



© К.К. Лактионов^{1,2}, Е.В. Реутова¹, И.А. Демидова³, Ф.В. Моисеенко^{4,5,6},
А.Е. Горохов¹, А.А. Барин³, Е.О. Степанова⁴

Возможности жидкостной биопсии в определении механизмов резистентности к осимертинибу

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Московская область, городской округ Красногорск, пос. Истра, Российская Федерация

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Elena V. Reutova¹, Irina A. Demidova³, Fedor V. Moiseenko^{4,5,6},
Arthur E. Gorokhov¹, Alexey A. Barinov³, Ekaterina O. Stepanova⁴

Possibilities of Liquid Biopsy in Determining the Mechanisms of Resistance to Osimertinib

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

³SBHI Moscow City Oncology Hospital 62 of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, the Russian Federation

⁴St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), St. Petersburg, the Russian Federation

⁵N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

⁶I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Цель. Выявление механизмов резистентности к осимертинибу в циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК).

Материалы и методы. В рамках исследования Trust (многоцентровое неинтервенционное ретро- и проспективное исследование безопасности и эффективности применения осимертиниба в рамках Программы раннего доступа (EAP) и реальной клинической практики у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ, прогрессирующим в течение или после терапии ингибитором I-II тирозинкиназы EGFR, с подтвержденной положительной мутацией T790M в гене EGFR) исследовались образцы плазмы пациентов с прогрессированием заболевания на осимертинибе. Для проведения молекулярно-генетического тестирования использована адаптированная методика комплексного геномного профилирования для цоДНК.

Результаты. Всего в исследование было включено 62 пациента EGFR-позитивным немелкоклеточным раком легкого после прогрессирования на осимертинибе. Только 35 образцов оказались пригодными для тестирования. В 40 % случаев были выявлены генетические нарушения, предопределившие развитие приобретенной резистентности к

Aim. To identify the mechanisms of resistance to osimertinib in circulating-tumor DNA (ctDNA).

Materials and Methods. An adapted method of complex genomic profiling for cDNA was used to conduct molecular genetic testing. The Trust study (a multicenter non-interventional retro- and prospective study of safety and efficacy of the Osimertinib administration in frames of Early Access Program (EAP) and real clinical practice in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer that progressed during or after therapy with an EGFR tyrosine kinase I-II inhibitor, with confirmed T790M positive mutation in EGFR gene) examined plasma samples from patients with disease progression on osimertinib. Molecular genetic testing was performed using an adapted comprehensive genomic profiling method for cDNA.

Results. A total of 62 patients with EGFR-positive non-small cell lung cancer after progression on osimertinib were included in the study. Only 35 samples were found to be suitable for testing. In 40 % of cases, genetic disorders were identified that predetermined the development of acquired resistance to osimertinib. EGFR-independent mechanisms prevailed – rear-

осимертинибу. Преобладали EGFR-независимые механизмы — перестройки в гене RET (17,1 %) и амплификация MET (11,4 %). EGFR-зависимые механизмы в виде третичной мутации C797S зарегистрированы у 8,5 % пациентов. Сочетание двух и более генетических нарушений выявлено у 22,8 % больных.

Выводы. Полученная информация может быть использована при определении лечебной тактики у пациентов после прогрессирования на осимертинибе.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого; мутация EGFR2; резистентность; жидкостная биопсия; осимертиниб; молекулярно-генетическое исследование

Для цитирования: Лактионов К.К., Реутова Е.В., Демидова И.А., Моисеенко Ф.В., Горохов А.Е., Барин А.А., Степанова Е.О. Возможности жидкостной биопсии в определении механизмов резистентности к осимертинибу. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 324-329. -DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-324-329

✉ Контакты: Реутова Елена Валерьевна, reutova.ev@bk.ru

Введение

Повторное молекулярно-генетическое тестирование является одним из основных этапов уточняющей диагностики для определения лечебной тактики у пациентов немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с активирующими мутациями в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFR) после прогрессирования на таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) первого и второго поколений. Доминантный механизм приобретенной резистентности заключается в появлении вторичной мутации T790M в 20 экзоне гена EGFR, и в случае ее обнаружения осимертиниб является оптимальным выбором в качестве второй линии таргетной терапии. Сегодня все больше пациентов получают осимертиниб в первой линии, а также в качестве адъювантной терапии. Знание механизмов резистентности к осимертинибу позволит выбрать оптимальную тактику дальнейшего ведения пациента. К сожалению, по объективным причинам мы не всегда можем выполнить ребиопсию опухоли при прогрессировании заболевания. Жидкостная биопсия, основанная на изучении циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК), выделенной из биологических жидкостей, является альтернативой тканевой биопсии. Процедура забора крови безопасна, может выполняться многократно. Кроме того, жидкостная биопсия дает более полное представление о генетическом «портрете» опухоли, нивелируя различия, связанные с ее возможной гетерогенностью. Однако следует помнить, что чувствительность этого метода составляет около 75 % [1]. Важной вехой в совершенствовании молекулярной диагностики НМРЛ стала разработка метода высокопроизводительного секвенирования, модифицированного для цоДНК, он характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью [2]. Однако есть определенные сложности, свя-

занные со стандартизацией процесса выделения нуклеиновых кислот, техническими ограничениями, зависимыми от методики исследования.

Conclusion. The information obtained can be used to determine therapeutic tactics in patients after progression on osimertinib.

Keywords: non-small cell lung cancer; EGFR mutation; resistance; liquid biopsy; osimertinib; molecular genetic study

For Citation: Konstantin K. Laktionov, Elena V. Reutova, Irina A. Demidova, Fedor V. Moiseenko, Arthur E. Gorokhov, Alexey A. Barinov, Ekaterina O. Stepanova. Possibilities of liquid biopsy in determining the mechanisms of resistance to osimertinib. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 324-329. (In Rus). -DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-324-329

занные со стандартизацией процесса выделения нуклеиновых кислот, техническими ограничениями, зависимыми от методики исследования.

Анализ цоДНК с помощью высокопроизводительного секвенирования был применен в клинических исследованиях, оценивающих эффективность осимертиниба в первой и второй линиях терапии у EGFR-позитивных пациентов, — AURA3 и FLAURA [3, 4]. Цель настоящего исследования — выявление механизмов резистентности к осимертинибу с помощью метода высокопроизводительного секвенирования цоДНК.

Материалы и методы

В рамках исследования Trust (многоцентровое неинтервенционное ретро- и проспективное исследование безопасности и эффективности применения осимертиниба в рамках Программы раннего доступа (EAR) и реальной клинической практики у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ, прогрессировавшим в течение или после терапии ингибитором I-II тирозинкиназы EGFR, с подтвержденной положительной мутацией T790M в гене EGFR) исследовались образцы плазмы пациентов с прогрессированием заболевания на осимертинибе.

Для реализации поставленной цели было проведено молекулярно-генетическое тестирование цоДНК, выделенной из образцов периферической крови на момент прогрессии.

Характеристика пациентов. В исследование было включено 62 пациента: 8 мужчин (12,9 %) и 54 женщины (87,1 %). У всех больных до начала таргетной терапии были выявлены активирующие мутации в гене EGFR.

Осимертиниб в первой линии таргетной терапии получили 18 больных, медиана длительности которой составила 18 мес. (от 7 до 48 мес.). Восемью пациентам препарат был

назначен сразу после постановки диагноза, 10 — после одной линии химио- или химиоиммунотерапии (паклитаксел + карбоплатин — 4 пациента, паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб + атезолизумаб — 3 пациента, пеметрексед + карбоплатин + бевацизумаб — 3 пациента).

44 больным осимертиниб был назначен после прогрессирования на ИТК 1–2 поколений, у 33 из них была мутация резистентности Т790М. В первую линию 25 человек (76 %) получили гефитиниб (средняя длительность терапии была 10 мес.), 8 человек (24 %) принимали афатиниб (средняя длительность терапии — 11 мес.).

После регистрации клинико-рентгенологического прогрессирования на фоне приема осимертиниба всем больным выполнен забор крови для дальнейшего молекулярно-генетического тестирования цоДНК.

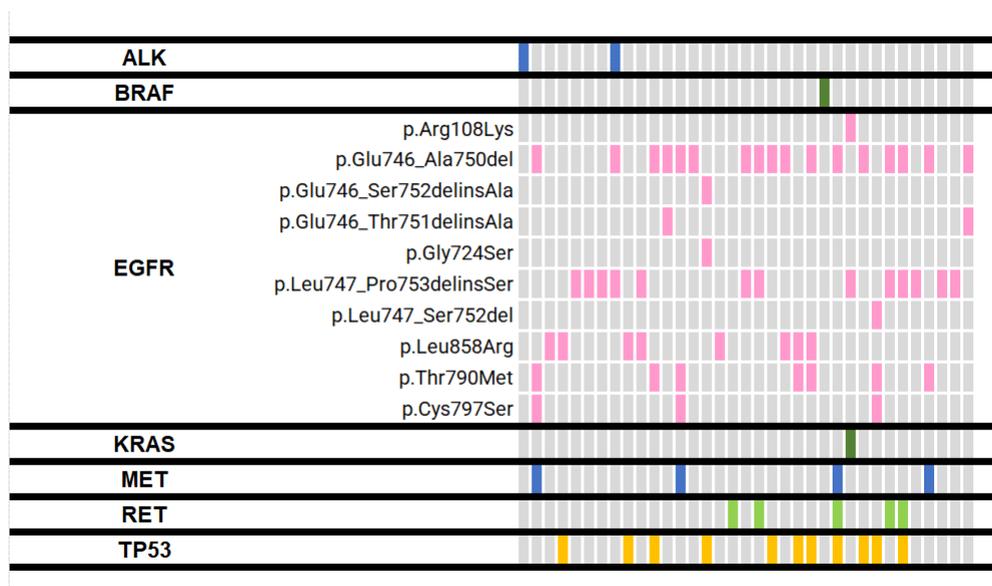
Алгоритм забора и обработки венозной крови для криобанка плазмы. Забор 10 мл венозной крови проводился в стандартные пробирки с консервантом на основе ЭДТА. После забора плазма отделялась методом центрифугирования согласно стандартным методикам. Полученная плазма переносилась в криопробирки и помещалась на хранение в морозильную камеру при температуре $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ [5]. Выделение цоДНК из замороженных образцов плазмы объемом 4 мл проводилось с использованием набора Roche AVENIO cfDNA в соответствии с протоколом производителя. Далее выполнялось приготовление парно-концевых библиотек методом обогащения гибридами, состоящее из этапов лигирования с универсальными адаптерами, наработка продукта лигирования ПЦР и очистка на магнитных шариках, ночная гибридизация с зондами для обогащения соответствующей па-

нели AVENIO ctDNA Targeted Panel (81 kb, 17 генов) и постгибридизационной очистки. Секвенирование проводилось на приборе Nextseq 550 Illumina по протоколу HighOutput 2*151 циклов с целевым количеством прочтений 40М на образец. Анализ данных проводился с использованием ПО AvenioOncologyAnalysis Software v2.0. Из 62 образцов результат исследования оказался валидным в 35 случаях.

Результаты

У 14 (40 %) пациентов были выявлены генетические нарушения, которые определили приобретенную резистентность к осимертинибу. EGFR-зависимый механизм в виде третичной мутации С797S обнаружен у 3 больных (8,5 %), мутация Т790М была обнаружена в 7 случаях (20 %), но мы не рассматривали ее наличие как возможный механизм резистентности к осимертинибу. Обращает на себя внимание обнаружение редкого варианта в гене *EGFR*: c.2170G>A (p.Gly724Ser) (NM_005228.5), расположенного в Р-связывающей петле внутриклеточного домена белка. Он может быть расценен как вариант неясного клинического значения, однако доклинические исследования показывают, что мутации в области Р-петли вызывают существенные изменения в подвижности структур протеина и ассоциируются с нарушениями связывания молекул ингибиторов [6].

Еще один редкий вариант во внеклеточном домене *EGFR*: c.323G>A (p.Arg108Lys) (NM_005228.5) интересен тем, что он является, безусловно, онкогенным, но в целом нехарактерным для НМРЛ. Этот вариант часто обнаруживается при глиобластоме и приводит к ли-



Генетические нарушения, выявленные при NGS опухолевой ДНК в плазме у EGFR-позитивных пациентов после прогрессирования на осимертинибе
Genetic disorders detected by NGS of tumour DNA in plasma from EGFR-positive patients after progression on osimertinib

ганд-независимой активации рецептора и может ассоциироваться с увеличением дозы гена. Публикации, сообщающие об обнаружении данного варианта в образцах аденокарциномы с активирующими мутациями тирозинкиназного домена, неоднозначно трактуют его значение, однако в последнем исследовании Solomon и соавт. указывается на его ассоциацию с резистентностью к ингибиторам ИТК [7].

Чаще регистрировались EGFR-независимые механизмы резистентности — перестройки в гене *RET* у 6 больных (17,1 %), амплификации гена *MET* у 4 (11,4 %), перестройки в гене *ALK* у 2х (5,7 %), мутации в генах *BRAF* и *KRAS* — по одному пациенту.

Возможности ДНК-панели не позволяют определить всех партнеров, могут быть идентифицированы лишь самые частые из них, т. к. работа с ограниченным количеством циркулирующей опухолевой ДНК не предусматривает использование слишком «тяжелых» панелей. В половине случаев устанавливался сам факт наличия перестройки с помощью изучения дисбаланса экзонной экспрессии.

На рисунке представлены все выявленные в ходе исследования генетические нарушения. В части рисунка, относящегося к мутациям гена EGFR приведены варианты, относящиеся как к первичным мутациям чувствительности к ИТК, так и мутации развившейся резистентности.

Более одного механизма приобретенной резистентности было обнаружено у 8 (22,8 %) пациентов. Амплификация *MET* совместно с *EGFR* C797S и T790M выявлена у двух пациентов, еще в одном случае — в сочетании только с T790M. В одном образце амплификация *MET* обнаружена в комбинации с перестройкой *RET* и мутацией TP53. Инактивирующие мутации в гене TP53 были верифицированы у 11 пациентов (31,4 %). Предполагается, что ко-мутация в гене TP53 у EGFR-позитивных больных НМРЛ при первичной диагностике может быть фактором, коррелирующим с низкой эффективностью терапии ИТК [8].

Обсуждение

В целом спектр выявленных генетических нарушений в нашем исследовании соответствовал данным, полученным в ходе ранее опубликованных исследований [9–11]. Первичная активирующая мутация в гене EGFR сохранялась у 32 больных (91,4 %). У 3 (8,5 %) пациентов выявлен EGFR-зависимый механизм резистентности к ингибиторам 3 поколения — третичная мутация в 20 экзоне гена EGFR C797S. При этом мутация резистентности к ИТК 1–2 поколения T790M сохранялась

у 7 больных из 33, у которых данная мутация стала причиной назначения осимертиниба (20 %). Кроме того, были обнаружены два редких варианта мутации в гене EGFR, возможно ассоциирующиеся с развитием резистентности к ИТК.

EGFR-независимые механизмы включали в себя перестройки в гене *RET*, амплификацию *MET*, транслокации в гене *ALK*, мутации в генах *BRAF* и *KRAS*.

К сожалению, мы не имели данных о первичной генетической структуре опухоли у этих пациентов. Не было разграничения пациентов в зависимости от того, в какой линии был назначен осимертиниб. Это обстоятельство затрудняет интерпретацию полученных данных.

Тем не менее полученный опыт позволяет определить дальнейшие направления оптимизации дизайна и методики исследования.

Важный вывод, который мы сделали по результатам нашей работы — это необходимость строгого соблюдения предписанных правил на всех этапах, начиная с забора и подготовки материала, соответствие условий его хранения до проведения генетического анализа. Из 62 образцов пригодными для анализа оказалось только 35. Забор и первичная обработка периферической крови должны быть направлены на минимизацию избыточной примеси ДНК из нормальных клеток (лейкоцитов) и предотвращение разрушения ДНК естественными ДНКазам. Поэтому при взятии образца крови в пробирку с обычными антикоагулянтами и невозможности сразу передать его в лабораторию, образец должен быть максимально быстро (желательно, в течение часа) подвергнут центрифугированию, плазма должна быть отобрана и заморожена в низкотемпературном холодильнике (-80 °C). Такой подход позволяет предотвратить лизис лейкоцитов, который приводит к выбросу нормальной ДНК и резкому снижению концентраций истинной цоДНК.

Следующим проблемным этапом является выбор оптимальной методики изоляции цоДНК из плазмы. Использование широкого спектра существующих методов приводит к существенным вариациям в концентрации выделенной ДНК. Достаточно сказать, что по результатам исследования Европейской сети контроля качества молекулярно-биологических анализов (EMQN — European Molecular Quality control Network), проведенному с участием 56 лабораторий в разных странах, количество полученной из одинаковых образцов цоДНК отличалось в 100 раз [12]. В настоящее время над выбором наиболее оптимального метода изоляции цоДНК и его стандартизацией работает специально созданный Европейский консорциум.

Непростым является и подбор непосредственного метода анализа цоДНК. Внедрение методики высокопроизводительного секвенирования цоДНК в отличие от определения единичных генетических нарушений открывает широкие возможности для разработки обоснованных эффективных алгоритмов терапии EGFR-позитивных пациентов. Однако несмотря на значительное количество разработанных подходов к секвенированию, использующих разный набор генов, различные методики приготовления библиотек, адаптацию к разнообразным платформам, кросс-валидация и стандартизация исследований остается серьезной проблемой. Учитывая низкую концентрацию цоДНК в большинстве образцов плазмы пациентов, крайне важной является правильная биоинформатическая обработка полученных данных, позволяющая получить наиболее достоверную информацию об обнаруженных вариантах. Нами был использован валидированный подход, основанный на технологии Avenio (Roche), используемый в методологии FoundationOne Dx. Возможно, что строгие требования к фильтрации вариантов, отсеку «шума» и возможных герминальных мутаций также стали причиной отбраковки значительного количества образцов [13].

В заключении хотелось бы отметить, что имплементация в ежедневную практику исследований цоДНК для детекции возможных механизмов резистентности к терапии методом высокопроизводительного секвенирования представляется нам не только потенциально возможной, но и крайне необходимой.

Конфликты интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Conflict of interest

The authors declare no actual or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина, протокол от 27.01.2020. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was performed in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as revised in 2013. The study was approved by the ethics committee of the Blokhin National Medical Research Center of Oncology Protocol dated 27.01.2020. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Источник финансирования

Работа выполнена без привлечения финансирования.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Лактионов К.К. — разработка дизайна исследования, идея публикации, оценка результатов молекулярно-генетического исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, научное редактирование;

Реутова Е.В. — сбор материала исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, оформление библиографии;

Демидова И.А. — проведение молекулярно-генетического исследования, анализ и интерпретация данных;

Моисеенко Ф.В. — сбор данных и анализ и интерпретация данных;

Горохов А.Е., Степанова Е.О. — сбор данных;

Баринов А.А. — проведение молекулярно-генетического исследования.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Authors declare that their authorship meets ICMJE criteria. Laktionov K.K. — developed the study design and the idea for publication, evaluated the results of the molecular genetic research, drafted the article, analysed and interpreted the data, and carried out the scientific editing;

Reutova E.V. — collected the research material, wrote the article, analysed and interpreted the data, reviewed the publications on the topic of the article, carried out the technical editing and designed the reference list;

Demidova I.A. — performed molecular genetic research, data analysis and interpretation;

Moiseenko F.V. — collected, analysed and interpreted the data;

Gorokhov A.E., Stepanova E.O. — collected the data;

Barinov A.A. — carried out molecular genetic research.

All authors have approved the final version of the article prior to publication and have agreed to take responsibility for all aspects of the article, including appropriate checking and resolution of issues relating to the accuracy or integrity of any part of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mok T., Wu Y.L., Lee J.S., et al. Detection and dynamic changes of EGFR mutations from circulating tumor DNA as a predictor of survival outcomes in NSCLC Patients treated with first-line intercalated erlotinib and chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(14): 3196-203.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2594>.
2. Newman A.M., Bratman S.V., To J., et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage. *Nat Med.* 2014; 20: 548-554.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3519>.
3. Papadimitrakopoulou V.A., Wu Y.L., Han J.Y., et al. Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study. *Ann Oncol.* 2018; 29: viii741.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.064>.
4. Ramalingam S.S., Cheng Y., Zhou C., et al. Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: Preliminary data from the phase III FLAURA study. *Ann Oncol.* 2018; 29: viii740. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.063>.

5. Page K., Powles T., Slade M.J., et al. The importance of careful blood processing in isolation of cell-free DNA. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1075: 313-7.-DOI: <https://doi.org/10.1196/annals.1368.042>.
6. E J., Liu Y., Guan S., et al. How different substitution positions of F, Cl atoms in benzene ring of 5-methylpyrimidine pyridine derivatives affect the inhibition ability of EGFR L858R/T790M/C797S inhibitors: a molecular dynamics simulation study. *Molecules.* 2020; 25(4): 895.-DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25040895>.
7. Guo R., Gu D., Zhao J., et al. EGFR extracellular domain mutation in patients with lung cancer. *JCO.* 2019; 37(15_suppl): e20532-e20532.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e20532.
8. Skoulidis F., Heymach J.V. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer.* 2019; 19(9): 495-509.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0179-8>.
9. Lee K., Kim D., Yoon S., et al. Exploring the resistance mechanisms of second-line osimertinib and their prognostic implications using next-generation sequencing in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2021; 148: 202-210.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.052>.
10. Hondelink L.M., Jebbink M., von der Thüsen J.H., et al. Real-world approach for molecular analysis of acquired EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance mechanisms in NSCLC. *JTO Clin Res Rep.* 2021; 2(12): 100252.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2021.100252>.
11. Romero A., Serna-Blasco R., Alfaro C., et al. ctDNA analysis reveals different molecular patterns upon disease progression in patients treated with osimertinib. *Transl Lung Cancer Res.* 2020; 9(3): 532-540.-DOI: <https://doi.org/10.21037/tlcr.2020.04.01>.
12. Heidrich I., Ackar L., Mohhamadi P.M., Pantel K. Liquid biopsies: potential and challenges. *Int J Cancer.* 2021; 148: 528-545.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33217>.
13. Ignatiadis M., Sledge G.W., Jeffrey S.S. Liquid biopsy enters the clinic — implementation issues and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(5): 297-312.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00457-x>.

Поступила в редакцию / Received / 03.11.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 15.11.2023

Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Константин Константинович Лактионов / Konstantin K. Laktionov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0034469-502X>.

Елена Валерьевна Реутова / Elena V. Reutova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>.

Ирина Анатольевна Демидова / Irina. A. Demidova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-003-4971-3852>.

Федор Владимирович Моисеенко / Fedor V. Moiseenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>.

Артур Евгеньевич Горохов / Arthur E. Gorokhov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7322-0125>.

Алексей Андреевич Баринов / Alexey A. Barinov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1443-960X>.

Екатерина Олеговна Степанова / Ekaterina O. Stepanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4013-181X>.

