© Ф.В. Моисеенко, 2026
УДК 616.5-006.81-085
ББК 55.694.583-52
DOI: 10.31917/2702169

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Ф.В. Моисеенко

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра онкологии

SYSTEMIC THERAPY OF INOPERABLE MELANOMA

Ф.В. Моисеенко
Доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии; научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации; профессор кафедры онкологии.
197758, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68А.
F.V. Moiseyenko
PhD, DSc, Head of the Department.
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A.

Злокачественная меланома кожи остается одной из наиболее агрессивных опухолей, хотя внедрение ингибиторов контрольных точек иммунитета и таргетной терапии существенно изменило прогноз заболевания. В обзоре представлены современные подходы к системной терапии неоперабельной и метастатической меланомы кожи с акцентом на долгосрочные результаты клинических исследований. Рассмотрены данные по комбинированной таргетной терапии у пациентов с мутацией *BRAF V600*, а также результаты применения ингибиторов PD-1, CTLA-4 и LAG-3 как в режиме монотерапии, так и в составе комбинированных схем. Перечислены прогностические факторы, влияющие на эффективность лечения, в том числе мутационный статус *BRAF*, уровень ЛДГ и объем опухолевой массы. Отдельное внимание уделено выбору оптимальной последовательности терапии у пациентов с *BRAF*-мутированной меланомой, вопросам токсичности комбинированной иммунотерапии и стратегиям ее снижения. Обозначены перспективные направления развития лекарственного лечения: биспецифические антитела, TIL-терапия, преодоление резистентности и комбинированные подходы с использованием низкодозной лучевой терапии. Сделан вывод: современные методы системной терапии позволяют добиться длительного контроля заболевания и существенно увеличить продолжительность жизни пациентов с диссеминированной меланомой кожи.

Ключевые слова: *меланома кожи, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, таргетная терапия, BRAF, комбинированная терапия.*

Cutaneous melanoma remains one of the most aggressive malignancies; however, the introduction of immune checkpoint inhibitors and targeted therapy has dramatically improved patient outcomes. This review summarizes current approaches to systemic treatment of unresectable and metastatic melanoma, with a focus on long-term clinical outcomes. Data on combined targeted therapy in patients with *BRAF V600*-mutated melanoma, as well as the efficacy of PD-1, CTLA-4, and LAG-3 inhibitors used both as monotherapy and in combination regimens, are discussed. Prognostic factors influencing treatment efficacy, including *BRAF* mutation status, lactate dehydrogenase (LDH) levels, and tumor burden, are analyzed. Particular attention is paid to optimal treatment sequencing in *BRAF*-mutated melanoma, toxicity associated with combination immunotherapy, and strategies for toxicity reduction. перспективные направления развития systemic treatment are also reviewed, including bispecific antibodies, tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) therapy, resistance-overcoming strategies, and combinations with low-dose radiotherapy. Contemporary systemic therapies enable durable disease control and significantly prolong survival in patients with disseminated cutaneous melanoma.

Key words: *cutaneous melanoma, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, targeted therapy, combination therapy.*

Введение

Злокачественная меланома кожи является одним из видов новообразований визуальной локализации, в подавляющем большинстве случаев выявляемых на ранних стадиях, когда оптимальным подходом является оперативное лечение. По данным международных регистров, доля пациентов с I и II стадиями болезни составляет 90% от общего числа заболевших этим видом опухолей. К сожалению, у 8% больных с I стадией и у 29% со II, несмотря на своевременное радикальное хирургическое вмешательство, наблюдается рецидив заболевания. В случае нерезектабельности рецидива, а также при первичном местном или системном распространении единственным способом повлиять на течение заболевания является системная терапия.

Современные подходы к лечению больных с нерезектабельной злокачественной меланомой кожи в большей степени ориентированы на таргетную и иммунотерапию в зависимости от молекулярно-генетического профиля опухоли, нежели на цитостатическую терапию. Иммунотерапия является приоритетным вариантом лечения для всех больных с меланомой кожи, а важная роль таргетной терапии сохраняется у больных с наиболее частым вариантом молекулярного нарушения – *BRAF V600E*. Такая стратегия не является инновационной, однако авторам представляется небезынтересным сосредоточиться на ее долгосрочных результатах, а также обратить внимание читателя на выделение прогностических маркеров, которые сегодня лежат в основе выбора оптимального лечения.

Таргетная терапия

Меланома является одной из тех нозологий, при которых открытие контрольных точек иммунитета, удостоенное в 2018 г. Нобелевской премии, наиболее выраженно изменило лечебные подходы. Так, на сегодняшний момент иммунотерапия является оптимальным методом практически для всех больных. Но таргетная терапия, появившаяся ранее, в некоторых клинических ситуациях сохраняет свои позиции.

Исторически первыми были успешные попытки таргетной терапии больных с активирующими мутациями *BRAF*. Несколько последовательных этапов изучения этой группы пациентов позволили показать, что для нее максимально эффективным с точки зрения отдаленных результатов является применение ингибиторов BRAF и MEK вместе. При этом в рамках крупных исследований были получены долгосрочные результаты для нескольких различных комбинаций. Наиболее цитируемым является исследование COMBI-d/v, в рамках которого в экспериментальной группе больные получали дабрафениб и траметиниб. Долгосрочное наблюдение в этом исследовании, позитивном с точки зрения конечных точек, показало, что отсутствие прогрессирования у 21% больных сохраняется через 4 года, а у 19% – через 5 лет [1]. Доля живых пациентов через 4 года составила 37%, а через 5 лет – 34%. Из 563 участников исследования 109 больных достигли полного клинического ответа – и оказалось, что через 5 лет наблюдения были живы 71% из них.

Другая комбинация препаратов – вемурафениб и кобиметиниб, – также была изучена у больных с *BRAF*-позитивной меланомой, ранее не получавших лечения. Через 5 лет наблюдения отсутствие прогрессирования было выявлено у 14% пациентов, а в живых оставались 31% включенных в группу комбинированного режима пациентов [2].

Наконец, последней с точки зрения получения результатов исследований, была третья зарегистрированная и активно используемая комбинация – энкорафениб и бинимитиниб. Анализ пятилетних показателей в исследовании COLUMBUS показал отсутствие прогрессирования у 23% больных на фоне 35% живых до этого срока больных [3]. В рамках данного исследования были опубликованы также результаты оценки через 7 лет наблюдения, которые составили 21% для ВДП и 27,4% для ОВ [4].

Представленные результаты объединены в таблице 1. Воздерживаясь от непрямого сравнения результатов, полученных в разных исследованиях, надо сказать, что эти работы позволяют сделать несколько существенных заключений. Во-первых, в случае комбинированного применения таргетной терапии самые хорошие результаты демонстрирует прогностически наиболее благоприятная группа, а также те больные, у которых на фоне лечения зафиксирован полный регресс болезни. Во-вторых, вне всякого сомнения, для данного класса препаратов отсутствует плато эффективности – так, доля больных без прогрессирования через 4, 5 и 7 лет продолжает снижаться. И в-третьих, крайне схожие с точки зрения отдаленных результатов данные позволяют делать выбор между этими режимами лишь в том в случае, если принято решение начать с таргетной терапии на основании выбора оптимального профиля токсичности. Так, в рамках одного из метаанализов было показано, что профиль наиболее частых нежелательных явлений существенно различался между комбинациями: пирексия и слабость наблюдались на фоне терапии дабрафенибом и траметинибом с частотой 43% и 28% соответственно; диарея на фоне лечения вемурафенибом и кобиметинибом встречалась с частотой 52%, а в случае приема энкорафениба и бинимитениба – в 34% [5]. Наиболее частым нежелательным явлением для первого из перечисленных режимов, кроме пирексии, были сыпь и повышение АД – 6%, для второго – повышение АЛТ и АСТ с частотой 10%, а для третьего – сыпь и гипертензия с частотой 6% (табл. 1).

Таблица 1.

Долгосрочные результаты основных исследований с комбинированной таргетной терапией у больных с BRAF-мутированной меланомой

Исследование	Режим	Число больных	Группа сравнения	mPFS	mOS	PFS 4 года	PFS 5 лет	PFS 7 лет	OS 4 года	OS 5 лет	OS 7 лет
COMBI-d + COMBI-v Dabrafenib + Trametinib	*BRAF*/MEK	563	dabrafenib или vemurafenib monotherapy	11,1 мес	25,9 мес	21%	19%	н/д	37%	34%	н/д
coBRIM Vemurafenib + Cobimetinib	*BRAF*/MEK	495	vemurafenib	12,3 мес	22,5 мес	24%	20%	н/д	38%	31–33%	н/д
COLUMBUS Encorafenib + Binimetinib	*BRAF*/MEK	577	vemurafenib	14,9 мес	33,6 мес	28%	23%	21%	41%	35%	27–28%

Иммунотерапия

Вторым значимым классом препаратов, использование которого позволило существенно изменить продолжительность жизни при метастатической меланоме, стали ингибиторы контрольных точек. К настоящему моменту уже получены результаты большого числа исследований, продемонстрировавших существенное увеличение основных показателей выживаемости при применении данного класса препаратов, что позволяет рассматривать их до определенной степени ретроспективно и обобщенно. Главным выводом из представленных данных является возможность применения иммунотерапии у всех пациентов, независимо от молекулярно-генетического статуса опухоли. Кроме того, на текущий момент найдено место как для комбинированных режимов с двумя ингибиторами, так и для монотерапии. Несмотря на то, что скорость достижения эффекта на фоне иммунотерапии несколько ниже, чем на фоне таргетных препаратов, ее влияние на продолжительность жизни существенно более выражено. Изученные режимы можно принципиально разделить на две большие группы: монотерапию и комбинированную иммунотерапию.

Комбинированная иммунотерапия на сегодня является стандартным выбором в первой линии терапии у больных с признаками агрессивного течения заболевания. Наибольший объем данных был получен для комбинации «ипилимумаб и ниволумаб» в исследованиях I–II фаз, а также в работе III фазы – CHECKMATE-067. Для данной комбинации доступны результаты оценки пяти- и десятилетней ОВ, которые соответственно составили 52% и 43% [6, 7]. Анализ результатов данного исследования определил несколько важных направлений для развития в рамках терапии неоперабельной меланомы.

Во-первых, использованный режим показал преимущество лечения, содержащего ниволумаб, относительно монотерапии ипилимумабом при анализе всех включенных пациентов. Проведенный внутригрупповой анализ позволил говорить о более выраженном преимуществе комбинированного иммунотерапевтического режима у больных с мутацией *BRAF* (пятилетняя общая выживаемость в группе, принимавшей комбинацию «ниволумаб+ипилиумумаб» – 60% против 40% для монотерапии ниволумабом) относительно больных без мутации (пятилетняя общая выживаемость в группе, принимавшей комбинацию «ниволумаб+ипилиумумаб» – 48% против 43% для монотерапии ниволумабом) и наличием негативных факторов прогноза (например, повышенным уровнем ЛДГ – пятилетняя выживаемость 38% против 28% для группы монотерапии ниволумабом). При сравнении групп между собой обращают на себя внимание более низкие отдаленные показатели выживаемости у больных с большим объемом опухолевой массы, несмотря на агрессивное лечение (60% пятилетней выживаемости при нормальном уровне ЛДГ против 38% для больных с его повышенным уровнем). Это говорит о неспособности в настоящее время преодолеть прогностическое влияние объема опухолевой массы. С другой стороны, несмотря на негативное прогностическое влияние мутации *BRAF* и одинаковые результаты ВДП для больных с мутацией *V600E* и без нее, выживаемость была ниже как раз у пациентов без данного молекулярного нарушения, что говорит о существенном влиянии наличия дополнительной опции в виде таргетной терапии.

Вторым важным выводом является необходимость разработки менее токсичных режимов комбинированной иммунотерапии, поскольку частота нежелательных явлений III–IV степени при использовании комбинации ипилимумаба и ниволумаба остается крайне высокой и достигает 55–60%. Именно это стало основанием для изучения

модифицированных режимов терапии, включая снижение дозы ипилимумаба, изменение кратности введения препаратов, а также разработку новых комбинаций иммунных препаратов с более благоприятным профилем безопасности. Дополнительным подтверждением актуальности данного направления стали результаты исследований RELATIVITY-047 и CheckMate-511, продемонстрировавших возможность сохранения противоопухолевой эффективности при снижении токсичности лечения. Данная попытка была предпринята в рамках исследования CHECKMATE-511, которое показало отсутствие различий между стандартным режимом «ипилиумамаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг» и менее токсичным альтернативным «ипилиумамаб 1 мг/кг + ниволумаб 3 мг/кг» [8]. Данное исследование не предполагало изучения гипотезы non-inferiority, однако согласно экспертному консенсусу, данное изменение дозы может быть использовано в клинической практике [9].

Еще одна крайне любопытная стратегия снижения вероятности нежелательных явлений при сохранении эффективности лечения основана на предположении о том, что общая эффективность двухкомпонентного режима определяется первыми двумя введениями. Так, в небольшом однорукавном исследовании у 60 пациентов изучили как непосредственную эффективность, так и отдаленные результаты при сокращении длительности двойной терапии до двух циклов при условии достижения критериев благоприятного противоопухолевого ответа (favorable antitumor effect), заключавшегося либо в уменьшении опухолевой массы через 6 недель, либо в отсутствии ее значимого увеличения [10]. В результате в группе с благоприятным ответом, составившей 68%, были достигнуты результаты, схожие со стандартным лечением, что позволяет в некоторых ситуациях опираться на данный подход.

Наконец, применение интенсивного режима иммунотерапии с двумя ингибиторами контрольных точек продемонстрировало тот факт, что часть больных не выигрывает от применения интенсивных комбинированных иммунотерапевтических режимов. Для данной группы было предложено несколько различных вариантов, новейшим из которых стала комбинированная терапия анти-PD-1 + анти LAG3 – ниволумаб-релатлимаб. В исследовании II фазы сравнение данной комбинации с монотерапией ниволумабом позволило достичь достоверно более длительного времени до прогрессирования, а в абсолютных значениях – более высоких показателей общей продолжительности жизни (четырехлетняя ВДП 30,6% (95% ДИ, 25,4–35,9) против 23,6% (95% ДИ, 18,9–28,5); четырехлетняя ОВ 52,0 % (95% ДИ, 46,6–57,1) против 42,8% (95% ДИ, 37,5–47,9)) [11]. На сегодня более доступным вариантом терапии является монотерапия одним из PD-1-ингибиторов. Для ниволумаба и пембролизумаба были получены данные о преимуществе перед терапией ипилимумабом. Монотерапия ниволумабом была одним из первых вариантов иммунотерапии, изученных после появления ипилимумаба. В исследовании CheckMate 066 ниволумаб продемонстрировал потрясающее увеличение ВДП с 3% к трем годам для дакарбазина до 32% на фоне монотерапии ингибитором контрольных точек [12]. Похожие наблюдения были получены и для пембролизумаба: после приема этого препарата 22% пациентов в течение 10 лет жили без прогрессирования [13] (табл. 2).

Все сказанное выше позволяет сделать несколько выводов о текущем состоянии проблемы. Появление высокоэффективных препаратов существенно повлияло на показатели выживаемости. При прогностически более неблагоприятном заболевании с мутацией *BRAF* на фоне современной терапии наблюдаются более высокие показатели выживаемости, что, по-видимому, является отражением наличия дополнительной опции в виде таргетных препаратов для больных с *BRAF*-мутированной меланомой. Далее, несмотря на высокоэффективные опции терапии, преодолеть влияние объема опухолевой массы на прогноз заболевания пока не представляется возможным и результаты лечения у больных с повышенным уровнем ЛДГ по-прежнему хуже, чем для больных с его нормальным уровнем.

В течение долгого времени оставался открытым вопрос об оптимальном выборе первой линии для больных с опухолями, ассоциированными с мутацией *BRAF*. Тем не менее в рамках исследования DREAM-seq было показано, что если лечение начинается с комбинированной иммунотерапии, вероятность двухлетней ОВ достоверно выше, чем при применении таргетной комбинации (71,8% против 51,5%, p=0,010); в равной степени это относилось и ко времени до прогрессирования (p=0,054) [14].

Несмотря на значимость выводов о преимуществе иммунотерапии в первой линии даже у пациентов с мутацией BRAF, исследование DREAM-seq подвергли серьезной критике. В первую очередь, упреки относились к исключению наиболее тяжелых пациентов с симптомными метастатическими очагами в головном мозге, быстрым прогрессированием заболевания или большим объемом опухолевой ткани, которые в основном и выигрывают от использования таргетных ингибиторов. Вторая проблема, не позволяющая однозначно транслировать полученные данные на всю популяцию пациентов, – относительно невысокая частота перехода на вторую линию – 52%. Авторы объясняли эту особенность быстрым прогрессированием на фоне таргетной терапии, что не позволило провести иммунотерапевтический этап лечения. Схожие результаты, подтверждающие некоторое преимущество иммунотерапии в первой линии, были получены и в другом принципиальном исследовании терапевтической стратегии – SECOMBIT, которое, однако, тоже было раскритиковано за небольшой набор,

Таблица 2.

Долгосрочные результаты основных исследований ингибиторов контрольных точек при неоперабельной меланоме кожи

Препарат / исследование	*BRAF* статус	mPFS	Пятилетняя ВДП	Семилетняя ВДП	Десятилетняя ВДП	mOS	Пятилетняя ОВ	Семилетняя ОВ	Десятилетняя ОВ
Ipilimumab (CheckMate-067)	*BRAF* mut	2,9 мес	~10–12%	~8–10%	~6–8%	19,9 мес	~30%	~26%	~23%
Ipilimumab (CheckMate-067)	*BRAF* WT	2,8 мес	~12–14%	~10–11%	~8–10%	19,9 мес	~25%	~21–23%	~19%
Nivolumab (CheckMate-067 / 066)	*BRAF* mut	5,5–7 мес	22%	~20%	~18–20%	36,9 мес	~45%	~41%	~32–34%
Nivolumab (CheckMate-067 / 066)	*BRAF* WT	6,9–7,5 мес	32%	~30%	~28–30%	37,3 мес	43%	~39–40%	37%
Pembrolizumab (KEYNOTE-006)	*BRAF* mut	~8–9 мес	~25%	~24%	н/д	32,7 мес	~40%	~38%	н/д
Pembrolizumab (KEYNOTE-006)	*BRAF* WT	~9–10 мес	~28–30%	~26–28%	н/д	32,7 мес	~42–44%	~40–42%	н/д
Nivolumab + Ipilimumab (CheckMate-067)	*BRAF* mut	16,8 мес	~38–40%	~36–37%	~34–35%	71,9 мес	60%	~56–57%	52%
Nivolumab + Ipilimumab (CheckMate-067)	*BRAF* WT	11,2 мес	35%	~33–34%	~31–32%	>60 мес	48%	~43–45%	39%
Nivolumab + Relatlimab (RELATIVITY-047 / Opdualag)	*BRAF* mut	10,2 мес	данные immature	н/д	н/д	immature	н/д	н/д	н/д
Nivolumab + Relatlimab (RELATIVITY-047 / Opdualag)	*BRAF* WT	11,8 мес	данные immature	н/д	н/д	immature	н/д	н/д	н/д
Prolgolimab (MIRACULUM)	mixed	~6–7 мес	immature	н/д	н/д	immature	н/д	н/д	н/д
Nurulimab + Prolgolimab	mixed	ограниченные данные	immature	н/д	н/д	immature	н/д	н/д	н/д

сложный дизайн исследования и длительный период включения больных [15].

Тем не менее консенсус о первой линии в настоящее время предполагает максимально широкое использование максимально возможно агрессивной тактики иммунотерапии и применение таргетной терапии только в тех ситуациях, когда применение иммунотерапии невозможно из-за риска осложнений или непереносимости, а также в случае жизнеугрожающего распространения заболевания и необходимости крайне быстрого ответа на лечение.

К настоящему моменту можно однозначно утверждать, что терапия ингибиторами контрольных точек существенно изменила перспективы для пациентов с метастатической меланомой кожи, позволив более чем половине пациентов в некоторых подгруппах жить более пяти лет. Не подвергая сомнению значимость самого открытия и изменений в прогнозе больных с таким агрессивным заболеванием, надо сказать, что исследование новых подходов не должно останавливаться. Так, продолжаются исследования антител против других контрольных точек иммунитета – TIGIT и TIM-3. Невысокая эффективность данных препаратов в монорежиме компенсируется их комбинированным использованием с PD-1/PD-L1-ингибиторами. Примерами такого подхода могут быть комбинации тираголумаба (анти-TIGIT) и атезолизумаба или анти-TIM3 коболимаба и достарлимаба.

Большие возможности открывает использование биспецифических антител, которые либо могут блокировать одновременно 2 разных белка из числа контрольных точек (таков волрустомиг, анти-PD-1/CTLA-4), либо направлены на молекулы разных классов – анти-PD-1/VEGF, либо блокируют одну молекулу, оказывая стимулирующее действие через другую [16].

Использование опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов

Весьма значимым направлением противоопухолевого леченния, вне всякого сомнения, является предотвращение резистентности, которая неизбежно приводит к гибели большей части пациентов. Так, по данным исследований, первичная резистентность, проявляющаяся отсутствием эффекта на фоне первой линии терапии, составляет 15–20% и для иммунотерапии, и для таргетной терапии, а вторичная или приобретенная резистентность проявляется у 60% на протяжении последующих пяти лет терапии или более того. Одним из наиболее перспективных направлений в этой области является использование опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL). Данная методика была предложена и активно разрабатывалась на базе Национального института здоровья (National Institutes of Health) под руководством Стива Розенберга, который в конце прошлого столетия опубликовал результаты лечения самой крупной группы пациентов – 86 больных, – с помощью этой технологии [17]. В рамках исследования больным проводилось 2 введения TIL на фоне терапии высокодозным интерлейкином-2, которому предшествовала лимфодеплеция циклофосфомидом. Противоопухолевый эффект в виде уменьшения опухоли наблюдался у 30–35% пациентов. Надо сказать, что в отличие от иммунотерапевтических методов, представленных в первой части настоящей публикации, данный подход является сложным многоэтапным процессом, который включает: забор опухоли, выделение и наращивание опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, немиелоаблативную лимфодеплецию с помощью цитостатиков, трансплантацию нарощенной *ex vivo* популяции лимфоцитов и последующую стимуляцию с помощью интерлейкина-2. До настоящего времени было проведено достаточно много небольших исследований при разных видах солидных опухолей, суммированных в замечательном обзоре R. Woodford et al. [18]. Несмотря на гетерогенность групп и то, что большинство пациентов, включенных в эти исследования, были резистентны к стандартной терапии, частота объективных ответов нередко превышала 30%. В порядке критики данного метода нельзя не упомянуть, что производство TIL является довольно непростым технологическим процессом, в котором конечный результат может зависеть от целого ряда неочевидных и довольно сложно категоризируемых показателей. Например, это локализация первичного очага или «активность» лимфоцитов, которая уменьшается со сроком культивации. Тем не менее группе авторов из Нидерландов удалось провести рандомизированное исследование у больных с меланомой кожи, резистентной к терапии анти-PD-1 [19]. В качестве группы сравнения был использован ипилимумаб. В результате больные, получавшие экспериментальное лечение, имели существенное преимущество как в частоте объективных ответов (49% против 21%), так и в риске прогрессирования или смерти (ОР 0,56).

Альтернативные методики

Надо сказать, что кроме технологических инноваций, в повестке дня периодически возникают и довольно стандартные подходы, применение которых позволяет продемонстрировать повышение эффективности. Так, среди больных, которым проведение иммунотерапии было инициировано в течение ста дней после вакцинации от COVID, наблюдались достоверно более высокие показатели как непосредственных, так и отдаленных результатов, в первую очередь, ОВ (ОР 0,37, p=0,0048). Как то ни удивительно, но основным механизмом, с помощью которого было реализовано это улучшение, оказалось выделение неспецифического стимулятора иммунной системы [20].

Любопытно обратить внимание читателя и на то, что очень многие вещества растительного происхождения могут стимулировать выделение схожих регуляторов иммунной системы. Среди них в качестве примера можно привести широко известную специю – куркумин, которая повышает синтез интерферона-гамма в комбинации с различными вариантами противоопухолевых вакцин [21, 22]. Можно предположить, что потенциал этих широкодоступных и малотоксичных веществ еще недостаточно реализован в современной системе.

По мнению авторов, развитие системной терапии (в том числе, и первой линии), может быть связано не только с технологически сложными инновационными методами, а еще и не в меньшей степени с дополнением иммунотерапии подходами, основанными на альтернативных механизмах.

Одним из таких давно известных физических воздействий с доказанным противоопухолевым эффектом является ионизирующее излучение. Известно, что стандартные режимы лучевой терапии (ЛТ) предполагают доставку максимально высоких доз, не приводящих к гибели окружающей ткани, причем стандартное дозирование обладает выраженным иммуносупрессивным эффектом, обусловленным относительно невысокой летальной дозой у лимфоцитов. Лишь значительно позднее были разработаны низкодозные режимы лучевой терапии (НДЛТ). Механизм взаимодействия этих режимов и тканей организма показал, что оно существенно изменяет микроокружение [23]. Кроме того, влияние ЛТ

на микроокружение не сопряжено с подавляющим влиянием на иммунокомпетентные клетки [24, 25]. Реализация модифицирующего действия низкодозной ЛТ происходит за счет модификации иммунологически «холодного микроокружения» – в первую очередь, через воздействие на ингибирующую строму, иммуносупресивные популяции клеток Tregs, миелоидные клетки и опухолеассоциированные макрофаги М2 [26]. Воздействие НДЛТ индуцирует противоопухолевый ответ через привлечение иммунокомпетентных клеток, повышение продукции цитокинов, модуляцию экспрессионного профиля и подавление иммуносупрессивных путей в микроокружении [27]. Примеры реализации противоопухолевого действия иммунной системы при метастатическом поражении печени или при меланоме сетчатки, приведенные в литературе, подтверждают изменения микроокружения как возможного механизма воздействия на опухоль [28].

Кроме успешных единичных примеров, в литературе предложена новая концепция RasScopal, а также представлена достаточно стройная система, предполагающая модуляцию эффекта ИТ. Данная методика предполагает полноценную лучевую терапию на первичную опухоль в сочетании с НДЛТ на метастатические очаги. Результаты использования комбинированного подхода при меланоме представлены в основном предклиническими исследованиями, но есть и клинические наблюдения успеха подобного подхода [29–32].

Заключение

Обобщая сказанное выше, подчеркнем: авторам представляется, что долгосрочные результаты лечения больных ингибиторами контрольных точек, полученные на сегодня, а также применение таргетных ингибиторов стали уверенным стандартом лечения. Развитие новых методов лечения, очевидно, будет происходить в основном в направлении интенсификации и воздействия на первично резистентных больных и снижения токсичности.

Список литературы

1. *Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D., Karaszewska B., Hauschild A., et al.* Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma // N Engl J Med. – 2019 Aug 15. – Vol. 381, № 7. – P. 626–636.

2. *Ascierto P.A., Dréno B., Larkin J., Ribas A., Liszkay G., Maio M., Mandalà M., Demidov L., Stroyakovskiy D., Thomas L., de la Cruz-Merino L., Atkinson V., Dutriaux C., Garbe C., Hsu J., Jones S., Li H., McKenna E., Voulgari A., McArthur G.A.* 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study // Clin Cancer Res. – 2021 Oct 1. – Vol. 27, № 19. – P. 5225–5235.

3. *Dummer R., Flaherty K.T., Robert C., Arance A., de Groot J.W.B., et al.* COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma // J Clin Oncol. – 2022 Dec 20. – Vol. 40, № 36. – P. 4178–4188. Epub 2022 Jul 21. Erratum in: J Clin Oncol. 2023 Apr 20. – Vol. 41, № 12. – P. 2301.

4. *Schadendorf D., Dummer R., Flaherty K.T., Robert C., Arance A., et al.* COLUMBUS 7-year update: A randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600E/K-mutant melanoma // Eur J Cancer. 2024 Jun. – Vol. 204. – P. 114073.

5. *Garutti M., Bergnach M., Polesel J., Palmero L., Pizzichetta M.A., Puglisi F.* BRAF and MEK Inhibitors and Their Toxicities: A Meta-Analysis // Cancers (Basel). – 2022 Dec 26. – Vol. 15, № 1. – P. 141.

6. *Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., et al.* Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma // N Engl J Med. – 2019 Oct 17. – Vol. 381, № 16. – P. 1535–1546. Epub 2019 Sep 28.

7. *Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Rutkowski P., Cowey C.L., Schadendorf D., et al.* CheckMate 067 Investigators. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma // N Engl J Med. – 2025 Jan 2. – Vol. 392, № 1. – P. 11–22. Epub 2024 Sep 15.

8. *Lebbé C., Meyer N., Mortier L., Marquez-Rodas I., Robert C., et al.* Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial // J Clin Oncol. – 2019 Apr 10. – Vol. 37, № 11. – P. 867–875. Epub 2019 Feb 27.

9. *Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В., Жукова Н.В., Новик А.В., Орлова К.В., Самойленко И.В., Харкевич Г.Ю., Утяшев И.А., Юрченков А.Н.* Меланома кожи // Злокачественные опухоли. – 2025. – Т. 15, № 3s2-1.2. – С. 322-354.

10. *Postow M.A., Goldman D.A., Shoushtari A.N., Betof Warner A., Callahan M.K., et al.* Adaptive Dosing of Nivolumab + Ipilimumab Immunotherapy Based Upon Early, Interim Radiographic Assessment in Advanced Melanoma (The ADAPT-IT Study) // J Clin Oncol. – 2022 Apr 1. – Vol. 40, № 10. – P. 1059–1067. Epub 2021 Dec 20.

11. *Lipson E.J., Stephen Hodi F., Tawbi H., Schadendorf D., Ascierto P.A., et al.* Nivolumab plus relatlimab in advanced melanoma: RELATIVITY-047 4-year update // Eur J Cancer. – 2025 Jul 25. – Vol. 225. – P. 115547. Epub 2025 Jun 3.

12. *Ascierto P.A., Long G.V., Robert C., Brady B., Dutriaux C., et al.* Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial // JAMA Oncol. – 2019 Feb 1. – Vol. 5, № 2. – P. 187–194. Erratum in: JAMA Oncol. – 2019 Feb 1. – Vol. 5, № 2. – P. 271.

13. *Robert C., Carlino M.S., McNeil C., Ribas A., Grob J.J., et al.* Seven-Year Follow-Up of the Phase III KEYNOTE-006 Study: Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Advanced Melanoma // J Clin Oncol. – 2023 Aug 20. – Vol. 41, № 24. – P. 3998–4003. Epub 2023 Jun 22.

14. *Atkins M.B., Lee S.J., Chmielowski B., Tarhini A.A., Cohen G.I., et al.* Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134 // J Clin Oncol. – 2023 Jan 10. – Vol. 41, № 2. – P. 186–197. Epub 2022 Sep 27.

15. *Ascierto P.A., Mandalà M., Ferrucci P.F., Guidoboni M., Rutkowski P., et al.* Sequencing of Ipilimumab Plus Nivolumab and Encorafenib Plus Binimetinib for Untreated BRAF-Mutated Metastatic Melanoma (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial // J Clin Oncol. – 2023 Jan 10. – Vol. 41, № 2. – P. 212–221. Epub 2022 Sep 1.

16. *lein C., Brinkmann U., Reichert J.M., Kontermann R.E.* The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy // Nat Rev Drug Discov. – 2024 Apr. – Vol. 23, № 4. – P. 301–319. Epub 2024 Mar 6.

17. *Rosenberg S.A., Yannelli J.R., Yang J.C., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., et al.* Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2 // J Natl Cancer Inst. – 1994 Aug 3. – Vol. 86, № 15. – P. 1159-66.

18. *Woodford R., Lorigan P., Oudit D., Abdulgawad A., Thistlethwaite F., Lim K.H.J.* Tumour-infiltrating lymphocyte therapy in melanoma: ready for prime time? // Br J Cancer. – 2026 Jun. – Vol. 134, № 11. – P. 1501–1509. Epub 2026 Feb 18.

19. *Rohaan M.W., Borch T.H., van den Berg J.H., Met Ö., Kessels R., et al.* Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma // N Engl J Med. – 2022 Dec 8. – Vol. 387, № 23. – P. 2113–2125.

20. *Grippin A.J., Marconi C., Copling S., Li N., Braun C., et al.* SARS-CoV-2 mRNA vaccines sensitize tumours to immune checkpoint blockade // Nature. – 2025 Nov. – Vol. 647, № 8089. – P. 488–497. Epub 2025 Oct 22.

21. *Kayyal M., Bolhassani A., Noormohammadi Z., Sadeghizadeh M.* Immunological responses and anti-tumor effects of HPV16/18 L1-L2-E7 multiepitope fusion construct along with curcumin and nanocurcumin in C57BL/6 mouse model // Life Sci. – 2021 Nov 15. – Vol. 285. – P. 119945. Epub 2021 Sep 10.

22. *Focaccetti C., Benvenuto M., Ciuffa S., Fazi S., Scimeca M., et al.* Curcumin Enhances the Antitumoral Effect Induced by the Recombinant Vaccinia Neu Vaccine (rV-neuT) in Mice with Transplanted Salivary Gland Carcinoma Cells // Nutrients. – 2020 May 14. – Vol. 12, № 5. – P. 1417.

23. *Rafiq Z., Kang M., Barsoumian H.B., Manzar G.S., Hu Y., et al.* Enhancing immunotherapy efficacy with synergistic low-dose radiation in metastatic melanoma: current insights and prospects // J Exp Clin Cancer Res. – 2025 Jan 30. – Vol. 44, № 1. – P. 31.

24. *Gough M.J., Crittenden M.R.* The paradox of radiation and T cells in tumors // Neoplasia. – 2022 Sep. – Vol. 31. – P. 100808. Epub 2022 Jun 9.

25. *Jin J.Y., Hu C., Xiao Y., Zhang H., Paulus R., et al.* Higher Radiation Dose to the Immune Cells Correlates with Worse Tumor Control and Overall Survival in Patients with Stage III NSCLC: A Secondary Analysis of RTOG0617 // Cancers (Basel). – 2021 Dec 8. – Vol. 13, № 24. – P. 6193.

26. *Davis R.J., Van Waes C., Allen C.T.* Overcoming barriers to effective immunotherapy: MDSCs, TAMs, and Tregs as mediators of the immunosuppressive microenvironment in head and neck cancer // Oral Oncol. – 2016 Jul. – Vol. 58. – P. 59–70. Epub 2016 May 20.

27. *Gao L., Zhang A.* Low-dose radiotherapy effects the progression of anti-tumor response // Transl Oncol. – 2023 Sep. – Vol. 35. – P. 101710. Epub 2023 Jun 13.

28. *Li S., Li K., Wang K., Yu H., Wang X., et al.* Low-dose radiotherapy combined with dual PD-L1 and VEGFA blockade elicits antitumor response in hepatocellular carcinoma mediated by activated intratumoral CD8+ exhausted-like T cells // Nat Commun. – 2023 Nov 24. – Vol. 14, № 1. – P. 7709.

29. *Safwat A., Aggerholm N., Roitt I., Overgaard J., Hokland M.* Low-dose total body irradiation augments the therapeutic effect of interleukin-2 in a mouse model for metastatic malignant melanoma // J Exp Ther Oncol. – 2003 Jul-Aug. – Vol. 3, № 4. – P. 161-8.

30. *Safwat A., Aggerholm N., Roitt I., Overgaard J., Hokland M.* Tumour burden and interleukin-2 dose affect the interaction between low-dose total body irradiation and interleukin 2 // Eur J Cancer. – 2004 Jun. – Vol. 40, № 9. – P. 1412-7.

31. *Jin S.Z., Pan X.N., Wu N., Jin G.H.., Liu SZ.* Whole-body low dose irradiation promotes the efficacy of conventional radiotherapy for cancer and possible mechanisms // Dose Response. – 2007 Oct 4. – Vol. 5, № 4. – P. 349-58.

32. *Jhawar S.R., Wang S.J., Thandoni A., Bommareddy P.K., Newman J.H., et al.* Combination oncolytic virus, radiation therapy, and immune checkpoint inhibitor treatment in anti-PD-1-refractory cancer // J Immunother Cancer. – 2023 Jul. – Vol. 11, № 7. – P. e006780. Erratum in: J Immunother Cancer. – 2024 Jan 31. – Vol. 12, № 1. – P. e006780corr1.

References

1. *Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D., Karaszewska B., Hauschild A., et al.* Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. N Engl J Med. 2019 Aug 15; 381(7): 626-636. Doi: 10.1056/NEJMoa1904059. Epub 2019 Jun 4.

2. *Ascierto P.A., Dréno B., Larkin J., Ribas A., Liszkay G., Maio M., Mandalà M., Demidov L., Stroyakovskiy D., Thomas L., de la Cruz-Merino L., Atkinson V., Dutriaux C., Garbe C., Hsu J., Jones S., Li H., McKenna E., Voulgari A., McArthur G.A.* 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. Clin Cancer Res. 2021 Oct 1; 27(19): 5225-5235. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0809.

3. *Dummer R., Flaherty K.T., Robert C., Arance A., de Groot J.W.B., et al.* COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma. J Clin Oncol. 2022 Dec 20; 40(36): 4178-4188. Doi: 10.1200/JCO.21.02659. Epub 2022 Jul 21. Erratum in: J Clin Oncol. 2023 Apr 20; 41(12): 2301. Doi: 10.1200/JCO.23.00385.

4. *Schadendorf D., Dummer R., Flaherty K.T., Robert C., Arance A., et al.* COLUMBUS 7-year update: A randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600E/K-mutant melanoma. Eur J Cancer. 2024 Jun; 204: 114073. Doi: 10.1016/j.ejca.2024.114073. Epub 2024 Apr 24.

5. *Garutti M., Bergnach M., Polesel J., Palmero L., Pizzichetta M.A., Puglisi F.* BRAF and MEK Inhibitors and Their Toxicities: A Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2022 Dec 26; 15(1): 141. Doi: 10.3390/cancers15010141.

6. *Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., et al.* Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2019 Oct 17; 381(16): 1535-1546. Doi: 10.1056/NEJMoa1910836. Epub 2019 Sep 28.

7. *Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Rutkowski P., Cowey C.L., Schadendorf D., et al.* CheckMate 067 Investigators. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2025 Jan 2; 392(1): 11-22. Doi: 10.1056/NEJMoa2407417. Epub 2024 Sep 15.

8. *Lebbé C., Meyer N., Mortier L., Marquez-Rodas I., Robert C., et al.* Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. J Clin Oncol. 2019 Apr 10; 37(11): 867-875. Doi: 10.1200/JCO.18.01998. Epub 2019 Feb 27.

9. [*Stroyakovsky D.L., Abduloeva N.Kh., Demidov L.V., Zhukova N.V., Novik A.V., Orlova K.V., Samoilenko I.V., Kharkevich G.Yu., Utyashev I.A., Yurchenkov A.N.* Skin melanoma. Malignant tumors. 2025; 15(3s2-1.2): 322-354 (In Russ)]. Doi: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-12.

10. *Postow M.A., Goldman D.A., Shoushtari A.N., Betof Warner A., Callahan M.K., et al.* Adaptive Dosing of Nivolumab + Ipilimumab Immunotherapy Based Upon Early, Interim Radiographic Assessment in Advanced Melanoma (The ADAPT-IT Study). J Clin Oncol. 2022 Apr 1; 40(10): 1059-1067. Doi: 10.1200/JCO.21.01570. Epub 2021 Dec 20.

11. *Lipson E.J., Stephen Hodi F., Tawbi H., Schadendorf D., Ascierto P.A., et al.* Nivolumab plus relatlimab in advanced melanoma: RELATIVITY-047 4-year update. Eur J Cancer. 2025 Jul 25; 225: 115547. Doi: 10.1016/j.ejca.2025.115547. Epub 2025 Jun 3.

12. *Ascierto P.A., Long G.V., Robert C., Brady B., Dutriaux C., et al.* Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. JAMA Oncol. 2019 Feb 1; 5(2): 187-194. Doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4514. Erratum in: JAMA Oncol. 2019 Feb 1; 5(2): 271. Doi: 10.1001/jamaoncol.2018.6113.

13. *Robert C., Carlino M.S., McNeil C., Ribas A., Grob J.J., et al.* Seven-Year Follow-Up of the Phase III KEYNOTE-006 Study: Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. J Clin Oncol. 2023 Aug 20; 41(24): 3998-4003. Doi: 10.1200/JCO.22.01599. Epub 2023 Jun 22.

14. *Atkins M.B., Lee S.J., Chmielowski B., Tarhini A.A., Cohen G.I., et al.* Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. J Clin Oncol. 2023 Jan 10; 41(2): 186-197. Doi: 10.1200/JCO.22.01763. Epub 2022 Sep 27.

15. *Ascierto P.A., Mandalà M., Ferrucci P.F., Guidoboni M., Rutkowski P., et al.* Sequencing of Ipilimumab Plus Nivolumab and Encorafenib Plus Binimetinib for Untreated BRAF-Mutated Metastatic Melanoma (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial. J Clin Oncol. 2023 Jan 10; 41(2): 212-221. Doi: 10.1200/JCO.21.02961. Epub 2022 Sep 1.

16. *Klein C., Brinkmann U., Reichert J.M., Kontermann R.E.* The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy // Nat Rev Drug Discov. – 2024 Apr. – Vol. 23, № 4. – P. 301–319. Doi: 10.1038/s41573-024-00896-6. Epub 2024 Mar 6.

17. *Rosenberg S.A., Yannelli J.R., Yang J.C., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., et al.* Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. J Natl Cancer Inst. 1994 Aug 3; 86(15): 1159-66. Doi: 10.1093/jnci/86.15.1159.

18. *Woodford R., Lorigan P., Oudit D., Abdulgawad A., Thistlethwaite F., Lim K.H.J.* Tumour-infiltrating lymphocyte therapy in melanoma: ready for prime time? Br J Cancer. 2026 Jun; 134(11): 1501-1509. Doi: 10.1038/s41416-026-03350-z. Epub 2026 Feb 18.

19. *Rohaan M.W., Borch T.H., van den Berg J.H., Met Ö., Kessels R., et al.* Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022 Dec 8;387(23): 2113-2125. Doi: 10.1056/NEJMoa2210233.

20. *Grippin A.J., Marconi C., Copling S., Li N., Braun C., et al.* SARS-CoV-2 mRNA vaccines sensitize tumours to immune checkpoint blockade. Nature. 2025 Nov; 647(8089): 488-497. Doi: 10.1038/s41586-025-09655-y. Epub 2025 Oct 22.

21. *Kayyal M., Bolhassani A., Noormohammadi Z., Sadeghizadeh M.* Immunological responses and anti-tumor effects of HPV16/18 L1-L2-E7 multiepitope fusion construct along with curcumin and nanocurcumin in C57BL/6 mouse model. Life Sci. 2021 Nov 15; 285: 119945. Doi: 10.1016/j.lfs.2021.119945. Epub 2021 Sep 10.

22. *Focaccetti C., Benvenuto M., Ciuffa S., Fazi S., Scimeca M., et al.* Curcumin Enhances the Antitumoral Effect Induced by the Recombinant Vaccinia Neu Vaccine (rV-neuT) in Mice with Transplanted Salivary Gland Carcinoma Cells. Nutrients. 2020 May 14; 12(5): 1417. Doi: 10.3390/nu12051417.

23. *Rafiq Z., Kang M., Barsoumian H.B., Manzar G.S., Hu Y., et al.* Enhancing immunotherapy efficacy with synergistic low-dose radiation in metastatic melanoma: current insights and prospects. J Exp Clin Cancer Res. 2025 Jan 30; 44(1): 31. Doi: 10.1186/s13046-025-03281-2.

24. *Gough M.J., Crittenden M.R.* The paradox of radiation and T cells in tumors. Neoplasia. 2022 Sep; 31: 100808. Doi: 10.1016/j.neo.2022.100808. Epub 2022 Jun 9.

25. *Jin J.Y., Hu C., Xiao Y., Zhang H., Paulus R., et al.* Higher Radiation Dose to the Immune Cells Correlates with Worse Tumor Control and Overall Survival in Patients with Stage III NSCLC: A Secondary Analysis of RTOG0617. Cancers (Basel). 2021 Dec 8; 13(24): 6193. Doi: 10.3390/cancers13246193.

26. *Davis R.J., Van Waes C., Allen C.T.* Overcoming barriers to effective immunotherapy: MDSCs, TAMs, and Tregs as mediators of the immunosuppressive microenvironment in head and neck cancer. Oral Oncol. 2016 Jul; 58: 59-70. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.05.002. Epub 2016 May 20.

27. *Gao L., Zhang A.* Low-dose radiotherapy effects the progression of anti-tumor response. Transl Oncol. 2023 Sep; 35: 101710. Doi: 10.1016/j.tranon.2023.101710. Epub 2023 Jun 13.

28. *Li S., Li K., Wang K., Yu H., Wang X., et al.* Low-dose radiotherapy combined with dual PD-L1 and VEGFA blockade elicits antitumor response in hepatocellular carcinoma mediated by activated intratumoral CD8+ exhausted-like T cells. Nat Commun. 2023 Nov 24; 14(1): 7709. Doi: 10.1038/s41467-023-43462-1.

29. *Safwat A., Aggerholm N., Roitt I., Overgaard J., Hokland M.* Low-dose total body irradiation augments the therapeutic effect of interleukin-2 in a mouse model for metastatic malignant melanoma. J Exp Ther Oncol. 2003 Jul-Aug; 3(4): 161-8. Doi: 10.1046/j.1359-4117.2003.01093.x.

30. *Safwat A., Aggerholm N., Roitt I., Overgaard J., Hokland M.* Tumour burden and interleukin-2 dose affect the interaction between low-dose total body irradiation and interleukin 2. Eur J Cancer. 2004 Jun; 40(9): 1412-7. Doi: 10.1016/j.ejca.2004.01.037.

31. *Jin S.Z., Pan X.N., Wu N., Jin G.H.., Liu SZ.* Whole-body low dose irradiation promotes the efficacy of conventional radiotherapy for cancer and possible mechanisms. Dose Response. 2007 Oct 4; 5(4): 349-58. Doi: 10.2203/dose-response.07-020.Jin.

32. *Jhawar S.R., Wang S.J., Thandoni A., Bommareddy P.K., Newman J.H., et al.* Combination oncolytic virus, radiation therapy, and immune checkpoint inhibitor treatment in anti-PD-1-refractory cancer. J Immunother Cancer. 2023 Jul; 11(7): e006780. Doi: 10.1136/jitc-2023-006780. Erratum in: J Immunother Cancer. 2024 Jan 31; 12(1): e006780corr1. Doi: 10.1136/jitc-2023-006780corr1.