

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЖИДКОСТНОЙ БИОПСИИ ПРИ КРР: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Т.С. НАСРЫТДИНОВ¹

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Жидкостная биопсия является современным, достаточно актуальным и перспективным методом диагностики злокачественных новообразований для онкологии. Данный метод в качестве диагностической концепции позволяет определять циркулирующие факторы, производных опухоли, которые в последствии позволят определить прогноз опухоли, и определить тактику ведения.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость жидкостной биопсии, определить место метода в современных рекомендациях, целесообразность с точки зрения практики.

Методы: Был проведен поиск информации в базах данных Medline, PubMed, Medscape. Были проанализированы данные рандомизированных контролируемых исследований, клинических исследований, обзоров, систематических обзоров, и мета-анализов. В обзор вошли как полновесные статьи в свободном доступе, так и абстракты, для возможности получения полной информации по проблеме.

Результаты: Жидкостная биопсия превосходит тканевую биопсию по минимальной инвазивности, а соответственно более низком риске осложнений от процедур забора материала, возможности выявления как внутри- так и межопухолевой гетерогенности и множественность участков опухоли, что позволяет наблюдать за опухолью в динамике и мониторировать общую клональную трансформацию опухоли и возможную резистентность к лечению.

Недостатками данного метода принято считать низкую чувствительность, сложность правильной интерпретации биомаркеров и определения их специфичности, высокий риск ложноположительных и ложноотрицательных результатов из-за присутствия дормантных опухолевых клеток.

Заключение: В текущее время метод жидкостной биопсии актуален, востребован, но его требуется апробировать на валидированной выборке к основной популяции, а для достижения эффективного клинического использования предстоит выполнить важную работу по стандартизации как преаналитических, так и аналитических процедур и обобщить их для всех компонентов жидкостной биопсии.

Ключевые слова: жидкостная биопсия, колоректальный рак, метастатический колоректальный рак (МКРР), валидность методов, тканевая биопсия, ценность методов, микрометастазы.

Введение: Подходы в лечении рака определенно улучшились по причине повышения знаний специалистов о молекулярных нарушениях, которые стимулируют опухоли, что привело к разработке еще более эффективной таргетной терапии. В свете этих достижений тестирование молекулярных биомаркеров для стратификации онкологических больных стало обязательным. В первую очередь выполняется биопсия – пункция материала из первичных опухолей – для патоморфологического подтверждения диагноза. Данный подход удобен для диагностических целей, однако исключает наблюдение за пациентом во время прогрессирования заболевания и возможного рецидива [1].

Существуют плюсы и ограничения, связанные с таким подходом. Метод жидкостной биопсии позволяет определить уровень свободно циркулирующих опухолевых клеток – микрометастазов, опухолевой ДНК, микроРНК и экзосом в плазме крови, а также обнаружить различные генетические изменения [2]. Все вышесказанное обуславливает необходимость изучения литературы и накопленных данных по методу жидкостной биопсии как метода диагностики

с точки зрения прогностической значимости, места метода в современных рекомендациях, практической целесообразности.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость жидкостной биопсии, определить место метода в современных рекомендациях, целесообразность с точки зрения практики.

Материалы и методы: Для поиска информации были использованы базы данных Medline, PubMed, Medscape. Глубина поиска – 8 лет (2015-2022гг.). Ключевые слова, использованные для отбора публикаций: жидкостная биопсия, колоректальный рак, метастатический колоректальный рак (МКРР), валидность методов, тканевая биопсия, ценность методов, микрометастазы.

Тип статей для анализа: рандомизированные контролируемые исследования, клинические исследования, обзоры, систематические обзоры, и мета-анализы. Выбирались как полновесные статьи в свободном доступе, так и абстракты для возможности получения полной информации по проблеме.

Сбор информации проводился по схеме PRISMA 2020 (рисунки 1):

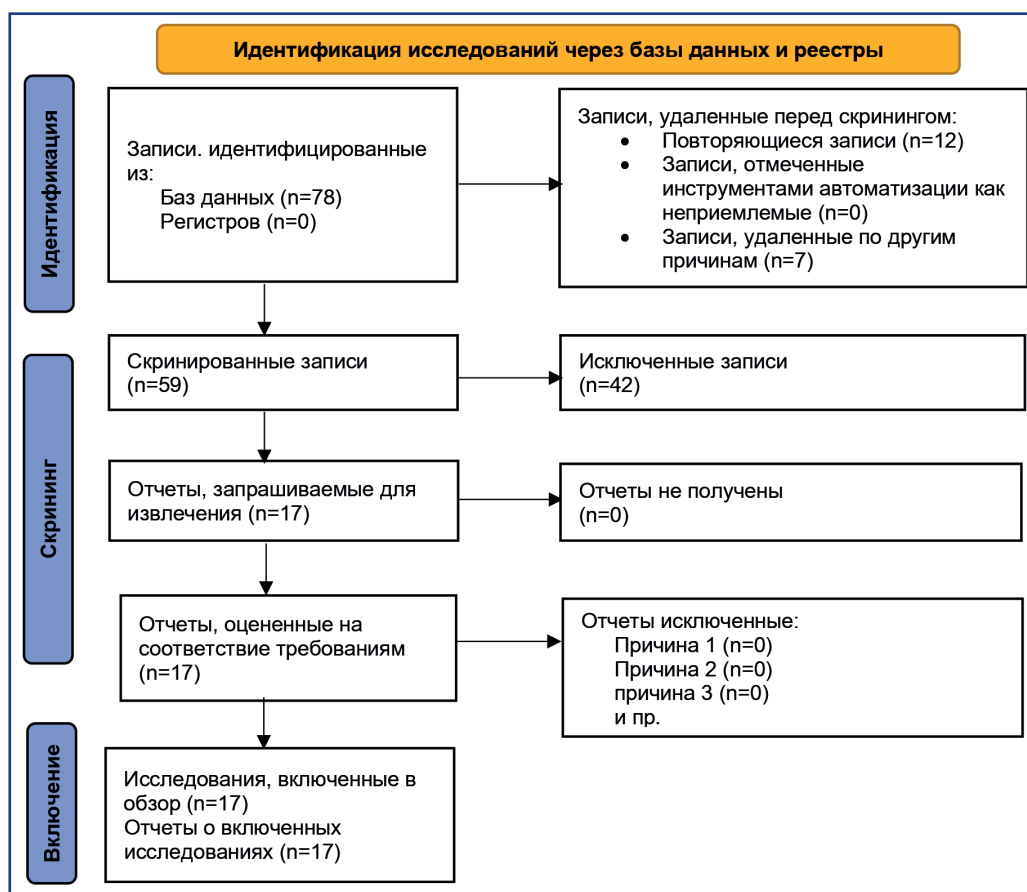


Рисунок 1 – Сбор информации для обзора литературы

В результате поиска литературы по ключевым словам было найдено 78 источников. На первом этапе анализа было отсеяно 19 источников, часть из которых дублировалась, а часть не соответствовала терапевтической области. Из оставшихся 59 источников было исключено еще 42, так как они не полностью отражали цель исследования. В итоге 17 источников было использовано для данной обзорной статьи.

Результаты: Оценка мутационного профиля рака обычно проводится с использованием фрагмента первичной опухоли или метастаза [1]. Получение биопсии ткани требует хирургического вмешательства, что в значительной степени ограничивает возможность забора биопсии. В зависимости от локализации опухоли доступность опухолевой ткани может быть проблемой.

Более того, гетерогенность внутри опухоли, особенно пространственная гетерогенность, может привести к ненадежным результатам обнаружения биомаркеров, особенно при тестировании одной области биопсии [3-5]. Кроме того, наличие множественных опухолевых очагов усложняет характеристику рака пациента. Доступность образцов опухоли при длительном лечении пациентов может быть затруднена, и, кроме того, тестирование архивных образцов опухоли может быть неоптимальным из-за эволюции опухоли. Поскольку необходимо проводить серийный мониторинг прогрессирования и развития опухоли у пациентов, повторное использование биопсии ткани не всегда возможно.

Таким образом, существует острая потребность в использовании более доступных материалов, подразумевающих неинвазивные или минимально инвазивные процедуры, позволяющие систематически и в режиме реального времени отслеживать молекулярные изменения рака у пациента, и колоректального рака в том числе.

В литературе накоплен некоторый объем данных, изучающих включение жидкостной биопсии RAS/BRAF, и определение циркулирующей ДНК (цДНК) в работе онкологических центров. Так, I. Van't Erve с соавт. изучили жидкие биоптаты, взятые у 100 пациентов с мКРР, для сравнения цифрового ПЦР-анализа цДНК с обычным профилированием мутаций RAS/BRAF опухолевой ткани. Результаты жидкой биопсии тканевой ДНК и цДНК показали 93% совпадения, что подчеркивает потенциальную клиническую полезность жидкой биопсии для выявления первичной резистентности к анти-EGFR [6].

Группой авторов под руководством Pastor V. установлено, что циркулирующая внеклеточная ДНК (вкДНК) содержит циркулирующую опухолевую цДНК, которую можно получить из серийных биопсий жидкости, что позволяет проводить анализ генома опухоли на протяжении всего курса лечения. Авторами исследовано, что вкДНК и мутантная цДНК может использоваться в качестве потенциальных биомаркеров, для прогнозирования наилучших результатов лечения пациентов с мКРР. Авторы проанализировали лонгитудно собранную вкДНК плазмы 43 пациентов с мКРР, проспективно

включенных в исследование TEXCAN фазы II, с помощью усовершенствованного метода ПЦР «IntPlex в реальном времени», основанного на критических наблюдениях за конкретной структурой и размером вкДНК. Качественные мутации (KRAS, NRAS, BRAFV600E) и количественные (общая концентрация вкДНК, концентрация мутантной цДНК, мутантная фракция цДНК) параметры коррелировали с общей выживаемостью (ОВ) и выживаемостью без прогрессирования (ВБП), и тем самым было показано, что уровни вкДНК до лечения и мутантные уровни цДНК могут идентифицировать пациентов с мКРР, которым необходимо то или иное таргетное лечение [7].

В исследовании Poseidon, результаты которого были опубликованы в октябре 2021 года, авторами проводилось проспективное прямое сравнение жидкостной и стандартной тканевой биопсии (СТБ) в условиях одного центра. Причиной этого исследования явилось то, что у некоторых пациентов могут отсутствовать результаты стандартных молекулярных исследований тканей во время первого визита. Жидкая биопсия может помочь обойти эти препятствия. Авторы в реальных условиях включили в исследование пациентов с мКРР с неизвестным статусом RAS/BRAF на момент первого визита. Критериями включения являлись наличие опухолевой ткани в архиве и отсутствие предшествующего лечения анти-EGFR. На первом визите у пациентов был взят образец плазмы для жидкостной биопсии и СТБ.

Первичной конечной точкой было сравнение времени до результатов жидкостной биопсии (Т1) и СТБ (Т2) с использованием U-критерия Манна-Уитни. Вторичными конечными точками были соответствие между методами, определяемое как общее процентное совпадение, и точность жидкостной биопсии с точки зрения специфичности, чувствительности, положительной и отрицательной прогностической ценности. В результате, среднее значение Т1 и Т2 составило 7 и 22 дня соответственно ($p < 0,00001$), общее процентное соответствие между результатами жидкостной биопсии и СТБ составило 83%. Специфичность и чувствительность жидкостной биопсии в сравнении с СТБ составила 90% и 80% соответственно, с положительной прогностической ценностью 94% и отрицательной 69% для жидкостной биопсии. Полученные результаты позволили авторам сделать выводы о том, что более быстрое время выполнения, высокая согласованность и точность являются тремя ключевыми моментами, для внедрения жидкостной биопсии в рутинное ведение мКРР, в частности, когда решение о терапии первой линии является срочным, а запрос биоматериала из архива внешних центров может потребовать длительного времени [8].

Жидкостная биопсия представляет собой идеальную процедуру, что в значительной степени подтверждается впечатляющими разработками, свидетельствами которых мы стали в последние годы (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительная характеристика методов стандартной тканевой и жидкостной биопсии

Стандартная тканевая биопсия	Жидкостная биопсия
Золотой стандарт	Высокий интерес среди исследователей
Доступность для гистологического анализа и стадирования	Ограниченная возможность выполнения гистологического анализа
Может быть недоступен	Легкодоступный Более короткое время для получения результата Риск ложных результатов (+/-)
Инвазивный метод Дискомфорт пациента (риск клинических осложнений)	Минимальная инвазивность
Консервированные ткани могут представлять высоко вариабельную ДНК разного качества, в зависимости от процедур сбора и хранения	Свежая ДНК, не модифицированная консервантами, необходимо соблюдение строгой процедуры сбора, обработки и хранения, материала, во избежание деградации ДНК
Потенциально высокий выход ДНК, наличие риска деградации ДНК, перекрёстных связей, количество ДНК варьируется в зависимости от методов отбора проб	Количество и качество ДНК зависят от преаналитического и аналитического процесса
Локализованный анализ не позволяет охарактеризовать внутри- и межопухолевую гетерогенность (метастазирование), характерную для большинства опухолей, особенно на поздних стадиях, и при множественной локализации опухоли	Позволяет, в принципе (если возможно выделить и проанализировать достаточное количество ДНК выявить как внутри- так и межопухолевую гетерогенность и множественность участков опухоли
Не применимо к последовательному мониторингу	Применимо к последовательному мониторингу
Фиксированное время получения результата	Забор материала может быть выполнен в любое время терапии или наблюдения пациента
Невозможно динамическое наблюдение за молекулярными изменениями опухоли	Динамическое наблюдение за опухолевой эволюцией (особенно важно для короткого периода полураспада циркулирующей опухолевой ДНК)

Внутриопухолевая гетерогенность и ее значение при КРР обсуждаются многими авторами. К примеру, F. Fabbri и др. впервые продемонстрировали возможность анализа чистых циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) на молекулярном уровне и избежание смешения с лимфоцитами с помощью платформы DEPAarray (Menarini Silicon Biosystem, США) на основе диэлектрофореза, а также несо-

ответствие KRAS между ЦОК и тканью первичной опухоли после 100% извлечения чистых клеток и секвенирования. В когорте из 40 пациентов с метастатическим КРР у 21 пациента было более трех ЦОК в образце крови объемом 7,5 мл. Дополнительный анализ KRAS у 16 пациентов показал только 50% соответствия между оценкой первичной опухолевой ткани и ЦОК [9].

Исследование RAS KPP с использованием системы OncoBeam™ (Sysmex Inostics, Германия) показало, что общая согласованность результатов стандартной и жидкой биопсии составила 96,4%. Из 55 пациентов с положительной мутацией RAS в опухолевой ткани у 53 пациентов также была обнаружена мутация RAS во вкДНК [10]. С тем же анализом дополнительное исследование с когортой из 236 пациентов с мКРР показало 89% корреляцию мутации RAS между опухолевой биопсией и вкДНК [11]. Другое исследование, оценивающее клиническую полезность вкДНК с участием 140 пациентов с мКРР, показало несколько иные результаты. Наблюдалось лишь умеренное соответствие (точность 72-87%) между образцами плазмы и опухолевой тканью, возможно, из-за более высокой частоты мутации KRAS в образцах плазмы [12].

Обсуждение: Жидкостная биопсия может иметь важное практическое значение для лечения пациентов. Точная и непрерывная молекулярная характеристика КРР имеет решающее значение для корректного и своевременного использования молекулярных таргетных методов лечения.

Мутации KRAS и NRAS в целом сильно различаются между спорадическими поражениями КРР, и статус этих мутаций в метастазах опухоли непредсказуем [13].

Жидкостная биопсия может быть использована для обнаружения мутаций KRAS во вкДНК в случаях, когда мутация не была определена при биопсии первичной опухоли. Это может быть основополагающим шагом выбора терапии, поскольку опухолевые клетки с мутацией KRAS устойчивы к лечению моноклональными антителами против EGFR [13]. Для достижения эффективного клинического использования жидкостной биопсии предстоит выполнить важную работу по стандартизации как преаналитических, так и аналитических процедур и обобщить их для всех компонентов жидкостной биопсии. На этом пути уже выполнено большое количество работ. Необходимость стандартизации преаналитических процедур включает выбор пробирок для сбора крови, время процедуры между забором крови и обработкой плазмы, а также процедуры извлечения/выделения компонентов жидкостной биопсии. Стандартные процедуры соответственно должны быть утверждены для их характеристики и количественного определения. Более того, стандартизация должна быть направлена на максимизацию выхода маркеров жидкостной биопсии.

Методика жидкостной биопсии может обеспечить критическое клиническое представление о молекулярных подтипах опухоли, особенно когда несоответствие мутаций KRAS между первичными и рецидивными, или метастатическими опухолями после резекции может достигать порядка 20% [14].

Как упоминалось выше, метод жидкостной биопсий может позволить определить точную характеристику гетерогенности рака (опухоли и метастатических участков) и его эволюции. В этом процессе необходимым шагом является накопление данных крупных клинических валидированных исследований для оценки и демонстрации эффективности нескольких маркеров, обнаруженных при жидкостной биопсии (включая экзосомы, цДНК), в клинических условиях, и положительных результатов выбора опций терапии у пациентов [15]. Кроме того, еще предсто-

ит изучить комплементарность нескольких компонентов жидкостной биопсии, потенциально происходящих из разных популяций опухолевых клеток.

Недавно в 2020 году были предприняты усилия по стандартизации преаналитических рабочих процессов для жидкой биопсии в контексте проекта консорциума Horizon 2020 SPIDIA4P Европейского Союза, что указывает на существующий спрос и проверенный рабочий процесс [16].

Заключение: Заболеваемость, смертность, возраст постановки диагноза, неспецифические симптомы и внутриопухолевая гетерогенность при КРР демонстрируют, что еще есть возможности для улучшения клинического ведения и результатов лечения пациентов. Жидкостная биопсия может стать инструментом, который добавит новую перспективу клинической рутине и уверенности в принятии клинических решений.

Стандартная биопсия ткани имеет решающее значение для патологической оценки опухоли во время опухолевой биопсии и отображает текущий патологический статус конкретного поражения. Жидкая биопсия идеальна для лонгитюдного мониторинга распространенного заболевания путем молекулярной характеристики с дополнительной возможностью понимания пространственной и временной неоднородности КРР [17].

Жидкостная биопсия может улучшить диагностику, прогнозирование и реакцию на лечение, предоставляя ценную информацию о конкретном заболевании пациента, чтобы помочь в принятии клинических решений.

Большой потенциал жидкостной биопсии в онкологии только начинает эффективно изучаться в исследованиях. В последние годы стали появляться впечатляющие данные в литературе, где освещается потенциальное клиническое применение жидкостной биопсии. Это, безусловно, имеет тенденцию к развитию, поскольку большое количество клинических исследований, проводимых в настоящее время, включают серийные сборы крови, как биоматериала для исследования опухоли, определения прогноза и опций терапии. Более того постоянные улучшения точных и высокочувствительных технологий, которые мы наблюдали в последние годы, откроют еще больше возможностей для изучения сразу нескольких компонентов, выделяемых опухолями.

Использование цДНК и ЦОК может предложить новые методы диагностики, прогнозирования, последующего ответа на лечение, и, что наиболее важно, платформы для жидкой биопсии направлены на предоставление необходимой информации для улучшения результатов лечения пациентов. Тем не менее, до клинического использования необходимо решить такие проблемы, как преаналитические переменные, редкость ЦОК и цДНК в образцах, аналитическая валидность, клиническая валидация, экономическая эффективность и одобрение регулирующих органов.

Суммируя все выше озвученное, можно подвести краткий итог: жидкостная биопсия является легко повторяемым и минимально инвазивным методом, может и должна быть использована для выявления ранних метастазов, рецидивов, определения характеристики фенотипа опухоли, ее гетерогенности и минимальной остаточной болезни.

Список использованных источников:

1. Cimadamore A., Scarpelli M., Santoni M., Cheng L., Lopez-Beltran A., Montironi R. Droplet-based digital PCR and next generation sequencing for monitoring circulating tumor DNA: a cancer diagnostic perspective // *Exp. Rev. Mol. Diagn.* – 2018. – Vol. 1(18). – P. 7-17. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1400384>
2. Пасечникова Е.А., Бодня В.Н., Шаров С.В., Кадомцев Д.В., Георгиева А.Ю., Стукань А.И. Жидкостная биопсия: современное состояние проблемы // *Инновационная медицина Кубани*. – 2021. – №3(23). – С. 57-63 [Pasechnikova E.A., Bodnja V.N., Sharov S.V., Kadomcev D.V., Georgieva A.Ju., Stukan' A.I. Zhidkostnaja biopsija: sovremennoe sostojanie problemy. *Innovacionnaja medicina Kubani*. – 2021. – №3(23). – S. 57-63 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-57-63>
3. Barranha R., Costa J.L., Carneiro F., Machado J.C. Genetic heterogeneity in colorectal cancer and its clinical implications // *Acta Méd. Port.* – 2015. – Vol. 3(28). – P. 370-375. <https://doi.org/10.20344/amp.5398>
4. Remon J., Majem M. EGFR mutation heterogeneity and mixed response to EGFR tyrosine kinase inhibitors of non-small cell lung cancer: a clue to overcoming resistance // *Transl. Lung Cancer Res.* – 2013. – Vol. 6(2). – P. 445. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2013.10.14>
5. Allott E.H., Geradts J., Sun X., Cohen S.M., Zirpoli G.R., Khoury T., Troester M.A. Intratumoral heterogeneity as a source of discordance in breast cancer biomarker classification // *Breast Cancer Res.* – 2016. – Vol. 1(18). – P. 1-11. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0725-1>
6. Van't Erve I., Marjolein J.E., Greuter Karen Bolhuis. Diagnostic strategies toward clinical implementation of liquid biopsy RAS/BRAF circulating tumor DNA analyses in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Mol. Diagn.* – 2020. – Vol. 12(22). – P. 1430-1437. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2020.09.002>
7. Pastor B., André T., Henriques J., Trouilloud I., Tournigand C., Jary M., Adenis A. Monitoring levels of circulating cell-free DNA in patients with metastatic colorectal cancer as a potential biomarker of responses to regorafenib treatment // *Mol. Oncol.* – 2021. – Vol. 9(15). – P. 2401-2411. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12972>
8. Procaccio L., Bergamo F., Daniel F., Rasola C., Munar G., Biason P., Fassan M. A real-world application of liquid biopsy in metastatic colorectal cancer: The Poseidon study // *Cancers.* – 2021. – Vol. 20(13). – P. 5128. <https://doi.org/10.3390/cancers13205128>
9. Fabbri F., Carloni S., Zoli W., Ulivi P., Gallerani G., Fici P., Chiadini E., Passardi A., Frassinetti G.L., Ragazzini A. Detection and recovery of circulating colon cancer cells using a dielectrophoresis-based device: KRAS mutation status in pure CTCs // *Cancer Lett.* – 2013. – Vol. 335. – P. 225-231. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.02.015>
10. Vidal J., Muinelo L., Dalmases A., Jones F., Edelstein D., Iglesias M., Orrillo M., Abalo A., Rodríguez C., Brozos E. Plasma ctDNA RAS mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28. – P. 1325-1332. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx125>
11. García-Foncillas J., Tabernero J., Élez E., Aranda E., Benavides M., Camps C., Jantus-Lewintre E., López R., Muinelo-Romay L., Montagut C. Prospective multicenter real-world RAS mutation comparison between OncoBEAM-based liquid biopsy and tissue analysis in metastatic colorectal cancer // *Br. J. Cancer.* – 2018. – Vol. 119. – P. 1464-1470. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0293-5>
12. Thierry A., Pastor B., Jiang Z.Q., Katsiampoura A.D., Parseghian C., Lorie J., Overman M.J., Sanchez C., El Messaoudi S., Ychou M. Circulating DNA Demonstrates Convergent Evolution and Common Resistance Mechanisms during Treatment of Colorectal Cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2017. – Vol. 23. – P. 4578-4591. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0232>
13. De Macedo M.P., De Melo F.M., Ribeiro J.D.S.S., De Mello C.A.L., Begnami M.D.F.D.S., Soares F.A., Carraro D.M., Cunha I.W. RAS mutations vary between lesions in synchronous primary Colorectal Cancer: Testing only one lesion is not sufficient to guide anti-EGFR treatment decisions // *Oncoscience.* – 2015. – Vol. 2. – P. 125. <https://doi.org/10.18632/oncoscience.118>
14. Lee K.H., Kim J.S., Kim J.Y. KRAS discordance between primary and recurrent tumors after radical resection of colorectal cancers // *J. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 8(111). – P. 1059-1064. <https://doi.org/10.1002/jso.23936>
15. Siravegna G., Marsoni S., Siena S., Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. (9)14. – P. 531-548. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.14>
16. Grolz D., Hauch S., Schlumpberger M., Guenther K., Voss T., Sprenger-Haussels M., Oelmüller U. Liquid Biopsy Preservation Solutions for Standardized Pre-Analytical Workflows – Venous Whole Blood and Plasma // *Curr. Pathobiol. Rep.* – 2018. – Vol. 6. – P. 275-286. <https://doi.org/10.1007/s40139-018-0180-z>
17. Misale S., Di Nicolantonio F., Sartore-Bianchi A., Siena S., Bardelli A. Resistance to Anti-EGFR Therapy in Colorectal Cancer: From Heterogeneity to Convergent Evolution // *Cancer Discov.* – 2014. – Vol. 4. – P. 1269-1280. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0462>

АҢДАТПА

КОЛОРЕКТАЛЬДЫ ҚАТЕРЛІ ІСІК КЕЗІНДЕГІ СҰЙЫҚТЫҚТЫ БИОПСИЯНЫҢ БОЛЖАМДЫҚ МАҢЫЗЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Т.С. Насрытдинов¹

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Сұйық биопсия (FB) онкология үшін қатерлі ісіктерді диагностикалаудың заманауи, өте өзекті және перспективалы әдісі болып табылады. Бұл әдіс қан плазмасындағы еркін айналымдағы ісік жасушаларының – микрометастаздардың, ісік ДНҚ-ның, микроРНҚ-ның және экзосомалардың деңгейін анықтауға, сондай-ақ әртүрлі генетикалық өзгерістерді анықтауға мүмкіндік береді. Жұмыс шеңберінде Medline, PubMed, Medscape индекстелген сұйық биопсия әдістемелеріне арналған өзекті ғылыми жарияланымдарға әдеби шолу жүргізілді.

Зерттеудің мақсаты – сұйық биопсияның болжамды маңыздылығын бағалау, әдістің қазіргі ұсыныстардағы орнын, практика тұрғысынан орындылығын анықтау болып табылады.

Материалдар мен әдістері: Ақпаратты іздеу үшін 8 жылдық терең тарихы бар Medline, PubMed, Medscape дерекқорлары пайдаланылды. Рандомизацияланған бақыланатын зерттеулердің, клиникалық зерттеулердің, шолулардың, жүйелі шолулардың және мета-талдаулардың деректері талданды. Шолуға еркін қол жетімді толық мақалалар да, мәселе бойынша толық ақпарат алу үшін дерексіз мақалалар да кірді.

Ақпаратты оңдеу үшін Excel кестесі пайдаланылды, оның ішінде кейінгі талдау үшін ақпарат бар.

Нәтижелері: СБ қарапайымдылығы мен зерттеу жылдамдығы, жеңіл қайталануы және төмен инвазивтілігі, сондай-ақ прогрессивияны динамикалық бақылау мүмкіндігі ісіктің жалты клондық трансформациясы және емдеуге төзімділіктің пайда болуы бойынша тіндік биопсиядан асып түседі.

Бұл әдістің кемшіліктері төмен сезімталдық, биомаркерлерді дұрыс түсіндірудің және олардың ерекшелігін анықтаудың күрделілігі, дормантты ісік жасушаларының болуына байланысты жалған оң және жалған теріс нәтижелердің жоғары қаупі болып саналады.

Қорытынды: қазіргі уақытта СБ әдісі өзекті және суранысқа ие, бірақ оны негізгі популяцияға тексерілген үлгіде сынау қажет, ал тиімді клиникалық қолдануға қол жеткізу үшін аналитикалық және аналитикалық процедураларды стандарттаумен оларды сұйық биопсияның барлық компоненттері үшін жалтылау үшін маңызды жұмыс жасалуы керек.

Түйінді сөздер: сұйық биопсия, колоректальды қатерлі ісік, метастатикалық колоректальды қатерлі ісік, әдістердің жарамдылығы, тіндік биопсия, әдістердің құндылығы, микрометастаздар.

ABSTRACT

**PROGNOSTIC VALUE OF LIQUID BIOPSY IN CRC:
A LITERATURE REVIEW****T.S. Nasrytdinov¹**¹«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Liquid biopsy is a modern, quite appropriate, and promising method for diagnosing malignant neoplasms for oncology. The method allows us to determine the level of freely circulating tumor cells - micrometastases, tumor DNA, microRNA, and exosomes in blood plasma- and detect various genetic changes. A literature review of current scientific publications on liquid biopsy techniques, indexed in Medline, PubMed, and Medscape, was carried out as part of the work.

The study aimed to review is to assess the prognostic significance of liquid biopsy, to determine the place of the method in current recommendations, and its expediency from the point of view of the practice.

Methods: The information search was conducted in the Medline, PubMed, and Medscape databases, with a search depth of 8 years. Data from randomized controlled trials, clinical trials, reviews, systematic reviews, and meta-analyses were analyzed. The review includes both full-fledged articles in the public domain and abstracts to obtain complete information on the problem.

Results: Liquid biopsy surpasses tissue biopsy in simplicity and speed of research, easy repeatability, and minimal invasiveness, as well as the possibility of dynamic monitoring of progression - the overall clonal transformation of the tumor and the emergence of resistance to treatment.

The disadvantages of this method are low sensitivity, difficulty in correctly interpreting biomarkers and determining their specificity, and high risk of false positive and false negative results due to dormant tumor cells.

Conclusion: At present, the Liquid biopsy method is relevant and in demand, but it needs to be tested on a validated sample of the main population, and in order to achieve effective clinical use, important work needs to be done to standardize both preanalytical and analytical procedures and generalize them for all components of liquid biopsy.

Keywords: Liquid biopsy, colorectal cancer, metastatic colorectal cancer, the validity of methods, tissue biopsy, the value of methods, micrometastases.

Прозрачность исследования: Автор несет полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Автор заявляет об отсутствии финансирования.

Вклад автора: вклад в концепцию, научный дизайн, исполнение заявленного научного исследования, интерпретация заявленного научного исследования, создание научной статьи – Насырtdинов Т.С.

Сведения об авторах:

Насырtdинов Т.С. (корреспондирующий автор) – Руководитель операционного блока, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел: +77021079999, e-mail: t.nasrytdinov@mail.ru, ORCID ID: 0009-0002-4003-4224.

Адрес для корреспонденции: Насырtdинов Т.С., АО "Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии", пр. Абая 91, Алматы 050000, Республика Казахстан.