

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2023-22-2-27-33>

Роль циркулирующей опухолевой ДНК в диагностике и оптимизации лечения локализованного и местно-распространенного рака поджелудочной железы

А.В. Шабунин^{1,2}, В.В. Птушкин^{1,3}, М.М. Тавобилов^{1,2}, К.С. Титов^{1,4}, Ю.Н. Кобзев¹,
А.А. Карпов¹, Е.Б. Кудряш²

¹ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Евгений Борисович Кудряш kudryash_e@mail.ru

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – злокачественная высокоагрессивная опухоль, возникающая и растущая в условиях воспаления и тканевой гипоксии. При РПЖ одним из ключевых процессов в прогрессии опухоли является эпителиально-мезенхимальный переход, который приводит к ранней диссеминации и быстрой реализации метастатической болезни, что обуславливает низкие показатели общей выживаемости. Опухоль, высвобождая широкий спектр различных молекул (циркулирующую ДНК, экзосомы, протеины и липиды), позволяет идентифицировать и использовать их в качестве потенциальных диагностических и прогностических биомаркеров.

Данный обзор знакомит читателей с методикой жидкостной биопсии. Показаны основные направления применения метода у пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. Жидкостная биопсия – современный диагностический метод молекулярной онкологии, принцип которого заключается в определении циркулирующих опухолевых клеток, ДНК, экзосом в биологических жидкостях. Рассмотрены публикации, посвященные возможностям метода в оценке минимальной резидуальной болезни, оценке ответа опухоли на системную терапию и определении прогноза. Жидкостная биопсия особенно актуальна в случаях злокачественных опухолей труднодоступной локализации, в частности РПЖ. Современные методы морфологической верификации опухолей поджелудочной железы (тонкоигольная биопсия под эндоскопическим контролем и чрескожная биопсия) имеют существенные недостатки: низкая информативность, неоднократные повторные вмешательства, постманипуляционные осложнения (панкреатит, кровотечение и др.). Принимая во внимание очевидные преимущества жидкостной биопсии перед традиционными способами морфологической верификации, данный метод представляется перспективным диагностическим инструментом в персонализированной онкологии при РПЖ.

Ключевые слова: жидкостная биопсия, циркулирующая опухолевая ДНК, рак поджелудочной железы

Для цитирования: Шабунин А.В., Птушкин В.В., Тавобилов М.М. и др. Роль циркулирующей опухолевой ДНК в диагностике и оптимизации лечения локализованного и местно-распространенного рака поджелудочной железы. Российский биотерапевтический журнал 2023;22(2):27–33. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-2-27-33

The role of circulating tumor DNA in diagnosis and optimization of treatment of localized and local pancreatic cancer

Aleksey V. Shabunin^{1,2}, Vadim V. Ptushkin^{1,3}, Michail M. Tavobilov^{1,2}, Konstantin S. Titov^{1,4}, Jury N. Kobzev¹,
Alexey A. Karpov¹, Evgeny B. Kudryash²

¹Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinsky proezd, Moscow 125284, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., 117198 Moscow, Russia

Contacts: Evgeny Borisovich Kudryash kudryash_e@mail.ru

Pancreatic cancer (PC) is a malignant highly aggressive tumor that arises and grows under conditions of inflammation and tissue hypoxia. In PC, one of the key processes in progression is epithelial-mesenchymal transition, which leads to early dissemination and rapid realization of metastatic disease, which accounts for low overall survival rates. The tumor, by releasing a wide range of different molecules (circulating DNA, exosomes, proteins and lipids), allows to identify and use them as potential, diagnostic and prognostic biomarkers.

This review introduces readers to the liquid biopsy technique. The main applications of the technique in patients with ductal adenocarcinoma of the pancreas are shown. Liquid biopsy is a modern diagnostic method of molecular oncology, the principle of which is to detect circulating tumor cells, DNA, exosomes in biological fluids. Publications evaluating the potential of the method to assess minimal residual disease, evaluate tumor response to systemic therapy, and determine prognosis are discussed. Liquid biopsy is particularly relevant in cases of malignant tumors of difficult localization, in particular, PC. Modern methods of morphological verification of pancreatic tumors (fine needle biopsy under endosonographic control and percutaneous biopsy) have essential disadvantages: low information value, multiple repeated interventions, postmanipulative complications (pancreatitis, bleeding, etc.). Taking into consideration obvious advantages and perspectives of this method over traditional methods of morphological verification, liquid biopsy seems to be a promising diagnostic tool in personalized oncology for pancreatic cancer.

Keywords: liquid biopsy, circulating tumor DNA, pancreatic cancer

For citation: Shabunin A.V., Ptushkin V.V., Tavobilov M.M. et al. The role of circulating tumor DNA in diagnosis and optimization of treatment of localized and local pancreatic cancer. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2023;22(2):27–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-2-27-33

Введение

Несмотря на все достижения современной клинической онкологии, рак поджелудочной железы (РПЖ) на сегодняшний день остается онкологическим заболеванием с весьма низкими показателями 3- и 5-летней общей выживаемости. Согласно последним эпидемиологическим данным, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы как основной и наиболее частый морфологический вариант РПЖ занимает 14-е место в структуре онкологической заболеваемости. Пятилетняя общая выживаемость при данной злокачественной опухоли не превышает 10 % [1].

Рак поджелудочной железы — злокачественная опухоль, изначально возникающая и далее растущая в условиях тканевой гипоксии, что и приводит к ее высокой биологической активности. Раннее прогрессирование опухоли связано с эпителиально-мезенхимальным переходом, происходящим уже на начальных стадиях заболевания. С одной стороны, это имеет такие последствия, как ранняя диссеминация и быстрая реализация метастатической болезни, что приводит к высоким показателям смертности, а с другой — опухоль, продуцируя широкий спектр различных молекул (циркулирующую опухолевую ДНК (цодНК), протеины, липиды и экзосомы), позволяет идентифицировать и использовать их в качестве

потенциальных диагностических и прогностических биомаркеров [2].

Весьма скромные успехи в лечении РПЖ обусловлены многими факторами: трудности ранней диагностики, скудная клиническая картина на I–II стадиях, диссеминация опухоли даже на начальных стадиях заболевания. Ряд авторов утверждают, что протоковая аденокарцинома поджелудочной железы с самых ранних стадий является «нерезектабельным и системным опухолевым процессом» [3]. Невыявляемые стандартными методами диагностики отдаленные метастазы и интратуморальная гетерогенность делают данную опухоль резистентной к противоопухолевым лекарствам в большинстве случаев [3].

Начало XXI в. ознаменовалось прорывом в области молекулярной биологии, что послужило основой для разработки омиксных технологий, которые дают врачу возможность определения биомаркеров в биологических жидкостях организма, что позволяет персонализированно подойти к выбору варианта и последовательности лечения [4].

Одним из наиболее перспективных направлений молекулярной онкологии является методика жидкостной биопсии. Данный метод позволяет определять в биологических жидкостях продукты жизнедеятельности опухоли: циркулирующие опухолевые клетки, цодНК, циркулирующие РНК и экзосомы.

Данный обзор литературы сконцентрирован на работах, посвященных определению цоДНК у пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. В обзоре обсуждаются и суммируются современные возможности клинического применения методики жидкостной биопсии.

Определение и сущность методики жидкостной биопсии

Жидкостная биопсия — современный диагностический метод молекулярной онкологии. Суть методики заключается в определении циркулирующих опухолевых клеток, ДНК или экзосом в биологических жидкостях у онкологического пациента [5]. Данный метод позволяет минимально инвазивно получать опухолевый материал, оценивать динамику заболевания, определять прогноз [6]. Жидкостная биопсия особенно актуальна в случаях злокачественных опухолей труднодоступной локализации, в частности РПЖ. Технические сложности забора материала для стандартной биопсии, выраженное преобладание в опухоли стромы и интратуморальная гетерогенность не позволяют адекватно оценивать молекулярно-генетический пейзаж опухоли. Современные методы морфологической верификации опухолей поджелудочной железы (тонкоигольная биопсия под эндоскопическим контролем и чрескожная биопсия) имеют существенные недостатки: низкая информативность, неоднократные повторные вмешательства, постманипуляционные осложнения (панкреатит, кровотечение и др.) [7]. Указанные недостатки обуславливают более позднее начало системной лекарственной терапии, снижают шансы на проведение радикального оперативного вмешательства. Именно поэтому ряд авторов указывают на перспективы и возможности методики жидкостной биопсии, которая имеет множество преимуществ перед традиционными способами морфологической верификации [8–10].

Методы выделения циркулирующей опухолевой ДНК. Технические аспекты жидкостной биопсии

В настоящее время для качественного и количественного анализа опухолеспецифических мутаций используются новейшие высокоточные методы. Внедрены в клиническую практику цифровая капельная полимеразная цепная реакция (digital droplet polymerase chain reaction) и секвенирование нового поколения (next generation sequencing). В большинстве работ, посвященных выделению цоДНК из плазмы крови, использовались методики на основе полимеразной цепной реакции [11–13]. Технологии секвенирования нового поколения являются более чувствительными и более дорогостоящими [14].

Еще в 1983 г. В. Shapiro и соавт. выявили наличие цоДНК у пациентов с протоковой аденокарциномой [15]. Мутации в гене *KRAS* являются иницирующим событием в канцерогенезе [16]. Более чем в 90 % случаев интраэпителиальной неоплазии поджелудочной железы обнаруживаются мутации в гене *KRAS* [12].

В настоящее время большинство авторов склонны считать, что частота выявления цоДНК и ее количественная оценка коррелируют с объемом опухолевой массы (опухолевой нагрузкой). При метастатическом процессе первичная опухоль и вторичные очаги продуцируют высокий пул цоДНК в кровоток, что приближает чувствительность метода к 100 % [17, 18]. В противном случае при резектабельной опухоли без макromетастазов количество цоДНК значительно ниже, что, вероятно, требует применения высокочувствительных и дорогостоящих методик выявления во избежание ложноотрицательных результатов. Данная гипотеза позволяет использовать уровень цоДНК в качестве маркера объема опухолевой массы. Количественное определение цоДНК позволяет оценивать радикальность оперативного вмешательства, минимальную резидуальную болезнь на основании уровня цоДНК до и после вмешательства [19].

Кроме того, определение цоДНК позволяет оценивать динамику ответа опухоли на системную лекарственную терапию. Существуют экспериментальные работы, показывающие возможности метода в качестве скрининга и ранней диагностики у пациентов с предопухолевыми заболеваниями (кистозные неоплазии поджелудочной железы, хронический панкреатит и др.) [20–22]. Авторами показаны возможности определения *KRAS*-мутаций у пациентов с кистозными опухолями поджелудочной железы (внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль, муцинозная цистаденома). Определение мутаций цоДНК в плазме, жидкости кист позволяет выявлять малигнизацию опухолей задолго до появления радиологических признаков. Полученные результаты могут оказывать существенное влияние на тактику ведения пациентов.

Количественный мониторинг уровня циркулирующей опухолевой ДНК для оценки ответа опухоли на системную противоопухолевую терапию

Использование цоДНК в качестве маркера ответа опухоли на лекарственную терапию является многообещающей диагностической возможностью жидкостной биопсии. В настоящее время для этого в онкологии используются различные методы лучевой диагностики (компьютерная и магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией), а также белковые онкомаркеры (CA 19-9, CA 125, раковый эмбриональный антиген и α -фетопротеин) [23].

Данные методы оценки динамики развития опухолевого процесса имеют существенные недостатки: субъективная оценка изменения конфигурации опухолевых очагов (плотность, распад, границы и др.) не всегда отражает истинную динамику течения онкологического заболевания. Белковые маркеры, одобренные FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США), не обладают высокой чувствительностью и специфичностью, кроме того, их уровень может быть повышен при многих доброкачественных процессах, воспалении и др. [24]. Многие онкомаркеры присутствуют в системном кровотоке длительное время, что затрудняет их использование в качестве диагностического показателя в динамике. Использование цоДНК как средства мониторинга течения опухолевого процесса имеет целый ряд потенциальных преимуществ перед методами, применяемыми в настоящее время. цоДНК имеет относительно короткий период полувыведения (около 2 ч), что позволяет оценивать динамику опухолевой нагрузки в процессе как хирургического, так и системного лекарственного лечения. В отличие от онкомаркеров, определение цоДНК является более специфичным диагностическим методом, так как мутации, выявляемые в цоДНК (в частности, *KRAS* для РПЖ), характерны исключительно для опухолевых клеток. Вышеперечисленные преимущества подталкивают исследователей к активному внедрению данного метода в клиническую практику [25].

В настоящее время проводится крупное мультицентровое исследование DYNAMIC PANCREAS, в котором оценивают эффективность адъювантной химиотерапии в зависимости от динамики цоДНК. В исследование включены пациенты с ранними стадиями протоковой аденокарциномы поджелудочной

железы, перенесшие радикальное хирургическое лечение на первом этапе [26].

В табл. 1 приведены основные исследования [19, 27], посвященные количественному мониторингу цоДНК для оценки ответа опухоли на системную терапию.

J. B. Bachet и соавт. оценивали динамику уровня мутаций *KRAS* в цоДНК у пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, получавших системную химиотерапию по схеме FOLFOX или гемцитабин ± эриаспаза. Сто тринадцать пациентов были разделены на 3 группы: с отсутствием цоДНК; со снижением уровня цоДНК в процессе химиотерапии (responders); с увеличением или стабилизацией уровня цоДНК в процессе химиотерапии (non-responders). Авторами было показано, что выявление цоДНК в системном кровотоке явилось независимым негативным прогностическим фактором (общая выживаемость составила 4,6 мес и 8,8 мес, $p < 0,0025$). Также было отмечено, что общая выживаемость в группах с отсутствием цоДНК, снижением уровня цоДНК в процессе терапии и увеличением/стабилизацией уровня цоДНК в процессе терапии составила 11,7; 6,5; 4,3 мес соответственно [28].

Количественный мониторинг уровня цоДНК для оценки минимальной резидуальной болезни при раке поджелудочной железы. Прогностическая значимость метода

Определение цоДНК у пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы является перспективным прогностическим методом. Количественное определение уровня цоДНК до и после хирургического лечения позволяет делать выводы о радикальности проведенного оперативного вмешательства. Даже радикальная операция при РПЖ

Таблица 1. Исследования, посвященные количественному мониторингу уровня циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) для оценки ответа опухоли на системную терапию

Table 1. Studies on quantitative monitoring of circulating tumor DNA (ctDNA) levels to assess tumor response to systemic therapy

Автор, год Author, year	Дизайн исследования Research design	Результаты Results
S. Kruger и соавт., 2018 ($n = 54$) [27] S. Kruger et al., 2018 ($n = 54$) [27]	Еженедельная оценка уровня цоДНК у пациентов, получающих химиотерапию Weekly assessment of ctDNA levels in patients receiving chemotherapy	Корреляция уровня цоДНК у пациентов со стабилизацией процесса и прогрессированием. Повышение уровня цоДНК свидетельствует о прогрессировании заболевания. Чувствительность – 83 %, специфичность – 100 % при выявлении прогрессирования Correlation of ctDNA levels in patients with process stabilization and progression. An increase in the level of ctDNA indicates disease progression. Sensitivity 83 %, specificity 100 % in detecting progression
S. Hussung и соавт., 2021 ($n = 17$) [19] S. Hussung et al., 2021 ($n = 17$) [19]	Количественная оценка цоДНК у пациентов, получающих адъювантную химиотерапию Quantitative assessment of ctDNA in patients receiving adjuvant chemotherapy	Высокие показатели цоДНК во время проведения адъювантной химиотерапии коррелировали с худшей общей выживаемостью High ctDNA scores during adjuvant chemotherapy correlated with worse overall survival

Таблица 2. Исследования, посвященные прогностической значимости циркулирующей опухолевой ДНК, оценке минимальной резидуальной болезни при раке поджелудочной железы**Table 2.** Studies on the prognostic value of circulating tumor DNA, assessment of minimal residual disease in pancreatic cancer

Автор, год Author, year	Дизайн исследования Research design	Результаты Results
S. Guo и соавт., 2020 (n = 113) [30] S. Guo et al., 2020 (n = 113) [30]	Пациенты с I–III стадией заболевания; время взятия материала — до оперативного вмешательства Patients with stage I–III of disease; time of material collection — before surgical intervention	ВБП: цоДНК(+) — 9,2 мес, цоДНК(–) — 18,9 мес ОВ: цоДНК(+) — 17,1 мес, цоДНК(–) — 26,3 мес PFS: ctDNA(+) — 9.2 months, ctDNA(–) — 18.9 months OS: ctDNA(+) — 17.1 months, ctDNA(–) — 26.3 months
J. Earl и соавт., 2015 (n = 45) [31] J. Earl et al., 2015 (n = 45) [31]	Пациенты с резектабельными, местно-распространенными, метастатическими формами рака предстательной железы; время взятия материала — до начала системной терапии Patients with resectable, locally advanced, metastatic forms of pancreatic cancer; time of collection — before the start of systemic therapy	ОВ: цоДНК(+) — 60 дней, цоДНК(–) — 772 дня OS: ctDNA(+) — 60 days, ctDNA(–) — 772 days
E. Takai и соавт., 2015 (n = 259) [32] E. Takai et al., 2015 (n = 259) [32]	Пациенты с I–IV стадией заболевания, время взятия материала — до начала системной терапии Patients with stages I–IV of disease, time of collection — before the start of systemic therapy	ОВ: цоДНК(+) — 9 мес, цоДНК(–) — 24 мес OS: ctDNA(+) — 9 months, ctDNA(–) — 24 months
J. Tie и соавт., 2021 (n = 97) [33] J. Tie et al., 2021 (n = 97) [33]	Пациенты, перенесшие панкреатодуоденэктомию; время взятия материала — послеоперационный период Patients who underwent pancreatoduodenectomy; time of material collection — postoperative period	Значение цоДНК выше у пациентов с метастазами в лимфатических узлах The ctDNA value is higher in patients with lymph node metastases
V.P. Groot и соавт., 2019 (n = 59) [11] V.P. Groot et al., 2019 (n = 59) [11]	Пациенты с раком предстательной железы до и после оперативного вмешательства Patients with pancreatic cancer before and after surgical intervention	До операции цоДНК — независимый негативный фактор прогноза. Послеоперационное выявление цоДНК — худшие показатели ВБП (5 мес) и ОВ (15 мес) Preoperative ctDNA is an independent negative prognostic factor. Postoperative detection of ctDNA — worse PFS (5 months) and OS (15 months)
B. Lee и соавт., 2019 (n = 81) [9] B. Lee et al., 2019 (n = 81) [9]	Пациенты с I–II стадией заболевания до и после оперативного вмешательства Patients with stages I–II of disease before and after surgical intervention	Послеоперационное выявление цоДНК коррелировало с худшей ВБП и ОВ; у всех пациентов с цоДНК после операции — рецидив Postoperative detection of ctDNA correlated with worse PFS and OS; all patients with ctDNA postoperatively relapsed

Примечание. цоДНК(+) — циркулирующая опухолевая ДНК обнаружена; цоДНК(–) — отсутствие циркулирующей опухолевой ДНК; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость.

Note. ctDNA(+) — circulating tumor DNA detected; ctDNA(–) — circulating tumor DNA was not detected; PFS — progressive-free survival; OS — overall survival.

в большинстве случаев не приводит к высоким показателям общей выживаемости. Наличие так называемой минимальной остаточной (резидуальной) опухоли, ее микрометастазов, не определяемых стандартными методами диагностики, является причиной прогрессирования. Большинство авторов указывают, что наличие в крови цоДНК в послеоперационном периоде является негативным прогностическим фактором [24, 29]. В табл. 2 приведены основные публикации [9, 11, 30–33], посвященные определению

цоДНК для оценки минимальной резидуальной болезни, прогностической значимости метода.

Заключение

Таким образом, жидкостная биопсия является многообещающим и перспективным методом скрининга, а также опцией комплексной диагностики и фактором индивидуального прогноза заболевания при РПЖ. В последние годы в современной онкологии наблюдается заметный прорыв в диагностике и лечении

различных злокачественных новообразований, достигнутый на стыке клинических и фундаментальных научных подходов. Жидкостная биопсия может стать методом выбора уже в ближайшем будущем. На сегодняшний день благодаря доступным высоким технологиям (молекулярно-генетические методы диагностики злокачественных опухолей, такие как секвенирование нового поколения) анализ ДНК ста-

новится более точным, что позволяет количественно определять цоДНК у онкологических пациентов с низкой опухолевой нагрузкой. Несомненно, требуется проведение масштабных мультицентровых исследований, посвященных жидкостной биопсии и оценке цоДНК, при доказанной эффективности которых данный метод будет внедрен в рутинную онкологическую практику.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Lippi G., Mattiuzzi C. The global burden of pancreatic cancer. *Arch Med Sci* 2020;16(4):820–4. DOI: 10.5114/AOMS.2020.94845
- Zhao R., Ren S., Li C. et al. Biomarkers for pancreatic cancer based on tissue and serum metabolomics analysis in a multicenter study. *Cancer Med* 2023;12(4):5158–71. DOI: 10.1002/cam4.5296
- Mönkemüller K., Fry L.C., Malfertheiner P. Pancreatic cancer is “always non-resectable”. *Digestive Diseases* 2007;25(3):285–8. DOI: 10.1159/000103904
- Turanli B., Yildirim E., Gulfidan G. et al. Current state of “omics” biomarkers in pancreatic cancer. *J Pers Med* 2021;11(2):127. DOI: 10.3390/jpm11020127
- Пасечникова Е.А., Бодня В.Н., Шаров С.В. и др. Жидкостная биопсия: современное состояние проблемы. *Инновационная медицина Кубани* 2021;(3):57–63. DOI: 10.35401/2500-0268-2021-23-3-57-63
Pasechnikova E.A., Bodnya V.N., Sharov S.V. et al. Liquid biopsy: the current state of the issue. *Innovatsionnaya meditsina Kubani = Innovative Medicine of Kuban* 2021;(3):57–63. (In Russ.). DOI: 10.35401/2500-0268-2021-23-3-57-63
- Попова А.С., Федянин М.Ю., Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Метаанализ исследований, посвященных прогностической значимости циркулирующей опухолевой ДНК при раке поджелудочной железы. *Современная онкология* 2020;22(3):127–32. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200190
Popova A.S., Fedyanin M.Yu., Pokataev I.A., Tyulyandin S.A. Meta-analysis of the studies dedicated to the predictive significance of circulating tumor DNA in pancreatic cancer. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(3):127–32. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200190
- Banafea O., Pius Mghanga F., Zhao J. et al. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for histological diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *BMC Gastroenterol* 2016;16(1):108. DOI:10.1186/s12876-016-0519-z
- Perales S., Torres C., Jimenez-Luna C. et al. Liquid biopsy approach to pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2021;13(10):1263–87. DOI: 10.4251/wjgo.v13.i10.1263
- Lee B., Lipton L., Cohen J. et al. Circulating tumor DNA as a potential marker of adjuvant chemotherapy benefit following surgery for localized pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2019;30(9):1472–8. DOI: 10.1093/annonc/mdz200
- Жуков Н.В., Зарецкий А.Р., Лукьянов С.А., Румянцев С.А. Исследование циркулирующей опухолевой ДНК (жидкая биопсия). Перспективы использования в онкологии. *Онкогематология* 2014;9(4):28–36. DOI: 10.17650/1818-8346-2014-9-4-28-36
Zhukov N.V., Zaretskiy A.R., Lukyanov S.A., Rumyantsev S.A. Circulating tumor DNA detection (liquid biopsy): prospects in oncology. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;9(4):28–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2014-9-4-28-36
- Groot V.P., Mosier S., Javed A.A. et al. Circulating tumor DNA as a clinical test in resected pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25(16):4973–84. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0197
- Ako S., Kato H., Nouse K. et al. Plasma KRAS mutations predict the early recurrence after surgical resection of pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther* 2021;22(10–12):564–70. DOI: 10.1080/15384047.2021.1980312
- Del Re M., Vivaldi C., Rofi E. et al. Early changes in plasma DNA levels of mutant KRAS as a sensitive marker of response to chemotherapy in pancreatic cancer. *Sci Rep* 2017;7(1):7931. DOI: 10.1038/s41598-017-08297-z
- Zhu Y., Zhang H., Chen N. et al. Diagnostic value of various liquid biopsy methods for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(3):e18581. DOI:10.1097/MD.00000000000018581
- Shapiro B., Chakrabarty M., Cohn E.M., Leon S.A. Determination of circulating DNA levels in patients with benign or malignant gastrointestinal disease. *Cancer* 1983;51(11):2116–20. DOI: 10.1002/1097-0142(19830601)51:11<2116::aid-cnrcr2820511127>3.0.co;2-s
- Makohon-Moore A., Iacobuzio-Donahue C.A. Pancreatic cancer biology and genetics from an evolutionary perspective. *Nat Rev Cancer* 2016;16(9):553–65. DOI: 10.1038/nrc.2016.66
- Pietrasz D., Sereni E., Lancelotti F. et al. Circulating tumour DNA: a challenging innovation to develop “precision oncology” in pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2022;126(12):1676–83. DOI: 10.1038/s41416-022-01745-2
- Cheng H., Liu C., Jiang J. et al. Analysis of ctDNA to predict prognosis and monitor treatment responses in metastatic pancreatic cancer patients. *Int J Cancer* 2017;140(10):2344–50. DOI:10.1002/ijc.30650
- Hussung S., Ahoundova D., Hipp J. et al. Longitudinal analysis of cell-free mutated KRAS and CA 19-9 predicts survival following curative resection of pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2021;21(1):49. DOI: 10.1186/s12885-020-07736-x
- Yang J., Xu R., Wang C. et al. Early screening and diagnosis strategies of pancreatic cancer: a comprehensive review. *Cancer Commun (Lond)* 2021;41(12):1257–74. DOI: 10.1002/cac2.12204
- Kaur S., Jain M., Batra S.K. Liquid biopsy for identification of high-risk cystic lesions of pancreas. *Gastroenterology* 2021;160(4):1016–8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.039
- Lee J.H., Kim Y., Choi J.W., Kim Y.S. KRAS, GNAS, and RNF43 mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a meta-analysis. *Springerplus* 2016;5(1):1172. DOI: 10.1186/s40064-016-2847-4
- Zheng-Lin B., O'Reilly E.M. Pancreatic ductal adenocarcinoma in the era of precision medicine. *Semin Oncol* 2021;48(1):19–33. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2021.01.005
- Ueberroth B.E., Jones J.C., Bekaii-Saab T.S. Circulating tumor DNA (ctDNA) to evaluate minimal residual disease (MRD),

- treatment response, and posttreatment prognosis in pancreatic adenocarcinoma: ctDNA and MRD in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreatol* 2022;22(6):741–8. DOI: 10.1016/j.pan.2022.06.009
25. Sivapalan L., Kocher H.M., Ross-Adams H., Chelala C. Molecular profiling of ctDNA in pancreatic cancer: Opportunities and challenges for clinical application. *Pancreatol* 2021;21(2):363–78. DOI: 10.1016/j.pan.2020.12.017
 26. Circulating tumour DNA analysis informing adjuvant chemotherapy in early stage pancreatic cancer: a multicentre randomised study (DYNAMIC- Pancreas). Available at: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000335291>. DOI: 10.1002/central/cn-01898069
 27. Kruger S., Heinemann V., Ross C. et al. Repeated ^{mut}KRAS ctDNA measurements represent a novel and promising tool for early response prediction and therapy monitoring in advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2018;29(12):2348–55. DOI: 10.1093/annonc/mdy417
 28. Bachet J.B., Blons H., Hammel P. et al. Circulating tumor DNA is prognostic and potentially predictive of erasapase efficacy in second-line in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2020;26(19):5208–16. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0950
 29. Kitahata Y., Kawai M., Hirono S. et al. Circulating tumor DNA as a potential prognostic marker in patients with borderline-resectable pancreatic cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy followed by pancreatectomy. *Ann Surg Oncol* 2021;29(3):1596–605. DOI: 10.1245/s10434-021-10985-0
 30. Guo S., Shi X., Shen J. et al. Preoperative detection of KRAS G12D mutation in ctDNA is a powerful predictor for early recurrence of resectable PDAC patients. *Br J Cancer* 2020;122(6):857–67. DOI: 10.1038/S41416-019-0704-2
 31. Earl J., Garcia-Nieto S., Martinez-Avila J.C. et al. Circulating tumor cells (CTC) and KRAS mutant circulating free DNA (cfDNA) detection in peripheral blood as biomarkers in patients diagnosed with exocrine pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2015;15:797. DOI: 10.1186/S12885-015-1779-7
 32. Takai E., Totoki Y., Nakamura H. et al. Clinical utility of circulating tumor DNA for molecular assessment in pancreatic cancer. *Sci Rep* 2015;5:18425. DOI: 10.1038/srep18425
 33. Tie J., Wang Y., Tomasetti C. et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* 2016;8(346):346ra92. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6219

Вклад авторов

A.B. Шабунин: концепция работы и дизайн исследования, научное руководство;
 B.B. Птушкин: концепция работы и дизайн исследования, редактирование текста статьи;
 M.M. Тавобилов: редактирование текста статьи, научное руководство;
 K.C. Титов: сбор и анализ данных, редактирование текста статьи;
 Ю.Н. Кобзев: написание текста статьи, перевод на английский язык;
 A.A. Карпов: написание текста статьи, подготовка к публикации;
 E.B. Кудряш: сбор и анализ данных литературы, написание текста статьи, подготовка к публикации.

Authors contributions

A.V. Shabunin: conception of work and research design, scientific guidance;
 V.V. Ptushkin: conception of work and research design, editing of the article;
 M.M. Tavobilov: editing of the article, scientific guidance;
 K.S. Titov: data collection and analysis, editing of the article;
 Yu. N. Kobzev: article writing, translation into English;
 A.A. Karpov: article writing, preparation for publication;
 E.B. Kudryash: collection and analysis of data from the literature, article writing, preparation for publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.B. Шабунин / A.V. Shabunin: <https://orcid.org/0000-0002-4230-8033>
 B.B. Птушкин / V.V. Ptushkin: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>
 M.M. Тавобилов / M.M. Tavobilov: <https://orcid.org/0000-0003-0335-1204>
 K.C. Титов / K.S. Titov: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>
 Ю.Н. Кобзев / Yu. N. Kobzev: <https://orcid.org/0000-0003-0362-1905>
 A.A. Карпов / A.A. Karpov: <https://orcid.org/0000-0002-5142-1302>
 E.B. Кудряш / E.B. Kudryash: <https://orcid.org/0000-0002-7870-808X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
 Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 08.02.2023. Принята к публикации: 24.04.2023.
 Article received: 08.02.2023. Accepted for publication: 24.04.2023.