

Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)
им. Н.П. Напалкова
(Санкт-Петербург, Россия)

ОСНОВНЫЕ ВЕКТОРЫ ИННОВАЦИЙ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

М.А. Красавина

KEY VECTORS OF INNOVATION IN CANCER DRUG THERAPY FOR CLINICAL PRACTICE

М.А. Красавина

*Врач-онколог, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова».
197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, Ленинградская ул., д.68А, лит А.*

M.A. Krasavina

*Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.*

В представленном обзоре итогов 2025 года проанализированы основные векторы развития лекарственной терапии солидных опухолей, сформировавшие новый ландшафт клинической онкологии. Ключевыми тенденциями стали окончательный переход иммунотерапии и конъюгатов антител (включая трастузумаб дерукстекан, сацитузумаб говитекан и новые молекулы) в периоперационные и адъювантные режимы при различных нозологиях, что было подтверждено результатами исследований KEYNOTE-905, MATTERHORN и DESTINY-Breast05. Продемонстрировано дальнейшее укрепление позиций таргетной терапии, в частности, внедрение BRAF-ингибиторов в первую линию лечения колоректального рака (исследование BREAKWATER) и расширение возможностей ингибиторов KRAS. Отдельное внимание уделено двойственной роли определения циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК): подтверждена ее высокая прогностическая значимость при раке ободочной кишки, однако выявлены ограничения в адаптации адъювантной терапии (DYNAMIC-III), в то время как при раке мочевого пузыря стратегия продемонстрировала клинический успех (IMvigor011). Освещены первые данные о протективном влиянии агонистов GLP-1 в отношении риска опухолей, ассоциированных с ожирением, а также затронута тема потенциала искусственного интеллекта в преодолении лекарственной резистентности и персонализации помощи. Обзор фиксирует смену парадигмы от лечения метастатического процесса к превентивной и персонализированной терапии на ранних стадиях, что задает вектор дальнейшего развития онкологической помощи в ближайшие годы.

Ключевые слова: *иммунотерапия, конъюгаты антител, таргетная терапия, циркулирующая опухолевая ДНК, персонализированная медицина, искусственный интеллект.*

This review analyzes the main vectors of drug therapy development for solid tumors based on the results of 2025, which have shaped the new landscape of clinical oncology. Key trends include the definitive transition of immunotherapy and antibody-drug conjugates (including trastuzumab deruxtecan, sacituzumab govitecan, and novel molecules) into perioperative and adjuvant regimens across various nosologies, as confirmed by the outcomes of the KEYNOTE-905, MATTERHORN, and DESTINY-Breast05 trials. Targeted therapy has further consolidated its position, notably through

the introduction of BRAF inhibitors into the first-line treatment of colorectal cancer (BREAKWATER trial) and the expanding potential of KRAS inhibitors. Special attention is given to the dual role of circulating tumor DNA (ctDNA) assessment: its high prognostic value in colon cancer is confirmed, yet limitations in adapting adjuvant therapy have been identified (DYNAMIC-III), while in bladder cancer this strategy has demonstrated clinical success (IMvigor011). Emerging data on the protective effect of GLP-1 agonists against obesity-associated cancer risk and the potential of artificial intelligence in overcoming drug resistance and personalizing care are also highlighted. The review documents a paradigm shift: moving from treating metastatic disease towards preventive and personalized therapy in early stages, thereby setting the direction for the further evolution of oncological care in the coming years.

Key words: *immune checkpoint inhibitors, antibody-drug conjugates, targeted therapy, circulating tumor DNA, precision medicine, artificial intelligence in oncology.*

Введение

В клинической онкологии 2025 год ознаменовался большим количеством исследований и новаций. При этом сохранились многие тренды предшествующих лет: фокус современных видов лекарственного лечения по-прежнему уверенно смещается от метастатического заболевания к его ранним стадиям, конъюгаты антител демонстрируют взрывной рост показаний, таргетная терапия также укрепляет и расширяет свои позиции. Не утихает интерес к исследованиям циркулирующей опухолевой ДНК, которые в целом успели показать впечатляющие успехи, но в отдельных областях все же не смогли продемонстрировать результаты, применимые на практике. Параллельно в лекарственной терапии рака нашли свое отражение и новые тенденции мировой фундаментальной науки: появились первые убедительные данные о протективном влиянии агонистов GLP-1 на риск развития некоторых опухолей у пациентов с ожирением, а стремительное внедрение искусственного интеллекта оказалось полезным в преодолении лекарственной резистентности и персонализации онкологической помощи. Именно эти ключевые тренды определили ландшафт лекарственной терапии рака в 2025 году. О них более детально и пойдет речь далее.

Новые возможности иммунотерапии

Постоянное расширение показаний для иммунотерапии – фундаментальная тенденция, заложенная в предыдущие годы и проявляющаяся до сих пор. Иммунотерапия наращивает свое присутствие во многих солидных опухолях, постепенно перемещаясь от лечения метастатической болезни к местнораспространенным и локализованным стадиям, но если в одних случаях она полностью меняет парадигму лечения, то в других демонстрирует весьма скромные эффекты.

Среди наиболее громких результатов, безусловно, вспоминается исследование III фазы KEYNOTE-905/EV-303, в котором периоперационная терапия препаратом энфортумаб ведотин в комбинации с пембролизумабом сравнивалась с хирургическим лечением первым этапом у пациентов с мышечно-инвазивным уротелиальным раком, имеющих противопоказания к назначению цисплатинсодержащей терапии.

Результаты этого исследования были доложены на конгрессе ESMO-2025 и сопровождались бурными овациями: в группе контроля медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 15,7 месяцев, а медиана общей выживаемости (ОВ) – 41,7 месяца, в то время как в группе комбинации они не были достигнуты (для ВБП ОР 0,40; 95% ДИ 0,28–0,57; $p < 0,001$, для ОВ ОР 0,50; 95% ДИ 0,33–0,74; $p < 0,001$). Хотя эти успехи были получены ценой высокой токсичности схемы (нежелательные явления (НЯ) ≥ 3 степени – у 71,3% против 45,9% пациентов, НЯ любой степени у 100% пациентов в группе комбинации), они остаются не менее впечатляющими, учитывая, что цисплатинсодержащие схемы являются «золотым стандартом» терапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, если же их назначить невозможно, это сильно снижает шансы пациента на излечение [1].

Еще одна сложная нозология, результаты лечения которой могут быть улучшены с помощью иммунотерапии – рак яичников, резистентный к препаратам платины. Исследование роли иммунотерапии в данном контексте связано с гипотезой о том, что паклитаксел стимулирует противоопухолевый иммунитет посредством индукции клеточной гибели, ремоделирования микроокружения опухоли, усиления презентации антигенов и супрессии регуляторных Т-клеток. На конгрессе ESMO в 2025 году были доложены результаты исследования III фазы ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96, в котором комбинация пембролизумаба с паклитакселом в еженедельном режиме сравнивалась с монокимиотерапией паклитакселом у пациенток с одной-двумя линиями предшествующей системной терапии (причем как минимум одна из них – платиносодержащая) и с прогрессированием в течение менее 6 месяцев после последнего введения препаратов платины. Первичной конечной точкой в данном исследовании была ВБП, и оказалось, что добавление пембролизумаба статистически значительно улучшает ее в популяции PD-L1 CPS ≥ 1 (медиана 8,3 против 7,2 месяцев; ОР 0,72, 95% ДИ 0,58–0,89; $p = 0,0014$), а также в общей популяции (8,3 против 6,4 месяца; ОР 0,70, 0,58–0,84; $p < 0,0001$). И если численное превосходство комбинации в ВБП не выглядит впечатляющим, то преимущество подгруппы PD-

L1-позитивных пациенток в ОВ представляется уже более уверенным (18,2 против 14,0 месяцев; ОР 0,76, 0,61–0,94; $p=0,0053$). В общей популяции зафиксирован тренд в пользу превосходства комбинации, не достигший статистической значимости [2]. Решением FDA от 10 февраля 2026 года комбинация пембролизумаба с паклитакселом (с возможностью добавления бевацизумаба) была одобрена для лечения пациенток с платинорезистентными рецидивами рака яичников, но только при наличии экспрессии PD-L1 ($CPS \geq 1$).

Дурвалумаб также расширяет свои возможности в лекарственной терапии солидных опухолей. Если раньше данный препарат в основном использовали при лечении мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) либо в качестве адъювантной терапии после химиолучевого лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), то в 2025 году было выявлено сразу несколько новых показаний для его назначения. Прежде всего, нельзя не упомянуть исследование III фазы MATTERHORN. В нем успешно проявила себя комбинация дурвалумаба с режимом FLOT в периоперационном лечении рака желудка и пищеводно-желудочного перехода по сравнению с комбинацией FLOT+плацебо. На конгрессе ESMO-2025 были доложены результаты наблюдений ОВ, которые оказались статистически значимыми в пользу дурвалумаба: 36-месячная ОВ составила 68,6% против 61,9% (ОР 0,78, 95% ДИ 0,63–0,96, $p=0,021$). Преимущество иммунотерапии, что совершенно логично, было реализовано за счет популяции PD-L1-позитивных пациентов ($TAR \geq 1\%$: ОР 0,79, 95% ДИ 0,63–0,99), которые превалировали в исследовании [3]. Данная комбинация также уже получила одобрение FDA.

Кроме того, согласно исследованию III фазы ROTOMAS, назначать дурвалумаб целесообразно и при лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП). В данном исследовании изучалось добавление дурвалумаба к БЦЖ у пациентов с НМИРМП высокого риска, которые ранее не получали БЦЖ. Пациенты были разделены на 3 группы: дурвалумаб+внутрипузырная БЦЖ (индукция и поддержка), дурвалумаб+внутрипузырная БЦЖ (только индукция), или группа контроля – внутрипузырная БЦЖ (индукция и поддержка). Результаты финального анализа были продемонстрированы на конгрессе ESMO-2025: комбинация дурвалумаб+индукция и поддержка БЦЖ позволила достичь статистически значимого увеличения выживаемости без признаков болезни по сравнению с контрольной группой с 36-месячной ВВП – 82% против 77% (ОР 0,68, 95% ДИ 0,50–0,93; $p=0,015$), медианы не достигнуты [4].

В контексте локализованных стадий заболевания стоит также упомянуть исследование ATOMIC, которое стало одним из основных пунктов повестки конгресса ASCO-2025. В нем предложили новую опцию лечения для колоректального рака (КРР) с микросателлитной нестабильностью (MSI) – назначение атезолизумаба в

адъювантном режиме в сочетании с химиотерапией mFOLFOX6 против только химиотерапии у пациентов с III стадией заболевания. Данная опция позволила достичь статистически значимого увеличения ВВП: на отметке 3 года в группе атезолизумаба она составила 86,4% против 76,6% в группе химиотерапии (ОР 0,50; 95% ДИ 0,35–0,72, $p<0,0001$) [5]. Но по справедливому замечанию многих экспертов, на сегодняшний день применение иммунотерапии в неoadъювантном лечении (т.е. когда присутствует болезнь) считается предпочтительным. Это было отмечено при опухолях многих локализаций, в том числе и при КРР. Таким образом, данная опция пока не может претендовать на стандарт лечения MSI+КРР: скорее, ее можно будет использовать в качестве одного из вариантов для ситуаций, когда оперативное лечение было применено на первом этапе. Кроме того, для полноценного анализа потенциала исследуемой опции необходимы зрелые данные по ОВ.

Сразу две опции были добавлены в 2025 году для мелкоклеточного рака легкого – локализации, в которой за последнее время было открыто совсем немного возможностей и новых препаратов. Особого внимания тут заслуживает лурбинектидин – алкилирующий агент, который ковалентно связывается с гуаниновыми остатками в малой бороздке ДНК. Это мешает нормальной работе белков, в том числе транскрипционных факторов, ферментов репарации ДНК и РНК-полимеразы II, что в итоге приводит к блокировке активной транскрипции. В 2025 году лурбинектидин был одобрен FDA в комбинации с атезолизумабом в качестве поддерживающей терапии после первой линии лечения при метастатическом мелкоклеточном раке легкого на основании исследования III фазы IMforte. Первичными конечными точками в данной работе были и ВВП, и ОВ; в результате удалось добиться статистически значимого улучшения по обоим показателям – для ВВП ОР составило 0,54 (95% ДИ 0,43–0,67; $p<0,0001$), для ОВ – ОР 0,73 (95% ДИ 0,57–0,95; $p=0,017$) [6].

Другим вариантом терапии МРЛ стал тарлатамаб в сочетании с PD-L1-ингибитором. Первые результаты применения этой комбинации в рамках первой линии в качестве поддерживающей терапии были показаны в исследовании фазы Ib DeLLphi-303. Тарлатамаб представляет собой иммунотерапевтический препарат – биспецифическое антитело, состоящее из двух доменов связывания. Один из них связывается с белком на поверхности опухолевых клеток Delta-like ligand 3 (DLL3), в то время как второй – с CD3 на поверхности Т-лимфоцитов (в основном цитотоксических CD8+Т-клеток). В результате возникает активация Т-клеток, высвобождение воспалительных цитокинов и лизис клеток, экспрессирующих DLL3. Показатели выживаемости, полученные в вышеупомянутой работе, оказались впечатляющими: была достигнута медианой ОВ 25,3 месяца, 12-месячная ОВ составила

82%. Для сравнения напомним: в исследовании IMforte она равнялась 13,2 месяцам, а для нынешнего стандарта лечения – комбинации с атезолизумабом (по результатам исследования IMpower133), – и вовсе 12,5 месяцев [7]. Скоро будут опубликованы и результаты испытаний препарата в последующих фазах, но даже на данный момент опция выглядит весьма многообещающей.

Стоит упомянуть еще и камрелизумаб (анти-PD-1-ингибитор), который тоже завоевывает новые позиции в лекарственном лечении. В 2025 году на конгрессе ESMO были представлены результаты РКИ II/III фазы CARES-009, в котором пациентов с гепатоцеллюлярным раком на различных стадиях по BCLC (стадии А с опухолями >5 см; BCLC В; BCLC С без инвазии воротной вены и экстрапеченочных метастазов) рандомизировали на периперационную терапию комбинацией камрелизумаб+ривоцераниб (VEGFR-2-ингибитор) либо на только хирургическое лечение. Первичной конечной точкой исследования являлась бессобытийная выживаемость, которая оказалась значительно лучше в группе периперационного лечения: медиана 42,1 месяцев против 19,4 месяца (ОР 0,59; 95% ДИ 0,41–0,85; $p=0,0040$) [8]. Научное сообщество, как и при любом исследовании периперационной терапии, крайне заинтересовано в данных по ОВ, но они на данный момент пока не достигли зрелости.

Конъюгаты антител

Победоносное шествие по всем мировым онкологическим конгрессам трастузумаба дерукстекана, а с ним и других конъюгатов антител тем временем продолжается. Почти ни у кого уже не осталось сомнений в широких перспективах этой группы препаратов. Вот и 2025 год принес еще больше аналогичных молекул и показаний для назначения таковых.

В лечении рака молочной железы (РМЖ) трастузумаб дерукстекан «отметился» результатами в исследованиях DESTINY-Breast05 и DESTINY-Breast11. Первое из них – РКИ, в котором трастузумаб эмтанзин сравнивается с трастузумабом дерукстеканом у пациенток с ранним HER2-позитивным РМЖ с неполным патоморфозом после неoadъювантной терапии. Первичной конечной точкой исследования является выживаемость без инвазивной болезни, которая на отметке трех лет составила 92,4% в группе дерукстекана против 83,7% в группе эмтанзина (ОР 0,47; 95% ДИ 0,34–0,66; $p<0,001$). Как и во всех исследованиях с трастузумабом дерукстеканом, внимание экспертов приковано к легочной токсичности – в данном протоколе зафиксировано 2 смерти от пульмонита [9]. Данные по ОВ пока не достигли зрелости, но предложенная опция обещает сместить трастузумаб эмтанзин с позиции стандарта терапии.

Что же касается DESTINY-Breast11, то это открытое исследование III фазы, которое посвящено внедрению трастузумаба дерукстекана в неoadъювантное

лечение раннего HER2-позитивного РМЖ. В дизайне исследования заложено 3 группы сравнения: трастузумаб дерукстекан, трастузумаб дерукстекан совместно с комбинацией трастузумаб+пертузумаб, а также группа контроля, представленная режимом ddAC-THP (комбинация доксорубицина с циклофосфамидом в дозоуплотненном режиме с последующим назначением еженедельного паклитаксела с трастузумабом и пертузумабом каждые 3 недели). На конгрессе ESMO были доложены результаты по полному патоморфологическому ответу опухоли: 43,0% (T-DXd), 67,3% (T-DXd-THP) и 56,3% (ddAC-THP). Преимущество комбинации с дерукстеканом отмечалось во всех подгруппах, но конечно, в большей степени оно проявилось у нелюминальных пациенток [10]. Режим контрольной группы (в качестве которого многие хотели бы видеть схему TCHP, то есть комбинацию доцетаксела и карбоплатина с трастузумабом и пертузумабом) вызвал неоднозначную реакцию экспертов. Тем не менее врачебное сообщество ожидает показателей выживаемости для формирования дальнейших выводов.

Завершая перечисление новостей о дерукстекане, важно упомянуть исследование DESTINY-Gastric04, в котором данный препарат изучался в популяции пациентов с HER2-позитивным раком желудка. Дизайн этой работы представлял собой сравнение трастузумаба дерукстекана со стандартной для второй линии терапии комбинацией паклитаксел+рамуцирумаб, и привел к статистически значимому улучшению первичной конечной точки – ОВ (медиана 14,7 против 11,4 месяцев; ОР 0,70; 95% ДИ 0,55–0,90; $p=0,004$) [11]. По-прежнему мы не видим прорывных результатов данного препарата где-либо, кроме как в РМЖ, но прибавление даже трех месяцев к ОВ при раке желудка, пожалуй, имеет большое значение для пациентов с данной нозологией, особенно во второй линии терапии.

Но не только трастузумаб дерукстекан привлекает внимание онкологов всего мира. На прошлогодних мировых конгрессах был активно представлен сацитумаб говитекан – конъюгат антитела с лекарством, который после связывания с антигеном TROP-2 на поверхности опухолевых клеток и последующей интернализации обеспечивает внутриклеточное высвобождение ингибитора топоизомеразы I SN-38, что приводит к нерепарируемым разрывам ДНК и индукции апоптоза. Он все больше интегрируется в лечение трижды негативного РМЖ (ТНРМЖ): в 2025 г. были доложены результаты сразу двух исследований первой линии с его участием. В первом из них, ASCENT-03, данный препарат был представлен в сравнении с химиотерапией у пациенток, которым не может быть назначена иммунотерапия. В данном случае назначение сацитумаба говитекана привело к статистически значимому увеличению ВВП: 9,7 месяцев против 6,9 (ОР 0,62; 95% ДИ 0,50–0,77; $p<0,001$) [12]. Другой вариант – представленная в исследовании ASCENT-04/KEYNOTE-D19 комбинация сацитума-

ба говитекана с пембролизумабом в первой линии терапии у всех пациенток с ТНPMЖ. И снова опция оказалась успешной с точки зрения ВВП: 11,2 месяцев против 7,8 (ОР 0,65; 95% ДИ 0,51–0,84; $p < 0,001$) [13]. В обоих исследованиях пока нет зрелых данных по ОВ.

Невозможно обойти вниманием и датопотамаб дерукстекан – конъюгат антитела с цитостатиком, нацеленный на TROP-2. В исследовании фазы Ib TROPION-Lung02 этот препарат оценивался в комбинации с пембролизумабом в первой линии НМРЛ с назначением химиотерапии или без него. В результате проведенного анализа удалось продемонстрировать продолжительную противоопухольевую активность препарата; при этом, судя по всему, в данном варианте первой линии можно обойтись даже без химиотерапии [14]. Разумеется, ожидаются более поздние фазы исследования датопотамаба дерукстекана, а также установление предиктивных биомаркеров для этой опции. Помимо НМРЛ, эффективность препарата также была продемонстрирована уже в РКИ III фазы TROPION-Breast02 при ТНPMЖ в первой линии терапии у пациенток, которым не может быть назначена иммунотерапия. Сравнение производилось с химиотерапией по выбору исследователя, и назначение датопотамаба дерукстекана привело к статистически значимому увеличению по обеим первичным конечным точкам: ВВП (медиана 10,8 месяцев против 5,6, ОР 0,57, 95% ДИ 0,47–0,69, $p < 0,0001$) и ОВ (медиана 23,7 месяцев против 18,7, ОР 0,79, 95% ДИ 0,64–0,98, $p = 0,0291$) [15].

Другой новый конъюгат, нацеленный на TROP2, – сацитузумаб тирумотекан. Данный препарат продемонстрировал свою эффективность в популяции пациентов с EGFR-мутированным НМРЛ, резистентных к терапии тирозинкиназными ингибиторами в исследовании III фазы OptiTROP-Lung04. При сравнении с химиотерапией (комбинация пеметрексед+препарат платины) он продемонстрировал статистически значимое преимущество в отношении ВВП: медиана 8,3 месяцев против 4,3 (ОР 0,49; 95% ДИ 0,39–0,62) [16].

Завершая тему достижений конъюгатов в лекарственной терапии, стоит упомянуть препарат дзитатамаб ведотин, который в открытом РКИ III фазы RC48-C016 продемонстрировал эффективность при лечении HER2-позитивного уротелиального рака. Сравнение производилось с химиотерапией по схеме гемцитабин+цисплатин. В 2025 году были представлены результаты по обеим первичным конечным точкам. Медиана ВВП составила 13,1 месяцев против 6,5 (ОР 0,36; 95% ДИ 0,28–0,46; $p < 0,001$) с преимуществом в группе дзитатамаба ведотина. В группе данного препарата также была значимо лучше ОВ с медианой 31,5 месяцев против 16,9 (ОР 0,54; 95% ДИ 0,41–0,73; $p < 0,001$) [17]. Увеличение ОВ почти в 2 раза, учитывая агрессивную биологию уротелиального рака, бесспорно, впечатляет и подчеркивает важность определения HER2 у данной группы пациентов.

Таргетная терапия

Таргетная терапия отнюдь не сдаётся, в одних случаях захватывая новые горизонты, а в других укрепляя старые позиции. В данном контексте особенно важно в упомянуть BRAF-ингибиторы, ведь исследование III фазы BREAKWATER в минувшем году установило новый стандарт первой линии для BRAF-мутированного КРР. В протоколе этого исследования сравнивались 3 группы: комбинация энкорафениб+цетуксимаб (ЕС), ЕС+mFOLFOX6 и стандартная терапия. Результаты были представлены на конгрессе ASCO – группа ЕС+mFOLFOX6 продемонстрировала значимое увеличение показателя ВВП по сравнению со стандартной терапией: медиана 12,8 месяцев против 7,1 (ОР 0,53; 95% ДИ 0,4–0,68; $p < 0,001$). Еще один результат конвертировался в успех относительно ОВ: медиана 30,3 месяцев против 15,1 (ОР 0,49; 95% ДИ 0,38–0,63; $p < 0,001$), что для изначально прогностически менее благоприятной группы пациентов с мутацией BRAF выглядит весьма достойно [18].

Данная группа препаратов весомо заявила о себе и в лечении BRAF-мутированного анапластического рака щитовидной железы. Комбинация дабрафениба и траметиниба с пембролизумабом применялась в качестве неоадьюваной терапии в исследовании II фазы и привела к достижению частоты R0/R1 резекций в 97%, а медианы ОВ – в 20 месяцев [19]. Эти впечатляющие результаты подчеркивают важность определения мутации BRAF у данной группы пациентов, а такой вариант лечения, судя по всему, станет стандартом терапии.

Благодаря исследованию II фазы LenCabo 2025 год также ознаменовался утверждением второй линии лечения светлоклеточного рака почки после прогрессирования на иммунотерапии. Данное исследование представляло собой первое прямое сравнение опций второй и последующих линий между собой – комбинации леватиниба с эверолимусом и терапии кабозантинибом. В итоге исследуемая опция комбинированной терапии продемонстрировала статистически значимое преимущество в контексте ВВП: медиана составила 15,7 месяцев против 10,2 месяцев у кабозантиниба (ОР 0,51, 95% ДИ 0,29–0,89, $p = 0,02$). Что касается токсичности, прекращение терапии вследствие НЯ произошло у 20% больных в группе «леватиниб+эверолимус» и у 10,9% в группе кабозантиниба, что в целом явилось ожидаемым показателем для данной группы препаратов [20]. Таким образом, алгоритм терапии пациентов со светлоклеточным раком почки становится все более определенным и последовательным.

Заслуживает внимания исследование III фазы FORTITUDE-101, в котором изучался эффект бемаритузумаба с химиотерапией в первой линии лечения метастатического рака желудка и пищеводно-желудочного перехода с гиперэкспрессией FGFR2b, кото-

рая встречается примерно в 38% случаев. Применение бемаритузумаба привело к статистически значимому улучшению ОВ (медиана 17,9 месяцев против 12,5; ОР 0,61; $p=0,005$) и ВВП (медиана 8,6 месяцев против 6,7; HR 0,71; $p=0,019$) при первичном анализе. Однако при более длительном наблюдении эффект исследуемого препарата заметно ослабевал (медиана ОВ 14,5 месяца против 13,2; ОР 0,82), что вызывает некоторые сомнения в дальнейших перспективах данной опции лечения [21].

Продолжается представление результатов применения уже хорошо знакомых специалистам препаратов для таргетной терапии НМРЛ с драйверными мутациями в различных клинических ситуациях. На конгрессе ESMO были представлены обновленные результаты исследования III фазы ALINA, где при медиане наблюдения более трех лет был подтвержден устойчивый и клинически значимый эффект адьювантной терапии алектинибом у пациентов с полностью резецированным ALK-позитивным НМРЛ стадий IB–IIA. Применение алектиниба в течение двух лет по сравнению со стандартной химиотерапией продолжает демонстрировать весьма впечатляющее улучшение ВВП как в популяции пациентов со стадиями II–IIIA (ОР 0,36), так и во всей популяции intent-to-treat (ОР 0,35). При этом также сохраняется значимое снижение риска развития метастазов в центральной нервной системе или смерти от них (ОР для ВВП-ЦНС 0,37) [22]. Данные по ОВ пока не достигли зрелости.

Не остался в стороне и осимертиниб. В 2025 году увидели свет результаты одноцентрового исследования II фазы, в котором оценивалась стратегия консолидирующей лучевой терапии (ЛТ) у пациентов с распространенным EGFR-мутантным НМРЛ (экзоны 19 или 21). У этих больных был достигнут контроль заболевания после восьми недель индукционной терапии осимертинибом. Из 42 включенных пациентов 32 (76%) получили лучевую (в основном стереотаксическую) терапию на остаточные очаги, после чего продолжили прием осимертиниба до прогрессирования. При медиане наблюдения 35,7 месяца медиана ВВП составила 32,3 месяца, а медиана ОВ – 45 месяцев [23]. Из полученных результатов можно заключить, что добавление ЛТ к осимертинибу является безопасной и многообещающей стратегией, позволяющей потенциально отсрочить прогрессирование заболевания без необходимости эскалации системной терапии.

Помимо всего вышеперечисленного, новую пищу для дискуссий получили сторонники и противники назначения CDK4/6-ингибиторов в адьювантном режиме при раннем РМЖ, так как были опубликованы обновления результатов исследований NATALEE с рибоциклибом и monarchE MonarchE с его конкурентом – абемациклибом. В рамках запланированного пятилетнего анализа исследования NATALEE были оценены отдаленные результаты эффективности

рибоциклиба. Добавление этого препарата к ингибиторам ароматазы показало улучшение выживаемости без инвазивного заболевания по сравнению с монотерапией ингибиторами ароматазы (ОР 0,716; 95% ДИ 0,618–0,829). Преимущество комбинированной терапии наблюдалось во всех подгруппах пациентов, включая популяцию с отсутствием поражения лимфатических узлов, хотя там оно проходило буквально «по лезвию ножа» (отношение рисков 0,606; 95% ДИ 0,372–0,986). Что касается долгожданной ОВ, то там, по словам авторов, «продолжает прослеживаться положительная тенденция» в пользу рибоциклиба: 60-месячная ОВ достигла 94,1% против 92,5%, ОР составило 0,800 (95% ДИ 0,637–1,003; номинальный односторонний $p=0,026$) [24].

Комбинация абемациклиба с гормонотерапией продемонстрировала в обновленных результатах исследования monarchE статистически значимое, но в клиническом плане скромное улучшение ОВ по сравнению с монотерапией (ОР 0,842; 95% ДИ 0,722–0,981; $p=0,027$). Семилетняя ОВ составила 86,8% в группе абемациклиба против 85,0% в контрольной группе. Кроме того, сохранялось устойчивое улучшение выживаемости без инвазивной болезни (iDFS) и безрецидивной выживаемости до появления отдаленных метастазов (DRFS): ОР 0,734 (95% ДИ 0,657–0,820) и 0,746 (95% ДИ 0,662–0,840) соответственно с абсолютным увеличением семилетней iDFS на 6,5% (77,4% против 70,9%). Однако частота НЯ ≥ 3 степени, как было ранее доложено, составила 50% в группе абемациклиба против 16% в группе контроля, что не может не беспокоить в контексте адьювантной терапии. Тем не менее было отмечено, что после прекращения двухлетнего курса препарата наблюдался длительный эффект. Также в группе абемациклиба было выявлено меньшее число пациентов с метастатическим заболеванием (6,4% против 9,4%) [25].

Закрывая тему таргетной терапии, нельзя не упомянуть о KRAS-ингибиторах. Результаты их исследований в большинстве своем пока нельзя назвать впечатляющими, и наибольшая доказательная база по-прежнему остается на стороне мутации KRAS G12C. Заслуживают внимания данные исследования II фазы KRYSTAL-7, представленные на конгрессе ASCO-2025. В этой работе комбинация ингибитора KRAS G12C адаграсиба и пембролизумаба продемонстрировала клиническую эффективность и приемлемую переносимость в первой линии терапии у пациентов с распространенным или метастатическим НМРЛ с соответствующей мутацией. В общей когорте частота объективного ответа (ЧОО) составила 44%, при этом медиана ВВП достигла 11,0 месяцев, а медиана ОВ – 18,3 месяца. Наиболее выраженный эффект комбинация показала в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 50\%$: ЧОО достигла 61%, медиана ВВП составила 27,7 месяцев, а медиана ОВ еще не была достигнута [26]. Таким образом, исследование

закладывает перспективы первой линии для данной популяции пациентов, однако для изменения клинической практики требуются подтверждающие данные исследований III фазы, в которых этот подход сравнивался бы с текущими стандартами лечения.

Появляются и результаты использования KRAS-ингибиторов нового поколения. В рамках открытого многоцентрового исследования II фазы оценивалась эффективность и безопасность нового высокоселективного ингибитора KRAS G12C сосимерасиба у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ, у которых наступило прогрессирование после химиотерапии на основе платины и/или ингибиторов PD-1/PD-L1 (84,1% пациентов получали оба вида терапии). В итоге применение сосимерасиба продемонстрировало высокую противоопухолевую активность: ЧОО (первичная конечная точка) составила 52,4%, а показатель контроля заболевания достиг 87,6%. Медиана ВВП оказалась равна 7,2 месяцам [27]. Полученные данные позволяют рассматривать сосимерасиб как перспективный вариант таргетной терапии для предлеченных пациентов с KRAS G12C-мутированным НМРЛ.

Другой KRAS G12C-ингибитор – оломорасиб, – показал эффективность в комбинации с пембролизумабом также в первой линии терапии НМРЛ, как то следует из доложенных на конгрессе ASCO результатов исследования I/II фазы LOXO-RAS-20001. При медиане наблюдения 9 месяцев комбинация продемонстрировала достойную противоопухолевую активность: ЧОО достигла 70% (95% ДИ 54–83%), включая один полный ответ, а показатель контроля заболевания составил 90% (95% ДИ 76–97%) с недостигнутой медианой продолжительности эффекта. Наибольшая эффективность наблюдалась, опять же, в подгруппе с высоким уровнем PD-L1 ($\geq 50\%$), где ЧОО достигла 82% (95% ДИ 57–96%) [28]. Уже запущена следующая фаза исследования препарата, которая должна сравнить инновационный подход со стандартом терапии.

Перспективным представляются исследования KRAS-ингибиторов при раке поджелудочной железы. Например, на симпозиуме ASCO по опухолям ЖКТ были представлены результаты исследования I фазы препарата RMC-6236, который представляет собой пероральный ингибитор активной ГТФ-связанной формы RAS (как мутантной, так и дикого типа), действующий по механизму образования тройного комплекса с широкой селективностью к RAS(ON). Пациенты с предлеченной аденокарциномой поджелудочной железы получали клинически активные дозы препарата (160–300 мг в сутки), в результате чего удалось достичь достойных показателей ВВП для данной нозологии: медианы 8,5 месяцев у пациентов с мутацией KRAS G12X и 7,6 месяцев – у пациентов с остальными мутациями RAS [29]. В настоящий момент в отношении данного препарата проводится исследование III фазы.

Новые стандарты терапии были введены и при лечении рака предстательной железы. На конгрессе ESMO были представлены промежуточные результаты РКИ III фазы PSMAddition, посвященного оценке радиолигандной терапии в популяции метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (мГЧРПЖ). В протоколе изучалось добавление ^{177}Lu -ПСМА-617 к стандартной комбинации андроген-депривационной терапии (АДТ) и антиандрогена. В исследование были включены 1144 пациента с ПСМА-положительным мГЧРПЖ, ранее не получавших лечение (или получавших его в течение не более 45 дней); 68% больных имели высокую распространенность процесса. В представленном промежуточном анализе показано статистически значимое улучшение по первичной конечной точке, которой была рентгенологическая ВВП: ОР 0,72 (95% ДИ 0,58–0,90, $p=0,002$). Медианы рентгенологической ВВП не были достигнуты. Также при назначении комбинации с радиолигандом была получена большая ЧОО: 85,3% против 80,8%. Наблюдается и тренд в сторону улучшения ОВ, но данные пока остаются незрелыми [30]. Таким образом, постепенно позиции радиолигандной терапии при мГЧРПЖ постепенно укрепляются; по-видимому, в уже ближайшее время четко определится группа пациентов, которым будет показано ее назначение в таком режиме.

Также в этом году были представлены результаты исследования III фазы ENZARAD, в котором оценивалась эффективность добавления энзалутамида к стандартной адьювантной АДТ в сочетании с лучевой терапией у 802 пациентов, страдающих раком предстательной железы высокого риска. При медиане наблюдения 92 месяца добавление 24-месячного курса энзалутамида не привело к улучшению выживаемости без отдаленных метастазов – первичной конечной точки – по сравнению с 6-месячным курсом нестероидного антиандрогена (ОР 0,88, 95% ДИ 0,67–1,15, $p=0,34$), а также не повлияло на общую выживаемость и опухоль-специфическую выживаемость. Статистически значимое преимущество энзалутамида наблюдалось лишь при оценке суррогатных вторичных точек – выживаемости без биохимического прогрессирования (PSA-PFS) и клинической выживаемости без прогрессирования. В заранее определенных подгруппах пациентов с клинически выявленными метастазами в лимфоузлы (N1) и запланированной лучевой терапией на область таза отмечалось большее влияние на первичную конечную точку, однако в общей популяции эффект отсутствовал [31]. Полученные данные свидетельствуют о том, что интенсификация адьювантной гормональной терапии путем добавления энзалутамида не улучшает отдаленные результаты лечения большинства пациентов с локализованным раком предстательной железы высокого риска, получающих лучевую терапию.

Статус циркулирующей опухолевой ДНК и его терапевтическое значение

Несомненно, одной из самых значимых тенденций последних лет является все большее внедрение в клиническую практику определения цоДНК. Однако 2025 год принес и неудачи в применении этого метода, одна из которых связана с адъювантной терапией колоректального рака. В качестве примера рассмотрим результаты исследования II/III фазы DYNAMIC-III. В нем оценивалась стратегия адаптации адъювантной химиотерапии на основе определения цоДНК у пациентов с резектабельным раком ободочной кишки III стадии. Через 5–6 недель после операции пациенты были рандомизированы в группу стандартного подхода или группу, где решение о терапии принималось на основе статуса цоДНК: при положительной цоДНК после операции адъювантная терапия эскалировалась, при негативной – наоборот, деэскалировалась. Под эскалацией адъювантной терапии подразумевались следующие схемы: вместо монотерапии фторпиримидинами – дуплет с оксалиплатином, вместо трех месяцев дуплета – 6 месяцев или назначение ХТ по схеме FOLFOXIRI вместо шести месяцев терапии дуплетом. При медиане наблюдения 47 месяцев определение цоДНК подтвердило свою значимость как мощного прогностического фактора. Но относительно показателей выживаемости исследование оказалось негативным. В группе деэскалации терапии трехлетняя БРВ оказалась несколько ниже (85,3% против 88,1%), не достигнув границы не меньшей эффективности (non-inferiority trials). А у цоДНК-положительных пациентов интенсификация терапии не улучшила исходы по сравнению со стандартным подходом (двухлетняя БРВ составила 51% против 61%) [32]. Таким образом, мы снова убедились в том, что цоДНК способна предопределять исходы пациентов, но подходы, позволяющие улучшить результаты лечения в зависимости от значения цоДНК, все еще не определены и требуют дальнейшего изучения.

Также негативным оказалось и исследование PEGASUS, в котором оценивалась возможность использования цоДНК для персонализации адъювантной терапии у пациентов с раком ободочной кишки II стадии высокого риска (T4N0) и III стадии после радикальной резекции. В послеоперационном периоде цоДНК-положительные пациенты получали 3 месяца CAPOX, а цоДНК-отрицательные – 6 месяцев капецитабина (CAPE) с возможностью эскалации терапии при повторном положительном результате [33]. При медиане наблюдения 33,5 месяца были получены обновленные данные, снова подтверждающие прогностическую значимость цоДНК у пациентов с резектабельным раком ободочной кишки высокого риска. Среди пациентов с отрицательным послеоперационным статусом цоДНК (LB–) было зарегистрировано 12 рецидивов, что соответствует двухлетней

частоте отсутствия признаков заболевания на уровне 88% (90% ДИ 81–93%), что не подходит к критериям позитивного результата по первичной конечной точке. Двухлетняя частота времени до рецидива составила 87,6% в группе LB– против 61,5% в группе LB+, при этом цоДНК-положительный статус ассоциировался с более чем трехкратным увеличением риска рецидива (HR 3,22; 95% ДИ 1,20–7,96; $p=0,0013$) [34]. В этой ситуации остается только повторить вывод, сформулированный в предыдущем абзаце.

С большим успехом определение цоДНК было интегрировано в адъювантное лечение рака мочевого пузыря. В РКИ III фазы IMvigor 011 оценивалась стратегия адъювантной терапии атезолизумабом под контролем динамического определения цоДНК у пациентов с МИРМП после радикальной цистэктомии при отсутствии – по данным визуализации, – признаков заболевания. Из 761 включенного пациента 250 с выявленной цоДНК (молекулярная остаточная болезнь) были рандомизированы в отношении 2:1 для получения атезолизумаба или плацебо в течение одного года. Применение атезолизумаба привело к статистически значимому улучшению выживаемости без признаков заболевания (медиана 9,9 месяца против 4,8; ОР 0,64; 95% ДИ 0,47–0,87; $p=0,005$) и ОВ (медиана 32,8 месяца против 21,1; ОР 0,59; 95% ДИ 0,39–0,90; $p=0,01$). Среди 357 пациентов с устойчивым цоДНК-негативным статусом, не получавших исследуемую терапию, двухлетняя выживаемость без признаков заболевания достигла 88% [35]. Полученные данные демонстрируют, что стратегия адаптации адъювантной иммунотерапии на основе выявления молекулярной остаточной болезни с помощью цоДНК позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском рецидива, которые получают значимое преимущество от адъювантной терапии атезолизумабом, одновременно избегая избыточного лечения у цоДНК-негативных пациентов с благоприятным прогнозом.

Новое в лечении опухолей, ассоциированных с ожирением

В этой связи нельзя не упомянуть агонисты рецептора GLP-1 (семаглутид, лираглутид и другие), которые активно применяются в качестве антигипергликемической терапии при сахарном диабете II типа, а также для фармакотерапии ожирения. По механизму действия это синтетические инкретиномиметики, которые, связываясь с G-белок-связанным рецептором GLP-1 на β -клетках и в других тканях, усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина, подавляют секрецию глюкагона, замедляют желудочное опорожнение и снижают центральную регуляцию аппетита, что приводит к уменьшению постпрандиальной и базальной гипергликемии при низком риске гипогликемии. В 2025 г. были опубликованы результаты ретроспективного когортного исследования, в котором оценивалась связь между приемом агонистов глюка-

гоноподобного пептида-1 (GLP-1RA) и риском развития рака у 86 632 взрослых с ожирением (средний возраст участников был 52,4 года; среди включенных в исследование было 68,2% женщин). Материалом для исследования послужила база данных OneFlorida+ за 2014–2024 годы. После сопоставления групп методом псевдорандомизации применение GLP-1RA ассоциировалось со статистически значимым снижением общего риска развития 14 анализируемых типов рака (показатель заболеваемости 13,6 против 16,4 на 1000 человеко-лет; ОР 0,83; 95% ДИ 0,76–0,91; $p=0,002$). Наиболее выраженное снижение риска наблюдалось для рака яичников (ОР 0,53; 95% ДИ 0,29–0,96; $p=0,04$), эндометрия (ОР 0,75; 95% ДИ 0,57–0,99; $p=0,05$) и менингиомы (ОР 0,69; 95% ДИ 0,48–0,97; $p=0,05$). Вместе с тем была выявлена тенденция к повышению риска рака почки, не достигшая статистической значимости (ОР 1,38; 95% ДИ 0,99–1,93; $p=0,04$) [36]. Это свидетельствует о потенциальном протективном эффекте GLP-1RA в отношении некоторых типов злокачественных новообразований у лиц с ожирением, но безусловно требуют длительного наблюдения для подтверждения наблюдаемых ассоциаций и понимания их механизмов.

Технологии искусственного интеллекта в онкологии

Завершая перечень инноваций 2025 года, затронем животрепещущую тему искусственного интеллекта (ИИ). Эта технология за короткое время успела прочно внедриться в нашу повседневную жизнь, нашла она свое применение и в онкологии. За минувший год вышло множество работ, оценивающих роль ИИ в том или ином аспекте диагностики и лечения рака. Уже появились и первые обзоры литературы на эту тему. Так, публикация Y. Mao et al. представляет собой систематический обзор современных достижений в области применения искусственного интеллекта для преодоления лекарственной резистентности опухолей. В обзоре предложен концептуальный и методологический дизайн внедрения ИИ в исследования опухолевой резистентности, включающий этапы сбора и стандартизации данных, их предобработку, построение прогностических моделей, валидацию результатов, интерпретацию клинически значимых факторов и последующую экспериментальную и клиническую проверку. Такой подход направлен на формирование воспроизводимых и клинически применимых решений в области прецизионной онкологии. Основные выводы работы свидетельствуют о том, что технологии ИИ способны существенно повысить эффективность выявления молекулярных механизмов лекарственной устойчивости, ускорить разработку новых противоопухолевых препаратов, а также улучшить прогнозирование чувствительности опухолей к терапии. Кроме того, продемонстрирован потенциал ИИ в оптимизации комбинированной

терапии, выявлении новых биомаркеров и прогнозировании развития резистентных фенотипов, что может способствовать повышению эффективности лечения и снижению частоты рецидивов [37]. В частности, в обзоре упоминается работа T. Wen et al., в которой исследователи при помощи созданного ими гибридного протокола виртуального скрининга на основе глубокого обучения осуществили поиск в библиотеке фармакологически активных соединений, состоящей из 4,5 миллионов молекул. В результате им удалось найти потенциальные CDK12-ингибиторы для дальнейшего экспериментального тестирования [38]. Из публикаций, включенных в обзор, следует главный вывод: ИИ может расширить возможности врачей-онкологов в принятии клинических решений, включая выбор наиболее эффективных лекарственных комбинаций, раннее выявление пациентов с высоким риском резистентности и динамическое мониторирование ответа на лечение, но данный подход требует дальнейшего изучения и валидации.

Другая интересная работа, посвященная ИИ – это обзор N. Verma et al., в котором проведен всесторонний анализ 50 завершенных клинических исследований, зарегистрированных на сайте ClinicalTrials.gov (США) в 2015–2025 гг. В каждом из этих исследований ИИ применялся на всех этапах Cancer Control Continuum, причем преобладали технологии машинного обучения (Machine Learning); две трети исследований (66%) были интервенционными, а наибольшее число работ было посвящено этапу выявления рака – прежде всего, колоректального. Несмотря на рост числа исследований (их пик пришелся на 2019–2023 гг.), большинство из них носило одноцентровый характер, имело ограниченный набор пациентов и крайне низкий уровень публикации результатов (данные только 36% интервенционных исследований оказались доступными). Авторы подчеркивают значительный потенциал ИИ в повышении точности ранней диагностики, персонализации лечения, мониторинге приверженности терапии и поддержке выживших, однако отмечают критические пробелы в прозрачности алгоритмов, стандартизации отчетности и доказательной базе [39].

Для нас это служит сигналом о необходимости активного участия в многоцентровых рандомизированных исследованиях, чтобы безопасно и эффективно интегрировать эти технологии в повседневную практику и ускорить переход к действительно персонализированной онкологической помощи.

Заключение

Подводя итоги, подчеркнем: 2025 год стал ярким свидетельством того, что эпоха лекарственного лечения метастатического рака окончательно уступает место эре превентивной и персонализированной терапии солидных опухолей на всех стадиях. На

основании изложенных данных можно уверенно прогнозировать, что уже в 2026–2028 годах можно будет наблюдать дальнейшее массовое перемещение иммунотерапии, конъюгатов антител и радиолигандов в неoadъювантные и адъювантные режимы, превращение определения цоДНК в рутинный инструмент динамической стратификации риска, а искусственный интеллект, возможно, станет повседневным помощником при выборе оптимальной

комбинации и прогнозировании резистентности. Параллельно будут активно изучаться возможности метаболической модуляции (агонисты GLP-1) для снижения онкологического риска, а также новые поколения биспецифических препаратов. При этом главными вызовами ближайших лет останутся глобальная доступность инноваций, поиск баланса эффективности и токсичности, а также этические аспекты внедрения ИИ.

Список литературы

1. *Vulsteke C., et al.* LBA2 Perioperative (perio)p) enfortumab vedotin (EV) plus pembrolizumab (pembro) in participants (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) who are cisplatin-ineligible: The phase III KEYNOTE-905 study // *Annals of Oncology*. – 2025. – Vol. 36. – С. S1763.
2. *Colombo N., et al.* LBA3 Pembrolizumab vs placebo plus weekly paclitaxel±bevacizumab in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: results from the randomized double-blind phase III ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96 study // *Annals of Oncology*. – 2025. – Vol. 36. – P. S1697.
3. *Tabernero J., et al.* LBA81 Final overall survival (OS) and the association of pathological outcomes with event-free survival (EFS) in MATTERHORN: A randomised, phase III study of durvalumab (D) plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma // *Annals of Oncology*. – 2025. – Vol. 36. – P. S1738–S1739.
4. *De Santis M., et al.* Durvalumab in combination with BCG for BCG-naive, high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer (POTOMAC): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial // *The Lancet*. – 2025. – Vol. 406, № 10516. – P. 2221–2234.
5. *Simicropo F.A., et al.* Randomized trial of standard chemotherapy alone or combined with atezolizumab as adjuvant therapy for patients with stage III deficient DNA mismatch repair (dMMR) colon cancer (Alliance A021502; ATOMIC). – 2025.
6. *Paz-Ares L., et al.* Efficacy and safety of first-line maintenance therapy with lurbinectedin plus atezolizumab in extensive-stage small-cell lung cancer (IMforte): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial // *The Lancet*. – 2025. – Vol. 405, № 10495. – P. 2129–2143.
7. *Paulson K.G., et al.* Safety and activity of tarlatamab in combination with a PD-L1 inhibitor as first-line maintenance therapy after chemo-immunotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer (DeLLphi-303): a multicentre, non-randomised, phase 1b study // *The Lancet Oncology*. – 2025. – Vol. 26, № 10. – P. 1300–1311.
8. *Wang Z., et al.* Perioperative camrelizumab plus rivoceranib versus surgery alone in patients with resectable hepatocellular carcinoma at intermediate or high risk of recurrence (CARES-009): a randomised phase 2/3 trial // *The Lancet*. – 2025. – Vol. 406, № 10515. – P. 2089–2099.
9. *Loibl S., et al.* Trastuzumab deruxtecan in residual HER2-positive early breast cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2025.
10. *Harbeck N., et al.* Neoadjuvant trastuzumab deruxtecan alone or followed by paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab for high-risk HER2-positive early breast cancer (DESTINY-Breast11): a randomised, open-label, multicentre, phase III trial // *Annals of Oncology*. – 2025.
11. *Shitara K., et al.* Trastuzumab deruxtecan or ramucirumab plus paclitaxel in gastric cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2025. – Vol. 393, № 4. – P. 336–348.
12. *Cortés J., et al.* Sacituzumab govitecan in untreated, advanced triple-negative breast cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2025. – Vol. 393, № 19. – P. 1912–1925.
13. *Tolaney S.M., et al.* Sacituzumab Govitecan plus Pembrolizumab for Advanced Triple-Negative Breast Cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2026. – Vol. 394, № 4. – P. 354–366.
14. *Levy B.P., et al.* TROPION-Lung02: Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) plus pembrolizumab (pembro) with or without platinum chemotherapy (Pt-CT) as first-line (1L) therapy for advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC). – 2025.
15. *Dent R.A., et al.* TROPION-Breast02: Datopotamab deruxtecan for locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer // *Future Oncology*. – 2023. – Vol. 19, № 35. – P. 2349–2359.
16. *Fang W., et al.* Sacituzumab tirumotecan in EGFR-TKI-resistant, EGFR-mutated advanced NSCLC // *New England Journal of Medicine*. – 2026. – Vol. 394, № 1. – P. 13–26.
17. *Sheng X., et al.* Disitamab vedotin plus toripalimab in HER2-expressing advanced urothelial cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2025. – Vol. 393, № 23. – P. 2324–2337.
18. *Elez E., et al.* Encorafenib, cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-mutated colorectal cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2025. – Vol. 392, № 24. – P. 2425–2437.

19. *Zafereo M., et al.* Neoadjuvant pembrolizumab in combination with dabrafenib and trametinib (DTP) for BRAF V600E-mutated anaplastic thyroid cancer (BRAF m-ATC): A multicenter phase 2 trial. – 2025.
20. *Hahn A.W., et al.* A multicenter randomized phase II trial of lenvatinib plus everolimus versus cabozantinib in patients with metastatic clear-cell RCC that progressed on PD-1 immune checkpoint inhibition (LenCabo) // *Annals of Oncology.* – 2025.
21. *Rba S.Y., et al.* LBA10 Bemarituzumab (BEMA) plus chemotherapy for advanced or metastatic FGFR2b-overexpressing gastric or gastroesophageal junction cancer (G/GEJC): FORTITUDE-101 phase III study results // *Annals of Oncology.* – 2025. – Vol. 36. – P. S1735.
22. *Dziedziszko R., et al.* 1787MO Updated results from the phase III ALINA study of adjuvant alectinib vs chemotherapy (chemo) in patients (pts) with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Annals of Oncology.* – 2025. – Vol. 36. – P. S1039–S1040.
23. *Sampath S., et al.* Osimertinib plus consolidative radiotherapy for advanced EGFR mutant non-small cell lung cancer: a multicentre, single-arm, phase 2 trial // *EclinicalMedicine.* – 2025. – Vol. 87.
24. *Crown J., et al.* Adjuvant ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: 5-year follow-up of NATALEE efficacy outcomes and updated overall survival // *ESMO open.* – 2025. – P. 105858.
25. *Johnston S., et al.* Overall survival with abemaciclib in early breast cancer // *Annals of Oncology.* – 2025.
26. *Jänne P.A., et al.* First-line adagrasib (ADA) with pembrolizumab (PEMBRO) in patients (pts) with advanced/metastatic KRASG12C-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) from the phase 2 portion of the KRYSTAL-7 study. – 2025.
27. *Zhong J., et al.* Sosimerasib monotherapy in patients with previously treated KRAS G12C-mutated non-small cell lung cancer: Primary results of a phase 2 study. – 2025.
28. *Dragnev K.H., et al.* Safety and efficacy of olomorasib+ immunotherapy in first-line treatment of patients with KRAS G12C-mutant advanced NSCLC: Update from the LOXO-RAS-20001 trial. – 2025.
29. *Garrido-Laguna I., et al.* Safety, efficacy, and on-treatment circulating tumor DNA (ctDNA) changes from a phase 1 study of RMC-6236, a RAS (ON) multi-selective, tri-complex inhibitor, in patients with RAS mutant pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). – 2025.
30. *Tagawa S.T., et al.* LBA6 Phase III trial of [177Lu] Lu-PSMA-617 combined with ADT+ ARPI in patients with PSMA-positive metastatic hormone-sensitive prostate cancer (PSMAddition) // *Annals of Oncology.* – 2025. – Vol. 36. – P. S1742–S1743.
31. *Nguyen P.L., et al.* LBA86 Randomised phase III trial of androgen deprivation therapy (ADT) with radiation therapy with or without enzalutamide for high risk, clinically localised prostate cancer: ENZARAD (ANZUP 1303) // *Annals of Oncology.* – 2025. – Vol. 36. – P. S1743–S1744.
32. *Tie J., et al.* Circulating tumor DNA-guided adjuvant therapy in locally advanced colon cancer: the randomized phase 2/3 DYNAMIC-III trial // *Nature Medicine.* – 2025. – P. 1–10.
33. *Lonardi S., et al.* LBA28 The PEGASUS trial: Post-surgical liquid biopsy-guided treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer patients // *Annals of Oncology.* – 2023. – Vol. 34. – P. S1268–S1269.
34. *Marsoni S., et al.* 723O Post-surgical liquid biopsy-guided treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer patients: final results of the PEGASUS trial // *Annals of Oncology.* – 2025. – Vol. 36. – P. S506.
35. *Poules T., et al.* ctDNA-Guided Adjuvant Atezolizumab in Muscle-Invasive Bladder Cancer // *N Engl J Med.* – 2025.
36. *Dai H., et al.* GLP-1 receptor agonists and cancer risk in adults with obesity // *JAMA oncology.* – 2025. – Vol. 11, № 10. – P. 1186–1193.
37. *Mao Y., et al.* Emerging artificial intelligence-driven precision therapies in tumor drug resistance: recent advances, opportunities, and challenges // *Molecular cancer.* – 2025. – Vol. 24, № 1. – P. 123.
38. *Wen T., et al.* Development, validation, and evaluation of a deep learning model to screen cyclin-dependent kinase 12 inhibitors in cancers // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2023. – Vol. 250. – P. 115199.
39. *Verma H., et al.* Artificial Intelligence in Oncology: A 10-Year ClinicalTrials.gov-Based Analysis Across the Cancer Control Continuum // *Cancers.* – 2025. – Vol. 17, № 21. – P. 3537.

References

1. *Vulsteke C., Kaimakliotis H., Danchevjiitr P., et al.* LBA2 Perioperative (periop) enfortumab vedotin (EV) plus pembrolizumab (pembro) in participants (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) who are cisplatin-ineligible: The phase III KEYNOTE-905 study. *Annals of Oncology.* 2025; 36: S1763. Doi: 10.1016/j.annonc.2025.09.124.
2. *Colombo N., Zsiros E., Sebastianelli A., et al.* LBA3 Pembrolizumab vs placebo plus weekly paclitaxel ± bevacizumab in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: Results from the randomized double-blind phase III ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96 study. *Annals of Oncology.* 2025; 36: S1582. Doi: 10.1016/j.annonc.2025.09.049.
3. *Tabernero J., Al-Batran S.-E., Wainberg Z.A.A., et al.* LBA81 Final overall survival (OS) and the association of pathological outcomes with event-free survival (EFS) in MATTERHORN: A randomised, phase III study of durvalumab (D) plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric / gastroesophageal junction (G / GEJ) adenocarcinoma. *Annals of Oncology.* 2025; 36: S1623–S1624. Doi: 10.1016/j.annonc.2025.09.096.

4. *Santis M.D., Redorta J.P., Nishiyama H., et al.* Durvalumab in combination with BCG for BCG-naive, high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer (POTOMAC): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. Published online October 1, 2025. Doi: 10.1016/s0140-6736(25)01897-5.
5. *Simicrope F.A., Ou F.S., Zemla T., et al.* Randomized trial of standard chemotherapy alone or combined with atezolizumab as adjuvant therapy for patients with stage III colon cancer and deficient mismatch repair (ATOMIC, Alliance A021502). *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37(15_suppl): e15169-e15169. Doi: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.e15169.
6. *Paz-Ares L., Borghaei H., Liu S.V., et al.* Efficacy and safety of first-line maintenance therapy with lurbinectedin plus atezolizumab in extensive-stage small-cell lung cancer (IMforte): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. Published online June 2025. Doi: 10.1016/s0140-6736(25)01011-6.
7. *Paulson K.G., Lau S.C.M., Ahn M.J., et al.* Safety and activity of tarlatamab in combination with a PD-L1 inhibitor as first-line maintenance therapy after chemo-immunotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer (DeLLphi-303): a multicentre, non-randomised, phase 1b study. *The Lancet Oncology*. Published online September 8, 2025. Doi: 10.1016/S1470-2045(25)00480-2.
8. *Wang Z., Fan J., Zhou S., et al.* Perioperative camrelizumab plus rivoceranib versus surgery alone in patients with resectable hepatocellular carcinoma at intermediate or high risk of recurrence (CARES-009): a randomised phase 2/3 trial. *Lancet (London, England)*. 2025; 406(10515): 2089-2099. Doi: 10.1016/S0140-6736(25)01720-9.
9. *Loibl S., Park Y.H., Shao Z., et al.* Trastuzumab Deruxtecan in Residual HER2-Positive Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. Published online December 10, 2025. Doi: 10.1056/nejmoa2514661.
10. *Harbeck N., Modi S., Lajos Pusztai, et al.* Neoadjuvant trastuzumab deruxtecan alone or followed by paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab for high-risk HER2-positive early breast cancer (DESTINY-Breast11): a randomised, open-label, multicentre, phase III trial. *Annals of Oncology*. Published online October 1, 2025. Doi: 10.1016/j.annonc.2025.10.019.
11. *Kobei Shitara, Cutsem E.V., Mahmut Gümmüş, et al.* Trastuzumab Deruxtecan or Ramucirumab plus Paclitaxel in Gastric Cancer. *New England Journal of Medicine*. Published online May 31, 2025. Doi: 10.1056/nejmoa2503119.
12. *Cortés J., Punie K., Barrios C., et al.* Sacituzumab Govitecan in Untreated, Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. Published online October 18, 2025. Doi: 10.1056/nejmoa2511734.
13. *Tolaney S.M., de Azambuja E., Kalinsky K., et al.* Sacituzumab Govitecan plus Pembrolizumab for Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2026; 394(4): 354-366. Doi: 10.1056/nejmoa2508959.
14. *Goto Y., Su W.C., Levy B., et al.* TROPION-Lung02: Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) plus pembrolizumab (pembro) with or without platinum chemotherapy (Pt-CT) in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41(16_suppl): 9004-9004. Doi: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.9004.
15. *Dent R., Cescon D.W., Bachelot T., et al.* TROPION-Breast02: Datopotamab deruxtecan for locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. *Future Oncology*. Published online August 1, 2023. Doi: 10.2217/fon-2023-0228.
16. *Fang W., Wu L., Meng X., et al.* Sacituzumab Tirumotecan in EGFR-TKI-Resistant, EGFR -Mutated Advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*. Published online October 19, 2025. Doi: 10.1056/nejmoa2512071.
17. *Sheng X., Zeng G., Zhang C., et al.* Disitamab Vedotin plus Toripalimab in HER2-Expressing Advanced Urothelial Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2025; 393(23): 2324-2337. Doi: 10.1056/nejmoa2511648.
18. *Elez E., Yoshino T., Shen L., et al.* Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF -Mutated Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. Published online May 30, 2025. Doi: 10.1056/nejmoa2501912.
19. *Zafereo M., Wang R.J., Busaidy N.L., et al.* Neoadjuvant pembrolizumab in combination with dabrafenib and trametinib (DTP) for BRAF V600E-mutated anaplastic thyroid cancer (BRAF m-ATC): A multicenter phase 2 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2025; 43(16_suppl): 6008-6008. Doi: 10.1200/jco.2025.43.16_suppl.6008.
20. *Hahn A.W., Chahoud J., Skelton W.P., et al.* A multicenter randomized phase II trial of lenvatinib plus everolimus versus cabozantinib in patients with metastatic clear-cell RCC that progressed on PD-1 immune checkpoint inhibition (LenCabo). *Annals of Oncology*. 2026; 37(2): 241-249. Doi: 10.1016/j.annonc.2025.10.009.
21. *Rba S.Y., Cid R.A.P., Montes A.F., et al.* LBA10 Bemarituzumab (BEMA) plus chemotherapy for advanced or metastatic FGFR2b-overexpressing gastric or gastroesophageal junction cancer (G/GEJC): FORTITUDE-101 phase III study results. *Annals of Oncology*. 2025; 36: S1620. Doi: 10.1016/j.annonc.2025.09.092.
22. *Dziadziuszko R., Solomon B.J., Wu Y.-L., et al.* 1787MO Updated results from the phase III ALINA study of adjuvant alectinib vs chemotherapy (chemo) in patients (pts) with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*. 2025; 36: S1039-S1040. Doi: 10.1016/j.annonc.2025.08.2413.
23. *Sampath S., Rashdan S., Iyengar P., et al.* Osimertinib plus consolidative radiotherapy for advanced EGFR mutant non-small cell lung cancer: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *eClinicalMedicine*. 2025; 87: 103435. Doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103435.
24. *Crown J., Stroyakovskii D., Yardley D.A., et al.* Adjuvant ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: 5-year follow-up of NATALEE efficacy outcomes and updated overall survival. *ESMO Open*. Published online October 1, 2025: 105858-105858. Doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105858.
25. *Johnston S., Martin M., O'Shaughnessy J., et al.* Overall Survival with Abemaciclib in Early Breast Cancer. *Annals of Oncology*. Published online October 1, 2025. Doi: 10.1016/j.annonc.2025.10.005.

26. Jänne P.A., Willemijn S.M.E. Theelen, Garassino M.C., et al. First-line adagrasib (ADA) with pembrolizumab (PEMBRO) in patients (pts) with advanced/metastatic KRAS G12C -mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) from the phase 2 portion of the KRYSTAL-7 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2025; 43(16_suppl): 8500-8500. Doi: 10.1200/jco.2025.43.16_suppl.8500.
27. Zhong J., Zhou J., Chu Q., et al. Sotimerasib monotherapy in patients with previously treated KRAS G12C-mutated non-small cell lung cancer: Primary results of a phase 2 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2025; 43(16_suppl): 8520-8520. Doi: 10.1200/jco.2025.43.16_suppl.8520.
28. Dragnev K.H., Murciano-Goroff Y.R., Ammakkanavar N., et al. Safety and efficacy of olomorasib + immunotherapy in first-line treatment of patients with KRAS G12C-mutant advanced NSCLC: Update from the LOXO-RAS-20001 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2025; 43(16_suppl): 8519-8519. Doi: 10.1200/jco.2025.43.16_suppl.8519.
29. Garrido-Laguna I., Wolpin B.M., Park W., et al. Safety, efficacy, and on-treatment circulating tumor DNA (ctDNA) changes from a phase 1 study of RMC-6236, a RAS(ON) multi-selective, tri-complex inhibitor, in patients with RAS mutant pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *Journal of Clinical Oncology*. 2025; 43(4_suppl): 722-722. Doi: 10.1200/jco.2025.43.4_suppl.722.
30. Sartor O., Piulats J.M., Saad F., et al. LBA6 Phase III trial of [177Lu]Lu-PSMA-617 combined with ADT + ARPI in patients with PSMA-positive metastatic hormone-sensitive prostate cancer (PSMAddition). *Annals of Oncology*. 2025; 36: S1742-S1743. Doi: 10.1016/j.annonc.2025.09.101.
31. Nguyen P.L., Sweeney C., Stockler M.R., et al. LBA86 Randomised phase III trial of androgen deprivation therapy (ADT) with radiation therapy with or without enzalutamide for high risk, clinically localised prostate cancer: ENZARAD (ANZUP 1303). *Annals of Oncology*. 2025; 36: S1628-S1629. Doi: 10.1016/j.annonc.2025.09.102.
32. Tie J., Wang Y., Loree J.M., et al. Circulating tumor DNA-guided adjuvant therapy in locally advanced colon cancer: the randomized phase 2/3 DYNAMIC-III trial. *Nature Medicine*. Published online October 20, 2025. Doi: 10.1038/s41591-025-04030-w.
33. Lonardi S., Pietrantonio F., N. Tarazona Llaveró, et al. LBA28 The PEGASUS trial: Post-surgical liquid biopsy-guided treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer patients. *Annals of Oncology*. 2023; 34: S1268-S1269. Doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.020.
34. Marsoni S., Prisciandaro M., Tarazona Llaveró N., et al. 723O Post-surgical liquid biopsy-guided treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer patients: Final results of the PEGASUS trial. *Annals of Oncology*. 2025; 36: S474. Doi: 10.1016/j.annonc.2025.08.1298
35. Powles T., Kann A.G., Castellano D., et al. ctDNA-Guided Adjuvant Atezolizumab in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *New England Journal of Medicine*. Published online October 20, 2025. Doi: 10.1056/nejmoa2511885.
36. Dai H., Li Y., Lee Y.A., et al. GLP-1 Receptor Agonists and Cancer Risk in Adults With Obesity. *JAMA Oncology*. Published online August 21, 2025. Doi: 10.1001/jamaoncol.2025.2681.
37. Mao Y., Dangang Shangguan, Huang Q., et al. Emerging artificial intelligence-driven precision therapies in tumor drug resistance: recent advances, opportunities, and challenges. *Molecular Cancer*. 2025; 24(1). Doi: 10.1186/s12943-025-02321-x.
38. Wen T., Wang J., Lu R., et al. Development, validation, and evaluation of a deep learning model to screen cyclin-dependent kinase 12 inhibitors in cancers. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023; 250: 115199. Doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115199.
39. Verma H., Mistry S., Jayam K.V., et al. Artificial Intelligence in Oncology: A 10-Year ClinicalTrials.gov-Based Analysis Across the Cancer Control Continuum. *Cancers*. 2025; 17(21): 3537. Doi: 10.3390/cancers17213537.