3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Научная статья

УДК 616.24-006.6-085:616-073.7

ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ ОПУХОЛЕВАЯ ДНК И ПЭТ/КТ КАК ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ НМРЛ

Лоос Дмитрий Максимович, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом отделения общей и молекулярной патологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Россия, Томск, loos.dmitrii@yandex.ru

Аннотация. В работе рассмотрены диагностические возможности циркулирующей опухолевой ДНК и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ при оценке эффективности иммунотерапии распространённого немелкоклеточного рака лёгкого. Исследование выполнено в формате аналитического обзора опубликованных научных данных с последующей методической систематизацией показателей молекулярного, метаболического и анатомического ответа. Основное внимание уделено особенностям динамического мониторинга опухоль-ассоциированных вариантов ДНК, характеристикам метаболической активности очагов и условиям их совместной интерпретации. Сопоставлены функции критериев RECIST 1.1 и PERCIST, рассмотрено значение времени обследования, аналитической чувствительности молекулярного тестирования и исходной выявляемости цоДНК. Выделены ограничения раздельного использования диагностических характеристик, связанные с биологической неоднородностью опухоли и влиянием воспалительных процессов на функциональную визуализацию. Предложена сравнительная матрица диагностических показателей и система методических требований к построению многопараметрической прогностической модели. Особое внимание уделено разграничению объективного ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости как самостоятельных клинических

конечных точек. Систематизированы показатели дискриминации, калибровки и внешней валидации, применяемые при оценке прогнозных алгоритмов. Результаты позволяют определить структуру дальнейшего исследования совместной диагностической ценности цоДНК и ПЭТ/КТ и сформулировать требования к интерпретации расхождений между молекулярной, метаболической и анатомической динамикой. Научно-методическое значение работы состоит в разграничении функций диагностических методов и построении аналитической основы комплексной оценки ответа на иммунотерапию.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого; иммунотерапия; циркулирующая опухолевая ДНК; ПЭТ/КТ; метаболический ответ; прогностические биомаркеры; выживаемость без прогрессирования.

Original article

CIRCULATING TUMOR DNA AND PET/CT AS PREDICTORS OF RESPONSE TO IMMUNOTHERAPY IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Loos Dmitrii Maksimovich, Candidate of Medical Sciences, Pathologist, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, loos.dmitrii@yandex.ru

Annotation. This article examines the potential roles of circulating tumor DNA and 18F-FDG PET/CT in evaluating response to immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer. The investigation is structured as an analytical review of published research accompanied by a methodological comparison of molecular, metabolic, and anatomical response characteristics. Particular attention is devoted to changes in tumor-associated DNA variants in plasma, PET-derived metabolic parameters, and the conditions required for their combined interpretation. The functions of RECIST 1.1 and PERCIST are compared, with emphasis on differences

between anatomical and metabolic response assessment. The timing of diagnostic examinations, baseline detectability of circulating tumor DNA, and analytical sensitivity of molecular assays are considered important determinants of interpretation. The analysis distinguishes objective response, progression-free survival, and overall survival as separate clinical outcomes requiring appropriate statistical methods. A comparative matrix of diagnostic characteristics is proposed, together with methodological requirements for developing integrated prognostic models. These requirements include clearly defined patient populations, consistent measurement procedures, appropriate discrimination metrics, calibration assessment, and external validation. Special consideration is given to the interpretation of discordant molecular, metabolic, and anatomical findings during immune checkpoint inhibitor treatment. Such discordance may reflect several biological and technical mechanisms and therefore represents an important subject for further investigation. The results provide a structured methodological foundation for studying the complementary diagnostic functions of molecular monitoring and functional imaging. The contribution of the paper lies in clarifying the conditions under which several biomarkers may be combined and evaluated within a coherent research framework.

Keywords: non-small cell lung cancer; immunotherapy; circulating tumor DNA; PET/CT; metabolic response; prognostic biomarkers; progression-free survival.

Введение. Иммунотерапия ингибиторами PD-1/PD-L1 изменила стандарт лечения немелкоклеточного рака лёгкого. Однако ответ на терапию вариабелен, и требуются ранние предикторы эффективности. Результаты масштабных клинических исследований, в частности испытания KEYNOTE-024, подтвердили, что назначение пембролизумаба в первой линии терапии пациентам с экспрессией лиганда PD-L1 на уровне 50% и выше обеспечивает существенный прирост выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с платинсодержащей химиотерапией [1-3]. Тем не менее, клинической проблемой остается гетерогенность ответа: значительная

доля больных не достигает объективного регресса опухоли или сталкивается с ранней резистентностью. На основании исходного иммуногистохимического статуса врач не может достоверно предсказать индивидуальное течение заболевания [4], что обусловливает необходимость поиска более точных динамических биомаркеров.

Традиционные критерии оценки эффективности, основанные на изменении линейных размеров опухоли, зачастую отражают ответ на лечение позднее, чем происходят биологические изменения в опухолевой ткани [5], [6]. Феномен псевдопрогрессии, обусловленный инфильтрацией ткани активированными Т-лимфоцитами, создает дополнительные диагностические трудности при интерпретации стандартных компьютерных томограмм. В этих условиях возрастает значение комплексного мониторинга, объединяющего молекулярно-генетические методы и методы функциональной визуализации для оценки ответа на лечение [7].

Анализ циркулирующей опухолевой ДНК в системном кровотоке предоставляет инструмент для неинвазивного отслеживания молекулярной эволюции злокачественного процесса. Фрагменты нуклеиновых кислот, высвобождаемые в результате апоптоза и некроза опухолевых клеток, несут информацию о генетическом ландшафте как первичного очага, так и метастатических клонов [8]. Количественная динамика мутантных аллелей в плазме крови позволяет выявлять молекулярные сдвиги задолго до появления макроскопических признаков прогрессирования [9]. Такой подход позволяет раньше выявлять признаки приобретённой резистентности и своевременно корректировать терапевтическую стратегию, сокращая продолжительность неэффективного лечения.

Параллельно с молекулярным профилированием, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), сохраняет статус стандарта в оценке метаболической активности и анатомической распространенности процесса. Изменения уровня поглощения

радиофармпрепарата отражают интенсивность гликолиза в опухолевой ткани, что служит чувствительным индикатором биологического ответа на иммунное воздействие [10]. Однако изолированное применение радиологических методов не всегда позволяет дифференцировать истинную резистентность от иммунно-опосредованного воспаления, а также не позволяет установить молекулярные механизмы уклонения опухоли от иммунного ответа.

Преодоление ограничений отдельных диагностических методов требует разработки комбинированных алгоритмов, в которых молекулярные данные характеризуют биологические особенности опухоли, а методы лучевой визуализации - её анатомические и метаболические характеристики. Исследование возможностей объединения кинетики цоДНК и параметров ПЭТ/КТ представляет перспективное направление разработки многопараметрических моделей оценки ответа на иммунотерапию. Научное значение данного подхода связано с установлением дополнительной диагностической информативности совокупности молекулярных и метаболических показателей, определением условий их сопоставления и последующей проверкой прогностических моделей в клинических исследованиях.

Обзор литературы. Внедрение ингибиторов иммунных контрольных точек кардинально трансформировало подходы к лечению немелкоклеточного рака лёгкого. Исследование KEYNOTE-024, опубликованное M. Reck и соавторами в 2016 году, установило клинические результаты применения пембролизумаба в сравнении с платинсодержащей химиотерапией у пациентов с распространённым НМРЛ и высокой экспрессией PD-L1. Его результаты формируют самостоятельную клиническую основу рассмотрения иммунотерапии у соответствующей группы пациентов. Исследования цоДНК и метаболической визуализации представляют другой научный уровень — поиск дополнительных показателей ответа и дальнейшего течения заболевания. При анализе этих публикаций целесообразно разграничивать эффективность

лечебного режима, диагностическую информативность отдельного биомаркера и качество многопараметрической прогностической модели. Несмотря на очевидные клинические преимущества, ответ на иммунотерапию характеризуется выраженной гетерогенностью. Значительная доля больных сталкивается с первичной резистентностью или развивает приобретенную устойчивость, что обусловливает необходимость поиска ранних и точных предикторов эффективности лечения [14].

Традиционные анатомические критерии оценки ответа, базирующиеся на изменении линейных размеров опухолевых очагов по шкале RECIST, зачастую не отражают биологических изменений, происходящих в опухоли под воздействием иммунотерапии. Феномен псевдопрогрессии, обусловленный массивной инфильтрацией ткани активированными Т-лимфоцитами и последующим отеком, создает серьезные диагностические трудности, приводя к преждевременному прекращению потенциально эффективного лечения [15]. В этих условиях фокус онкологической науки смещается в сторону функциональной визуализации и молекулярного мониторинга. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, позволяет оценивать метаболическую активность новообразования, однако изолированное применение радиологических методов не раскрывает молекулярную природу ускользания опухоли от иммунного надзора [16].

Параллельно с развитием лучевой диагностики значительное развитие получил анализ циркулирующей опухолевой ДНК в крови. Фундаментальные работы, в частности масштабное исследование [17], доказали, что фрагменты нуклеиновых кислот, высвобождаемые в результате апоптоза и некроза злокачественных клеток, содержат информацию о генетических особенностях как первичной опухоли, так и метастатических клонов. Оценка динамики мутантных аллелей в плазме крови в рамках метода жидкой биопсии позволяет выявлять молекулярные изменения задолго до появления макроскопических признаков прогрессирования [18]. Интеграция молекулярно-генетических

данных и параметров метаболической визуализации представляется логичным шагом для создания мультипараметрических прогностических моделей, способных повысить точность стратификации больных.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено в формате аналитического обзора научных публикаций, посвящённых совместному применению циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) и позитронно-эмиссионной томографии, совмещённой с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), при оценке эффективности иммунотерапии немелкоклеточного рака лёгкого. Основная задача анализа заключается в определении диагностических функций молекулярных и визуализационных характеристик, а также условий их содержательного объединения в прогностических моделях.

В качестве источников использованы опубликованные исследования мониторинга цоДНК у пациентов с распространённым НМРЛ, работы по функциональной визуализации и публикации, посвящённые комбинированной оценке ответа на противоопухолевую терапию. Отдельное внимание уделено исследованиям применения ингибиторов PD-1/PD-L1, включая KEYNOTE-024, рассматриваемому как клиническая основа обсуждения пембролизумаба у соответствующей категории пациентов. Исследования жидкостной биопсии и ПЭТ/КТ рассматриваются с учётом различий лечебных режимов, критериев включения и времени получения диагностических данных.

Для сопоставления публикаций выделены следующие характеристики: стадия заболевания, особенности предшествующего лечения, экспрессия PD-L1, тип системной терапии, момент определения цоДНК, метод идентификации опухолевых вариантов, порог аналитической чувствительности, параметры метаболической визуализации и определение клинической конечной точки. Важное место занимает разграничение объективного ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Эти исходы отражают различные стороны эффективности лечения и требуют самостоятельных способов статистического оценивания.

Молекулярный ответ анализируется через изменение концентрации или аллельной доли опухоль-ассоциированных вариантов ДНК относительно исходного уровня. При интерпретации молекулярного клиренса учитываются характеристики диагностической панели, предел обнаружения, наличие исходно определяемых вариантов и продолжительность наблюдения. Отрицательное исследование цоДНК рассматривается с учётом исходной выявляемости молекулярного сигнала и аналитической чувствительности применённой методики.

Для характеристики метаболического ответа рассматриваются стандартизированные показатели накопления 18F-ФДГ и критерии PERCIST. При этом изменение SUVmax анализируется как самостоятельный количественный показатель, тогда как формальная классификация ответа по PERCIST опирается на предусмотренные данной системой параметры метаболической активности. Анатомический ответ характеризуется отдельно с использованием RECIST 1.1 и соответствующих иммунологических модификаций критериев оценки ответа.

Метод анализа включает тематическую систематизацию опубликованных результатов и построение сравнительной матрицы диагностических функций. Основными критериями сопоставления выступают информативность раннего изменения показателя, зависимость результата от времени измерения, биологические источники неопределённости и значение для интерпретации дальнейшего течения заболевания. Статистические характеристики отдельных публикаций рассматриваются исключительно в пределах соответствующих исходных исследований.

Результатом методической систематизации является концептуальная структура комплексной оценки ответа на иммунотерапию, объединяющая молекулярные, метаболические и анатомические характеристики. Данная структура предназначена для исследовательского сопоставления диагностических подходов и определения требований к последующей

разработке валидируемых прогностических алгоритмов.

Результаты исследования и их обсуждение. Сопоставление опубликованных исследований позволяет выделить несколько взаимосвязанных направлений ранней оценки ответа на иммунотерапию НМРЛ [11-13]. Молекулярный мониторинг направлен на обнаружение изменений опухоль-ассоциированных вариантов ДНК в кровотоке. Метаболическая визуализация характеризует изменение функциональной активности опухолевых очагов, а анатомические критерии отражают динамику их измеряемых размеров. Каждое направление обладает самостоятельной диагностической функцией и специфическими источниками неопределённости. Для комплексной интерпретации существенны исходная обнаруживаемость цоДНК, стандартизация ПЭТ/КТ, согласование временных точек обследования и определение клинического исхода. Систематизация указанных характеристик представлена в таблице 1. Выделенная структура позволяет разграничить информацию, предоставляемую отдельными методами, и условия построения комбинированной оценки. При этом доказательства прогностического превосходства конкретной интегрированной модели определяются результатами независимых клинических исследований с едиными критериями оценки.

Таблица 1 - Аналитические характеристики молекулярной и метаболической оценки ответа на иммунотерапию НМРЛ

Критерий	Мониторинг цоДНК	ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ	Совместная интерпретация
Основной объект оценки	Опухоль-ассоциированные генетические варианты в плазме	Метаболическая активность опухолевых очагов	Молекулярные и метаболические изменения
Тип информации	Молекулярная	Функционально-визуализационная	Мультипараметрическая
Исходный уровень	Определение обнаруживаемого молекулярного сигнала	Определение исходных метаболических характеристик	Формирование сопоставимых исходных показателей
Динамика на лечении	Изменение концентрации или аллельной доли цоДНК	Изменение параметров накопления 18F-ФДГ	Согласованность направления изменений

Основное аналитическое ограничение	Влияние исходного выделения цоДНК, аналитической чувствительности и характеристик опухоли	Влияние воспалительных процессов, условий исследования и выбора параметра	Необходимость раздельной интерпретации причин расхождения
Оценка прогрессирования	Молекулярные признаки изменения опухолевой нагрузки	Метаболические характеристики очагов	Исследовательское сопоставление нескольких признаков
Клинический исход	Связь динамики показателя с ответом и выживаемостью в отдельных исследованиях	Связь визуализационного ответа с течением заболевания	Требует самостоятельной валидации объединённой модели
Основной методический результат	Молекулярная характеристика ответа	Метаболическая характеристика ответа	Комплексная структура оценки

Источник: авторская систематизация диагностических функций.

Для определения самостоятельной прогностической роли молекулярных и метаболических характеристик необходима многопеременная модель времени до события. Её построение предполагает предварительное определение клинической когорты, моментов измерения диагностических показателей, событий прогрессирования и правил цензурирования. В качестве потенциальных ковариат рассматриваются исходные клинические характеристики, молекулярный ответ и показатели метаболической визуализации. Отношения рисков интерпретируются совместно с доверительными интервалами и диагностикой модельных предпосылок. Представленная таблица 2 систематизирует требования, обеспечивающие содержательную проверяемость подобного анализа.

Таблица 2 - Методические условия корректной оценки прогностической модели при НМРЛ

Компонент анализа	Необходимые исходные характеристики	Содержательный результат
Выборка исследования	Число пациентов, критерии включения, лечебный режим, структура наблюдения	Определение исследуемой клинической популяции
Молекулярный показатель	Исходная обнаруживаемость, порог аналитической чувствительности, время повторного анализа	Сопоставимая классификация молекулярного ответа
Метаболический показатель	Протокол ПЭТ/КТ, используемые параметры, время исследования	Стандартизированная характеристика метаболического ответа
Конечная точка PFS	Дата начала наблюдения, событие прогрессирования или смерти, правила цензурирования	Данные для анализа времени до события
Модель Кокса	События, ковариаты, оценка пропорциональности рисков	Скорректированные отношения рисков
Оценка дискриминации	Индекс согласованности и показатели с учётом временного характера исхода	Характеристика разделения прогностических групп
Калибровка	Сопоставление предсказанного и наблюдаемого риска на заданном горизонте	Оценка соответствия прогнозов исходам
Внешняя валидация	Независимая когорта и одинаковые определения переменных	Оценка воспроизводимости модели

Источник: авторское методическое обобщение.

Вопрос о прогностическом превосходстве совместной оценки цоДНК и ПЭТ/КТ требует сопоставления моделей на одной и той же клинической выборке. Для бинарной конечной точки целесообразно использовать согласованные показатели дискриминации, включая AUC ROC, а при прогнозировании времени до события — методы, учитывающие цензурирование и горизонт наблюдения. Дополнительную характеристику представляет калибровка, показывающая соответствие расчётного риска наблюдаемой частоте исходов. При сравнении моделей существенное значение имеет раздельное

рассмотрение внутренней проверки и внешней валидации. Методические условия такого анализа систематизированы в таблице 3. Опубликованные исследования сочетания молекулярного мониторинга и функциональной визуализации представляют основу для разработки интегрированных подходов, а величина их дополнительной прогностической ценности определяется конкретной исследуемой популяцией и выбранной конечной точкой.

Таблица 3 — Критерии оценки интегрированной прогностической модели

Характеристика	Назначение	Особенности интерпретации
AUC ROC	Оценка разделения двух классов	Применима к чётко определённому бинарному исходу и фиксированному горизонту
AUPRC	Оценка классификации при различной распространённости событий	Зависит от частоты положительного класса
C-index	Оценка согласованности ранжирования по риску	Используется в анализе времени до события с учётом выбранной методики
Времязависимая AUC	Оценка прогноза события на установленном горизонте	Требует корректного учёта цензурирования
Калибровка	Соответствие прогнозируемой вероятности наблюдаемой частоте исхода	Оценивается на заданном горизонте наблюдения
Внешняя валидация	Проверка модели на независимых наблюдениях	Требует самостоятельного набора данных и воспроизведения процедуры

Источник: авторское обобщение.

Комплексная оценка молекулярных и метаболических характеристик представляет особый исследовательский интерес в ситуациях расхождения анатомических и функциональных признаков ответа. При увеличении размеров опухолевых очагов интерпретация наблюдаемой динамики требует учёта возможных воспалительных изменений, клинического состояния, сроков обследования и последующего подтверждения характера прогрессирования. Снижение концентрации цоДНК и изменение метаболических характеристик могут служить дополнительными исследовательскими признаками, значимость которых определяется качеством измерений и данными последующего

наблюдения.

Систематизация научных публикаций показывает перспективность совместного анализа жидкостной биопсии и ПЭТ/КТ для изучения ранних изменений опухолевого процесса на фоне иммунотерапии. Научная задача дальнейшей разработки заключается в создании валидируемых моделей, учитывающих неоднородность опухолевого выделения ДНК, особенности метаболической визуализации и различия клинических исходов. Представленная методическая матрица определяет направления объединения диагностических показателей и критерии оценки прогностических свойств комплексной модели.

Выводы. Аналитическое сопоставление методов оценки ответа на иммунотерапию немелкоклеточного рака лёгкого позволяет выделить взаимодополняющие диагностические функции молекулярного мониторинга, метаболической визуализации и анатомической оценки опухолевых очагов. Циркулирующая опухолевая ДНК отражает изменение обнаруживаемых опухоль-ассоциированных генетических вариантов, ПЭТ/КТ характеризует метаболическую активность, а компьютерная томография обеспечивает оценку морфологических изменений. Их объединение представляет самостоятельную исследовательскую задачу, связанную с разработкой прогностических инструментов.

Важнейшее методическое условие комплексного анализа заключается в согласовании временных точек обследования и способов определения ответа. При использовании цоДНК учитываются исходная выявляемость опухолевых вариантов, характеристики аналитической чувствительности и выбранный критерий изменения молекулярного сигнала. Для функциональной визуализации существенными являются стандартизация протокола исследования и корректное разграничение SUVmax и показателей, предусмотренных формальными критериями PERCIST.

Сравнение опубликованных работ показывает необходимость самостоятельной оценки диагностической значимости отдельных биомаркеров и

их совокупности. Прогностическая модель требует определения клинического исхода, проверки дискриминации, калибровки и воспроизводимости результатов. Для анализа времени до прогрессирования применяются методы, учитывающие временную шкалу наблюдения и цензурирование. Указанные положения формируют основу разработки статистически согласованной процедуры объединения молекулярных и метаболических признаков.

Особое значение комплексная диагностика приобретает при исследовании неоднозначных изменений на фоне иммунотерапии. Молекулярные и функциональные показатели могут предоставлять дополнительные сведения о биологических процессах, тогда как окончательная клиническая интерпретация определяется всей совокупностью диагностической информации. Представленная работа систематизирует направления дальнейшего изучения этой проблемы и уточняет методические условия проверки новых прогностических подходов.

Перспективы развития исследования связаны с построением единых протоколов динамического обследования, оценкой независимого вклада диагностических переменных и разработкой моделей, позволяющих сопоставлять несколько клинических конечных точек. Дополнительное значение имеют исследования вариативности выделения цоДНК, воспалительных изменений при иммунотерапии и способов разграничения биологического ответа и прогрессирования заболевания.

Список литературы

1. Pellini B., Madison R. W., Childress M. A., Miller S. T., Gjoerup O., Cheng J. et al. Circulating Tumor DNA Monitoring on Chemo-immunotherapy for Risk Stratification in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer // Clinical Cancer Research. 2023. Vol. 29. No. 22. P. 4596–4605. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1578.

2. Струтынский В. А., Синицын В. Е., Ройтберг Г. Е., Платонова О. Е. Возможности совмещенной ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в оценке эффективности таргетной терапии у больных немелкоклеточным раком легкого // Сибирский

журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023. Т. 38/39. № 3. С. 58–65. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-39-3-58-65.

3. Cheng L., Gao G., Zhao C. et al. Personalized Circulating Tumor DNA Detection to Monitor Immunotherapy Efficacy and Predict Outcome in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer // Cancer Medicine. 2023. Vol. 12. No. 13. P. 14317–14326. DOI: 10.1002/cam4.6108.

4. Лактионов К. К., Реутова Е. В., Горохов А. Е., Федунь А. М., Ибрагимов Т. Ф., Строяковский Д. Л., Стаценко Г. Б. Подходы к диагностике и лечению больных немелкоклеточным раком легкого III–IV стадии в России. Предварительные результаты проспективного многоцентрового исследования КАРЛ // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2023. Т. 12. № 6. С. 33–37. DOI: 10.17116/onkolog20231206133.

5. Wang J., Fan X., Zhang J., Huang C. Clinical Value of Peripheral Blood Circulating Tumor DNA in Predicting the Efficacy of Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer // Journal of Thoracic Disease. 2023. Vol. 15. No. 5. P. 2659–2667. DOI: 10.21037/jtd-23-379.

6. Kifjak D., Hochmair M., Sobotka D. et al. Metabolic Tumor Volume and Sites of Organ Involvement Predict Outcome in NSCLC Immune-Checkpoint Inhibitor Therapy // European Journal of Radiology. 2024. Vol. 170. Art. 111198. DOI: 10.1016/j.ejrad.2023.111198.

7. Щербо Д. С., Коваль А. П., Щербо С. Н., Савина М. И., Туркина Т. И. Жидкостная биопсия: анализ циркулирующей опухолевой ДНК крови // Медицинский алфавит. 2024. № 20. Серия «Современная лаборатория». № 2. С. 9–12. DOI: 10.33667/2078-5631-2024-20-9-12.

8. Tricarico P., Chardin D., Martin N., Contu S., Hugonnet F., Otto J., Humbert O. Total Metabolic Tumor Volume on \(^{18}\)F-FDG PET/CT Is a Game-Changer for Patients with Metastatic Lung Cancer Treated with Immunotherapy // Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2024. Vol. 12. No. 4. Art. e007628. DOI: 10.1136/jitc-2023-007628.

9. Ding H., Yuan M., Yang Y., Xu X. S. Identifying Key Circulating Tumor DNA Parameters for Predicting Clinical Outcomes in Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer after First-Line Chemoimmunotherapy // Nature Communications. 2024. Vol. 15. Art. 6862. DOI: 10.1038/s41467-024-51316-7.

10. Jun S., Shukla N. A., Durm G. et al. Analysis of Circulating Tumor DNA Predicts Outcomes of Short-Course Consolidation Immunotherapy in Unresectable Stage III NSCLC // Journal of Thoracic Oncology. 2024. Vol. 19. No. 10. P. 1427–1437. DOI: 10.1016/j.jtho.2024.06.024.

11. Денисова Е. А., Лядова М. А., Кузьмина Е. С., Антонова Т. Г. Эффективность химиоиммунотаргетной терапии у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого в реальной клинической практике // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2025. Т. 14. № 3. С. 63–70. DOI: 10.17116/onkolog20251403163.

12. Ryssel H., Ahlborn L. B., Dejanovic D., Keller S. H., Pøhl M., Østrup O., Loft A. et al. Circulating Tumor DNA and [\(^{18}\)F]FDG-PET for Early Response Assessment in Patients with Advanced NSCLC // Diagnostics. 2025. Vol. 15. No. 3. Art. 247. DOI: 10.3390/diagnostics15030247.

13. Lin X., Liu Z., Zhou K. et al. Intratumoral and Peritumoral PET/CT-Based Radiomics for Non-Invasively and Dynamically Predicting Immunotherapy Response in NSCLC // British Journal of Cancer. 2025. Vol. 132. P. 558–568. DOI: 10.1038/s41416-025-02948-z.

14. Wu L., Zhang Z., Jiang C., Li L., Sun X., Bai M., Liu M. et al. Integration of Circulating Tumor DNA and Metabolic Parameters on \(^{18}\)F-FDG PET for Outcome Prediction in Unresectable Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer // Advanced Science. 2025. Vol. 12. No. 13. Art. 2413125. DOI: 10.1002/advs.202413125.

15. Leite da Silva L. F., Saldanha E. F., de Menezes J. S. A. et al. Plasma ctDNA Kinetics as a Predictor of Systemic Therapy Response for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // The Oncologist. 2025. Vol.

30. No. 2. Art. oyae344. DOI: 10.1093/oncolo/oyae344.

16. Artesani A., Olivieri M., Guglielmo P., Marenco M., Evangelista L. PET-CT Radiomics for Immunotherapy Response // Seminars in Nuclear Medicine. 2026. Vol. 56. No. 1. P. 97–104. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2025.11.024.

17. Dall'Olio F. G., Zrafi W., Vasseur D., Garcia C. et al. Role of ctDNA Tumor Fraction in Selecting Immunotherapy-Based Regimens in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer // Clinical Cancer Research. 2026. Online ahead of print. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-25-3917.

18. Иванников А. А., Сычев В. Д., Миронов О. В., Сафаиа Х. А., Молоткова О. В., Тарнавская В. А., Орлов И. В. Эффективность длительного применения атезолизумаба в лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2026. Т. 15. № 2. С. 71–75. DOI: 10.17116/onkolog20261502171.

References

1. Pellini B., Madison R. W., Childress M. A., Miller S. T., Gjoerup O., Cheng J. et al. Circulating Tumor DNA Monitoring on Chemo-immunotherapy for Risk Stratification in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer // Clinical Cancer Research. 2023. Vol. 29. No. 22. P. 4596–4605. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1578.

2. Struty`nskij V. A., Sinicyn V. E., Rojtberg G. E., Platonova O. E. Vozmozhnosti sovmeshhennoj PE`T/KT s 18F-FDG v ocenke e`ffektivnosti targetnoj terapii u bol`ny`x nemelkokletochny`m rakom legkogo // Sibirskij zhurnal klinicheskoj i e`ksperimental`noj mediciny`. 2023. T. 38/39. № 3. S. 58–65. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-39-3-58-65.

3. Cheng L., Gao G., Zhao C. et al. Personalized Circulating Tumor DNA Detection to Monitor Immunotherapy Efficacy and Predict Outcome in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer // Cancer Medicine. 2023. Vol. 12. No. 13. P. 14317–14326. DOI: 10.1002/cam4.6108.

4. Laktionov K. K., Reutova E. V., Goroxov A. E., Fedun` A. M., Ibragimov T. F., Stroyakovskij D. L., Stacenko G. B. Podxody` k diagnostike i lecheniyu bol`ny`x

nemelkokletochny`m rakom legkogo III–IV stadii v Rossii. Predvaritel`ny`e rezul`taty` prospektivnogo mnogocentrovogo issledovaniya KARL // Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena. 2023. T. 12. № 6. S. 33–37. DOI: 10.17116/onkolog20231206133.

5. Wang J., Fan X., Zhang J., Huang C. Clinical Value of Peripheral Blood Circulating Tumor DNA in Predicting the Efficacy of Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer // Journal of Thoracic Disease. 2023. Vol. 15. No. 5. P. 2659–2667. DOI: 10.21037/jtd-23-379.

6. Kifjak D., Hochmair M., Sobotka D. et al. Metabolic Tumor Volume and Sites of Organ Involvement Predict Outcome in NSCLC Immune-Checkpoint Inhibitor Therapy // European Journal of Radiology. 2024. Vol. 170. Art. 111198. DOI: 10.1016/j.ejrad.2023.111198.

7. Shherbo D. S., Koval` A. P., Shherbo S. N., Savina M. I., Turkina T. I. Zhidkostnaya biopsiya: analiz cirkuliruyushhej opuxolevoj DNK krovi // Medicinskij alfavit. 2024. № 20. Seriya «Sovremennaya laboratoriya». № 2. S. 9–12. DOI: 10.33667/2078-5631-2024-20-9-12.

8. Tricarico P., Chardin D., Martin N., Contu S., Hugonnet F., Otto J., Humbert O. Total Metabolic Tumor Volume on \(^{18}\)F-FDG PET/CT Is a Game-Changer for Patients with Metastatic Lung Cancer Treated with Immunotherapy // Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2024. Vol. 12. No. 4. Art. e007628. DOI: 10.1136/jitc-2023-007628.

9. Ding H., Yuan M., Yang Y., Xu X. S. Identifying Key Circulating Tumor DNA Parameters for Predicting Clinical Outcomes in Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer after First-Line Chemoimmunotherapy // Nature Communications. 2024. Vol. 15. Art. 6862. DOI: 10.1038/s41467-024-51316-7.

10. Jun S., Shukla N. A., Durm G. et al. Analysis of Circulating Tumor DNA Predicts Outcomes of Short-Course Consolidation Immunotherapy in Unresectable Stage III NSCLC // Journal of Thoracic Oncology. 2024. Vol. 19. No. 10. P. 1427–1437. DOI: 10.1016/j.jtho.2024.06.024.

11. Denisova E. A., Lyadova M. A., Kuz`mina E. S., Antonova T. G. E`ffektivnost`

ximioimmunotargetnoj terapii u pacientov s rasprostranenny`m nemelkokletochny`m rakom legkogo v real`noj klinicheskoj praktike // Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena. 2025. T. 14. № 3. S. 63–70. DOI: 10.17116/onkolog20251403163.

12. Ryssel H., Ahlborn L. B., Dejanovic D., Keller S. H., Pøhl M., Østrup O., Loft A. et al. Circulating Tumor DNA and [\(^{18}\)F]FDG-PET for Early Response Assessment in Patients with Advanced NSCLC // Diagnostics. 2025. Vol. 15. No. 3. Art. 247. DOI: 10.3390/diagnostics15030247.

13. Lin X., Liu Z., Zhou K. et al. Intratumoral and Peritumoral PET/CT-Based Radiomics for Non-Invasively and Dynamically Predicting Immunotherapy Response in NSCLC // British Journal of Cancer. 2025. Vol. 132. P. 558–568. DOI: 10.1038/s41416-025-02948-z.

14. Wu L., Zhang Z., Jiang C., Li L., Sun X., Bai M., Liu M. et al. Integration of Circulating Tumor DNA and Metabolic Parameters on \(^{18}\)F-FDG PET for Outcome Prediction in Unresectable Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer // Advanced Science. 2025. Vol. 12. No. 13. Art. 2413125. DOI: 10.1002/advs.202413125.

15. Leite da Silva L. F., Saldanha E. F., de Menezes J. S. A. et al. Plasma ctDNA Kinetics as a Predictor of Systemic Therapy Response for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // The Oncologist. 2025. Vol. 30. No. 2. Art. oyae344. DOI: 10.1093/oncolo/oyae344.

16. Artesani A., Olivieri M., Guglielmo P., Marenco M., Evangelista L. PET-CT Radiomics for Immunotherapy Response // Seminars in Nuclear Medicine. 2026. Vol. 56. No. 1. P. 97–104. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2025.11.024.

17. Dall'Olio F. G., Zrafi W., Vasseur D., Garcia C. et al. Role of ctDNA Tumor Fraction in Selecting Immunotherapy-Based Regimens in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer // Clinical Cancer Research. 2026. Online ahead of print. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-25-3917.

18. Ivannikov A. A., Sy`chev V. D., Mironov O. V., Safaia X. A., Molotkova O. V., Tarnavskaya V. A., Orlov I. V. E`ffektivnost` dlitel`nogo primeneniya atezolizumaba

v lechenii metastaticheskogo nemelkokletochnogo raka legkogo // Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena. 2026. T. 15. № 2. S. 71–75. DOI: 10.17116/onkolog20261502171.

Статья поступила в редакцию 16.07.2026; одобрена после рецензирования 27.08.2026; принята к публикации 26.09.2026.

The article was submitted 16.07.2026; approved after reviewing 27.08.2026; accepted for publication 26.09.2026.