Immunotherapy in the Treatment of Glioblastoma

Sadegh Shirian, Kimia Mansouri Boroujeni*, Mohammad Reza Tashakor, Ebrahim Kahyani

Department of Pathology, School of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

Article Info:

Received: **19 May 2026** ***Revised:*** **11 June 2026** ***Accepted*****: 3 Oct 2026**

ABSTRACT

Introduction: Glioblastoma (GBM), recognized as the most common and aggressive primary malignant tumor of the central nervous system in adults, continues to be associated with recurrence and limited survival despite aggressive interventions. This review study, through a comprehensive analysis of the latest findings in immunotherapy, examines treatment challenges, tumor resistance mechanisms, and the results of clinical trials in this field. Based on the evidence in these studies, Immune Checkpoint Inhibitors have not significantly increased survival in patients with GBM. This may be due to the low immunogenicity and low mutation rate of GBM cells, the immunosuppressive tumor microenvironment, and the use of drugs such as corticosteroids that impair T-lymphocyte function. Furthermore, the blood–brain barrier represents a physical obstacle that limits the effective delivery of therapeutic agents and the access of immune cells to the tumor. Nevertheless, several novel therapeutic approaches have been developed to overcome these challenges. Although chimeric antigen receptor T-cell therapy continues to face significant limitations, clinical trials involving intraventricular administration have demonstrated effective results. Multi-antigen vaccines have shown improved clinical efficacy, particularly when administered during the early stages of disease. In patients with newly diagnosed GBM, the addition of dendritic cell–based vaccination to standard treatment increased median overall survival from 16.5 to 19.3 months. Furthermore, oncolytic viruses have induced durable responses in certain patient subgroups. However, the pronounced antigenic heterogeneity of GBM cells, together with their diverse mechanisms of immune evasion, suggests that monotherapy with a single immunotherapeutic approach is unlikely to produce sustained and clinically meaningful responses. These challenges highlight the potential need for multimodal immunotherapeutic strategies capable of targeting multiple tumor antigens and overcoming distinct mechanisms of immune resistance. **Conclusion:** The future of GBM treatment should be built upon the development of combined and multimodal therapies aiming at simultaneously targeting tumor signaling pathways and modifying its microenvironment to overcome therapeutic resistance and increase patient survival.

Keywords:

1. Brain
2. Central Nervous System
3. Tumor Microenvironment
4. Combined Modality Therapy

***Corresponding Author:** Kimia Mansouri Boroujeni

Email: *kimiamansouri7878@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08]

Uncorrected Proof

ایمونوتراپی در درمان گلیوبلاستوم

صادق شیریان، کیمیا منصوری بروجنی*، محمدرضا تشکر، ابراهیم کهیانی

گروه پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

اطلاعات مقاله:

دریافت: ۲۹ اردیبهشت ۱۴۰۵ **اصلاحیه:** ۲۱ خرداد ۱۴۰۵ **پذیرش:** ۱۱ مهر ۱۴۰۵

چـــــکیده

مقدمـــه: گلیوبلاستوم مولتی‌فرم (GBM) به‌عنوان شایع‌ترین و تهاجمی‌ترین تومور بدخیم اولیه سیستم عصبی مرکزی در افراد بزرگسال شناخته می‌شود، حتی با وجود مداخلات تهاجمی همچنان در افراد با عود مجدد و بقای محدود همراه است. این مطالعه مروری، با تحلیل جامع آخرین یافته‌های علم ایمونوتراپی، به بررسی چالش‌های درمان، مکانیسم‌های مقاومت تومور و نتایج کارآزمایی‌های بالینی در این زمینه می‌پردازد. بر اساس شواهد موجود در همین مطالعات، می‌توان اینگونه بیان داشت که داروهای مهار کننده نقاط بازرسی ایمنی (ICIs) نتوانسته است به شکلی محسوس موجب افزایش بقای بیمار مبتلا به گلیوبلاستوم شود. دلیل این معضل را می‌توان در ایمونوژنیسیته پایین و جهش‌های کم سلول‌های گلیوبلاستوم، میکرومحیط به شدت سرکوب کننده تومور و همچنین در استفاده از داروهایی مانند کورتیکواستروئیدها که باعث اختلال در عملکرد لنفوسیت‌های T می‌شوند جست و جو کرد. به علاوه وجود سد خونی مغزی (BBB) به‌عنوان یک مانع فیزیکی جدی، دسترسی موثر داروها و سلول‌های ایمنی به تومور را محدود کرده است. اما در مقابل رویکردهای نوینی برای حل این مشکل نیز یافت شده‌اند. رویکرد درمان با سلول‌های CAR-T نیز اگرچه با چالش‌هایی رو به رو است ولی کارآزمایی‌های جدید با تزریق داخل بطنی نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده‌اند. رویکردهایی مبتنی بر واکسن‌های چند ظرفیتی که باعث شده‌اند به خصوص در فازهای اولیه بیماری اثربخشی بالینی بهتری مشاهده شود. به طور مثال در مواردی که واکسن دندریتیک (DCVax-L) به درمان بیمار افزوده شده است، میانگین بقا را در بیماران تازه تشخیص داده شده از ۵/۱۶ ماه به ۳/۱۹ ماه افزایش داده است. همچنین استفاده از ویروس‌های انکولیتیک نیز توانسته‌اند در برخی زیرگروه‌ها پاسخ پایداری ایجاد کنند. **نتیجه‌گیـــری:** به دلیل ناهمگونی شدید آنتی‌ژنی سلول‌های گلیوبلاستوم و سیستم‌های فرار از ایمنی متعدد این تومور، تک درمانی‌های ایمنی پاسخ مطلوبی نخواهند داد و به همین سبب آینده درمان را باید بر توسعه درمان‌های ترکیبی و چند وجهی به هدف گیری همزمان مسیرهای سیگنال‌دهی تومور و اصلاح میکرومحیط آن بنا کرد تا بتوان بر مقابله درمانی این تومور غلبه کرد و بقای بیماران را افزایش داد.

واژه‌های کلیدی:

۱- مغز
۲- سیستم عصبی مرکزی
۳- ریزمحیط تومور
۴- درمان‌های ترکیبی

***نویسنده مسئول:** کیمیا منصوری بروجنی

پست الکترونیک: *kimiamansouri7878@gmail.com*

Uncorrected Proof

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08]

مقدمه

گلیوبلاستوم مولتی‌فرم[1] به‌عنوان شایع‌ترین و تهاجمی‌ترین بدخیمی اولیه سیستم عصبی مرکزی در بزرگسالان شناخته می‌شود. بر اساس آخرین گزارش‌های اپیدمیولوژیک، نرخ بروز سالانه این تومور حدود ۳/۱۹ مورد در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر است. این بیماری غالباً در دهه هفتم زندگی و با میانگین ۶۴ سال تشخیص داده می‌شود و توزیع جنسیتی آن نشان‌دهنده ابتلای بیش‌تر مردان نسبت به زنان با نسبت ۱/۶ به ۱ است (۱).

مطابق با ویرایش پنجم طبقه‌بندی تومورهای سیستم عصبی مرکزی[2] (CNS) توسط سازمان جهانی بهداشت این تومور به‌عنوان یک آستروسیتوما منتشر نوع بزرگسال تعریف می‌شود که فاقد جهش در ژن IDH بوده و دارای حداقل یکی از شاخص‌های ژنتیکی شامل جهش در پروموتر TERT، تقویت ژن EGFR و تغییرات تعداد کپی کروموزومی به‌صورت ۷+/۱۰- باشد. وجود این ویژگی‌ها تومور را در ردیف گرید چهار قرار می‌دهد حتی اگر در غیاب علائم بافت‌شناسی کلاسیک باشد (۲).

علیرغم دهه‌ها تحقیق، پیش‌آگهی این بیماران همچنان وخیم گزارش می‌شود به‌طوری که میانگین بقای کلی بین ۱۲ تا ۱۵ ماه است و نرخ بقای پنج‌ساله کمتر از ۵-۱۰ درصد است (۳، ۱).

استاندارد طلایی درمان گلیوبلاستوم پروتکل استوپ[3] است که شامل جراحی ایمن با حداکثر وسعت ممکن، به‌دنبال آن رادیوتراپی همزمان با دوز روزانه تموزولومید و در نهایت فاز نگهدارنده با دوزهای بالاتر می‌باشد. این رویکرد ترکیبی که در سال ۲۰۰۵ تثبیت شد، توانست میانگین بقا را تنها از ۱/۱۲ ماه به ۱۴/۶ ماه ارتقا دهد (۴). اثرگذاری این پروتکل به شدت وضعیت مولکولی تومور به ویژه متیلاسیون پروموتر ژنMGMT بستگی دارد. بیماراتی که این ژن در تومور آنها متیله شده است، پاسخ بسیار بهتری به تموزولامید می‌دهند زیرا سبب ناتوانی تومور در ترمیم آسیب‌های ناشی از شیمی درمانی می‌شود (۵، ۲).

پروتکل‌های درمانی فعلی اغلب به دلیل مقاومت به پرتو، ظرفیت بالای بازسازی سلول‌های بنیادی تومور و ناهمگونی درون‌تومری با شکست مواجه می‌شوند. این چالش‌ها، در کنار تهاجم سلول‌ها به ساختارهای حساس مغز و موانع موجود در مسیر دارورسانی به CNS، منجر به ایجاد مقاومت و عود تومور در این بیماران می‌گردد (۶، ۷).

با توجه به عود حتمی تومور در اکثر بیماران و محدودیت گزینه‌های درمانی، رویکردهای نوین بر پایه ایمونوتراپی مورد توجه قرار گرفته‌اند. هدف اصلی این استراتژی‌ها، آماده سازی سیستم ایمنی برای شناسایی و حذف سلول‌های سرطانی است. چهار محور اصلی تحقیقات در این حوزه شامل مهارکننده‌های چک‌پوینت ایمنی (مانند Anti-PD-1)، درمان با سلول‌های T مهندسی‌شده[4] ، واکسن‌های اختصاصی تومور و ویروس‌های آنکولیتیک می‌باشد (۵، ۸، ۹). شایان ذکر است که همراه کردن ایمونوتراپی با پرتودرمانی، شیمی‌درمانی یا ژن‌درمانی، سبب افزایش بیشتر اثربخشی درمان می‌شود (۹).

با این حال، موفقیت ایمونوتراپی در محیط مغز با چالش‌های جدی از جمله سد خونی- مغزی، ناهمگونی شدید ژنتیکی سلول‌های تومور و وجود یک میکرومحیط سرکوب‌کننده ایمنی (غنی از سلول‌های Tregs، MD-SCs و ماکروفاژهای مرتبط با تومور) رو به رو است که اثربخشی این درمان‌ها را محدود کرده‌اند (۵، ۱۰).

موانع ایمونوتراپی در گلیوبلاستوم

علل ناکارآمدی درمان‌های مبتنی بر ایمنی، از جمله مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی، را میتوان در خصوصیات خاص آناتومیک، سلولی و مولکولی تومور جستجو کرد که در سه سطح اصلی قابل بررسی است (۱۲، ۱۱).

موانع آناتومیک و فیزیولوژیک

موقعیت آناتومیکی مغز و وجود سد خونی- مغزی، علاوه بر محدود کردن دسترسی داروهای ایمونوتراپی به بافت تومور، از ورود مؤثر سلول‌های ایمنی محیطی به تومور نیز جلوگیری می‌کند (۱۳، ۱۱) همچنین مغز به علت حضور سلول‌های میکروگلیا به همراه سیستم لنفاتیک، از نظر ایمنی به محیطی متمایز تبدیل شده است (۱۴، ۵).

ناهمگونی و ویژگی‌های ذاتی تومور

ناهمگونی بین‌تومری و درون‌تومری بسیار بالاست و سلول‌های سرطانی در گذر زمان از نظر ساختار ژنتیکی و موقعیت مکانی بسیار پویا هستند در نتیجه گلیوبلاستوم تومری با ایمونوژنیسیته بسیار پایین شناخته می‌شود (۱۵، ۱۱، ۵) سلول‌های گلیوبلاستوم دارای بار جهشی پایین[5] هستند و توانایی بالایی در حمله و نفوذ به بافت‌های مجاور دارند که مانع اثربخشی درمان‌های هدفمند مولکولی و جراحی کامل تومور شده و عامل اصلی عود مجدد و مقاومت درمانی می‌باشد (۱۵، ۵).

ریزمحیط سرکوب‌کننده ایمنی (TME)

ریزمحیط گلیوبلاستوم به شدت سرکوب‌کننده است و آن را به یک تومور «سرد» بدل کرده است (۱۵، ۵).

---

[1] GBM
[2] Central nervous system
[3] Stupp Protocol
[4] CAR-T
[5] Low TMB

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08]

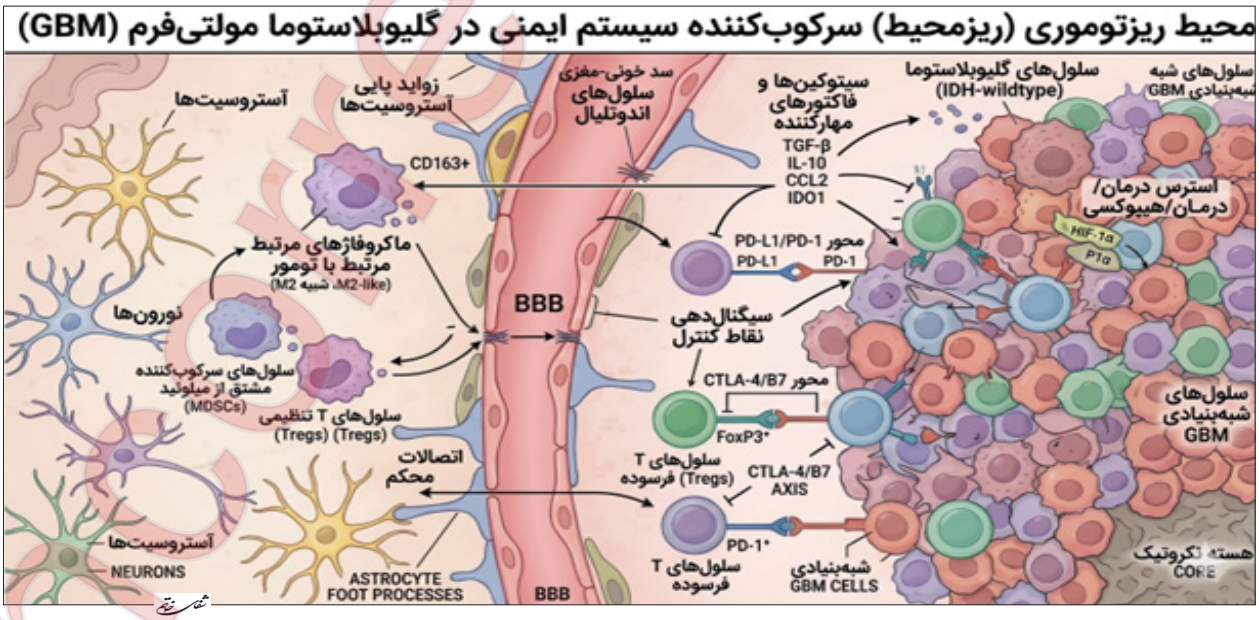
این ریزمحیط با به‌کارگیری مکانیسم‌های مختلف، از جمله جذب سلول‌های میلوئیدی سرکوب‌کننده (مانند MDSCs و TAMها)، بیان مولکول‌های مهارکننده و ایجاد خستگی در سلول‌های T، سبب اختلال در پاسخ سیستم ایمنی سیستمیک و موضعی مختل می‌شود (۵). به بیان دیگر برهمکنش میان سلول‌های توموری و غیرتوموری تحت تاثیر شرایط ریز محیط، محیطی را فراهم می‌آورد که فعالیت سلول‌های دفاعی را به نفع بقای تومور مهار می‌نماید (۱۳، ۵). مطالعات انجام شده بر روی محور روده- مغز[6] نشان می‌دهد که این دو اندام از طریق مسیرهای عصبی، هورمونی و حتی ایمنی با هم در ارتباط هستند. به طور مثال میکروبیوم‌های روده به‌عنوان عاملی در آموزش سیستم ایمنی عمل می‌کند. چنانچه تعادل میکروبی روده بنا به دلایلی مانند تغذیه نادرست یا مصرف آنتی‌بیوتیک دچار اختلال (دیس‌بیوز) شود، به واسطه کاهش تعداد باکتری‌های مفید، تولید اسیدهای چرب‌کوتاه زنجیر[7] مانند استات یا بوتیرات نیز مختل می‌شود. این اسیدهای چرب علاوه بر نقش در تامین سوخت سلولی از طریق جریان خون به مغز می‌روند و به‌عنوان مولکول‌های سیگنال دهنده سلول‌های میکروگلیا را برای مقابله با تومور آموزش می‌دهند؛ بنابراین اختلال در تولید آن‌ها به علت از بین رفتن جمعیت میکروبی روده فعالیت سلول‌های دفاعی در گلیوبلاستوم را دشوارتر می‌کند. پس در چنین شرایطی حتی داروهای مهار کننده چک‌پوینت نیز برای تحریک سیستم ایمنی در جهت مبارزه با تومور کافی نخواهند بود و سلول‌های T توان کافی برای نفوذ به ریزمحیط تومور را نخواهد داشت (۱۶) (تصویر ۱).

رویکردهای ایمونوتراپی در درمان گلیوبلاستوم

در این مقاله، مروری بر رویکردهای نوین ایمونوتراپی در درمان گلیوبلاستوم خواهیم داشت که براساس مکانیسم عمل به چهار دسته تقسیم شده و به فاز II/III کارآزمایی‌های بالینی رسیده‌اند، سپس هرکدام را به تفکیک مورد بررسی قرار می‌دهیم ایمونوتراپی برای بیماران مبتلا به گلیوبلاستوم عمدتاً شامل مهارکننده‌های چک‌پوینت ایمنی[8]، سلول‌های T گیرنده آنتی‌ژن کایمریک، واکسن‌های سرطان و ویروس های انکولیتیک است (۱۷، ۱۵، ۵) مهارکننده‌های چک‌پوینت ایمنی و واکسن‌های سرطان، رویکردهای کلاسیکی هستند که به طور غیرمستقیم با تحریک سیستم ایمنی میزبان برای شناسایی و نابودی سلول‌های توموری عمل می‌کنند در حالیکه پیشرفت‌های اخیر استراتژی‌های درمانی مستقیم‌تری مانند درمان‌های سلول T و ویروس‌های انکولیتیک را پیشنهاد کرده‌اند (۱۵).

مهارکننده‌های چک‌پوینت ایمنی

در این درمان، داروهایی مانند نیوولوماب[9]، پمبرولیزوماب[10] و ایپیلیموماب[11] برای شناسایی و حمله به سلول‌های توموری به سیستم ایمنی کمک می‌کنند (۵). به بیان دیگر این مهارکننده‌ها، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال هستند که مسیرهای مهارکننده از جمله PD-1 و CTLA-4 را هدف قرار می‌دهد و توان سلول‌های T برای حمله به تومور را افزایش میدهد (۱۷، ۵). داروهای نیوولوماب و پمبرولیزوماب ضد PD-1، و داروی ایپیلیموماب ضد CTLA-4 می‌باشد (۱۵). این رویکرد همچنان در حال



تصویر ۱- ریز محیط سرکوب کننده گلیوبلاستوم مولتی فرم

[6] Gut-Brain axis
[7] SCFAs
[8] Immune checkpoint inhibitors, ICIs
[9] Nivolumab
[10] Pembrolizumab
[11] Ipilimumab

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08]

بررسی است و مقابله با ریز محیط سرکوب کننده ایمنی[12] در تومورهای مغزی چالش اصلی این حوزه است جدا از چالش‌های بیولوژیکی، موفقیت در مسیر ایمونوتراپی شرایط بالینی و مدیریت عوارض جانبی بیمار نیز بستگی دارد. به طور مثال به سبب تخریب سد خونی مغزی، شاهد نشت پلاسما به فضای بین بافتی مغز و ادم وازوژنیک خواهیم بود که با بالارفتن فشار داخل جمجمه، علایم سردرد و تشنج و نقص عصبی بروز می‌کند. پس پزشک جهت مقابله با این عوارض مجبور به استفاده از کورتیکواستروئیدها از جمله دگزامتازون خواهد بود. اما این داروها به جهت القای آپوپتوز در لنفوسیت‌های T و تضعیف عملکرد سلول‌های میلوئید و NK، پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی را برای مقابله با تومور دچار اختلال می‌کند. به بیان دیگر با آنکه داروهای مهارکننده نقاط بازرسی ایمنی (مانند Anti PD-1) سیستم ایمنی را برای حمله به تومور تحریک می‌کند اما تجویز همزمان کورتیکواستروئید ، اثر این داروها را به شدت کاهش می‌دهد (۱۸).

سلول‌های T گیرنده آنتی‌ژن کایمریک

در این روش سلول‌های T بیمار برای شناسایی آنتی ژن‌های اختصاصی تومور به خصوص نوع سوم گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFRvIII) و IL-13Rα2 هدایت می‌شوند (۱۷). در این درمان سلول‌های ایمنی بیمار را دستکاری می‌کنند تا بهتر تومور را هدف قرار دهند در این راستا گیرنده طبیعی سلول T (TCR) با یک ایمونوگلوبین تغییریافته به نام scFv جایگزین می‌شود (۱۹). هرچند این درمان پتانسیل خود را در کارآزمایی‌های فاز اولیه نشان داده است ولی موانعی مانند ناهمگونی تومور و سد خونی مغزی باعث محدود شدن کارایی این روش می‌شود (۱۷) برخلاف مهارکننده‌های چک پوینت ایمنی، سلول‌های CAR-T برای شناسایی هدف نیازی به سیستم عرضه کننده آنتی ژن (APCs) ندارند. اتصال scFv به آنتی ژن هدف، منجر به تحریک سیگنال دهی درون سلولی، فعال سازی سلول T، ترشح سایتوکاین و در نهایت سمیت سلولی مستقیم از طریق واسطه‌های گرانزیم و پرفورین می‌شود (۱۹).

سیر تکاملی ساختار سلول‌های CAR-T طی چهار نسل با هدف بهبود پایداری، افزایش پتانسیل تکثیر و غلبه بر ریزمحیط مهارکننده تومور در جدول زیر خلاصه شده است

واکسن‌های سرطان

واکسن‌های سرطان با هدف القای پاسخ ایمنی اختصاصی علیه آنتی ژن‌های تومور طراحی شده و شامل انواع مبتنی بر پپتیدها نظیر واکسن rindopepimut، مبتنی بر سلول‌های دندریتی (DCs) نظیر واکسن DCVax-L، واکسن‌های DNA/RNA و وکتورهای ویروسی هستند. این واکسن‌ها با وجود نتایج بالینی متفاوت، در برخی موارد بقای بیماران را بهبود بخشیده‌اند (۱۷، ۲۰، ۲۱) یکی از رویکردهای کلیدی در واکسن‌های پپتیدی هدف قرار دادن آنتی ژن‌های اختصاصی تومور است. از شناخته شده ترین تلاش‌ها در این زمینه می‌توان به رندوپپیموت اشاره کرد که علیه جهش EGFRvIII طراحی شده است و به حامل KLH متصل می‌شود تا پاسخ ایمنی علیه سلول‌های توموری تشدید شود (۲۲) SurVaxM یکی دیگر از واکسن‌های پپتیدی است که علیه مولکول سورویوین[13] که به طور گسترده در سلول‌های گلیوبلاستما بیان میشود، طراحی شده است (۲۳). سورویوین یک پروتیین ضد آپوپتوز است، در نتیجه هدف قرار دادن آن به منزلهٔ هدف قرار دادن بقای سلول سرطانی است واکسن DCVax-L از سلول‌های دندریتیک خود بیمار تهیه می‌شود. در این روش سلول‌های دندریتیک با لیزات توموری بارگزاری شده و سیستم ایمنی را برای شناسایی و حمله به طیف وسیعی از آنتی‌ژن های سرطانی آماده می‌کند (۲۴) واکسن جدید CVGBM با استفاده از فناوری mRNA کپسوله شده در نانوذرات لیپیدی طراحی شده است تا با تحریک هم زمان سلول‌های دفاعی CD4+ و CD8+ پاسخی قوی‌تر و گسترده‌تر از واکسن‌های قدیمی علیه تومور ایجاد کند و محدودیت واکسن‌های پپتیدی را نداشته باشد (۲۵، ۲۶) یکی از استراتژی‌های مهم برای ارتقای اثربخشی واکسن‌های اختصاصی گلیوبلاستوم، استفاده از ادجوانت‌های محرک ایمنی[14] نظیر poly ICLC است (۲۷).

جدول ۱- سیر تکاملی ساختار سلول‌های CAR-T طی چهار نسل با هدف بهبود پایداری، افزایش پتانسیل تکثیر و غلبه بر ریز محیط مهار کننده تومور

نسل CAR-T	اجزای ساختاری (دامنه درون‌سلولی)	ویژگی و هدف عملکردی
نسل اول	زنجیره ζCD3 (مشابه TCR طبیعی)	برقراری سیگنال اولیه فعال‌سازی؛ اما پایداری و تکثیر محدود در بدن
نسل دوم	ζCD3 + یک مولکول محرک کمکی (مانند CD28 یا 4-1BB)	تقویت سیگنال‌دهی، افزایش ماندگاری و بهبود پتانسیل تکثیر سلول‌ها
نسل سوم	ζCD3 + دو یا چند مولکول محرک کمکی (مانند CD28 و OX-40)	ایجاد پاسخ ایمنی قوی‌تر و طول عمر بیشتر سلول‌های T در محیط تومور
نسل چهارم	ζCD3 + محرک‌های کمکی + پروتئین تراریخته (غالباً سایتوکاین)	ترشح سایتوکاین‌ها برای مقابله با ریزمحیط مهارکننده تومور و جذب سایر سلول‌های ایمنی

ادامه دارد

[12] Immunosuppressive microenvironment
[13] Surrvivin
[14] Immunostimulatory Adjuvants

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08]

ویروس‌های انکولیتیک

ویروس‌های انکولیتیک، گروهی از ویروس‌های اصلاح شده با مهندسی ژنتیک نظیر DNX-2401 هستند که جهت ایجاد تکثیر انتخابی در سلول توموری و سپس لیز مستقیم آن‌ها استفاده می‌شود (۵). این ویروس‌ها علاوه بر لیز مستقیم سلول‌های توموری، پاسخ ایمنی سیستمیک علیه بقایای تومور را فعال می‌کنند (۲۰، ۱۷). همچنین با آلوده کردن سلول‌های سرطانی، تکثیر درون‌سلولی و آزادسازی آنتی‌ژن‌های توموری، تومورهای سرد را به ضایعات گرم و ملتهب تبدیل کرده و نفوذ سلول‌های T را تسهیل می‌کنند، از طرفی ریزمحیط سرکوب کننده تومورهای جامد معمولا مانع نفوذ و بقای سلول‌های CAR-T می‌شود. بنابراین تحقیقات آینده بر روی ترکیب ویروس‌های آنکولیتیک با CAR-T، واکسن‌ها و رادیوتراپی متمرکز است تا دوام پاسخ و بقای بیماران افزایش یابد (۲۸).

رویکردهای ترکیبی

وضعیت فعلی ایمونو- آنکولوژی در گلیوبلاستوم، نمایانگر پیچیدگی‌های جدی در تعیین پروتکل‌های درمانی و تعیین جهت‌گیری‌های آینده است. مشاهدات بالینی نشان می‌دهد که به دلیل ویژگی‌های ساختاری و ناهمگونی تومور، اتکا به تنها یک شیوه ایمونوتراپی برای دستیابی به پاسخ درمانی مطلوب کافی نیست (۲۹).

با توجه به پیچیدگی ریزمحیط تومور و لزوم تعدیل پاسخ ایمنی، استفاده از پروتکل‌های ترکیبی را به یک ضرورت بدل کرده‌است؛ همانطور که رویکردهایی مانند ترکیب درمانی مهارکننده‌های PD-1 و CLTA-4 اثربخشی قابل توجهی در GBM عودکننده نشان داده‌اند (۳۰). از این رو، مطالعات گسترده‌ای پیرامون استراتژی‌های ترکیبی مجزا جهت ارزیابی پتانسیل آن‌ها برای غلبه بر مقاومت به ایمونوتراپی در گلیوبلاستوم در جریان است (۵).

در حال حاضر راهبردهای متعددی برای ارتقای نتایج درمانی توسعه یافته‌اند که شامل ترکیب درمان‌های استاندارد مراقبت[15] با ایمونوتراپی، ادغام مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی (ICIs) با سایر روش‌ها از جمله سلول‌های CAR-T، واکسن‌های سرطان، ویروس‌های انکولیتیک و همچنین سلول‌های میلوئیدی است (۲۹).

در این میان، ترکیب مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی با شیمی‌درمانی (به‌ویژه تموزولومایید) و ظهور رویکردهای جدید که ایمونوتراپی را با فتومترمال، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی ادغام می‌کنند، پتانسیل بالایی در اصلاح ریزمحیط ایمنی تومور و بهبود نتایج نشان داده‌اند (۳۲، ۳۱).

اگرچه پیشرفت‌های حاصل در بهبود بقای بیماران تاکنون محدود بوده، اما تحقیقات فعلی متعددی در حال انجام است که بر کارآزمایی‌های پیش‌بالینی و بالینی تمرکز دارند تا علاوه بر تقویت پاسخ ایمنی علیه تومور، عوارض جانبی نامطلوب را کاهش دهند (۳۳، ۳۰).

به نظر می‌رسد آینده درمان گلیوبلاستوم در گرو درمان‌های ترکیبی منطقی و هوشمندانه‌ای باشد که با فعال سازی همزمان چندین مکانیسم ایمنی بر موانع توموری غلبه کنند چرا که درک عمیق‌تر از بیولوژی و ریزمحیط ایمنی تومور، می‌تواند چالش‌های فعلی ایمونوتراپی در گلیوبلاستوم را از میان بردارد و با وجود چالش‌های موجود، مطالعات برای بهبود این استراتژی‌ها ادامه دارد (۳۵، ۳۴، ۱۷).

نتایج کلیدی کارآزمایی‌های بالینی ایمونوتراپی در گلیوبلاستوم

باوجود چالش‌های متعدد، تعدادی از کارآزمایی‌های بالینی نتایج ارزشمندی ارائه کرده‌اند که برخی از آنها امید به بهبود درمان گلیوبلاستوم را افزایش داده است.

مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی (ICIs)

بر اساس شواهد، کارآزمایی بالینی CheckMate 143، نخستین مطالعه‌ی فاز ۳ محسوب می‌شود که به ارزیابی اثربخشی نیوولامب (مهارکنندۀ PD-1) در بیماران مبتلا به گلیوبلاستومی عود کننده پرداخته است. نیولامب علیرغم ایمنی قابل قبول، نتوانست منجر به افزایش معنادار بقای کلی نسبت به بوازیکوماب شود، به طوریکه میانگین بقای کلی در گروه نیولامب ۹/۸ ماه و در گروه بواسیزوماب ۱۰ ماه گزارش گردید. با این حال، در برخی زیرگروه‌ها پاسخ‌های پایدار مشاهده شد. زیرگروهی از بیماران دارای پروموتر MGMT که در ابتدای درمان کورتیکواستروئید مصرف نکرده بودند، ممکن است از این روش درمانی بهره‌مند شوند (۳۷، ۳۶).

یک مطالعه بر روی ۱۸۱ بیمار تحت درمان با anti-PD-1، نشان می‌دهد مصرف دگزامتازون در ابتدای درمان، قوی ترین پیش‌بینی کنندۀ بقای بیمار است. به طوریکه خطر مرگ در دوز کمتر از ۲ میلی گرم ۲/۱۶ برابر و در دوزهای بالاتر از ۲ میلیگرم ۱/۹۷ برابر افزایش می‌یابد (۳۸).

یافته‌های حاصل از یک کارآزمایی بالینی بر روی ۳۵ بیمار مبتلا به گلیوبلاستومی عودکننده نشان می‌دهد که زمان‌بندی تجویز داروهای anti-PD-1 نقش حیاتی در بقای بیماران دارد؛ به طوریکه تجویز پمبرولیزوماب به صورت نئوادجوانت (پیش از جراحی) منجر به افزایش معنی‌دار بقای کلی نسبت به تجویز ادجوانت (پس از جراحی)، شده است. این رویکرد با افزایش بیان ژن‌های مرتبط با سلول‌های T و اینترفرون گاما، تقویت گسترش

[15] SOC

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08]

سلول‌های T و کاهش جمعیت مونوسیت‌ها همراه بود. بر اساس داده‌ها تجویز نئوادجوانت مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی، با تقویت پاسخ‌های ایمنی موضعی و سیستمیک، رویکردی بسیار کارامد محسوب می‌شود (۳۹). اگرچه این یافته امیدوار کننده است، اما برای تایید آن به کارآزمایی‌های فاز ۳ با حجم نمونه بیشتر نیاز است.

درمان با سلول‌های CAR-T

به طور کلی کارآزمایی‌های بالینی انجام شده از سال ۲۰۱۵ تا کنون، بیشتر بر اهداف مولکولی کلیدی از جمله HER2، EGFR، IL13Rα2 متمرکز بوده اند. با وجود چالش‌هایی طی تزریق سیستمیک این سلول‌ها، رویکردهای موضعی- منطقه‌ای به ویژه تزریق داخل بطنی نتایج امیدوار کننده‌ای داشته اند (۴۰).

در یک کارآزمایی فاز ۱ از سلول‌های CAR-T دو ظرفیتی با هدف گیری همزمان EGFR و IL۱۳Rα۲ استفاده شد و به صورت داخل نخاعی تزریق شد. اگرچه این تجویز در هر ۶ بیمار مورد مطالعه با نوروتوکسیسیته زودرس همراه بود ولی در همه بیماران شواهدی از کاهش حجم تومور در MRI و حضور فعال سلول‌های CAR-T و آزادسازی سایتوکاین‌ها در مایع مغزی نخاعی مشاهده شد. با وجود اینکه معیارهای پاسخ عینی[16] به طور کامل محقق نشد اما مشاهده سیگنال‌های اثربخشی زودهنگام، ایمنی نسبی و زیست فعالی این سلول‌ها سبب ایجاد ضرورت در بررسی‌های گسترده تر در بیماران بیشتر می‌شود (۴۱).

در یک کارآزمایی دیگر، از سلول‌های CARv3-TEAM-E استفاده شد و به صورت داخل بطنی برای درمان گلیوبلاستوم عود کننده تجویز شد. نتایج حاکی از کاهش سریع و چشمگیر سایز تومور در تمامی افراد مورد آزماش ظرف تنها چند روز بود. با وجود گذرا بودن این پاسخ در برخی بیماران، ایمنی مناسب، سمیت کم و سرعت اثر گذاری بالا، این روش را به مسیری امیدوارکننده تبدیل کرده است (۴۲). کارآزمایی دیگری بر روی بیماران تازه تشخیص داده شده با وضعیت متیلاسیون MGMT انجام شد. نتایج نشان داد که افزودن نیوولوماب به درمان استاندارد (رادیوتراپی + تموزولامید) علیرغم ایمنی مناسب، باعث افزایش معنی‌دار بقای کلی بیماران نشد (۴۳).

واکسن‌های سرطانی

یک کارآزمایی غیر تصادفی کنترل شده فاز ۳ بر روی ۳۳۱ بیمار، نشان داد که با افزودن واکسن دندریتیک سل[17] به پروتکل درمانی، بقای کلی در هر دو گروه گلیوبلاستوم تازه تشخیص داده شده[18] و گلیوبلاستوم عود کننده[19] به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. داده‌های آماری زیر به بهبود بقای کلی در بیماران گلیوبلاستوم تازه تشخیص و عود کننده در جدول زیر خلاصه شده است (۲۴).

جدول ۲- داده‌های آماری بهبود بقای کلی در بیماران مبتلا به گلیوبلاستوم تازه تشخیص و عود کننده

وضعیت بیماری	شاخص مورد اندازه‌گیری	گروه DCVax-L	گروه کنترل (S OC)
تازه تشخیص (nGBM)	میانه بقا (OS) از زمان تصادفی سازی	۱۹/۳ ماه	۱۶/۵ ماه
عود کننده (rGBM)	میانه بقا (OS) از زمان پیشرفت بیماری	۱۳/۲ ماه	۷/۸ ماه

در کارآزمایی فاز ۳ ACT IV، ارزیابی واکسن رندوپیپیموت[20] صورت گرفت. افزودن رندوپیپیموت به تموزولومید در بیماران تازه تشخیص GBM بیان‌کننده EGFRvIII نتوانست بقای کلی را به‌طور معنی‌دار بهبود بخشد و مطالعه متوقف شد (۲۲).

در یک کارآزمایی بالینی فاز IIa، ایمنی و کارایی واکسن SurVaxM در ترکیب با تموزولامید مورد بررسی قرار گرفت؛ نتایج نشان داد که افزودن این واکسن به پروتکل درمانی پس از جراحی و پرتوتابی، میتواند پاسخ موثری در بیماران ایجاد کند (۲۵).

ویروس‌های آنکولیتیک

نتایج کارآزمایی فاز ۱/۲ تجویز درون توموری ویروس آنکولیتیک DNX-2401 و سپس تجوزی وریدی آنتی بادی ضد PD-1 (پمبرولیزوما) در گلیوبلاستوم عود کننده، پتانسیل هم افزایی ویروس درمانی و مهار نقاط بازرسی ایمنی را نشان می‌دهد. نرخ پاسخ عینی (ORR) در این مطالعه ۱۰/۴ درصد گزارش شد که تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل با نرخ پاسخ عینی ۵ درصد نداشت. با وجود این ، میانگین بقای کلی ۱۲ ماهه ۵۲/۷ درصد گزارش شد که به طور معنی‌داری از گروه کنترل با

[16] ORR
[17] DCVax-L
[18] nGBM
[19] rGBM
[20] CDX-110

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08]

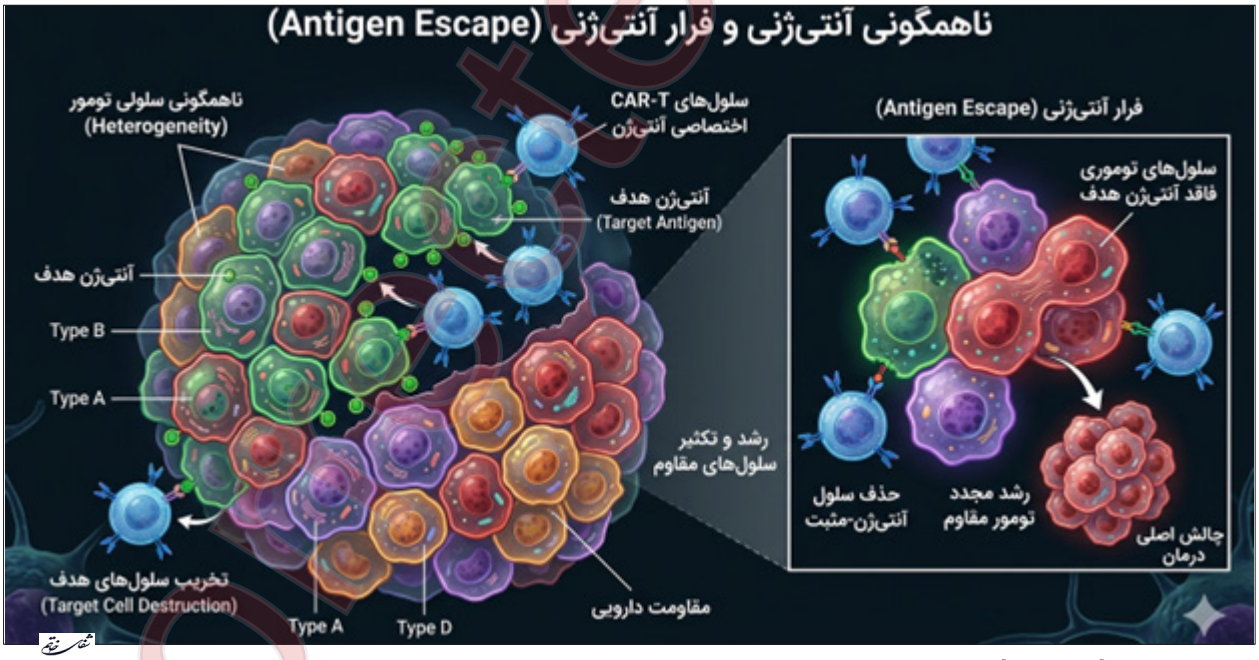
نرخ ۲۰ درصد بیشتر بود. سه بیمار بیش از ۴۵-۶۰ ماه زنده ماندند و درمان به خوبی تحمل شد (۴۴). با وجود نتایج امیدوارکننده در برخی مطالعات، اکثر این کارآزمایی‌ها فاز ۱/۲ یا با گروه کنترل خارجی هستند و نیاز به تأیید در مطالعات بزرگ تصادفی در فاز ۳ وجود دارد.

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های این مقاله نشان می‌دهد، محدودیت تاثیر درمان ایمنی در گلیوبلاستوم بیشتر به خاطر سد خونی- مغزی، ناهمگنی آنتی‌ژنی بالا، بار جهشی پایین و ریزمحیط سرکوب‌کننده سیستم عصبی مرکزی است تا ضعف روش‌های ایمونوتراپی. مرور کارآزمایی‌های بالینی در فاز ۲ و ۳ نشان می‌دهد که داروهای مهارکننده نقاط بازرسی ایمنی به تنهایی قادر به افزایش معنی‌دار بقای کلی نیستند و فقط اتکا به فعال کردن پاسخ ایمنی سیستمیک برای غلبه بر فرار ایمنی در سیستم عصبی مرکزی کافی نیست. همچنین، مصرف همزمان کورتیکواستروئیدها باعث ضعیف شدن عملکرد سلول‌های T می‌شود و اثر این درمان‌ها را کاهش می‌دهد. رویکردهای سلولی مانند سلول‌های CAR-T، هرچند در تزریق‌های داخل بطنی پاسخ‌های سریع ایجاد کرده‌اند ولی این پاسخ‌ها گذرا بوده و چالش فرار آنتی‌ژنی همچنان وجود دارد.

واکسن‌های تک آنتی‌ژنه در فاز ۳ ناموفق بوده‌اند ولی واکسن‌های چند آنتی‌ژنه مانند DCVax-L امیدوارکننده‌ترین نتایج را تاکنون نشان داده‌اند. همچنین ویروس‌های انکولیتیک نیز توانسته‌اند تومور سرد را به گرم تبدیل کنند

باتوجه به شواهد حاضر، رویکرد تک درمانی به تنهایی پاسخ بالینی مطلوبی نخواهد داشت و نیاز به حرکت به سمت روش‌های ترکیبی چند جانبه احساس می‌شود؛ پروتکل‌هایی که بتوانند ناهمگنی تومور و فضای سرکوب کننده ایمنی را یکجا هدف بگیرند، احتمالا برای بهتر کردن نتایج درمان مؤثرتر خواهند بود. بر این اساس طراحی آینده کارآزمایی‌های بالینی آینده باید بر روی ترکیب پایدارکننده‌های ناهمگنی تومور، تعدیل کننده‌های محیط سرکوب کننده تومور و ابزارهای افزایش‌دهنده نفوذ از سد خونی مغزی متمرکز شود و به حداقل رساندن مصرف کورتیکواستروئیدها در دستورکار قرار گیرد.



تصویر ۲- ناهمگونی آنتی‌ژنی و فرار آنتی‌ژنی

منابع

1. Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: De Vleeschouwer S, editor. Glioblastoma [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017.

2. Louis DN, Perry, Wesseling, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro-Oncology. 2021; 23(8): 1231-1251.

3. Babazadeh SM, Zolfaghary MR, Shirian, Ghaemi A. Pathogenic and Therapeutic Role of MicroRNAs in Glioblastoma Multiforme. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam; 8(2): 107-118.

4. Stupp, Mason WP, Bent MJvd, Weller M, Fisher, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. The New England Journal of Medicine. 2005; 352(10): 987-996.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08]

5. Liu Y, Zhou, Ali, Lathia JD, Chen P. Immunotherapy for glioblastoma: current state, challenges, and future perspectives. cellular & molecular immunology. 2024: 1354–1375.

6. Jackson CM, Choi J, Lim. Mechanisms of immunotherapy resistance: lessons from glioblastoma. Nature Immunology. 2019: 1100–1109.

7. Eshaghabadi Niasari A, Foroutan T, Gorji, Meshkinkhood NM. Identifying Mechanisms of Radiation Resistance in Glioblastoma Using Bioinformatic and Molecular-Cellular. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2026; 14(1): 51-63.

8. Faraji Rad. Immunotherapy for Brain Tumor. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2017; 5(2).

9. Mao M, Lei Y, Ma, Xie HY. Challenges and Emerging Strategies of Immunotherapy for Glioblastoma. ChemBioChem. 2025.

10. Emrani MA, Sahab Negah S. Tumour Associated Macrophages and Vasculogenic Mimicry: A New Insight in Glioblastoma Treatment. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2018; 6(2): 143.

11. Habashy KJ, Mansour R, Moussalem, Sawaya, Massaad MJ. Challenges in glioblastoma immunotherapy: mechanisms of resistance and therapeutic approaches to overcome them. British Journal of Cancer. 2022; 127(6).

12. Schonfeld E, Choi, Tran A, Kim LH, Lim M. The landscape of immune checkpoint inhibitor clinical trials in glioblastoma: A systematic review. Neurooncol Adv. 2024; 6(1).

13. Ng AT, Steve T, Jamouss KT, Arham A, Kawtharani S, Assi HI. The challenges and clinical landscape of glioblastoma immunotherapy. CNS Oncol. 2024; 13(1).

14. Behzad Basirat AM, Behzad Basirat Z, Rezaei Kia F, Ebrahimi S, Gorji A. Microglia: Structure, Function, and Role in the CNS. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam.2025; 13(4): 91-111.

15. Zhou Y, Shi, Zhu J, Yuan Y. An update on the clinical trial research of immunotherapy for glioblastoma. Front Immunol. 2025; 16.

16. Zhang, Hong, Wu T, Ben, Li, Xie T. Role of gut microbiota in regulating immune checkpoint inhibitor therapy for glioblastoma. Front Immunol. 2024; 15.

17. Sarfraz, Maharaj, Venu VA, Lathia JD, Odia Y, Ahluwalia MS. Immunotherapy in Glioblastoma: An Overview of Current Status. Clin Pharmacol. 2025; 17: 185-209.

18. Iorgulescu JB, Gokhale PC, Speranza MC, Eschle BK, Poitras MJ, Wilkens MK, et al. Concurrent Dexamethasone Limits the Clinical Benefit of Immune Checkpoint Blockade in Glioblastoma. Clinical Cancer Research. 2020; 27(1).

19. Mariniello A, Migliorini D. CAR-T cell therapies are coming after glioblastoma: An overview of early phase clinical trials and future perspectives. iScience. 2026;29(2).

20. McGranahan T, Therkelsen KE, Ahmad, Nagpal. Current State of Immunotherapy for Treatment of Glioblastoma. Neuro-oncology. 2019; 20.

21. Barati S, Ghoflchi S, Hosseinzadeh P, Pouramini S, Hosseini H, Jalili-Nik M. Promising Cancer Vaccine for Glioblastoma Therapy: A Focus on mRNA Vaccine. Cancer Medicine. 2025;14(18): e71187.

22. Weller M, Butowski N, Tran DD, Recht LD, Lim M, Hirte H, Ashby L, et al. ACT IV trial investigators. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. Lancet Oncology. 2017;18(10):1373-85.

23. Ahluwalia MS, Reardon DA, Abad AP, Curry WT, Wong ET, Figel SA, et al. Phase IIa Study of SurVaxM Plus Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. Journal of Clinical Oncology. 2023 1;41(7):1453-65.

24. Liau LM, Ashkan, Brem, Campian JL, Trusheim JE, Iwamoto FM, et al. Association of Autologous Tumor Lysate-Loaded Dendritic Cell Vaccination with Extension of Survival Among Patients with Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma. JAMA Oncol. 2022;9(1):112-21.

25. Lutz J, Feist RK, Sonntag T, Peguero-Sánchez E, Wolter K, Bick R, et al. Preclinical development of an mRNA-based multiepitope immunotherapeutic for glioblastoma. Cancer Immunology Immunotherapy. 2025;74(11)

26. Heydarian S. Drug Nanocarriers as a Potential Therapeutic Strategy in

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08]

Uncorrected Proof

GlioblastomaMultiforme. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2023; 11(3): 110-126.

27. Weenink, French PJ, Smitt PAES, Debets R, Geurts M. Immunotherapy in Glioblastoma: Current Shortcomings and Future Perspectives. Cancers. 2020; 12(3).

28. Liu, Wang, Su S, Cheng G, Zhao H, Sun. Oncolytic Viruses in Glioblastoma: Clinical Progress, Mechanistic Insights, and Future Therapeutic Directions. Cancers (Basel). 2025; 17(24).

29. Lim M, Xia Y, Bettegowda C, Weller M. Current state of immunotherapy for glioblastoma. Nature Reviews Clinical Oncology. 2018; 422-442; 15(7).

30. Angom RS, Nakka NMR, Bhattacharya. Advances in Glioblastoma Therapy: An Update on Current Status. Brain Sciences. 2023; 13(11).

31. Ijaz M, Hasan I, Jiang Z, Ullah Z, Aslam B, Khurshid M, et al. Combinatory Immunotherapy for Glioblastoma Treatment. Advanced Therapeutics. 2024; 7(11).

32. Bausart M, Préat, Malfanti A. Immunotherapy for glioblastoma: the promise of combination strategies. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2022; 41(1).

33. Fukushima CM, Groot Jd. Updates for newly diagnosed and recurrent: a review of recent clinical trials. Current Opinion in Neurology. 2024; 37(6): 666-671.

34. Stathopoulos, Glorieux P, Rokas EM, Savelkoul HFJ. Combined Tumor Cell and Lysate-Based Vaccines for Immunotherapy of Primary and Recurrent Glioblastoma (GBM). Cancers. 2025; 17(23).

35. Mahmoud AB, Ajina R, Aref S, Darwish M, Alsayb, Taher M, et al. Advances in immunotherapy for glioblastoma multiforme. Front. Immunol. 2022; 13.

36. Reardon DA, Brandes AA, Omuro, Mulholland, Lim M, Wick A, et al. Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients with Recurrent Glioblastoma: The CheckMate 143 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020; 6(7): 1003-1010.

37. Alizadeh, Gorizan A, Akbari Dana, Ghaemi A. Immunotherapy of Glioblastoma Multiforme Tumors: From Basic to Clinical Trial Studies. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2015; 3(2): 77-84.

38. Iorgulescu JB, Gokhale PC, Speranza MC, Eschle BK, Poitras MJ, Wilkens MK, et al. Concurrent Dexamethasone Limits the Clinical Benefit of Immune Checkpoint Blockade in Glioblastoma. Clinical Cancer Research. 2020; 27(1): 276–287.

39. Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR, Hugo, Lee AH, Davidson B, et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. Nature Medicine. 2019; 25(3).

40. Begley SL ODBZ. CAR T cell therapy for glioblastoma: A review of the first decade of clinical trials. Molecular Therapy. 2025; 33(6).

41. Bagley SJ, Logun M, Fraietta JA, Wang, Desai AS, Bagley LJ, et al. Intrathecal bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL13Rα2 in recurrent glioblastoma: phase 1 trial interim results. Nature Medicine. 2024; 30: 1320–1329.

42. Choi D, Gerstner ER, Frigault MJ, Leick MB. Intraventricular CARv3-TEAM-E T Cells in Recurrent Glioblastoma. New England Journal of Medicine. 2024; 390: 1290-1298.

43. Lim, Ansstas G, et a. Phase III trial of chemoradiotherapy with temozolomide plus nivolumab or placebo for newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter. Neuro-Oncology. 2022; 24(11): 1935-1949.

44. Nassiri F, Patil V, Yefet LS, Singh, Liu, Dang RMA, et al. Oncolytic DNX-2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma: a phase 1/2 trial. Nature Medicine. 2023; 29: 1370–1378.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08]

Unedited Proof