

¹ Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения
«Онкологический центр
Калининградской области»,
(Калининградская область,
Россия)

² Федеральное
государственное бюджетное
образовательное
учреждение высшего
образования «Северный
государственный
медицинский университет»
Минздрава России
(Архангельск, Россия)

³ Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения
Архангельской области
«Архангельский клинический
онкологический диспансер»
(Архангельск, Россия)

ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ И АНАЛИЗ цОДНК ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ: РОЛЬ В ОЦЕНКЕ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ И ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ТЕРАПИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

К.В. Огданская¹, С.С. Миракян¹, М.Ю. Вальков^{2,3}

LIQUID BIOPSY AND CTDNA ANALYSIS IN COLORECTAL CANCER: ROLE IN ASSESSING MINIMAL RESIDUAL DISEASE AND PERSONALIZING THERAPY. A LITERATURE REVIEW

К.В. Огданская¹

Заведующая отделением радиотерапии, врач-радиотерапевт,
238312, Калининградская область, Гурьевский район,
п. Родники, ул. Прегольская, здание 9.
ORCID: 0009-0000-2943-2200.

С.С. Миракян¹

Кандидат медицинских наук, исполняющий обязанности главного врача.
ORCID: 0009-0007-5524-3324.

М.Ю. Вальков^{2,3}

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики,
лучевой терапии и онкологии; врач-радиотерапевт дневного стационара
радиотерапевтического.
163045, г. Архангельск, пр. Обводный, 145, корп. 1.
ORCID: 0000-0003-3230-9638.

K.V. Ogdanskaya¹

Head of the Radiotherapy Department, Radiotherapist,
238312, Gurievsky District, Rodniki Village, Pregolskaya Street, Building 9.
ORCID: 0009-0000-2943-2200.

S.S. Mirakyan¹

MD, Acting Chief Physician.
ORCID: 0009-0007-5524-3324.

M.Y. Valkov^{2,3}

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Diagnostic Imaging,
Radiation Therapy and Oncology; Radiotherapist, Radiotherapy Department,
163045, Arkhangelsk, Obvodny Prospekt, 145, Building 1.
ORCID: 0000-0003-3230-9638.

Колоректальный рак (КРР), остающийся одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований с высокой летальностью, отличается значительной клинической и биологической гетерогенностью. Традиционные подходы к стратификации риска и оценке ответа на лечение, основанные на стадии заболевания и данных визуализационных исследований, зачастую недостаточны для точного прогнозирования индивидуального течения болезни и раннего выявления рецидивов. В последние годы в арсенал клинициста вошла технология жидкостной биопсии, главным элементом которой является анализ циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК). Данный обзор посвящен анализу роли этой технологии в контексте современной онкологии. Детально рассматриваются биологические основы метода, его ключевое значение в детекции минимальной остаточной болезни (МОБ) после радикального лечения и пересмотре подходов к адъювантной терапии. Особое внимание уделяется возможностям динамичес-

* Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

кого мониторинга эффективности системного лечения при метастатическом процессе, отслеживанию клональной эволюции опухоли и оценке механизмов лекарственной резистентности. Обсуждаются технологические аспекты, а также организационные и экономические перспективы интеграции метода в алгоритмы мультидисциплинарного ведения пациентов с КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, жидкостная биопсия, цоДНК, минимальная остаточная болезнь, динамический мониторинг, клональная эволюция.

Colorectal cancer, which remains one of the most common malignancies with a high mortality rate, is characterized by significant clinical and biological heterogeneity. Traditional approaches to risk stratification and treatment response assessment based on disease stage and imaging data are often insufficient to accurately predict the individual course of the disease and early detection of relapses. In recent years, liquid biopsy technology, a key element of which is the analysis of circulating tumor DNA (ctDNA), has become a part of the clinician's arsenal. This review analyzes the role of this technology in the context of modern oncology. It examines in detail the biological basis of this method, its key role in detecting minimal residual disease after radical treatment, and reconsidering approaches to adjuvant therapy. Particular attention is paid to the possibilities of dynamically monitoring the effectiveness of systemic treatment in metastatic disease, tracking tumor clonal evolution, and assessing drug resistance mechanisms. Technological aspects, as well as organizational and economic prospects for integrating the method into algorithms for multidisciplinary management of patients with colorectal cancer are discussed.

Key words: colorectal cancer, liquid biopsy, ctDNA, minimal residual disease, dynamic monitoring, clonal evolution.

Введение

Колоректальный рак представляет собой вызов для глобальных систем здравоохранения. По данным GLOBOCAN за 2022 год, в мире ежегодно регистрируется около 1,9 млн новых случаев и 0,92 млн смертей от этого заболевания, что ставит его на второе место среди причин онкологической смертности [1]. Несмотря на прогресс в методах скрининга, хирургической технике и системной терапии, совокупная пятилетняя выживаемость пациентов с КРР, достигающая 60–65%, маскирует существенную неоднородность индивидуальных исходов [2]. Прогноз заболевания традиционно и наиболее сильно коррелирует с анатомической стадией по системе TNM [3, 4]. Однако даже в пределах одной стадии наблюдается широкий разброс данных о выживаемости, обусловленный комплексным взаимодействием различных факторов: клинических (локализация опухоли, возраст, коморбидность), морфологических (степень дифференцировки, лимфоваскулярная инвазия) и, что особенно важно, молекулярно-генетических [5]. Такая гетерогенность подчеркивает ограниченность унифицированного, «стадиоцентричного» подхода и острую потребность в более точных инструментах для стратификации риска, раннего выявления рецидива и оценки эффективности терапии в режиме реального времени.

Современная онкология неуклонно движется в сторону персонифицированных подходов, где тактика лечения определяется в том числе уникальным молекулярно-генетическим портретом опухоли. При метастатическом КРР (мКРР) определение статуса микросателлитной нестабильности (MSI), мутаций в генах *RAS* и *BRAF* стало уже нормой, необходимой для выбора между иммунотерапией, таргетными анти-EGFR-препаратами или иными режимами [5, 6]. Однако классический тканевый биоптат, будучи «золотым стандартом» первичной диагностики, об-

ладает рядом фундаментальных ограничений: это инвазивность процедуры забора, репрезентативность лишь небольшого участка гетерогенной опухоли, невозможность частого повторения для мониторинга и неспособность отразить эволюцию заболевания, особенно под селективным воздействием противоопухолевой лекарственной терапии [7].

Разрешить эти противоречия призвана технология жидкостной биопсии – анализа опухолевых компонентов, циркулирующих в биологических жидкостях организма, прежде всего в периферической крови [8]. Наиболее изученным и клинически значимым маркером для жидкостной биопсии является циркулирующая опухолевая ДНК, представляющая собой фрагменты внеклеточной ДНК, высвобождаемые в кровотоке в результате апоптоза, некроза или активной секреции опухолевых клеток [9]. Короткое время полужизни цоДНК, составляющее порядка нескольких часов, делает ее приемлемым рефлексом текущей опухолевой нагрузки, открывая дополнительные возможности для динамического наблюдения [8].

В настоящей статье предпринята попытка проанализировать актуальную роль жидкостной биопсии в ведении пациента с КРР: от послеоперационного прогнозирования до управления метастатической болезнью, а также поставлена задача оценить перспективы и барьеры на пути ее интеграции в клиническую практику.

Биологические основы и технологические платформы для жидкостной биопсии

Фундамент клинического применения жидкостной биопсии заложен в понимании биологии цоДНК. В отличие от длинных фрагментов ДНК, высвобождаемых при некрозе здоровых клеток, цоДНК характеризуется меньшей длиной, что связано с особенностями

ее высвобождения из апоптотных опухолевых клеток [9]. Концентрация цоДНК в плазме крови коррелирует с объемом опухоли, стадией заболевания и наличием отдаленных метастазов [8].

Для детекции и анализа редких опухолеспецифичных вариантов в общем пуле циркулирующей свободной ДНК (цсДНК) применяются высокочувствительные молекулярные методы. «Золотым стандартом» стало секвенирование следующего поколения (NGS), позволяющее проводить мультигенный анализ с высокой пропускной способностью [10]. В контексте выявления минимальной остаточной болезни сформировались две основные стратегии. Первая из них – так называемая «информация об опухоли» (tumor-informed), представляющая собой строго персонализированный подход. На первом его этапе с помощью полноэкзомного или полногеномного секвенирования ткани первичной опухоли или вторичного метастатического очага идентифицируются соматические мутации, уникальные для конкретного пациента (например, в генах *APC*, *TP53*, *KRAS*, *PIK3CA*). Затем на основе этих мутаций создается индивидуальная панель для ультраглубокого секвенирования цоДНК. Этот метод обладает максимальной чувствительностью (до 0,01% аллельной частоты) и специфичностью, так как нацелен на истинно клональные драйверные события [11].

Вторая стратегия – описательная характеристика опухоли, еще не получавшей лечения. За нею закрепился термин «tumor-naïve», сама же стратегия представляет собой подход, основанный на использовании фиксированной панели. Данный анализ проводится с использованием стандартизированной панели, сфокусированной на наиболее частых мутациях при КРР. Хотя такой метод проще в логистике и не требует доступа к тканевому материалу, его чувствительность для детекции МОБ может быть ниже, особенно при низкой мутационной нагрузке опухоли [12].

В конечном счете выбор стратегии и платформы зависит от клинической задачи. Для максимально точного определения МОБ после радикального лечения предпочтительны подходы «tumor-informed», в то время как для мониторинга известных драйверных мутаций при метастатическом заболевании может быть достаточно фиксированных панелей [11, 13].

Минимальная остаточная болезнь: от концепции к клиническому применению

Концепция МОБ, подразумевающая присутствие диссеминированных опухолевых клеток или их молекулярных следов после потенциально радикального лечения, существует относительно давно [12]. Многочисленные проспективные когортные исследования однозначно установили, что обнаружение цоДНК в плазме через 4–12 недель после радикальной операции (с адъювантной терапией или без нее) является самым мощным из известных независимых прогно-

стических факторов рецидива [13, 14]. Риск рецидива у цоДНК-позитивных пациентов может в десятки раз превышать таковой у цоДНК-негативных больных. При этом молекулярный рецидив, выявляемый по появлению цоДНК в периферической крови, в среднем на 3–11 месяцев опережает радиологическую или клиническую манифестацию болезни, создавая ценное «терапевтическое окно» [13].

Наиболее революционное клиническое применение анализ МОБ нашел в решении дилеммы необходимости адъювантной терапии при II стадии КРР. Традиционно решение о назначении послеоперационной химиотерапии основывалось на совокупности клинко-патологических факторов высокого риска (стадия T4, низкая дифференцировка, лимфоваскулярная и периневральная инвазия, перфорация или непроходимость в дебюте заболевания, менее 12 удаленных и исследованных лимфоузлов), прогностическая ценность которых ограничена [15, 16]. Рандомизированное исследование DYNAMIC стало знаковым событием, продемонстрировавшим возможность деэскалации лечения на основе объективного биологического маркера. Пациенты со II стадией после радикальной резекции были рандомизированы в группу стандартного подхода, где решение принималось на основе клинко-патологических факторов или в исследуемую группу, где стратегия определялась результатом анализа цоДНК. В последней группе адъювантную химиотерапию получали только пациенты с положительным результатом на цоДНК, в то время как цоДНК-негативным больным лечение не назначалось. Через 2 года наблюдения оказалось, что в исследуемой группе использование химиотерапии сократилось на 50%, при этом безрецидивная выживаемость была не хуже, чем в группе стандартного лечения [15]. Эти данные кардинально меняют парадигму, переводя решение об адъювантной терапии из плоскости субъективной оценки морфологических признаков в плоскость объективного измерения биологического риска [17].

В настоящее время крупные международные исследовательские программы, такие как CIRCULATE, активно валидируют и уточняют роль анализа цоДНК для стратификации терапии не только при II, но и при III стадии заболевания, а также после метастазэктомии при олигометастатическом процессе [18].

Динамический мониторинг метастатического колоректального рака

При диссеминированном КРР ценность жидкостной биопсии смещается от прогноза к динамическому управлению терапией. Серийное определение цоДНК позволяет получить уникальную информацию, недоступную при стандартном мониторинге [19].

Изменение аллельной частоты опухолеспецифичных мутаций (например, в генах *KRAS*, *BRAF*, *APC*) в ходе лечения тесно коррелирует с объективным

радиологическим ответом по критериям RECIST [9, 20]. Быстрое снижение или элиминация мутантных аллелей часто ассоциируется с глубоким и продолжительным ответом. Напротив, рост аллельной частоты или повторное появление мутантной ДНК в плазме в большинстве случаев на несколько недель, а иногда и месяцев, опережает документацию прогрессирования при КТ или МРТ [18]. Это предоставляет клиницисту критически важное временное окно для своевременной коррекции тактики: смены линии терапии, добавления локального воздействия или пересмотра диагноза псевдопрогрессии [20].

Другим значимым преимуществом жидкостной биопсии является возможность неинвазивно и многократно изучать молекулярную эволюцию опухоли под воздействием лекарственной терапии. Классическим примером является развитие вторичной резистентности к анти-EGFR моноклональным антителам (цетуксимаб, панитумумаб) у пациентов с изначально *RAS* дикого типа (*RAS-wt*) опухолями. Серийный анализ цоДНК позволяет зафиксировать появление и селективное накопление клонов с приобретенными мутациями в *KRAS*, *NRAS* или *EGFR* [21]. Более того, исследования показали, что после отмены анти-EGFR-терапии и проведения нескольких линий лечения другими препаратами (например, на основе бевацизумаба), эти резистентные *RAS*-мутантные клоны могут элиминироваться, и в плазме вновь начинает доминировать *RAS-wt*-профиль [22]. Это биологическое наблюдение легло в основу стратегии реиндукции анти-EGFR-терапии [16].

После радикальной резекции или абляции олигометастазов (например, солитарных очагов в печени или легких) обнаружение цоДНК в послеоперационном периоде является суррогатным маркером наличия микрометастазов и высокого риска скорого прогрессирования [23]. Это может служить обоснованием для адъювантной системной терапии даже после технически радикального локального лечения [16].

Технологические вызовы и пути стандартизации методики

Несмотря на обширный клинический потенциал, широкое внедрение жидкостной биопсии в рутинную практику сдерживается рядом методологических и организационных барьеров. Результаты анализа цоДНК критически зависят от условий забора, обработки, хранения и транспортировки образцов крови. Необходима унификация протоколов (тип пробирки, время и температура центрифугирования, условия хранения плазмы и т.д.) для обеспечения воспроизводимости между лабораториями [24]. Кроме того, необходим консенсус относительно того, какая аллельная частота или абсолютное количество копий мутантной ДНК являются клинически значимыми для принятия конкретных решений (например, о старте терапии). Различие между биологическим сигналом,

техническим артефактом и клинически незначимым «шумом» остается сложной задачей [25].

Результат жидкостной биопсии не должен интерпретироваться изолированно. Его значимость раскрывается только в контексте полной клинической картины, данных радиологической визуализации, патоморфологического отчета и анамнеза предыдущего лечения. Оптимальные алгоритмы и временные точки для интеграции этих разнородных данных еще предстоит определить [26].

Помимо прочего, высокотехнологичные методы анализа, особенно «tumor-informed» NGS, остаются довольно дорогостоящими. Хотя потенциальная экономия от избегания неэффективной терапии и более рационального использования дорогих таргетных препаратов может быть значительной, необходимы тщательные фармакоэкономические исследования, особенно в условиях ограниченных ресурсов систем здравоохранения [27]. Реализация потенциала жидкостной биопсии требует перестройки не только лабораторной, но и клинической инфраструктуры. Эффективное использование данных цоДНК возможно только в рамках слаженной работы мультидисциплинарной команды. В ее состав, помимо онколога-химиотерапевта, хирурга, радиолога и патоморфолога, должен входить специалист по молекулярной биологии или генетик, способный корректно интерпретировать сложные NGS-отчеты и объяснить их клиническое значение [28, 29]. Для региональных онкологических центров, не обладающих собственными высокотехнологичными лабораториями, решением может стать налаживание телемедицинского взаимодействия с крупными федеральными или коммерческими диагностическими центрами, что уже находит отражение в современных рекомендациях [30–32].

Заключение

Жидкостная биопсия, основанная на анализе цоДНК, перестала быть исключительно исследовательской технологией и уверенно входит в клиническую практику. В контексте КРР эта технология последовательно решает ключевые задачи на разных этапах заболевания: от объективной стратификации риска рецидива после радикального лечения и обоснованной деэскалации адъювантной терапии до динамического мониторинга эффективности лечения метастатической болезни и расшифровки механизмов лекарственной резистентности.

Данный метод воплощает собой переход от подхода, действующего по факту обнаружения рецидива или прогрессирования опухоли, к превентивной и прецизионной концепции. Он позволяет не только предсказывать, но и предупреждать неблагоприятные события, индивидуально подбирать и вовремя менять терапию, руководствуясь не только анатомической картиной, но и биологической эволюции опухоли.

Будущие усилия врачебного сообщества должны быть сосредоточены на окончательной стандартизации и валидации методов, проведении масштабных рандомизированных исследований, доказывающих

улучшение конечных исходов на популяционном уровне, и интеграции анализа цДНК в клинические рекомендации и схемы оплаты медицинской помощи.

Список литературы

1. Bray F., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA: a cancer journal for clinicians. – 2024. – Vol. 74, № 3. – P. 229–263.
2. Rawla P., Sunkara T., Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors // Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. 89–103.
3. Chen K., et al. Pathological features and prognostication in colorectal cancer // Current Oncology. – 2021. – Vol. 28, № 6. – P. 5356–5383.
4. Rosen R.D., Sapra A. TNM classification // StatPearls [internet]. – StatPearls Publishing, 2023.
5. Cotan H.T., et al. Prognostic and predictive determinants of colorectal cancer: a comprehensive review // Cancers. – 2024. – Vol. 16, № 23. – P. 3928.
6. Sepulveda A.R., et al. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology // American journal of clinical pathology. – 2017. – Vol. 147, № 3. – P. 221–260.
7. Wu L., et al. Aptamer-based liquid biopsy // ACS applied bio materials. – 2020. – Vol. 3, № 5. – P. 2743–2764.
8. Ma L., et al. Liquid biopsy in cancer: current status, challenges and future prospects // Signal transduction and targeted therapy. – 2024. – Vol. 9, № 1. – P. 336.
9. Turabi K., Klute K., Radhakrishnan P. Decoding the dynamics of circulating tumor DNA in liquid biopsies // Cancers. – 2024. – Vol. 16, № 13. – P. 2432.
10. Visal T.H., et al. Circulating tumour cells in the-omics era: how far are we from achieving the ‘singularity’? // British Journal of Cancer. – 2022. – Vol. 127, № 2. – P. 173–184.
11. Cuppen E., et al. Implementation of whole-genome and transcriptome sequencing into clinical cancer care // JCO Precision Oncology. – 2022. – Vol. 6. – P. e2200245.
12. Abidoye O., et al. Circulating tumor DNA testing for minimal residual disease and its application in colorectal cancer // Cells. – 2025. – Vol. 14, № 3. – P. 161.
13. Nakamura Y., et al. A tumor-naïve ctDNA assay detects minimal residual disease in resected stage II or III colorectal cancer and predicts recurrence: subset analysis from the GALAXY study in CIRCULATE-Japan // Clinical Cancer Research. – 2025. – Vol. 31, № 2. – P. 328–338.
14. Ma D., et al. Circulating tumor DNA for MRD detection in colorectal cancer: recent advances and clinical implications // Biomarker Research. – 2025. – Vol. 13, № 1. – P. 89.
15. Tie J., 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, № 5. – P. 1509–1518.
16. Федянин М.Ю., и др. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки // Злокачественные опухоли. – 2025. – Т. 14, № 3s2-1. – С. 263–322.
17. Tie J., et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer // New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 386, № 24. – P. 2261–2272.
18. Nakamura Y., et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer // Nature medicine. – 2024. – Vol. 30, № 11. – P. 3272–3283.
19. Ziranu P., et al. Navigating the Landscape of Liquid Biopsy in Colorectal Cancer: Current Insights and Future Directions // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26, № 15. – P. 7619.
20. Li L., Sun Y. Circulating tumor DNA methylation detection as biomarker and its application in tumor liquid biopsy: advances and challenges // MedComm. – 2024. – Vol. 5, № 11. – P. e766.
21. Siravegna G., et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients // Nature medicine. – 2015. – Vol. 21, № 7. – P. 795–801.
22. Ciardiello D., et al. Anti-EGFR rechallenge in patients with refractory ctDNA RAS/BRAF wt metastatic colorectal cancer: a nonrandomized controlled trial // JAMA network Open. – 2024. – Vol. 7, № 4. – P. e245635.
23. Marmorino F., et al. Circulating tumor DNA as a marker of minimal residual disease after radical resection of colorectal liver metastases // JCO precision oncology. – 2022. – Vol. 6. – P. e2200244.
24. Peng H., et al. The impact of preanalytical variables on the analysis of cell-free DNA from blood and urine samples // Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2024. – Vol. 12. – P. 1385041.
25. Bielo L.B., et al. Variant allele frequency: a decision-making tool in precision oncology? // Trends in cancer. – 2023. – Vol. 9, № 12. – P. 1058–1068.
26. Nikanjam M., Kato S., Kurzrock R. Liquid biopsy: current technology and clinical applications // Journal of hematology & oncology. – 2022. – Vol. 15, № 1. – P. 131.
27. Mirza M., et al. Assessing the cost-effectiveness of next-generation sequencing as a biomarker testing approach in oncology and policy implications: a literature review // Value in Health. – 2024. – Vol. 27, № 9. – P. 1300–1309.

28. Bräuner K.B., et al. The association between conducting a multidisciplinary team conference and short-and long-term outcomes after colorectal cancer surgery: a national register study // *Annals of Surgical Oncology*. – 2025. – Vol. 32, № 13. – P. 9491–9501.

29. Муратов И.И., и др. Мультидисциплинарный подход у пациентов с колоректальным раком и сочетанными сердечно-сосудистыми заболеваниями, требующими хирургического лечения // *Клиническая и экспериментальная хирургия*. – 2025. – Т. 13, № 1(47). – P. 44–50.

30. Morris V.K., et al. Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO guideline // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41, № 3. – P. 678–700.

31. Макарова Е.Л., и др. Роль специалистов первичного звена в ранней диагностике онкологических заболеваний и реабилитации онкологических пациентов после терапии. – 2022.

32. Карайланов М.Г., и др. Мировой опыт развития онкологической помощи // *Менеджер здравоохранения*. – 2025. – № 4. – С. 126–133.

References

1. Bray F., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2024; 74(3): 229–263.

2. Rawla P., Sunkara T., Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. 2019;14(2): 89–103.

3. Chen K., et al. Pathological features and prognostication in colorectal cancer. *Current Oncology*. 2021; 28(6): 5356–5383.

4. Rosen R.D., Sapra A. TNM classification. StatPearls [internet]. StatPearls Publishing, 2023.

5. Cotan H.T., et al. Prognostic and predictive determinants of colorectal cancer: a comprehensive review. *Cancers*. 2024;16(23): 3928.

6. Sepulveda A.R., et al. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *American journal of clinical pathology*. 2017; 147(3): 221–260.

7. Wu L., et al. Aptamer-based liquid biopsy. *ACS applied bio materials*. 2020; 3(5): 2743–2764.

8. Ma L., et al. Liquid biopsy in cancer: current status, challenges and future prospects. *Signal transduction and targeted therapy*. 2024; 9(1): 336.

9. Turabi K., Klute K., Radhakrishnan P. Decoding the dynamics of circulating tumor DNA in liquid biopsies. *Cancers*. 2024; 16(13): 2432.

10. Visal T.H., et al. Circulating tumour cells in the-omics era: how far are we from achieving the ‘singularity’? *British Journal of Cancer*. 2022; 127(2): 173–184.

11. Cuppen E., et al. Implementation of whole-genome and transcriptome sequencing into clinical cancer care. *JCO Precision Oncology*. 2022; 6: e2200245.

12. Abidoye O., et al. Circulating tumor DNA testing for minimal residual disease and its application in colorectal cancer. *Cells*. 2025; 14(3): 161.

13. Nakamura Y., et al. A tumor-naïve ctDNA assay detects minimal residual disease in resected stage II or III colorectal cancer and predicts recurrence: subset analysis from the GALAXY study in CIRCULATE-Japan. *Clinical Cancer Research*. 2025; 31(2): 328–338.

14. Ma D., et al. Circulating tumor DNA for MRD detection in colorectal cancer: recent advances and clinical implications. *Biomarker Research*. 2025; 13(1): 89.

15. Tie J., 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; 31(5): 1509–1518.

16. Fedyanin M.Yu. et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction, and rectum. *Malignant Tumors*. 2025;14(3s2-1): 263–322 (In Russ.).

17. Tie J., et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022; 386(24): 2261–2272.

18. Nakamura Y., et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. *Nature medicine*. 2024; 30(11): 3272–3283.

19. Ziranu P., et al. Navigating the Landscape of Liquid Biopsy in Colorectal Cancer: Current Insights and Future Directions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26(15): 7619.

20. Li L., Sun Y. Circulating tumor DNA methylation detection as biomarker and its application in tumor liquid biopsy: advances and challenges. *MedComm*. 2024; 5(11): e766.

21. Siravegna G., et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nature medicine*. 2015; 21(7): 795–801.

22. Ciardiello D., et al. Anti-EGFR rechallenge in patients with refractory ctDNA RAS/BRAF wt metastatic colorectal cancer: a nonrandomized controlled trial. *JAMA network Open*. 2024;7(4): e245635.

23. Marmorino F., et al. Circulating tumor DNA as a marker of minimal residual disease after radical resection of colorectal liver metastases. *JCO precision oncology*. 2022; 6: e2200244.

24. Peng H., et al. The impact of preanalytical variables on the analysis of cell-free DNA from blood and urine samples. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2024; 12: 1385041.

25. Bielo L.B., et al. Variant allele frequency: a decision-making tool in precision oncology? Trends in cancer. 2023; 9(12): 1058-1068.
26. Nikanjam M., Kato S., Kurzrock R. Liquid biopsy: current technology and clinical applications. Journal of hematology & oncology. 2022; 15(1): 131.
27. Mirza M., et al. Assessing the cost-effectiveness of next-generation sequencing as a biomarker testing approach in oncology and policy implications: a literature review. Value in Health. 2024; 27(9): 1300-1309.
28. Bräuner K.B., et al. The association between conducting a multidisciplinary team conference and short-and long-term outcomes after colorectal cancer surgery: a national register study. Annals of Surgical Oncology. 2025; 32(13): 9491-9501.
29. [Muratov I.I. et al. Multidisciplinary approach to patients with colorectal cancer and concomitant cardiovascular diseases requiring surgical treatment. Clinical and Experimental Surgery. 2025;13(1(47)): 44-50 (In Russ.)].
30. Morris V.K., et al. Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO guideline. Journal of Clinical Oncology. 2023; 41(3): 678-700.
31. [Makarova E.L. et al. The role of primary care specialists in the early diagnosis of oncological diseases and the rehabilitation of cancer patients following therapy. 2022 (In Russ.)].
32. [Karaylanov M.G. et al. Global experience in the development of oncological care. Healthcare Manager. 2025; 4: 126-133 (In Russ.)].