.
88. Aldape K., Brindle K.M., Chesler L., Chopra R., Gajjar A., Gilbert M.R., Gottardo N., Gutmann D.H., Hargrave D., Holland E.C., Jones D.T.W., Joyce J.A., Kearns P., Kieran M.W., Mellinghoff I.K., Merchant M., Pfister S.M., Pollard S.M., Ramaswamy V., Rich J.N., Robinson G.W., Rowitch D.H., Sampson J.H., Taylor M.D., Workman P., Gilbertson R.J. Challenges to curing primary brain tumours. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16(8): 509–520, <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0177-5>.
89. Ledur P.F., Onzi G.R., Zong H., Lenz G. Culture conditions defining glioblastoma cells behavior: what is the impact for novel discoveries? *Oncotarget* 2017; 8(40): 69185–69197, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20193>.
90. Seidel S., Garvalov B.K., Acker T. Isolation and culture of primary glioblastoma cells from human tumor specimens. *Methods Mol Biol* 2015; 1235: 263–275, [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1785-3\\_19](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1785-3_19).
91. Yoshida G.J. Applications of patient-derived tumor xenograft models and tumor organoids. *J Hematol Oncol* 2020; 13(1): 4, <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0829-z>.
92. Vaubel R.A., Tian S., Remonde D., Schroeder M.A., Mladek A.C., Kitange G.J., Caron A., Kollmeyer T.M., Grove R., Peng S., Carlson B.L., Ma D.J., Sarkar G., Evers L., Decker P.A., Yan H., Dhruv H.D., Berens M.E., Wang Q., Marin B.M., Klee E.W., Califano A., LaChance D.H., Eckel-Passow J.E., Verhaak R.G., Sulman E.P., Burns T.C., Meyer F.B., O'Neill B.P., Tran N.L., Giannini C., Jenkins R.B., Parney I.F., Sarkaria J.N. Genomic and phenotypic characterization of a broad panel of patient-derived xenografts reflects the diversity of glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2020; 26(5): 1094–1104, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-0909>.
93. Kamb A. What's wrong with our cancer models? *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4(2): 161–165, <https://doi.org/10.1038/nrd1635>.
94. Furnari F.B., Cloughesy T.F., Cavenee W.K., Mischel P.S. Heterogeneity of epidermal growth factor receptor signalling networks in glioblastoma. *Nat Rev Cancer* 2015; 15(5): 302–310, <https://doi.org/10.1038/nrc3918>.
95. Bagley J.A., Reumann D., Bian S., Lévi-Strauss J., Knoblich J.A. Fused cerebral organoids model interactions between brain regions. *Nat Methods* 2017; 14(7): 743–751, <https://doi.org/10.1038/nmeth.4304>.
96. Jacob F., Salinas R.D., Zhang D.Y., Nguyen P.T.T., Schnoll J.G., Wong S.Z.H., Thokala R., Sheikh S., Saxena D., Prokop S., Liu D.A., Qian X., Petrov D., Lucas T., Chen H.I., Dorsey J.F., Christian K.M., Binder Z.A., Nasrallah M., Brem S., O'Rourke D.M., Ming G.L., Song H. A patient-derived glioblastoma organoid model and biobank recapitulates inter- and intra-tumoral heterogeneity. *Cell* 2020; 180(1): 188–204.e22, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.036>.
97. Zhang B., Shen R., Cheng S., Feng L. Immune microenvironments differ in immune characteristics and outcome of glioblastoma multiforme. *Cancer Med* 2019; 8(6): 2897–2907, <https://doi.org/10.1002/cam4.2192>.
98. Hambardzumyan D., Bergers G. Glioblastoma: defining tumor niches. *Trends Cancer* 2015; 1(4): 252–265, <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2015.10.009>.
99. Gomez G.A., Oksdath M., Brown M.P., Ebert L.M. New approaches to model glioblastoma in vitro using brain organoids: implications for precision oncology. *Transl Cancer Res* 2019; 8(Suppl 6): S606–S611, <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.09.08>.
100. Driehuis E., Kretzschmar K., Clevers H. Establishment of patient-derived cancer organoids for drug-screening applications. *Nat Protoc* 2020; 15(10): 3380–3409, <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0379-4>.
101. Loong H.H.F., Wong A.M., Chan D.T.M., Cheung M.S.H., Chow C., Ding X., Chan A.K.Y., Johnston P.A., Lau J.Y.W., Poon W.S., Wong N. Patient-derived tumor organoid predicts drugs response in glioblastoma: a step forward in personalized cancer therapy? *J Clin Neurosci* 2020; 78: 400–402, <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.107>.
102. Jacob F., Ming G.L., Song H. Generation and biobanking of patient-derived glioblastoma organoids and their application in CAR T cell testing. *Nat Protoc* 2020; 15(12): 4000–4033, <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0402-9>.