Научная статья
УДК 616.34-006.6:577.21

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ ОПУХОЛЕВАЯ ДНК КАК МАРКЕР МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ И РИСКА РЕЦИДИВА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА II–III СТАДИИ

Рипп Владислав Олегович, кандидат медицинских наук, рентгенолог отделения лучевой диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России, Россия, Омск, radiology.vladislav@yandex.ru

Аннотация. После радикального хирургического лечения колоректального рака II–III стадии риск возврата заболевания сохраняется даже при отсутствии определяемой опухоли по данным стандартной визуализации. Существующая клинико-морфологическая стратификация позволяет выделять группы различного прогноза, однако не устанавливает, сохраняется ли у конкретного больного жизнеспособный опухолевый клон после резекции. Анализ циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) позволяет выявлять молекулярные признаки остаточной опухоли даже при отсутствии макроскопически определяемого очага. Целью настоящей работы являлся анализ прогностической роли послеоперационной и серийно определяемой цоДНК при колоректальном раке II–III стадии, а также установление условий, при которых такой биомаркер может быть корректно включён в клиническое исследование молекулярной остаточной болезни. Выполнен структурированный анализ исследований и клинических рекомендаций. Отдельно оценивали опухолеинформированные и опухолеагностические технологии, сроки забора крови после операции, прогностическое значение однократного и последовательного выявления цоДНК, изменение молекулярного статуса после адъювантной химиотерапии и соотношение между прогностической информативностью биомаркера и доказанной клинической пользой лечебных решений, основанных на нём. Современные данные показывают устойчивую

связь послеоперационной цоДНК-позитивности с сокращением безрецидивной выживаемости. В обновлённом анализе GALAXY наличие молекулярной остаточной болезни в послеоперационном окне сопровождалось почти 12-кратным увеличением риска события по DFS; при выявлении цоДНК в любой момент последующего наблюдения различие становилось ещё более выраженным. В то же время диагностические характеристики существенно менялись в зависимости от используемой платформы, серийности измерений и локализации последующего рецидива. Рандомизированные исследования также обнаружили неодинаковый клинический эффект ctDNA-ориентированной тактики: долгосрочные результаты DYNAMIC подтверждают возможность снижения частоты адъювантной химиотерапии у части больных раком ободочной кишки II стадии без ухудшения пятилетних исходов, тогда как в DYNAMIC-III не была доказана не меньшая эффективность деэскалации лечения при III стадии, а усиление химиотерапии у цоДНК-позитивных пациентов не улучшило RFS. Исследование ALTAIR дополнительно показало, что молекулярный рецидив сам по себе ещё не означает эффективность любой ранней системной терапии. На основании сопоставленных данных предложена модель проспективного наблюдения, предусматривающая заранее установленный срок первого послеоперационного исследования, использование одного типа теста, одновременное определение цоДНК и раково-эмбрионального антигена, последовательные измерения цоДНК, единые критерии выявления рецидива методами визуализации и оценку безрецидивной выживаемости в качестве основного клинического исхода. ЦоДНК следует рассматривать как один из наиболее информативных маркеров молекулярной остаточной болезни при колоректальном раке. При этом необходимо различать её прогностическую ценность и доказанную клиническую пользу использования при выборе лечения.

Ключевые слова: колоректальный рак, циркулирующая опухолевая ДНК, цоДНК, молекулярная остаточная болезнь, минимальная остаточная болезнь,

безрецидивная выживаемость, адъювантная химиотерапия, жидкостная биопсия, молекулярный рецидив, раково-эмбриональный антиген.

Original article

POSTOPERATIVE CIRCULATING TUMOR DNA AS A MARKER OF MOLECULAR RESIDUAL DISEASE AND RECURRENCE RISK IN STAGE II–III COLORECTAL CANCER

Ripp Vladislav Olegovich, Candidate of Medical Sciences, Radiologist, National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia, radiology.vladislav@yandex.ru

Abstract. Following curative-intent surgery for stage II–III colorectal cancer, a clinically relevant risk of recurrence persists even when conventional imaging reveals no residual tumor. Clinicopathological risk stratification identifies patient groups with different outcomes but cannot directly determine whether viable malignant clones remain in an individual patient after resection. Circulating tumor DNA (ctDNA) provides a distinct molecular layer of assessment by detecting tumor-derived genetic or epigenetic material in plasma at a time when macroscopic disease is not radiologically evident. The present study aimed to analyze the prognostic role of postoperative and serial ctDNA detection in stage II–III colorectal cancer and to define methodological conditions required for a clinically interpretable molecular residual disease assessment. Evidence published between 2024 and 2026 was analyzed with particular attention to tumor-informed and tumor-agnostic assays, postoperative blood sampling intervals, analytical sensitivity, serial surveillance, ctDNA clearance after adjuvant chemotherapy, recurrence-free survival, and the distinction between prognostic validity and proven clinical utility. Contemporary evidence consistently associates postoperative ctDNA positivity with a markedly increased risk of recurrence. Updated GALAXY data demonstrated an approximately twelve-fold increase in the risk of a disease-free survival event in patients with molecular residual

disease detected in the postoperative window, while ctDNA positivity at any point during longitudinal surveillance was associated with an even greater risk difference. However, assay performance varied according to testing strategy, sampling frequency and the anatomical site of subsequent recurrence. Randomized interventional studies have produced a more nuanced picture. Five-year DYNAMIC data support ctDNA-guided reduction of adjuvant chemotherapy exposure in selected patients with stage II colon cancer, whereas DYNAMIC-III did not establish non-inferiority of treatment de-escalation in stage III disease and failed to demonstrate a recurrence-free survival benefit from chemotherapy escalation in ctDNA-positive patients. The ALTAIR trial further showed that molecular recurrence does not necessarily translate into clinical benefit from an empirically selected early systemic intervention. Based on current evidence, a prospective monitoring framework is proposed that separates tumor-informed from tumor-agnostic testing, uses predefined postoperative and post-adjuvant sampling windows, synchronizes ctDNA assessment with carcinoembryonic antigen measurements, incorporates serial surveillance, prespecifies analytical detection limits and defines recurrence-free survival as the principal clinical endpoint. Postoperative ctDNA is therefore best regarded as a highly informative marker of molecular residual disease and recurrence risk, while its use as an automatic trigger for treatment escalation or omission requires indication-specific prospective validation.

Keywords: colorectal cancer, circulating tumor DNA, molecular residual disease, minimal residual disease, recurrence-free survival, adjuvant chemotherapy, liquid biopsy, molecular recurrence, carcinoembryonic antigen.

Введение. Колоректальный рак объединяет злокачественные новообразования с различной анатомической локализацией, молекулярным профилем и клиническим течением, однако после радикальной резекции перед врачом неизменно возникает один и тот же практический вопрос: удалось ли хирургическому вмешательству устранить заболевание полностью или в организме сохраняется субклиническая опухолевая популяция, способная

впоследствии сформировать рецидив. Морфологическая стадия, глубина инвазии кишечной стенки, поражение регионарных лимфатических узлов, лимфоваскулярная и периневральная инвазия, число исследованных лимфатических узлов, степень дифференцировки, состояние системы MMR и другие параметры позволяют оценивать вероятность неблагоприятного исхода, но ни один из них непосредственно не обнаруживает оставшиеся после операции опухолевые клетки. Именно это различие между вероятностным прогнозированием и непосредственным молекулярным свидетельством остаточного процесса определило интерес к анализу цоДНК.

Клинические рекомендации Российской Федерации 2025 г. свидетельствуют о том, что обсуждение применения цоДНК вышло за рамки научных исследований. В рекомендациях по раку ободочной кишки послеоперационное выявление цоДНК названо среди факторов неблагоприятного прогноза при II стадии; при наличии валидированного результата предлагается рассматривать вопрос об адъювантной химиотерапии, тогда как у части больных pT3N0M0 с клиническими факторами риска и отрицательным тестом допускается обсуждение наблюдения. Уровень доказательности этой позиции остаётся ограниченным, что само по себе существенно: нормативный документ признаёт информативность биомаркера, но не превращает его в универсальный самостоятельный критерий назначения лечения [6].

Молекулярная остаточная болезнь (MRD) применительно к солидным опухолям обозначает состояние, при котором после потенциально радикального лечения клинические и визуализационные признаки опухоли отсутствуют, однако чувствительный молекулярный тест обнаруживает происходящий из опухоли материал. Для колоректального рака таким материалом служат фрагменты ДНК опухолевого происхождения, поступающие в циркуляцию преимущественно вследствие апоптоза и некроза злокачественных клеток. Сам факт присутствия цоДНК после удаления макроскопической опухоли

существенно меняет смысл анализа: речь идёт о косвенном обнаружении сохраняющегося источника опухолевой ДНК.

В этом контексте термин «мониторинг» недостаточно точен. Он охватывает несколько биологически и клинически разных ситуаций. Первый послеоперационный положительный тест характеризует вероятное наличие MRD после резекции. Исследование после завершения адъювантной химиотерапии отвечает уже на другой вопрос — удалось ли системному лечению устранить молекулярно определяемую остаточную опухоль. Появление цоДНК при ранее отрицательных результатах в ходе динамического наблюдения соответствует молекулярному рецидиву. Наконец, сохранение отрицательного статуса в серии последовательных проб формирует иной прогностический контекст, чем единственный отрицательный анализ.

Особого внимания требует и технология тестирования. Современные методы делятся на опухолеинформированный и опухолеагностический. В первом случае последовательность исследования задаётся молекулярным профилем опухоли конкретного пациента: после анализа операционного материала выбирают индивидуальный набор соматических вариантов, которые затем ищут в плазме. Во втором используют заранее сформированную панель генетических, эпигенетических, фрагментомных либо комбинированных признаков без обязательного создания персонализированного теста из ткани опухоли. Обе стратегии решают общую задачу MRD, но отличаются временем получения результата, требованиями к биопсийной ткани, аналитической чувствительностью и источниками ложных сигналов. Современный обзор Martínez-Castedo и соавт. подчёркивает более высокую точность персонализированных опухолеинформированных систем при одновременно большей технологической сложности; опухолеагностические платформы быстрее масштабируются и не требуют обязательной предварительной секвенировки опухоли, однако их характеристики зависят от архитектуры конкретного теста [5].

Следовательно, современное исследование послеоперационной цоДНК не может ограничиваться констатацией того, что «положительный тест связан с рецидивом». Требуется ответить по меньшей мере на четыре содержательных вопроса: насколько надёжно тест обнаруживает опухолевый сигнал; насколько сильно этот сигнал связан с последующим клиническим событием; как меняется прогноз при динамическом исчезновении или повторном появлении цоДНК; приводит ли изменение лечения на основании теста к улучшению исхода. Первые три аспекта относятся преимущественно к аналитической, диагностической и прогностической валидности. Четвёртый характеризует клиническую полезность. Смешение этих уровней может приводить к ошибочной интерпретации результатов исследований молекулярной остаточной болезни.

Цель настоящей работы состояла в том, чтобы на основании публикаций определить современное место послеоперационной цоДНК в оценке молекулярной остаточной болезни и риска рецидива колоректального рака II–III стадии, сопоставить возможности основных технологических подходов и сформулировать клинически обоснованную модель проспективного наблюдения, в которой биомаркер анализируется совместно с РЭА, инструментальной диагностикой и традиционными факторами прогноза.

Обзор литературы. Наиболее убедительное свидетельство прогностической значимости послеоперационной цоДНК последних лет получено в крупной проспективной программе CIRCULATE-Japan. Обновлённый анализ наблюдательной когорты GALAXY, опубликованный Nakamura и соавт. в 2024 г., включил 2240 пациентов с резектабельным колоректальным раком, преимущественно с опухолями ободочной кишки II–III стадии, а также часть больных после радикального лечения IV стадии. При медиане наблюдения 23 мес выявление цоДНК в MRD-окне сопровождалось отношением рисков для DFS 11,99 и для общей выживаемости 9,68. Таким образом, молекулярный статус после операции оказался связан с прогнозом

сильнее большинства обычных клинико-морфологических характеристик [1].

Ещё выразительнее выглядела динамика в период последующего наблюдения. У пациентов, у которых цоДНК обнаруживалась хотя бы в одной серийной пробе, риск рецидива был приблизительно в 34 раза выше, чем у больных с устойчиво отрицательными результатами; HR составило 33,56. Двухлетняя DFS различалась радикально — 8,93 против 93,20 %. Молекулярная позитивность опережала радиологическое выявление рецидива на медиану 5,91 мес. Эти данные не означают, что визуализация становится ненужной. Эти результаты показывают, что анализ крови способен выявлять молекулярные признаки рецидива ещё до того, как опухолевый очаг становится доступным для обнаружения стандартными методами визуализации [1].

Одновременно GALAXY показывает, почему единственный анализ нельзя считать эквивалентом серийному мониторингу. В MRD-окне рецидив зарегистрирован у 78,27 % цоДНК-позитивных и у 13,14 % цоДНК-негативных больных. Следовательно, отрицательный результат после операции существенно снижает оценочный риск, но не обнуляет его. При динамическом наблюдении различия между группами становились более выраженными: среди пациентов, у которых цоДНК выявляли в период наблюдения, рецидив впоследствии обнаруживали методами визуализации примерно в 84 % случаев, тогда как при устойчиво отрицательных результатах его частота была существенно ниже [1].

Такое расхождение объясняется не только биологией заболевания. Однократное исследование отражает содержание опухолевой ДНК в крови только в момент взятия образца. Количество циркулирующего материала зависит от массы опухолевой ткани, васкуляризации, локализации микрометастазов, клеточного обновления и клиренса нуклеиновых кислот. Небольшой остаточный опухолевый клон может выделять в кровь настолько мало ДНК, что её количество оказывается ниже порога обнаружения теста. Следующая проба, полученная спустя несколько недель или месяцев, способна стать положительной ещё до формирования очага, доступного КТ.

Публикация Nakamura и соавт. 2024 г. об эпигеномном тесте даёт дополнительное представление об ограничениях подхода. В исследовании анализировали 1977 послеоперационных образцов плазмы от 342 больных резецированным колоректальным раком; тест оценивал более 20 тыс. эпигеномных регионов без обязательной предварительной персонализации по опухолевой ткани. Продольная чувствительность при раке ободочной кишки II и более высокой стадии достигла 81 %, специфичность превышала 98 %, а медиана опережения клинически определяемого рецидива составляла 5,3 мес. Однако диагностическая эффективность заметно зависела от анатомического варианта прогрессирования: чувствительность достигала 100 % при метастазах в печени, но составляла 53 % при лёгочном и 40 % при перитонеальном рецидиве. Для рака прямой кишки общая продольная чувствительность была 60 %, что авторы связывают, в частности, с большей долей лёгочных метастазов [3].

Эта зависимость имеет прямое методологическое значение. Ложноотрицательный молекулярный результат не всегда отражает техническую ошибку. Часть опухолевых очагов по биологическим причинам выделяет в кровь сравнительно мало ДНК. Перитонеальное прогрессирование особенно показательно: локальный опухолевый процесс может увеличиваться в серозной полости при относительно слабом контакте с системным кровотоком. Поэтому чувствительность ctDNA нельзя описывать одной универсальной величиной без указания стадии, времени взятия крови, типа теста, характера последующего рецидива и длительности наблюдения.

В 2026 г. Camblor и соавт. обобщили результаты исследований опухолеинформированных и опухолеагностических методов в диагностическом метаанализе. При серийном исследовании чувствительность персонализированных опухолеинформированных систем составила 0,88 против 0,59 для опухолеагностических тестов; при этом существенного различия частоты ложноположительных результатов между подходами не выявлялось. Особенно важно, что преимущество менялось в зависимости от дизайна отбора

проб [13].

Таблица 1. Сравнительная характеристика основных подходов к определению послеоперационной цоДНК

Параметр	Опухолеинформированный подход	Опухолеагностический подход
Исходная информация	Требуется молекулярный профиль опухоли конкретного пациента	Предварительное индивидуальное секвенирование опухоли не обязательно
Принцип поиска сигнала	Отслеживаются персонально отобранные соматические варианты	Анализируется фиксированная панель мутаций, метилирования, эпигеномных или мультимодальных признаков
Основное преимущество	Высокая специфичность индивидуального сигнала; высокая чувствительность при серийном тестировании	Более быстрое получение результата; возможность применения при отсутствии доступного образца опухолевой ткани
Основное ограничение	Необходимость качественного опухолевого материала, дополнительного времени и стоимости персонализации	Риск меньшей чувствительности; зависимость характеристик от состава панели и алгоритма
Клональный гемопоэз	Риск уменьшается при сопоставлении с опухолевой тканью, но полностью не исчезает без соответствующего контроля	Требует особенно внимательного исключения вариантов, происходящих из клеток крови
Наиболее корректное использование в исследовании	Отдельная аналитическая группа	Отдельная аналитическая группа
Допустимость объединения результатов	Только после заранее обоснованной стандартизации; простое объединение с тестами методологически нежелательно	Аналогично
Требование к публикации	Указать число отслеживаемых вариантов, критерий позитивности, объём плазмы, LoD/LoQ и правила обработки пограничных результатов	Указать состав/тип панели, критерий позитивности, LoD/LoQ, способ подавления CHIP-сигналов и правила интерпретации

Источник: разработано автором.

Современные обзоры сходятся в том, что выбор платформы должен следовать не принципу технологической новизны, а конкретной клинической задаче. Для исследования MRD после операции особенно ценна способность различать минимальный опухолевый сигнал на фоне огромного избытка нормальной cfDNA. При этом метод должен быть фиксирован до начала набора

пациентов. Если одну часть когорты исследуют с помощью персонализированной мультиплексной системы, а другую — с помощью панели фиксированных признаков, общий показатель чувствительности трудно интерпретировать, поскольку на него влияют не только особенности заболевания, но и различия между методами анализа [5, 12, 13].

Отдельный источник неопределённости связан с клональным гемопоэзом неопределённого потенциала. С возрастом в гемопоэтических клетках накапливаются соматические варианты, которые затем обнаруживаются в свободной ДНК плазмы. Если анализ не позволяет отличить такой вариант от опухоль-ассоциированной мутации, возникает риск ложного заключения о наличии MRD. Проблема особенно актуальна для опухолеагностических панелей, поскольку в них результат не всегда сопоставляется с геномным профилем удалённой опухоли. В корректно спланированном исследовании алгоритм исключения CHIP должен быть не технической деталью приложения, а заранее описанной частью методики [12].

Не менее существенен момент первого послеоперационного забора крови. Хирургическое вмешательство сопровождается повреждением тканей и массивным поступлением нормальной cfDNA в плазму. Доля опухолевой ДНК в образце снижается, и при небольшом количестве ДНК, используемой для анализа, вероятность обнаружения низкой концентрации цоДНК может уменьшаться. Henriksen и соавт. в 2025 г. сопоставили образцы, полученные примерно на 14-е и 30-е сутки у 611 пациентов с колоректальным раком I–III стадии. Повышенное содержание cfDNA сохранялось в 85 % проб на 14-е сутки. При анализе полного доступного материала чувствительность выявления рецидива была близкой в обеих точках — 31 и 32 %, специфичность составляла 98 %, однако искусственное ограничение количества вводимой cfDNA существенно снижало вероятность обнаружения ctDNA. Положительный результат и на 14-е, и на 30-е сутки оставался выраженным неблагоприятным прогностическим фактором; HR рецидива составляло соответственно 9,0 и 12,5

[9].

Эти данные требуют более осторожной трактовки, чем простое утверждение о запрете раннего тестирования. Современные высокочувствительные платформы способны выявлять опухолевый сигнал уже через две недели после операции, но технические условия анализа критически влияют на результат. Для многоцентрового клинического протокола, где требуется воспроизводимость, практичным основным вариантом остаётся интервал примерно 4–6 нед после резекции, а ранняя дополнительная точка может использоваться при валидированной методике. Если кровь забирают очень рано, отрицательный результат нельзя безоговорочно приравнивать к отсутствию MRD.

С позиции прогноза убедительность накопленных данных уже достаточно высока. Систематический обзор и сетевой метаанализ Hoang и соавт. 2025 г. показал, что послеоперационное обнаружение цоДНК связано с повышением риска неблагоприятного исхода почти в восемь раз: объединённое HR составило 7,95 при 95 % ДИ 5,30–11,91. Наиболее выраженное разделение риска авторы обнаружили при тестировании после завершения адъювантной терапии, то есть в тот момент, когда персистирующий молекулярный сигнал уже отражает не только остаточную болезнь после операции, но и устойчивость опухолевого клона к проведённому системному лечению [11].

Именно поэтому динамика цоДНК способна иметь большее клиническое значение, чем исходная бинарная классификация. Если послеоперационный положительный результат становится отрицательным на фоне адъювантной химиотерапии и остаётся таковым в последующих точках, прогноз отличается от ситуации временного исчезновения сигнала с последующим повторным появлением. Обновлённые данные GALAXY и пятилетний анализ DYNAMIC подтверждают прогностическую значимость клиренса. В DYNAMIC среди получавших лечение пациентов с положительным послеоперационным тестом цоДНК исчезла к окончанию химиотерапии у 35 из 40 больных; углублённый

анализ более чувствительным методом показал резко различавшуюся пятилетнюю вероятность отсутствия рецидива при устойчивом очищении и персистенции сигнала [7].

Российская литература последних лет рассматривает тот же вопрос преимущественно с позиции отбора больных для адъювантной терапии. Дешкина и соавт. в 2024 г., анализируя возможность деэскалации лечения, подчёркивают ограниченность традиционной клинико-морфологической модели риска при II стадии и перспективность послеоперационной цоДНК как биомаркера, способного разделить больных с внешне сходной стадией на группы принципиально различного остаточного риска [2]. Практические рекомендации RUSSCO 2024 г. также рассматривают молекулярную диагностику в общем контексте современной персонализации лечения колоректального рака [4].

Однако именно на этапе перехода от прогноза к лечебному решению доказательная картина становится сложнее. Пятилетнее обновление рандомизированного исследования DYNAMIC представляет наиболее зрелые данные для II стадии рака ободочной кишки. При медиане наблюдения 59,7 мес пятилетняя RFS составила 88 % в группе ctDNA-ориентированного ведения и 87 % при стандартном подходе; общая выживаемость также практически не различалась — 93,8 и 93,3 %. Эти результаты продолжают поддерживать исходный вывод о том, что у определённой части больных II стадии использование послеоперационной цоДНК позволяет уменьшить назначение адъювантной терапии без очевидного ухудшения отдалённого исхода [7].

Переносить этот вывод на III стадию без отдельной проверки нельзя. В рандомизированном DYNAMIC-III тест выполняли через 5–6 нед после операции. Из 968 оцениваемых пациентов 702 были цоДНК-негативными; их трёхлетняя RFS достигала 87 %, тогда как у цоДНК-позитивных больных составляла 49 %. Биомаркер вновь позволил чётко разграничить пациентов по риску рецидива. Но при попытке использовать его для выбора интенсивности лечения результат оказался менее однозначным. У отрицательных по цоДНК

пациентов деэскалация заметно уменьшила применение оксалиплатина и частоту госпитализаций, однако установленная граница по RFS достигнута не была: трёхлетняя RFS составила 85,3 % против 88,1 % при стандартной тактике. В позитивной группе интенсификация химиотерапии также не дала преимущества: двухлетняя RFS была 51 % против 61 %. Персистенция цоДНК после лечения, напротив, сохраняла исключительную прогностическую силу: трёхлетняя RFS составляла лишь 14 % по сравнению с 79 % при очищении [14].

Эта работа особенно важна для правильной формулировки выводов. Биомаркер может превосходно определять больных высокого риска и одновременно не давать ответа, какая именно терапия этот риск изменит. Нет противоречия между сильным HR для прогноза и отрицательным результатом лечебной эскалации. Первый показатель описывает биологию болезни. Второй — эффективность выбранного вмешательства. Онкологическая практика неоднократно сталкивалась с прогностическими маркерами, для которых изменение лечения по факту их обнаружения не обеспечивало автоматического выигрыша в выживаемости.

Результаты ALTAIR 2026 г. усиливают этот вывод. В исследование включали больных, у которых после стандартного лечения появлялась цоДНК при отсутствии рецидива по визуализации. 243 пациента были рандомизированы для получения трифлуридина/типирацила либо плацебо. Медиана DFS составила 9,30 и 5,55 мес соответственно, однако HR 0,79 при 95 % ДИ 0,60–1,05 и p=0,107 не позволило подтвердить первичную гипотезу. Одновременно тяжёлая гематологическая токсичность III степени и выше встречалась значительно чаще при активной терапии — 73,0 против 3,3 %. Таким образом, раннее обнаружение молекулярного рецидива само по себе не доказывает пользу эмпирически выбранного системного воздействия [16].

PEGASUS, опубликованный в сентябре 2026 г., проверял адаптивную схему у пациентов с микросателлитно стабильным раком ободочной кишки высокого риска II или III стадии. Послеоперационная цоДНК была

положительной у 26 % включённых больных. Трёхлетняя DFS составила примерно 58 % при положительном и 83 % при отрицательном молекулярном статусе, HR — 2,71. Вместе с тем первичная конечная точка исследования не была достигнута: двухлетний показатель отсутствия рецидивов у подтверждённо отрицательных больных составил 88 % при заранее установленном целевом значении не менее 92 %. Работа демонстрирует техническую реализуемость адаптивного подхода и возможность уменьшения нейротоксичности, но одновременно показывает, насколько осторожно следует интерпретировать результаты однораменных стратегий без полноценной рандомизированной проверки [17].

Материалы и методы исследования. В анализ включали прежде всего крупные проспективные когорты, рандомизированные интервенционные исследования, диагностические и прогностические метаанализы, а также действующие российские клинические рекомендации. Приоритет отдавали исследованиям больных II–III стадии после лечения с радикальной целью. Материалы по резецированной IV стадии использовали только тогда, когда они входили в крупные смешанные когорты и позволяли оценить общие свойства метода; такие результаты не переносились напрямую на неметастатическую популяцию.

Публикации рассматривали на трёх уровнях. Аналитический уровень включал тип метода, минимальный предел обнаружения, объём исследуемой плазмы, число отслеживаемых вариантов и контроль клонального гемопоэза. На клинико-прогностическом уровне оценивали связь послеоперационной, постадъювантной и серийной цоДНК с RFS/DFS, частотой рецидива и временем опережения визуализации. Третий уровень составляли исследования клинической полезности, в которых результат ctDNA фактически изменял лечение и последующий исход сравнивался с контрольной тактикой. Такое разделение использовали для предотвращения логически некорректного переноса сильной прогностической ассоциации на ещё не доказанную

эффективность конкретного терапевтического вмешательства.

В качестве основной конечной точки для предлагаемого проспективного клинического исследования целесообразно определить безрецидивную выживаемость (RFS). Начальной временной точкой должна быть дата радикальной операции. Событием следует считать первый подтверждённый локорегионарный или отдалённый рецидив либо смерть в соответствии с заранее выбранным статистическим определением RFS. Если исследователи используют DFS вместо RFS, это необходимо фиксировать в протоколе до начала анализа, поскольку смешение терминов после получения результатов затрудняет сопоставление с внешними исследованиями.

Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность должны рассматриваться как вторичные характеристики. Их следует рассчитывать для фиксированного горизонта наблюдения, например 24 и 36 мес, а не по принципу простого сопоставления «когда-либо положительного теста» с «когда-либо возникшим рецидивом». У пациента с отрицательным анализом и наблюдением шесть месяцев невозможно столь же уверенно исключить последующий рецидив, как у больного с тем же результатом после трёх лет наблюдения. Длительность является частью определения диагностического результата.

Для расчёта времени опережения диагностики датой молекулярного рецидива предлагается считать дату первой подтверждённой положительной пробы после ранее отрицательного результата. Датой клинического рецидива должна служить дата исследования, на котором впервые объективно подтверждено возвращение заболевания, а не дата последующего обсуждения на консилиуме или начала лечения. Время выполнения рассчитывается как разность между указанными датами. Такой подход исключает неопределённость, при которой одному пациенту отсчёт ведут от КТ, другому — от появления симптомов, третьему — от ПЭТ/КТ, выполненной спустя несколько недель.

Первый основной забор крови после резекции целесообразно фиксировать

в интервале 4–6 нед. Более раннее исследование, например на 14-е сутки, может использоваться в качестве дополнительной точки при доказанной аналитической чувствительности и достаточном объёме cfDNA, однако отрицательный ранний результат должен интерпретироваться с осторожностью. Данные Henriksen и соавт. показывают, что сам по себе 14-дневный срок не делает тест неинформативным, но высокая концентрация нормальной cfDNA и ограничение входного материала способны снижать вероятность обнаружения минимальной опухолевой фракции [9].

После завершения адъювантной химиотерапии необходимо провести отдельное исследование цоДНК. Её нельзя объединять с послеоперационной, поскольку биологический смысл результатов различен. Послеоперационная позитивность отвечает на вопрос о наличии остаточной болезни после хирургического этапа; постадъювантная персистенция отражает наличие клона, сохранившегося несмотря на проведённое системное воздействие. Именно второй вариант в современных работах связан с особенно неблагоприятным прогнозом [11, 14].

В течение дальнейшего наблюдения разумной исследовательской схемой представляется определение цоДНК каждые три месяца в первые два года с последующим увеличением интервала в соответствии с утверждённым протоколом. В те же даты желательно определять РЭА. Такая синхронизация нужна не только для удобства: без неё невозможно корректно сравнить, какой из маркеров первым указал на формирование рецидива. Инструментальное наблюдение при этом должно выполняться по действующим онкологическим рекомендациям и клиническим показаниям, а не отменяться вследствие отрицательного молекулярного теста.

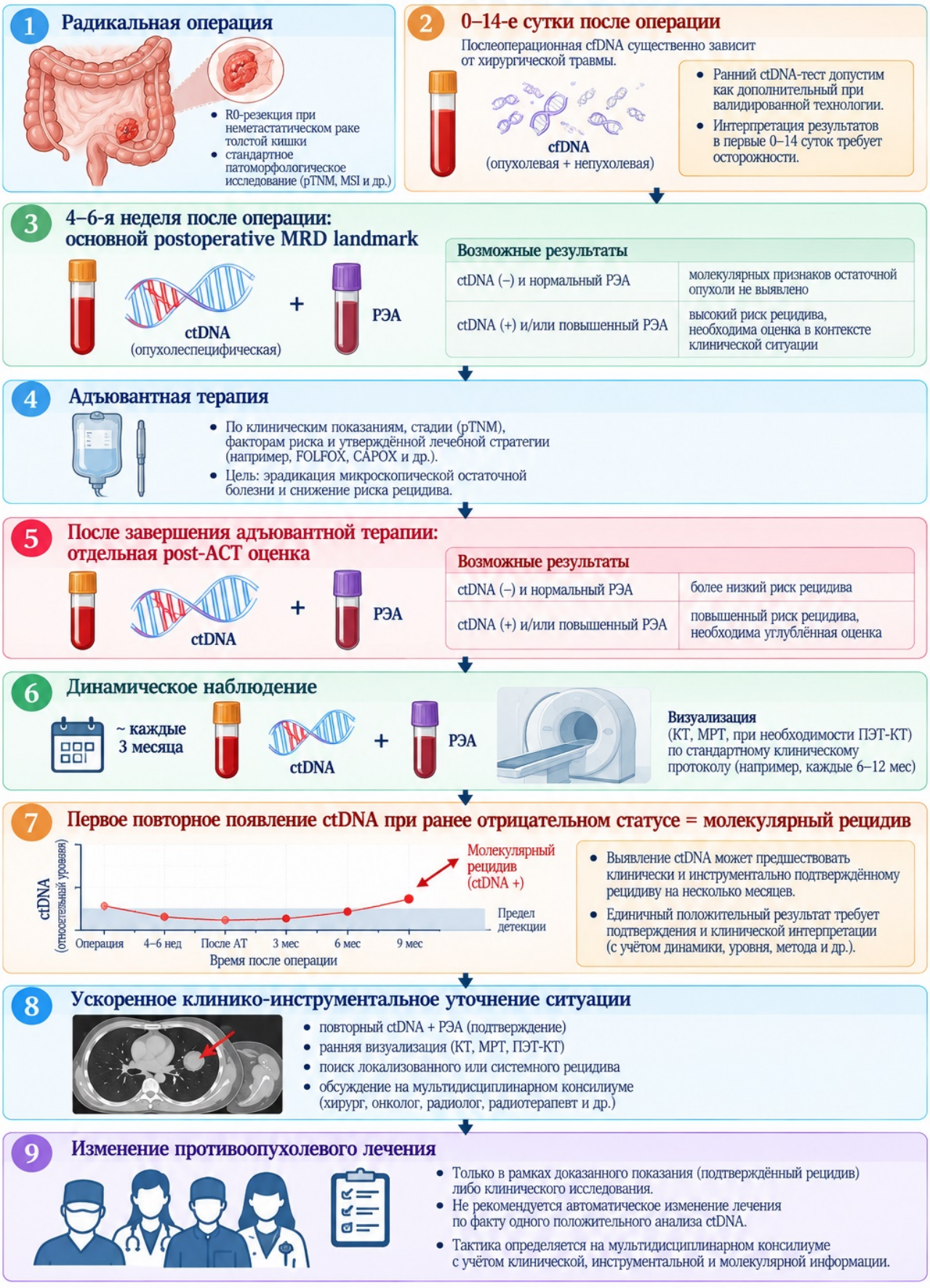


Рисунок 1. Предлагаемая временная модель оценки молекулярной остаточной болезни (источник: разработано автором)

В исследовательской когорте II–III стадии обязательной стратификационной переменной должна быть анатомическая локализация первичной опухоли. Рак прямой кишки не следует механически объединять с раком ободочной кишки, особенно если пациент получал тотальную неоадъювантную терапию или химиолучевое лечение. После предоперационной системной терапии биологический смысл послеоперационного ctDNA-статуса отличается от ситуации первичной операции при раке ободочной кишки. Кроме того, различается спектр рецидивов, а следовательно — и вероятность выделения опухолевой ДНК в системный кровоток.

В многофакторную модель необходимо включать патологическую стадию, pT, pN, лимфоваскулярную и периневральную инвазию, локализацию опухоли, MSI/MMR-статус, характер адъювантной терапии и исходный уровень РЭА. В исследовании пациентов с раком прямой кишки, получавших различные варианты лечения, дополнительно учитывают предоперационную терапию и патоморфологический ответ. Статистический анализ целесообразно строить на регрессии Кокса с представлением HR и 95 % доверительных интервалов. Послеоперационный ctDNA-статус может анализироваться как landmark-переменная, тогда как серийные результаты корректнее вводить в отдельной модели как меняющийся во времени ковариатный признак. Это позволяет избежать ситуации, когда информация, появившаяся спустя месяцы после операции, искусственно приписывается пациенту с самого начала наблюдения.

Таблица 2. Предлагаемый протокол клинического исследования цоДНК при колоректальном раке II–III стадии

Элемент протокола	Предлагаемое решение	Методологическое обоснование
Основная популяция	Радикально оперированный КРР II–III стадии	Соответствует задаче послеоперационной MRD
Рак ободочной и прямой кишки	Отдельная стратификация; при достаточном объёме — отдельные подгруппы	Различаются схемы лечения, характер метастазирования и интенсивность поступления цоДНК в кровоток
Тип теста	Один заранее выбранный тип; tumor-informed и tumor-agnostic не объединять без отдельного анализа	Различаются чувствительность, технология и источники ошибок

Первый основной анализ	4–6-я неделя после операции: основная точка оценки молекулярной остаточной болезни	Сочетание клинической применимости и уменьшения влияния послеоперационной cfDNA
Ранний дополнительный анализ	Около 14 сут при валидированной технологии	Позволяет ускорить получение результата, но требует контроля объёма cfDNA
После адъювантной терапии	Отдельная обязательная точка	Персистирующий сигнал имеет иной биологический смысл
Surveillance	Серийно, ориентировочно каждые 3 мес	Повышает вероятность выявления молекулярного рецидива
Сопоставление с РЭА	В тот же день, что и взятие крови на ctDNA	Исключает временное смещение при сравнении маркеров
КТ/иная визуализация	По стандартной программе наблюдения; дополнительно при клиническом обосновании	ctDNA не должен подменять визуализацию
Первичный endpoint	RFS	Клинически значимый исход, менее зависимый от особенностей диагностического теста
Вторичные endpoints	Sensitivity, specificity, PPV, NPV, lead time, ctDNA clearance, OS	Характеризуют диагностическую и прогностическую эффективность
Основные ковариаты	Стадия, pT, pN, LVI/PNI, локализация, MSI/MMR, РЭА, адъювантная терапия	Контроль известных факторов риска
Аналитические характеристики	LoD/LoQ, число вариантов, объём плазмы, критерий позитивности, контроль CHIP	Необходимы для воспроизводимости
Изменение терапии по ctDNA	Не является автоматической частью наблюдательного протокола	Прогностическая ассоциация не равна доказанной пользе вмешательства

Источник: разработано автором.

Если в исследовании используется опухолеинформированная система, критерий позитивности должен быть формализован до начала набора пациентов. Недостаточно указать только коммерческое название платформы. Требуется зафиксировать, сколько индивидуальных вариантов отслеживается, сколько сигналов необходимо для положительного заключения, какой объём плазмы исследуют, каков заявленный аналитический предел обнаружения и что происходит с образцами пограничного качества. Для опухолеагностических платформ важно описать тип используемых признаков — мутационных, метилирования, эпигеномных, фрагментомных — и способ фильтрации гемопоэтических вариантов.

Этическая часть будущего проспективного проекта имеет дополнительную особенность. Если клиническая полезность конкретного алгоритма ещё не доказана, пациенту нельзя представлять положительный ctDNA-тест как эквивалент клинически установленного рецидива. В информированном согласии следует разграничить исследовательский молекулярный результат и диагноз возврата заболевания. Это особенно существенно в ситуациях, когда КТ отрицательна, пациент не имеет симптомов, а доказанного лечебного стандарта для изолированной молекулярной позитивности нет.

Результаты исследования и их обсуждение. Сопоставление публикаций показывает достаточно редкую для нового онкологического биомаркера ситуацию: прогностический сигнал воспроизводится последовательно в разных когортах и при различных технологических подходах, тогда как доказательства клинической полезности остаются зависимыми от стадии и конкретной лечебной стратегии. Именно эта диспропорция должна стать центральной частью интерпретации.

Таблица 3. Ключевые современные исследования цоДНК после радикального лечения колоректального рака

Исследование	Год	Популяция и дизайн	Основной результат, значимый для MRD
Nakamura Y. et al., GALAXY [1]	2024	2240 пациентов; крупная проспективная наблюдательная когорта	MRD-позитивность: HR DFS 11,99; серийная позитивность во время surveillance: HR рецидива 33,56; медиана lead time 5,91 мес
Nakamura Y. et al., tissue-free epigenomic assay [3]	2024	342 пациента, 1977 последовательных образцов	Продольная чувствительность при stage II+ colon cancer 81 %; median lead time 5,3 мес; выраженная зависимость чувствительности от локализации рецидива
Henriksen T.V. et al. [9]	2025	611 пациентов I–III стадии; day 14 vs day 30	Положительный тест в обеих точках прогностически неблагоприятен; высокий cfDNA после операции требует учёта аналитического входа
Tie J. et al., DYNAMIC 5-year [7]	2025	Рандомизированное исследование II стадии	5-летняя RFS 88 % при ctDNA-guided и 87 % при стандартной тактике; OS 93,8 и 93,3 %
Hoang T. et al. [11]	2025	Систематический обзор и network meta-analysis	Послеоперационная ctDNA: pooled HR 7,95; особенно высокий риск при постадъювантной персистенции

Tie J. et al., DYNAMIC-III [14]	2025	968 оцениваемых больных III стадии; рандомизированная ctDNA-guided стратегия	3-летняя RFS 87 % у ctDNA− и 49 % у ctDNA+; non-inferiority деэскалации не доказана; эскалация не улучшила RFS
Camblor D.G. et al. [13]	2026	Диагностический метаанализ	При serial sampling чувствительность tumor-informed 0,88 против 0,59 tumor-agnostic
Bando H. et al., ALTAIR [16]	2026	Phase III; ctDNA+ после стандартного лечения, imaging-negative	FTD/TPI не обеспечил статистически значимого улучшения DFS: HR 0,79; p=0,107
Marsoni S. et al., PEGASUS [17]	2026	Phase II, high-risk II/III MSS colon cancer	3-летняя DFS около 58 % у ctDNA+ и 83 % у ctDNA−; первичная конечная точка исследования не достигнута

Источник: составлено автором.

Первый вывод, который следует из этих данных, касается силы прогностического разделения. В классической онкологии многие факторы риска увеличивают вероятность рецидива умеренно. Послеоперационная цоДНК часто формирует различие на порядок выше. В GALAXY отношение рисков для DFS около 12 в MRD-окне трудно объяснить одной только стадией или неблагоприятными морфологическими характеристиками, тем более что эффект сохранялся после многофакторной корректировки. Метааналитическое значение HR 7,95, полученное в 2025 г. при объединении проспективных данных, подтверждает, что наблюдение не является особенностью одной платформы или отдельной когорты [1, 11].

Второй результат связан с преимуществом последовательного наблюдения. Однократная послеоперационная проба фиксирует биологический статус в конкретный момент и потому неизбежно пропускает часть будущих рецидивов. Серийное тестирование уменьшает эту проблему двумя путями. Во-первых, опухолевый клон, находившийся ниже порога обнаружения через несколько недель после операции, позднее может начать выделять достаточное количество ДНК. Во-вторых, динамика сама приобретает прогностический смысл: новый положительный результат после серии отрицательных характеризует формирование молекулярного рецидива, тогда как исчезновение ранее выявленного сигнала на фоне лечения может отражать чувствительность

остаточной опухоли.

Третье наблюдение касается отрицательного теста. В клинической практике отрицательный результат анализа цоДНК иногда ошибочно рассматривают как подтверждение отсутствия опухоли. Такое понимание не соответствует данным. Даже в крупной когорте GALAXY часть пациентов с отрицательным результатом в MRD-окне впоследствии рецидивировала. Tissue-free исследование 2024 г. показало выраженную зависимость чувствительности от места метастазирования. Таким образом, отрицательный результат анализа цоДНК указывает на отсутствие выявляемых данным методом признаков молекулярной остаточной болезни в момент исследования, но не доказывает полного устранения опухолевых клеток [1, 3].

Это обстоятельство особенно важно при обсуждении деэскалации адъювантной терапии. Для II стадии DYNAMIC уже предоставляет рандомизированную основу для более индивидуального подхода. Пятилетнее наблюдение не выявило ухудшения RFS или OS при стратегии, позволявшей уменьшить число пациентов, которым назначалась химиотерапия. Но II стадия — клинически неоднородная группа с относительно благоприятным средним прогнозом. Здесь отрицательная цоДНК способна уточнить вероятность риска, который изначально ниже, чем при поражении лимфатических узлов [7].

При III стадии ошибочная интерпретация отрицательного результата теста как отсутствия риска рецидива может иметь более серьёзные последствия. DYNAMIC-III показал, что ctDNA-негативная III стадия действительно имеет существенно лучший прогноз, чем положительная, но статистической гарантии безопасной деэскалации по заранее заданному критерию исследование не обеспечило. Поэтому формула «ctDNA negative = химиотерапия не требуется» в этой группе была бы не только упрощённой, но и противоречила бы современным рандомизированным данным [14].

Обратная проблема возникает у цоДНК-позитивных больных. Логически кажется привлекательным усиливать системную терапию, поскольку

вероятность рецидива высока. Однако биология MRD, устойчивой после операции или стандартной химиотерапии, может означать не недостаточную дозу тех же цитостатиков, а наличие резистентного клона. DYNAMIC-III не подтвердил преимущество эскалации стандартной химиотерапии у положительных пациентов. В PEGASUS значительная доля больных сохраняла либо вновь приобретала позитивность несмотря на адаптивное изменение лечения. ALTAIR, наконец, продемонстрировал отсутствие статистически значимого выигрыша DFS при раннем назначении FTD/TPI только на основании молекулярного рецидива [14, 16, 17].

Таким образом, положительная цоДНК после радикального лечения должна восприниматься прежде всего как доказательство высокой вероятности сохраняющейся опухолевой активности, а не как готовая инструкция по выбору препарата. Для больного это различие имеет непосредственное значение. Врач получает информацию о том, что обычная оценка риска могла недооценить опасность рецидива, но последующий шаг требует либо доказанного для данной стадии алгоритма, либо включения пациента в клиническое исследование, либо более интенсивного диагностического уточнения.

Показателен и анализ молекулярной нагрузки. В пятилетнем DYNAMIC более высокий уровень опухоль-производных мутантных молекул после операции был связан с существенно худшей RFS. Следовательно, бинарная система «положительный/отрицательный» неизбежно теряет часть информации. Очень низкий сигнал на границе LoD и многократно превышающая порог концентрация биологически неэквивалентны. Пока стандарты количественной интерпретации разных платформ не унифицированы, использовать числовое значение ctDNA как универсальную межлабораторную шкалу преждевременно; в рамках одной валидированной системы динамика количественного сигнала, напротив, может иметь существенную прогностическую ценность [7, 9].

С клинической точки зрения не менее интересен клиренс. Переход от положительного статуса к отрицательному после лечения выглядит

благоприятным, но один отрицательный анализ после ранее выявленной MRD ещё не гарантирует эрадикации. В PEGASUS у значительной части пациентов очищение оказалось временным.

При этом РЭА сохраняет клиническое значение, хотя выполняет другую диагностическую функцию. Его роль иная. Анализ доступен, стандартизован, недорог и включён в обычное динамическое наблюдение. Он не обладает молекулярной специфичностью персонализированного ctDNA-теста, однако накопленная клиническая инфраструктура и понятные правила применения делают РЭА естественным компаратором новой технологии. Исследование, в котором цоДНК берут каждые три месяца, а РЭА — в произвольные даты, не сможет достоверно ответить, какой маркер обеспечил большее временное опережение. Поэтому синхронный забор является методологической необходимостью, а не косметической деталью.

То же относится к КТ. Временное преимущество молекулярного сигнала имеет ценность лишь при корректно определённой дате радиологического рецидива. Если обследования выполняются через неравномерные интервалы, измеренное время выполнения частично отражает не биологическое преимущество теста, а расписание визуализации. Чем реже проводится КТ, тем искусственно больше может выглядеть временное опережение ctDNA. В публикации этот эффект следует прямо обсуждать среди ограничений.

Эндоскопическое наблюдение также сохраняет самостоятельную задачу. ЦоДНК предназначена прежде всего для выявления системного или локорегионарного опухолевого клона, но не заменяет колоноскопию в диагностике метахронных новообразований, аденом и локальных изменений слизистой. Противопоставлять эти методы некорректно, поскольку они предназначены для оценки разных аспектов онкологического риска.

Российские рекомендации 2025 г. представляют в этом отношении характерный переходный этап. С одной стороны, цоДНК уже упоминается как неблагоприятный фактор, способный влиять на обсуждение адъювантной

терапии при II стадии. С другой — стандартное динамическое наблюдение продолжает опираться на клиническое обследование, РЭА, эндоскопию и методы визуализации. Такая осторожная позиция соответствует международной доказательной базе: новый молекулярный маркер расширяет, но пока не отменяет существующие инструменты [6, 10].

Таблица 4. Клинический смысл различных вариантов динамики цоДНК

Молекулярная ситуация	Наиболее обоснованная интерпретация	Что нельзя заключать автоматически
ctDNA− после операции	Риск рецидива существенно ниже, чем при ctDNA+	Что остаточная опухоль гарантированно отсутствует
ctDNA+ после операции	Высокая вероятность MRD и неблагоприятный прогноз	Что любой вариант усиления химиотерапии улучшит исход
ctDNA+ → ctDNA− после адъювантной терапии	Молекулярный ответ; прогноз лучше, чем при персистенции	Что единичный отрицательный тест равнозначен стойкой эрадикации
ctDNA+ → ctDNA− → ctDNA+	Вероятное временное очищение с последующим молекулярным рецидивом	Что предшествовавший отрицательный результат был обязательно лабораторной ошибкой
ctDNA− → ctDNA+ в surveillance	Молекулярный рецидив вероятен и может предшествовать визуализации	Что клинический рецидив уже локализован или что системную терапию следует начинать без уточнения
Серийно ctDNA−	Наиболее благоприятная молекулярная динамика	Что можно отказаться от стандартного онкологического наблюдения

Источник: разработано автором.

Для отечественной клинической практики к аналитическим вопросам добавляются организационные. Персонализированный тест требует сохранённого опухолевого блока, качественной преаналитики, взаимодействия патоморфологической и молекулярной лабораторий и приемлемого времени выполнения. Серийный мониторинг означает повторные исследования на протяжении нескольких лет. Если тест выполняется нерегулярно из-за стоимости или логистики, реальная чувствительность программы наблюдения будет ниже опубликованной в исследованиях с жёстким графиком отбора проб. Поэтому экономическая и организационная воспроизводимость должна оцениваться наряду с лабораторной точностью.

Выводы. Послеоперационное определение циркулирующей опухолевой

ДНК стало одним из наиболее информативных способов выявления молекулярной остаточной болезни при радикально леченном колоректальном раке. Публикации последовательно показывают, что положительный ctDNA-статус после операции связан с многократным увеличением риска рецидива, а серийное наблюдение усиливает прогностическое разделение и нередко выявляет молекулярный возврат заболевания за несколько месяцев до его радиологической манифестации.

Срок послеоперационного забора необходимо задавать заранее; практичным основным окном для проспективного исследования является 4–6-я неделя после резекции, при этом ранняя дополнительная точка допустима для валидированного теста. Послеоперационный анализ, исследование после завершения адъювантной химиотерапии представляют самостоятельные этапы, поскольку один и тот же положительный результат в этих временных позициях отражает различные биологические состояния.

В исследованиях пациентов с колоректальным раком II–III стадии основной клинической конечной точкой целесообразно выбрать безрецидивную выживаемость (RFS). Чувствительность, специфичность, прогностические значения и время выполнения должны рассматриваться как вторичные показатели и рассчитываться при фиксированном сроке наблюдения и едином определении клинического рецидива. В многофакторном анализе необходимо учитывать pT, pN, стадию, лимфоваскулярную и периневральную инвазию, локализацию опухоли, MSI/MMR, РЭА и проведённую адъювантную терапию. Серийную цоДНК следует анализировать как изменяющийся во времени признак либо в заранее заданных точках.

Наиболее важное ограничение современного этапа связано не с прогностикой, а с лечением. Доказательство того, что ctDNA-позитивный пациент имеет высокий риск рецидива, не эквивалентно доказательству эффективности конкретной эскалационной схемы. Пятилетние результаты DYNAMIC поддерживают ctDNA-guided подход у части больных II стадии рака

ободочной кишки, но DYNAMIC-III не подтвердил заранее установленную деэскалацию при III стадии и не показал преимущества усиления стандартной химиотерапии в положительной группе. Отрицательный результат ALTAIR дополнительно свидетельствует, что начало системной терапии в момент молекулярного рецидива должно оцениваться для каждого препарата и клинического контекста отдельно.

Следовательно, на современном этапе цоДНК обоснованно рассматривать как высокоинформативный маркер молекулярной остаточной болезни и динамического риска рецидива, способный дополнять pTNM, MSI/MMR, РЭА и визуализацию. Наибольшую научную ценность дальнейшие исследования получат при переходе от простой демонстрации прогностической ассоциации к стандартизованным проспективным моделям, которые устанавливают дополнительную информативность биомаркера, учитывают анатомический тип рецидива, различают устойчивое и временное молекулярное очищение и, главное, проверяют клиническую пользу каждого ctDNA-ориентированного лечебного решения в контролируемом дизайне.

Список литературы

1. Nakamura Y., Watanabe J., Akazawa N. et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer // Nature Medicine. 2024. Vol. 30. P. 3272–3283. DOI: 10.1038/s41591-024-03254-6.

2. Дешкина Т.И., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л., Голубев П.В., Феденко А.А., Каприн А.Д. Возможность де-эскалации адъювантной химиотерапии у больных колоректальным раком с учетом определения цоДНК // Фарматека. 2024. Т. 31. № 7. С. 44–48. DOI: 10.18565/pharmateca.2024.7.44-48.

3. Nakamura Y., Tsukada Y., Matsuhashi N. et al. Colorectal Cancer Recurrence Prediction Using a Tissue-Free Epigenomic Minimal Residual Disease Assay // Clinical Cancer Research. 2024. Vol. 30. No. 19. P. 4377–4387. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1651.

4. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Карачун А.М., Козлов Н.А.,

Мамедли З.З., Рыков И.В., Трякин А.А., Цуканов А.С., Черных М.В. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1 // Злокачественные опухоли. 2024. Т. 14. № 3s2. С. 263–322. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14.

5. Martínez-Castedo B., Camblor D.G., Martín-Arana J. et al. Minimal residual disease in colorectal cancer. Tumor-informed versus tumor-agnostic approaches: unraveling the optimal strategy // Annals of Oncology. 2025. Vol. 36. No. 3. P. 263–276. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.12.006.

6. Клинические рекомендации «Рак ободочной кишки и ректосигмоидного перехода». Минздрав России. 2025. ID 396_4.

7. Tie J., Wang Y., Lo S.N. et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer: 5-year outcomes of the randomized DYNAMIC trial // Nature Medicine. 2025. Vol. 31. P. 1509–1518. DOI: 10.1038/s41591-025-03579-w.

8. Taieb J., Souglakos J., Boukovinas I. et al. Combined Analyses of Circulating Tumor DNA and Immunoscore in Patients With Stage III Colon Cancer: A Post Hoc Analysis of the PRODIGE-GERCOR IDEA-France/HORG-IDEA-Greece Trials // Journal of Clinical Oncology. 2025. Vol. 43. No. 13. P. 1564–1577. DOI: 10.1200/JCO.24.00648.

9. Henriksen T.V., Demuth C., Frydendahl A. et al. Timing of ctDNA Analysis Aimed at Guiding Adjuvant Treatment in Colorectal Cancer // Clinical Cancer Research. 2025. Vol. 31. No. 9. P. 1676–1685. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-3200.

10. Клинические рекомендации «Рак прямой кишки». Минздрав России. 2025. ID 554_4.

11. Hoang T., Choi M.K., Oh J.H., Kim J. Utility of circulating tumor DNA to detect minimal residual disease in colorectal cancer: A systematic review and network meta-analysis // International Journal of Cancer. 2025. Vol. 157. No. 4. P. 722–740. DOI: 10.1002/ijc.35442.

12. Ma D., Gao X., Wang L., Yin H., Feng L., Zhu Y. Circulating tumor DNA for MRD detection in colorectal cancer: recent advances and clinical implications // Biomarker Research. 2025. Vol. 13. Art. 89. DOI: 10.1186/s40364-025-00796-w.

13. Camblor D.G., Martínez-Castedo B. et al. Clinical performance of tumor-informed versus tumor-agnostic ctDNA assays for colorectal cancer recurrence: A systematic review and diagnostic accuracy meta-analysis // Cancer Treatment Reviews. 2026. Vol. 142. Art. 103066. DOI: 10.1016/j.ctrv.2025.103066.

14. 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. DOI и библиографические данные — согласно публикации 2025 г.

15. Огданская К.В., Миракян С.С., Вальков М.Ю. Жидкостная биопсия и анализ цоДНК при колоректальном раке: роль в оценке минимальной остаточной болезни и персонализации терапии. Обзор литературы // Практическая онкология. 2026. DOI: 10.31917/2703355.

16. Bando H., Watanabe J., Takahashi Y. et al. Post-adjuvant chemotherapy in ctDNA-positive patients with resected colorectal cancer: a randomized phase 3 trial // Nature Medicine. 2026. Vol. 32. P. 2473–2480. DOI: 10.1038/s41591-026-04428-0.

17. Marsoni S., Montagut C., Pietrantonio F. et al. Circulating tumor DNA-guided de-escalation or escalation of adjuvant therapy in high-risk stage II and stage III colon cancer: the phase 2 PEGASUS trial // Nature Cancer. 2026. DOI: 10.1038/s43018-026-01237-9.

References

1. Nakamura Y., Watanabe J., Akazawa N. et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer // Nature Medicine. 2024. Vol. 30. P. 3272–3283. DOI: 10.1038/s41591-024-03254-6.

2. Deshkina T.I., Bolotina L.V., Korniec̀kaya A.L., Golubev P.V., Fedenko A.A., Kaprin A.D. Vozmozhnost` de-e`skalacii ad``yuvantnoj ximioterapii u bol`ny`x kolorektal`ny`m rakom s uchetom opredeleniya czoDNK // Farmateka. 2024. T. 31. № 7. S. 44–48. DOI: 10.18565/pharmateca.2024.7.44-48.

3. Nakamura Y., Tsukada Y., Matsuhashi N. et al. Colorectal Cancer Recurrence Prediction Using a Tissue-Free Epigenomic Minimal Residual Disease Assay // Clinical Cancer Research. 2024. Vol. 30. No. 19. P. 4377–4387. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1651.

4. Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., Karachun A.M., Kozlov N.A., Mamedli Z.Z., Ry`kov I.V., Tryakin A.A., Czukanov A.S., Cherny`x M.V. Rak obodochnoj kishki, rektosigmoidnogo soedineniya i pryamoj kishki. Prakticheskie rekomendacii RUSSCO, chast` 1.1 // Zlokachestvenny`e opuxoli. 2024. T. 14. № 3s2. S. 263–322. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14.

5. Martínez-Castedo B., Camblor D.G., Martín-Arana J. et al. Minimal residual disease in colorectal cancer. Tumor-informed versus tumor-agnostic approaches: unraveling the optimal strategy // Annals of Oncology. 2025. Vol. 36. No. 3. P. 263–276. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.12.006.

6. Klinicheskie rekomendacii «Rak obodochnoj kishki i rektosigmoidnogo perexoda». Minzdrav Rossii. 2025. ID 396_4.

7. Tie J., Wang Y., Lo S.N. et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer: 5-year outcomes of the randomized DYNAMIC trial // Nature Medicine. 2025. Vol. 31. P. 1509–1518. DOI: 10.1038/s41591-025-03579-w.

8. Taieb J., Souglakos J., Boukovinas I. et al. Combined Analyses of Circulating Tumor DNA and Immunoscore in Patients With Stage III Colon Cancer: A Post Hoc Analysis of the PRODIGE-GERCOR IDEA-France/HORG-IDEA-Greece Trials // Journal of Clinical Oncology. 2025. Vol. 43. No. 13. P. 1564–1577. DOI: 10.1200/JCO.24.00648.

9. Henriksen T.V., Demuth C., Frydendahl A. et al. Timing of ctDNA Analysis Aimed at Guiding Adjuvant Treatment in Colorectal Cancer // Clinical Cancer Research. 2025. Vol. 31. No. 9. P. 1676–1685. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-3200.

10. Klinicheskie rekomendacii «Rak pryamoj kishki». Minzdrav Rossii. 2025. ID

554_4.

11. Hoang T., Choi M.K., Oh J.H., Kim J. Utility of circulating tumor DNA to detect minimal residual disease in colorectal cancer: A systematic review and network meta-analysis // International Journal of Cancer. 2025. Vol. 157. No. 4. P. 722–740. DOI: 10.1002/ijc.35442.

12. Ma D., Gao X., Wang L., Yin H., Feng L., Zhu Y. Circulating tumor DNA for MRD detection in colorectal cancer: recent advances and clinical implications // Biomarker Research. 2025. Vol. 13. Art. 89. DOI: 10.1186/s40364-025-00796-w.

13. Camblor D.G., Martínez-Castedo B. et al. Clinical performance of tumor-informed versus tumor-agnostic ctDNA assays for colorectal cancer recurrence: A systematic review and diagnostic accuracy meta-analysis // Cancer Treatment Reviews. 2026. Vol. 142. Art. 103066. DOI: 10.1016/j.ctrv.2025.103066.

14. 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. DOI и библиографические данные — согласно публикации 2025 г.

15. Ogdanskaya K.V., Mirakyan S.S., Val`kov M.Yu. Zhidkostnaya biopsiya i analiz czoDNK pri kolorektal`nom rake: rol` v ocenke minimal`noj ostatochnoj bolezni i personalizacii terapii. Obzor literatury` // Prakticheskaya onkologiya. 2026. DOI: 10.31917/2703355.

16. Bando H., Watanabe J., Takahashi Y. et al. Post-adjuvant chemotherapy in ctDNA-positive patients with resected colorectal cancer: a randomized phase 3 trial // Nature Medicine. 2026. Vol. 32. P. 2473–2480. DOI: 10.1038/s41591-026-04428-0.

17. Marsoni S., Montagut C., Pietrantonio F. et al. Circulating tumor DNA-guided de-escalation or escalation of adjuvant therapy in high-risk stage II and stage III colon cancer: the phase 2 PEGASUS trial // Nature Cancer. 2026. DOI: 10.1038/s43018-026-01237-9.

Статья поступила в редакцию 03.08.2026; одобрена после рецензирования 25.09.2026; принята к публикации 26.09.2026.

The article was submitted 03.08.2026; approved after reviewing 25.09.2026; accepted for publication 26.09.2026.