

Дифференциальная диагностика немелкоклеточного и мелкоклеточного рака лёгкого: современные подходы и перспективные технологии

М.Ю. Коношенко^{1,2}, Е.В. Шутко^{1,2}, О.Е. Брызгунова^{1,2}, А.А. Илющенко², Я.М. Данилова², С.Д. Горбунков², К.А. Зыков², П.П. Лактионов^{1,2}

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины, Новосибирск, Россия;

² Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Рак лёгкого представляет собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, среди которых выделяют две основные формы — немелкоклеточный и мелкоклеточный рак лёгкого. Эти подтипы существенно различаются по гистологическим, молекулярно-генетическим и клиническим характеристикам, что определяет необходимость точной дифференциальной диагностики для выбора оптимальной тактики лечения. В обзоре рассматриваются современные методы диагностики немелкоклеточного и мелкоклеточного рака лёгкого, включая инструментальную диагностику, гистологическое и иммуногистохимическое исследование. Особое внимание уделено плюсам и минусам перспективных не- и малоинвазивных подходов, таких как анализ циркулирующих опухолевых клеток, внеклеточной ДНК, микроРНК, белковых маркеров, летучих органических соединений, современной медицинской визуализации (радиомика). Несмотря на значительные успехи в разработке новых диагностических подходов, сохраняются проблемы, связанные с гетерогенностью опухолей, ограниченной доступностью материала мелкоклеточного рака лёгкого и необходимостью стандартизации новых методов. Перспективным направлением представляется интеграция мультимодальных подходов, сочетающих жидкостную биопсию, радиомику и алгоритмы машинного обучения, что может повысить точность диагностики и оптимизировать персонализированное лечение пациентов с различными подтипами рака лёгкого.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого; мелкоклеточный рак лёгкого; дифференциальная диагностика; жидкостная биопсия; радиомика.

Для цитирования:

Коношенко М.Ю., Шутко Е.В., Брызгунова О.Е., Илющенко А.А., Данилова Я.М., Горбунков С.Д., Зыков К.А., Лактионов П.П. Дифференциальная диагностика немелкоклеточного и мелкоклеточного рака лёгкого: современные подходы и перспективные технологии. *Клиническая практика*. 2025;16(3):In Press. doi: 10.17816/clinpract688161 EDN: HVADZZ

Поступила ???.?.2025

Принята ???.?.2025

Опубликована online ???.?.2025

Список сокращений

ИГХ — иммуногистохимическое исследование
КТ — компьютерная томография
ЛОС — летучие органические соединения
МРЛ — мелкоклеточный рак лёгкого
НМРЛ — немелкоклеточный рак лёгкого
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией

РЛ — рак лёгкого
ЦОК — циркулирующие опухолевые клетки
FDA (Food and Drug Administration) — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
NGS (next generation sequencing) — секвенирование нового поколения

ВВЕДЕНИЕ

Рак лёгкого (РЛ) — гетерогенная группа злокачественных новообразований, различающихся по гистогенезу, молекулярно-генетическому профилю, клиническому течению и подходам

к терапии. Источником опухолевого роста служат клетки покровного эпителия слизистой оболочки бронхов, бронхиальных слизистых желёз бронхиол и лёгочных альвеол [1]. По смертности РЛ занимает первое место среди мужчин и вто-

Differential Diagnostics of Non-Small-Cell and Small-Cell Lung Cancer: Modern Approaches and Promising Technologies

M.Y. Konoshenko^{1,2}, E.V. Shutko^{1,2}, O.E. Bryzgunova^{1,2}, A.A. Ilyushchenko², Y.M. Danilova², S.D. Gorbunkov², K.A. Zykov², P.P. Laktionov²

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia;

² Pulmonology Scientific Research Institute, Moscow Russia

ABSTRACT

Lung cancer represents a heterogeneous group of malignant neoplasms, among which two main forms can be distinguished — the non-small-cell and the small-cell lung cancer. These subtypes significantly differ by the histological, the molecular-genetic and the clinical characteristics, which defines the necessity of precise differential diagnostics for selecting the optimal treatment tactics. The review highlights the modern methods of diagnostics for the non-small-cell and the small-cell lung cancer, including the instrumental diagnostics, the histological and immunohistochemical examinations. Special attention was paid to the pros and cons of the promising non- and minimally invasive approaches, such as the analysis of circulating tumor cells, of the extracellular DNA, of the microRNA, of the marker proteins, of the volatile organic compounds and of the modern medical visualization (radiomics). Despite the significant progress in developing new diagnostic approaches, the problems remain that are related to the heterogeneity of tumors, the limited accessibility of the materials of small-cell lung cancer and the necessity of standardizing the new methods. The promising direction seems to be the integration of multimodal approaches, combining the fluid biopsy, radiomics and the algorithms of machine learning, which can increase the precision of diagnostics and optimize the personalized treatment of the patients with various subtypes of lung cancer.

Keywords: non-small-cell lung cancer; small-cell lung cancer; differential diagnostics; fluid biopsy; radiomics.

For citation:

Konoshenko MY, Shutko EV, Bryzgunova OE, Ilyushchenko AA, Danilova YM, Gorbunkov SD, Zykov KA, Laktionov PP. Differential Diagnostics of Non-Small-Cell and Small-Cell Lung Cancer: Modern Approaches and Promising Technologies. *Journal of Clinical Practice*. 2025;16(3):In Press. doi: 10.17816/clinpract688161 EDN: HVADZZ

Submitted ???.?.2025

Accepted ???.?.2025

Published online ???.?.2025

рое — среди женщин как в России, так и в мире; по распространённости — также первое место среди мужчин, среди женщин — второе и пятое в мире и в России соответственно [2, 3]. Суммарно РЛ остаётся основной причиной смерти от рака с приблизительной статистикой в 2,48 млн новых случаев и 1,84 млн смертей ежегодно [3], несмотря на снижение смертности от РЛ в целом за последние 10 лет [4]. Хотя частота заболеваемости РЛ среди мужчин выше, чем среди женщин, наблюдаются одновременно две тенденции — её снижение среди мужчин и повышение среди женщин [5]. Снижение заболеваемости среди мужчин напрямую связано со снижением частоты курения, в то же время заболеваемость женщин повышается в большей степени среди некурящих и в возрасте старше 60 лет [6]. Женщины более склонны к развитию РЛ, не связанного с курением, что исследова-

дователи связывают с межполовыми различиями частоты мутаций рецептора эпидермального фактора роста, киназы анапластической лимфомы и гена гомолога вирусного онкогена саркомы крыс Кирстен (*Kirsten rat sarcoma, KRAS*) [7, 8].

КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЛЁГКОГО

Классификация РЛ основана на гистологическом типе опухоли и имеет принципиальное значение для диагностики, прогноза и выбора тактики лечения. В международной клинической практике наиболее широко используется классификация Всемирной организации здравоохранения и деление РЛ на две основные группы: немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ), к которому относятся наиболее распространённая аденокарцинома, а также плоскоклеточный и крупноклеточный подтипы, и мелкоклеточный рак лёгкого (МРЛ), рис. 1 [9].

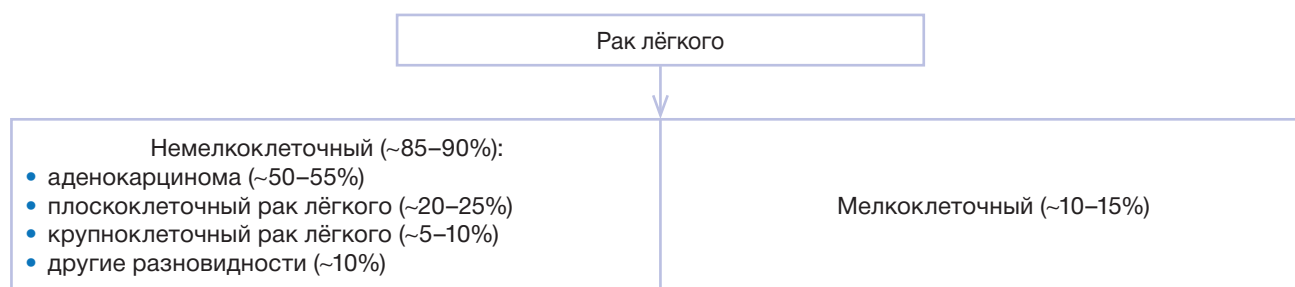


Рис. 1. Классификация рака лёгкого [8].

МРЛ и НМРЛ значительно различаются по происхождению, взаимосвязи с курением, течению, прогнозу, эффективному лечению (табл. 1)^{1,2} [1, 2, 10–22].

МРЛ является агрессивной, быстро растущей опухолью, которая часто метастазирует в печень, мозг, кости, и, хотя изначально отмечается чувствительность к химио- и радиотерапии, нередко быстро развивается резистентность с последующим возникновением рецидивов. В связи с этим своевременная дифференциальная диагностика НМРЛ и МРЛ является важной задачей современной медицины.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО И МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИКИ

В современной клинической практике дифференциальная диагностика МРЛ и НМРЛ выполняется комплексно с использованием методов рентгенографии, компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионной томографии, совмещённой с компьютерной (ПЭТ-КТ), бронхологического исследования с последующими гистологической и иммуногистохимической диагностикой (основной метод), а также метода молекулярно-генетического тестирования для НМРЛ (рис. 2). Клинические показания для проведения этих исследований включают такие симптомы, как кашель, затруднение дыхания, одышка, боль в груди, хрипы, кровохарканье, слабость, утомляемость, снижение аппетита, частые инфекции органов грудной клетки, постоянные боли в грудной клетке, плечах, охриплость или понижение голоса, необъяснимая потеря веса [2, 13].

¹ National Cancer Institute [Internet]. *Cancer Stat Facts: lung and bronchus cancer*. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>

² American Cancer Society [Internet]. *Lung cancer survival rates*. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>

Методы диагностической визуализации

Методы диагностической визуализации включают в себя рентгенографию, КТ, ПЭТ-КТ. Рентгенография органов грудной клетки не рекомендуется в качестве популяционного скрининга РЛ, поскольку проспективные рандомизированные исследования не выявили достоверного снижения смертности от РЛ при использовании этой методики как скрининговой. Чувствительность рентгенографии для выявления ранних стадий РЛ составляет менее 50%, поэтому при подозрении на опухоль обязательна КТ, однако рентгенография по-прежнему является основной методикой выявления первичного подозрения на РЛ при имеющихся клинических показаниях. Для дальнейшей оценки патологических изменений, установленных при рентгенографии, используют КТ-исследование с внутривенным болюсным контрастированием [2].

Хотя точный подтип РЛ с помощью КТ установить невозможно, тем не менее существуют косвенные признаки, характерные для МРЛ, к которым относятся центральное расположение опухоли с массивной средостенной лимфаденопатией, а также быстрый рост и раннее метастазирование. В то же время НМРЛ может быть как периферическим (аденокарцинома), так и центральным (плоскоклеточный), и, как правило, он медленнее прогрессирует.

Оценка метаболической активности с помощью радиофармпрепарата (обычно радиомеченный аналог глюкозы, в молекулы которого внедряют радиоактивный изотоп фтора-18, ¹⁸F-ФДГ) основана на свойстве злокачественных опухолей активно поглощать глюкозу, что помогает отличать их от доброкачественных изменений (гранулёмы, рубцы). Чувствительность ПЭТ-КТ для выявления злокачественных узлов составляет >90%, специфичность — 70–85% (ложноположительные результаты возможны при воспалении или инфекциях). Этот метод позволяет установить стадию развития

Таблица 1

Немелкоклеточный и мелкоклеточный рак лёгкого: ключевые различия

Параметр	НМРЛ	МРЛ	Источник
Частота встречаемости ¹	86–89% — у мужчин 90–93% — у женщин	11–14% — у мужчин 7–10% — у женщин	[10, 11]
Происхождение	Аденокарцинома — железистые клетки, продуцирующие слизь. Плоскоклеточный рак — эпителиальные клетки	Нейроэндокринные клетки базального эпителия бронхов	[1, 12, 13]
Расположение и особенности	Чаще встречается в периферической зоне (особенно аденокарцинома), реже — в центральной (чаще плоскоклеточный рак). Опухолевые клетки имеют признаки злокачественной трансформации эпителия	Центральная опухоль, возникающая из подслизистой оболочки дыхательных путей в виде перигиллярной массы. Клетки представляют собой небольшие веретенообразные или круглые клетки со скудной цитоплазмой, зернистым хроматином, и часто наблюдается некроз	[12–14]
Связь с курением	~84% случаев (аденокарцинома может развиваться у некурящих)	>96% случаев	[15]
Подтипы	Аденокарцинома, плоскоклеточный, крупноклеточный	Чистый МРЛ, комбинированный (с элементами НМРЛ)	[1]
Типичные мутации	<i>EGFR, KRAS, ALK, ROS1</i>	Потеря TP53 и RB1	[16–21]
Течение	Медленный рост, позднее метастазирование	Агрессивный рост, раннее метастазирование (в мозг, печень)	[1]
Лечение	Хирургия — на ранних стадиях. Химиотерапия — на II, III стадиях и иногда на стадии В. Лучевая терапия. Таргетная терапия (ингибиторы EGFR, ALK). Иммуноterapia (PD-1/PD-L1)	Хирургическое лечение редко применяется из-за раннего метастазирования, только для стадии I (IA и IB) и в отдельных случаях при стадии II с обязательной адъювантной химиотерапией. Системная химиотерапия (этопозид + платина) + иммуноterapia (атезолизумаб) + радиотерапия (опционально). Быстрое развитие резистентности к химиотерапии (часто связанное с потерей TP53/RB1)	[2, 13]
Прогноз ²	Лучше (пятилетняя выживаемость ~32% суммарно по всем стадиям)	Хуже (пятилетняя выживаемость <9% суммарно по всем стадиям)	-
Паранеопластические синдромы	Редко	Часто (SIADH, синдром Кушинга)	[22]

Примечание. НМРЛ/МРЛ — немелкоклеточный/мелкоклеточный рак лёгкого. SIADH — синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

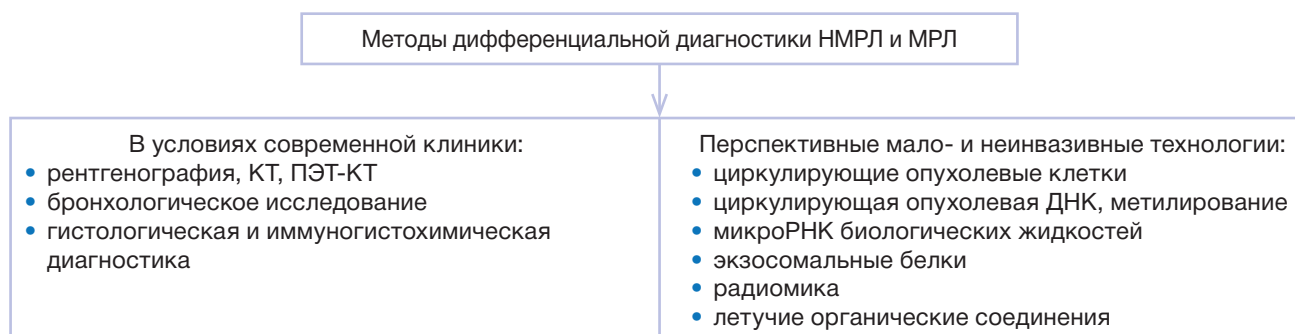


Рис. 2. Методы дифференциальной диагностики немелкоклеточного и мелкоклеточного рака лёгкого. НМРЛ/МРЛ — немелкоклеточный/мелкоклеточный рак лёгкого; КТ — компьютерная томография; ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией.

опухолевого процесса, классифицировать по системе TNM (Международная классификация стадий злокачественных новообразований: Tumor — опухоль, Nodus — лимфоузлы, Metastasis — метастазы), выявить метастазы, при этом МРЛ обычно демонстрирует высокий SUVmax (коэффициент максимального накопления ^{18}F -ФДГ) по сравнению с НМРЛ. Дополнительным преимуществом точного определения границ опухоли с помощью ПЭТ-КТ является возможность оптимизировать дозу облучения и, как следствие, минимизировать повреждение здоровых тканей.

Бронхологическое исследование

Бронхологические исследования, такие как бронхоскопия, эндобронхиальное ультразвуковое исследование, относят к основным и обязательным методам диагностики РЛ, которые позволяют не только визуально исследовать гортань, трахею и все бронхи, непосредственно увидеть локализацию опухоли, определить границы её распространения, косвенно судить об увеличении лимфатических узлов корня лёгкого и средостения, но и провести биопсию для гистологического исследования (тонкоигольная, трепан-биопсия), получить материал (браш-биоптаты, гистологическая биопсия, мазки-отпечатки, соскоб или смыв из бронхиального дерева) для дальнейшего изучения. Однако бронхоскопия имеет существенные ограничения в диагностике предраковых поражений, так как их трудно обнаружить визуально, поскольку они состоят из нескольких слоёв клеток толщиной 0,2–1 мм и диаметром несколько миллиметров [2, 12, 13].

Гистологическая и иммуногистохимическая диагностика

Гистологическая и иммуногистохимическая (ИГХ) диагностика является основным методом современной дифференциальной диагностики НМРЛ и МРЛ. Гистологические критерии МРЛ включают мелкие клетки (размер ~2–3 диаметра лимфоцита), мелкозернистый паттерн хроматина в ядре клетки («соль и перец»), ядерный молдинг, специфические ИГХ-маркеры (CD56, Synaptophysin, Chromogranin A — нейроэндокринная дифференцировка), а также частую потерю генов *RB1* и *TP53* (определяется молекулярно-генетически).

Критерии НМРЛ включают крупные клетки с чёткой цитоплазмой, ИГХ-маркеры [аденокарцинома: TTF-1, Napsin A; плоскоклеточный: p40 (более специфичный), p63, CK5/6].

Молекулярно-генетическое тестирование

Молекулярно-генетическое тестирование выполняется для НМРЛ, а при аденокарциноме включает определение таких мутаций, как *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* в качестве обязательного минимума и *KRAS* G12C (есть таргетные препараты), *MET*, *RET*, *HER2* как дополнение.

Результаты генетического исследования определяют тактику лечения, возможность эффективного применения таргетной терапии. В то же время для МРЛ молекулярно-генетическое тестирование рутинно не проводится, поскольку нет зарегистрированных в России таргетных препаратов. Тестирование на *DLL3* пока не входит в рутинную практику в нашей стране, но доступно в рамках клинических исследований таргетной терапии (ампуликсимаб).

Таким образом, золотым стандартом дифференцировки МРЛ и НМРЛ в условиях клиники является ИГХ, но разработка новых методов диагностики, особенно малоинвазивных и неинвазивных, оправдана по нескольким ключевым причинам:

- 1) у 15–20% пациентов биопсия недоступна из-за сопутствующих заболеваний или труднодоступной локализации;
- 2) инвазивность и связанные с ней риски (при бронхоскопии существует риск пневмоторакса, кровотечения; трансторакальная биопсия особенно опасна при центральных опухолях или тяжёлых состояниях);
- 3) высокая вероятность ложных результатов в связи с некачественным забором материала и фиксацией, а также гетерогенностью опухоли (биопсия может захватывать ограниченный участок материала и может пропустить ключевые мутации);
- 4) возможны ошибки вследствие сложной интерпретации (например, крупноклеточный нейроэндокринный рак может имитировать МРЛ);
- 5) длительность выполнения анализа (подготовка образца и ИГХ занимает 7–14 дней, а в регионах с дефицитом гистопатологов сроки увеличиваются, что критично при агрессивном МРЛ);
- 6) ИГХ выявляет подтип, но не заменяет молекулярный тест, как следствие, для НМРЛ нужна дальнейшая диагностика методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) / секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS).

Все означенные выше проблемы создают насущную потребность в разработке альтернатив-

ных подходов к дифференциальной диагностике. Особый интерес представляют методы жидкостной биопсии, такие как анализ циркулирующих опухолевых клеток и внеклеточной ДНК (ctDNA), микроРНК (miRNA), а также применение искусственного интеллекта в обработке радиологических изображений.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НЕИНВАЗИВНЫЕ АЛЬТЕРНАТИВЫ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО И МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО **Циркулирующие опухолевые клетки**

Дифференциация МРЛ и НМРЛ с помощью циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) основана на том, что МРЛ демонстрирует существенно более высокую концентрацию ЦОК, чем НМРЛ, что позволяет отличать тип опухоли [23]. Количество ЦОК коррелирует с метастатическим потенциалом опухоли, уровнем ангиогенеза и прогнозом пациента [23–25]. Многочисленные исследования подтверждают, что количество ЦОК положительно коррелирует с плохим прогнозом [26, 27].

Выделение и анализ ЦОК с первичной диагностической целью открывает дополнительные функциональные возможности, такие как создание клеточных линий и тестирование чувствительности к терапии *in vitro* и *in vivo*, что может стать важным этапом персонализированного лечения. Особый диагностический интерес представляет изучение кластерных ЦОК как индикатора агрессивности и потенциала метастазирования. Известно, что наличие кластеров ЦОК свидетельствует о высокой метастатической активности, особенно при МРЛ [23].

Современные подходы для детекции ЦОК включают:

- 1) методы на основе эпителиальных маркеров ЕpCAM (epithelial cellular adhesion molecule) [28];
- 2) методы отрицательной селекции (например, CD45) [29];
- 3) микрочиповые технологии (CTC-chip) [30];
- 4) размерзависимые методы (ISET, ScreenCell, MCA) [31].

Необходимо подчеркнуть, что использование маркеров характеризуется низкой чувствительностью, поскольку позволяет выявлять только часть популяции ЦОК, пропуская ЕpCAM-отрицательные и мезенхимальные формы при использовании эпителиальных маркеров ЕpCAM, и CD45-отрицательные клетки при применении CD45-маркера.

Ключевыми проблемами анализа ЦОК для дифференциальной диагностики являются недостаточная стандартизация методов и биологическая гетерогенность ЦОК. Существенную сложность представляет биологическая гетерогенность, где различия между ЦОК-субпопуляциями (например, по степени эпителиальности/мезенхимальности, наличию кластеров) значительно осложняют их точную идентификацию, классификацию и разработку диагностических и прогностических методов на их основе. В настоящее время единственной одобренной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) системой для детекции и количественного определения ЦОК в крови остаётся CellSearch (CELLSEARCH®), тогда как большинство методов требуют дальнейшей разработки и стандартизации [23]. Система CellSearch использует для детекции ЦОК магнитные наночастицы, покрытые антителами к эпителиальному маркеру ЕpCAM, и одобрена в качестве маркера прогноза выживаемости при метастатическом раке молочной железы, предстательной железы и как маркер прогрессирования при метастатическом колоректальном раке (CELLSEARCH®).

Таким образом, использование ЦОК для дифференциации МРЛ и НМРЛ представляет собой перспективный, но пока ограниченно применяемый в клинической практике метод. Наиболее обоснованными направлениями развития представляются комбинация анализа ЦОК с исследованием циркулирующей внеклеточной опухолевой ДНК и внедрение новых методов захвата, основанных на физических свойствах или негативной селекции, что позволит учитывать ЕpCAM-негативные субпопуляции ЦОК и существенно расширить диагностические возможности этого подхода.

Циркулирующая опухолевая ДНК

ДНК опухолевых клеток в результате процессов апоптоза, некроза, активной секреции [24] попадает в кровь и другие биологические жидкости, например в слюну, мокроту и другие, и потенциально является перспективным маркером для неинвазивной диагностики онкологических заболеваний. Многочисленные исследования выявили принципиальные различия в мутационных профилях МРЛ и НМРЛ. Так, для МРЛ характерны инактивация генов-супрессоров *TP53* и *RB1* [15, 21], а также взаимоисключающая экспрессия *MYCL*, *MYC* или *MYCN* [15, 32–35]. Эти изменения считаются важ-

нейшими для развития мелкоклеточного фенотипа и тесно связаны с его нейроэндокринной природой. НМРЛ в отличие от МРЛ демонстрирует более разнообразный спектр генетических изменений, существенно различающийся между гистологическими подтипами. Аденокарциномы лёгкого — наиболее распространённый вариант НМРЛ — часто несут активирующие мутации в генах *EGFR*, *KRAS*, а также перестройки *ALK* и *ROS1* [17–20]. Плоскоклеточный рак, напротив, редко имеет эти изменения, но часто содержит амплификации генов *SOX2*, *PDGFRA*, *FGFR1/WHSC1L1*, делеции *CDKN2A* [36, 37] и мутации *PIK3CA* [38]. Современные методы молекулярной диагностики, такие как NGS и ПЦР, позволяют с высокой точностью выявлять эти различия. NGS-панели обеспечивают комплексную оценку мутационного статуса, тогда как ПЦР обладает исключительной чувствительностью для обнаружения конкретных мутаций, таких как *EGFR* и др. В качестве примера NGS-панели можно привести MSK-IMPACT — первый FDA-одобренный комплексный геномный тест для онкодиагностики, разработанный в Мемориальном онкологическом центре имени Слоуна-Кеттеринга США (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), который анализирует более 400 генов, связанных с раком, и используется в клинической практике преимущественно для диагностики и персонализированного лечения солидных опухолей, в том числе НМРЛ [39]. В России уже существуют зарегистрированные NGS-панели для диагностики РЛ, например, от компаний «Онко-Атлас» и «Хеликон».

Не менее важны различия в паттернах копийных вариаций (copy number variation, CNV) между МРЛ и НМРЛ. Для мелкоклеточного рака характерны амплификации онкогенов *MYC* (20% случаев [40]) и *SOX2* (27% [35]), а также частые делеции в регионе 3p хромосомы, затрагивающие ген *FHIT* [41]. Эти изменения ассоциированы с особой агрессивностью течения заболевания. При этом повышенная экспрессия *SOX2* отмечена и при МРЛ, и при НМРЛ (аденокарцинома и плоскоклеточный РЛ), и, по-видимому, специфические маркерные функции *SOX2* еще предстоит уточнить. Тем не менее, уже сейчас определен высокий потенциал использования *SOX2* в качестве мишени для терапевтического воздействия [42]. В НМРЛ, напротив, чаще наблюдаются амплификации *EGFR* и *MET* — 5–15% (при аденокарциноме [43, 44]) или *CCND1* (при плоскоклеточном раке [45]), а также делеции *CDKN2A* [46]. Анализ CNV позволяет не только дифференциро-

вать подтипы РЛ, но и выделять прогностически неблагоприятные варианты, такие как МРЛ с амплификацией *MYC* [40]. Современные подходы, сочетающие анализ мутационного профиля и копийных вариаций, значительно повышают точность диагностики (на 27%), а использование методов жидкостной биопсии актуально для диагностики МРЛ [47]. Эти данные, а также способы их получения и анализа уже используют при разработке современных клинических рекомендаций в Америке и Европе, включая руководства NCCN и ESMO.

Оценка aberrантного метилирования циркулирующей ДНК

Метилирование ДНК — это эпигенетическая модификация, при которой к цитозину в CpG-динуклеотидах добавляется метильная группа. Эта модификация оказывает влияние на экспрессию генов путём подавления транскрипции: метилирование промоторных областей блокирует связывание транскрипционных факторов и привлекает белки, уплотняющие хроматин, что «выключает» ген. В патогенезе РЛ нарушения метилирования проявляются двумя противоположными процессами. С одной стороны, наблюдается глобальное гипометилирование, активирующее мобильные генетические элементы и онкогены, что способствует геномной нестабильности. С другой стороны, гиперметилирование промоторных регионов генов-супрессоров опухолевого роста, таких как *p16INK4a* и *BRCA1*, приводит к их функциональной инактивации и ускорению пролиферации опухолевых клеток.

На сегодняшний день существует большое количество методов анализа статуса метилирования именно внеклеточных ДНК [48], а современные исследования убедительно демонстрируют их диагностическую ценность. Установлено, что различные гистологические подтипы РЛ характеризуются уникальными паттернами метилирования циркулирующей свободной ДНК (cell-free DNA, cfDNA): например, анализ генов *APC*, *HOXA9*, *RARβ2* и *RASSF1A* способен определить типы РЛ и стадию заболевания [49]. Более того, классификаторы на основе анализа метилирования cfDNA, исследованные в разных работах, позволяли разделять не только виды РЛ между собой [50], но и подтипы МРЛ [51, 52] и НМРЛ [50, 53]. Однако высокая специфичность анализа метилирования отдельных маркеров (часто >80%) в этих работах сопровождается невысокой чувствительностью (~50–65 %). Реше-

нием этой проблемы может стать расширение панелей для одновременного анализа метилирования нескольких маркеров.

Кроме использования для диагностических целей, анализ профиля метилирования может быть информативен и для оценки толерантности к терапии [52]. Отдельной проблемой при разработке различных диагностических методов является риск ложноположительных результатов из-за наличия фонового метилирования, особенно у курильщиков [54], что является критически важным в случае РЛ и требует дополнительных исследований.

Доказательством эффективности использования метилированных маркеров для жидкостной биопсии РЛ является наличие на европейском и китайском рынках нескольких диагностических тестов, направленных на диагностику РЛ (CE-IVD mark [55]) и одобренных Национальным управлением по лекарственным средствам Китая (National Medical Products Administration, NMPA) [56] и FDA [57].

Таким образом, анализ метилирования cfDNA представляет собой многообещающий инструмент для неинвазивной и специфической диагностики МРЛ и НМРЛ, тем не менее требуется дальнейшее развитие в направлении разработки панелей для оценки мультигенного метилирования и автоматизированных платформ анализа, что требует проведения дополнительных валидационных исследований.

Аберрантная экспрессия микроРНК

МикроРНК рассматриваются как перспективные биомаркеры для дифференциальной онкодиагностики благодаря их стабильности в биологических жидкостях и тканях, а также способности отражать молекулярные особенности опухоли. Многочисленные исследования демонстрируют, что профили экспрессии микроРНК как плазмы крови, так и экзосом в её составе, существенно различаются при НМРЛ и МРЛ, что открывает новые возможности для разработки неинвазивных диагностических тестов [58, 59]. Действительно, микроРНК встречаются в крови как в свободном виде, так и в составе покрытых мембраной микровезикул [60–64]. Значительную часть микровезикул крови составляют экзосомы — везикулы диаметром 30–150 нм, которые высвобождаются нормальными и опухолевыми клетками и участвуют в межклеточной коммуникации. Экзосомы/микровезикулы опухолевого происхождения содержат

белки, нуклеиновые кислоты, липиды, отражающие молекулярный профиль опухоли. Микровезикулы крови являются, по-видимому, более приемлемым источником микроРНК для диагностики, чем плазма крови: данные ряда исследований убедительно свидетельствуют в пользу большей обогащённости этого пула микроРНК опухолеспецифическими микроРНК [65].

Большинство исследований посвящено изучению экспрессии микроРНК при НМКЛ и его подтипах, в то время как МРЛ в связи с его меньшей распространённостью уделено недостаточно внимания. Всестороннее исследование экспрессии микроРНК-31 с помощью метода количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в образцах лёгких после хирургической резекции в клеточных линиях и в опухолевых ксенотрансплантатах мышей наряду с имеющимися данными Атласа ракового генома (The Cancer Genome Atlas, TCGA) показало, что микроРНК-31 по-разному экспрессируется в опухолях различных гистологических типов РЛ. В частности, была обнаружена избыточная экспрессия микроРНК-31 в образцах НМРЛ (аденокарцинома лёгкого, плоскоклеточная карцинома, аденосквамозная карцинома и крупноклеточная нейроэндокринная карцинома), однако в образцах мелкоклеточной карциномы и атипичных карциноидов не наблюдалось увеличения экспрессии [66], что позволяет предположить высокий потенциал использования микроРНК-31 в качестве молекулярного маркера НМРЛ.

В другой работе исследование профилей экспрессии микроРНК в клеточных линиях МРЛ, НМРЛ и в нормальных immortalized клетках бронхиального эпителия человека с использованием микрочипового анализа выявило ряд дифференциально экспрессируемых микроРНК. В общей сложности 29 микроРНК были статистически достоверно дифференциально экспрессированы в клеточных линиях МРЛ и НМРЛ, из которых 19 (-15a,b, 16, 195, 135, 106a,b, 101, 338, 1, 98, 103, 107, 17-5p, 92, 93, 326, 328, 96) были гиперэкспрессированы в клеточных линиях МРЛ по сравнению с НМРЛ, а 10 (-21, 22, 23a,b, 24, 27a, 29a,b,c, 31) — гипоекспрессированы [67]. Достоверно отличающаяся экспрессия микроРНК при МРЛ по сравнению с НМРЛ и нормальными immortalized клетками бронхиального эпителия позволяет предположить, что профили экспрессии микроРНК могут успешно применяться для дифференциальной диагностики этих вариантов РЛ.

В другом исследовании была разработана и валидирована панель из восьми микроРНК (106a, 125a-5p, 129-3p, 205, 21, 29b, 375, 7) с использованием патологических и цитологических образцов РЛ. Было установлено, что данная панель, получившая название «miRview lung», может быть использована для дифференциации МРЛ и НМРЛ (в частности, сквамозной и несквамозной карциномы лёгкого или карциноида). Исследование проводилось в три этапа: этап обнаружения, на котором были идентифицированы потенциальные биомаркеры; этап разработки анализа, на котором были выбраны маркерные микроРНК и создан классификатор; и этап валидации, на котором диагностический протокол был протестирован на слепой независимой выборке. Общая точность анализа составила 93,7% (95% ДИ 90,8–95,8) [68]. Несмотря на оптимистичные результаты, исследование не привело к появлению на рынке диагностической системы для РЛ, что, по-видимому, связано с особенностями аналитической системы или группы доноров и пациентов, вовлечённых в исследование.

НМРЛ является наиболее распространённым типом РЛ, на который приходится до 85% всех случаев. По этой причине были проведены многочисленные исследования для идентификации микроРНК, которые могут дифференцировать гистологические подтипы НМРЛ, в частности аденокарциному лёгкого и плоскоклеточный РЛ. Например, в исследовании, основанном на анализе микроРНК крови 90 больных РЛ и 85 здоровых добровольцев, микроРНК-944 показала диагностическую эффективность для оперативного обнаружения плоскоклеточного РЛ (площадь под кривой, или area under the curve, AUC, 0,982), тогда как микроРНК-3662 была эффективна для выявления операбельной аденокарциномы лёгкого (AUC 0,926) [69]. В другом исследовании экспрессии микроРНК в плазме крови была сформирована панель для диагностики аденокарциномы лёгкого, состоящая из семи циркулирующих микроРНК (9-3p, 96-5p, 147b-3p, 196a-5p, 708-3p, 708-5p, 4652-5p), а также панель для диагностики плоскоклеточного РЛ, содержащая девять различных микроРНК (130b-3p, 269-3p, 301a-5p, 301b-5p, 744-3p, 760, 767-5p, 4652-5p, 6499-3p) [70].

Обобщая вышесказанное, современные исследования демонстрируют значительный потенциал микроРНК в качестве специфических биомаркеров для дифференциальной диагностики подтипов РЛ. Как показывают данные, уникальные профи-

ли экспрессии микроРНК в тканях, плазме крови и экзосомах позволяют достоверно различать НМРЛ и МРЛ с точностью до 93,7% [68]. Особого внимания заслуживают панели микроРНК, эффективно дифференцирующие МРЛ от НМРЛ, и разработки на основе анализа циркулирующих микроРНК, открывающие возможности для неинвазивной диагностики [69]. Для стандартизации панелей и их внедрения в клинические лаборатории необходимы дальнейшие многоцентровые исследования с унифицированными протоколами выделения, анализа микроРНК и нормализации полученных данных. Тем не менее уже на сегодняшний день микроРНК представляют собой мощный инструмент персонализированной онкологии, способный улучшить точность диагностики и тактику лечения больных РЛ.

Белковые маркеры

Современные исследования выделяют несколько классов белков-кандидатов, демонстрирующих дифференциальную экспрессию при МРЛ и НМРЛ. К ним относятся белки нейроэндокринной дифференцировки (ProGRP, NSE), цитокератины и их фрагменты (CYFRA 21-1), адгезивные молекулы (EpCAM, CEACAM), эмбриональные антигены (CEA), углеводные антигены (CA 125, CA 19-9). Высокий уровень белков нейроэндокринной дифференцировки наблюдается при МРЛ, в то время как другие белковые маркеры повышены при НМРЛ. Так, уровни ProGRP (pro-gastrin-releasing peptide) — одного из наиболее специфичных маркеров для МРЛ, связанного с нейроэндокринной природой опухоли, в сыворотке чётко коррелируют с гистологическим типом РЛ: аномальные значения ProGRP выявляются у 60–70% пациентов с локализованной стадией МРЛ и 75–90% пациентов с распространённой стадией заболевания, в то время как превышение уровня ProGRP 120 пг/мл наблюдалось только в 4% случаев НМРЛ. Что касается смежных областей применения, по данным многофакторного анализа, ProGRP не имеет самостоятельного прогностического значения [71]. Другой белок — NSE (neuron-specific enolase) — служит высокоспецифичным маркером нейронов и периферических нейроэндокринных клеток. Учитывая локализацию NSE в определённых тканях в норме, повышение его уровня в биологических жидкостях может свидетельствовать о злокачественной пролиферации и иметь диагностическое значение для выявления, стадирования и лечения нейроэндокринных опухолей. NSE чаще повышен при МРЛ,

однако его специфичность ниже, чем у ProGRP, из-за возможного повышения при ряде других заболеваний (например, при нейробластоме, меланоме, семиноме и др.) [72].

Уровни сывороточных биомаркеров, таких как сывороточный амилоид А (SAA) и CYFRA 21-1, повышены при НМРЛ, особенно при плоскоклеточном раке и аденокарциноме, что позволяет использовать их для дифференциации с МРЛ [73]. Раково-эмбриональный антиген CEA (carcinoembryonic antigen) и адгезивная молекула CEACAM (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule) чаще ассоциированы с аденокарциномой и другими формами НМРЛ, но могут быть повышены и при МРЛ, что снижает их специфичность. В подробном обзоре имеющихся литературных данных было показано, что сывороточный CEA обладает самостоятельной прогностической и предиктивной ценностью при НМРЛ независимо от вида лечения, однако его диагностическая ценность незначительна [74]. SCC (squamous-cell carcinoma antigen) — маркер плоскоклеточного рака, одного из подтипов НМРЛ, полезен для дифференциации с МРЛ. Маркеры CA 125, CA 19-9 и CA 15-3 исследуются в контексте НМРЛ, особенно аденокарциномы. Было показано, что уровни CEA, SCC, CA 125, CA 15-3 и TAG-72-3 были значимо выше при НМРЛ относительно МРЛ [75].

Ряд исследований показал, что разные комбинации маркеров, например ProGRP и NSE, CYFRA21-1 и SCC-Ag, или CEA + CYFRA 21-1 + SCC/CA 15.3, позволяют значимо увеличить показатели чувствительности и специфичности по сравнению с единичным белком-маркером [74-77]. Особый диагностический интерес представляет тот факт, что многие из этих маркеров не только отражают гистогенетические особенности опухоли, но и коррелируют с активностью специфических молекулярных путей, что открывает потенциальные возможности для их использования в персонализированных терапевтических стратегиях.

Таким образом, особый интерес для дифференциальной диагностики представляют именно белки, ассоциированные с нейроэндокринной дифференцировкой (ProGRP, NSE) для МРЛ и с эпителиальными опухолями (CYFRA 21-1, CEA и др.) для НМРЛ. Их детекция в сыворотке крови обладает значительным диагностическим потенциалом, позволяя не только дифференцировать подтипы рака, но и оценивать динамику заболевания в ходе

лечения. Однако ни один из известных маркеров не обладает абсолютной специфичностью, что диктует необходимость поиска оптимальных комбинаций и разработки стандартизированных алгоритмов интерпретации.

Экзосомальные белки

Низкие концентрации опухолеспецифичных белков в сыворотке/плазме крови зачастую не позволяют надёжно определять эти белки доступными методами, при этом секретлируемые опухолевыми клетками экзосомы (и другие микровезикулы) могут быть сконцентрированы и «отмыты» от балластных белков плазмы крови, белков, выделяемых при лизисе клеток крови, что существенно упростит их последующий анализ. Действительно, было показано, что экзосомальные белки могут применяться для диагностики онкологических заболеваний: например, экзосомальные маркеры CD151, CD171 и тетраспанин 8 обладают значительным потенциалом для диагностики онкологических заболеваний лёгкого в целом [78]. Что касается дифференциальной диагностики типов РЛ, то были получены обнадеживающие результаты: например, интегрин αV экспрессируется в экзосомах раковых клеток обоих типов РЛ, в то время как эпителиально-специфичный гетеродимер интегрин $\alpha \beta 4$ был селективно экспрессирован в экзосомах НМРЛ [79]. В то же время существует лишь небольшое количество сравнительных исследований экзосом больных НМРЛ и МРЛ. В частности, обнаружено, что экспрессия JUNB и CXCR4 повышена в экзосомах больных МРЛ по сравнению со здоровыми донорами, однако осталось неясным, имеются ли различия в уровнях экспрессии этих белков в экзосомах больных НМРЛ [80]. Большая же часть исследований посвящена изучению наиболее распространённого НМРЛ. Так, М. Вао с соавт. [81] выявили экзосомальные белки, обладающие потенциалом для диагностики, стадирования и прогноза этого заболевания.

Необходимо отметить, что существует ряд проблем, ограничивающих использование экзосом для диагностики онкологических заболеваний, включая РЛ. Во-первых, используемые методы экстракции и анализа экзосомальных белков разнородны и требуют унификации. Во-вторых, экзосомы, присутствующие в биологических жидкостях, имеют разное происхождение, в том числе неопухолевое. Такие экзосомы обладают типичным для здоровых клеток набором маркеров, что мо-

жет осложнять идентификацию маркерных белков. В-третьих, большинство моделей построены на небольших, ограниченных выборках, и необходимы крупные проспективные исследования, решающие задачу валидации. Таким образом, экзосомальные белки демонстрируют большой потенциал для дифференциальной диагностики, прогнозирования и мониторинга МРЛ и НМРЛ, однако для оценки их клинического значения необходимы разработка стандартизированных протоколов, крупномасштабные многоцентровые исследования и, возможно, включение протеомных данных в мультимодные диагностические системы.

Радиомика

Радиомика — извлечение и анализ данных, полученных из медицинских изображений — быстро развивающаяся современная область медицины. Разработка надёжных систем компьютерной диагностики с использованием искусственного интеллекта уже признана важной частью исследований в медицинской визуализации. Алгоритмы на основе искусственного интеллекта учатся обрабатывать данные визуализации с последующей постановкой диагноза. Существует целый ряд исследований, демонстрирующих возможности искусственного интеллекта в диагностике, стадировании, прогнозировании и субтипировании НМРЛ [82-85]. В целом, большинство моделей демонстрируют диагностическую эффективность, сопоставимую или даже превосходящую эффективность экспертов, а общими проблемами являются воспроизводимость и адаптация для применения в клинике [82]. В то же время, несмотря на активное применение подходов искусственного интеллекта для субтипирования НМРЛ, на решение задачи дифференциальной диагностики МРЛ и НМРЛ с использованием данных КТ/ПЭТ направлено совсем немного исследований [86-89]. Особенности клинического течения МРЛ (более высокая летальность) и маршрута диагностики часто приводят к меньшему объёму данных визуализации (особенно ПЭТ/КТ), пригодной для радиомического анализа, что в свою очередь объясняет значительную недопредставленность клинически и морфологически подтверждённых случаев МРЛ в публичных и институциональных визуальных ПЭТ/КТ-датасетах. Например, датасет (структурированная коллекция данных) из архива изображений рака TCIA (Cancer Imaging Archive) для немелкоклеточного рака лёгкого (non-small-cell lung cancer, NSCLC)

Radiogenomics dataset (cancerimagingarchive.net) (<https://www.cancerimagingarchive.net/collection/nsccl-radiogenomics/>), созданный в 2018 году, включает только случаи немелкоклеточного рака, а в широко используемом LIDC-IDRI, созданном Lung Image Database Consortium и Image Database Resource Initiative (cancerimagingarchive.net) (<https://www.cancerimagingarchive.net/collection/lidc-idri/>), отсутствует гистологическая верификация. Таким образом, существует острая необходимость в создании специализированных датасетов МРЛ.

Тем не менее уже существует несколько коммерческих платформ для решения смежных задач с помощью радиомики: к ним относятся OncoRadiomics (OncoRadiomics SA — построение прогностических моделей для НМРЛ), IBEX (IBM Watson Health — исследования НМРЛ), Mirada Medical (Canon Medical Systems — построение валидированных моделей для прогноза ответа на иммунотерапию; HealthMyne — создание прогностических моделей для МРЛ).

Таким образом, статистически незначительная доля МРЛ в датасетах и недостаточная стандартизация протоколов визуализации существенно ограничивают возможности развития и валидации моделей искусственного интеллекта, направленных на неинвазивную дифференциальную диагностику МРЛ и НМРЛ, тем не менее отдельные исследования, посвящённые данной проблеме [85–88], и успехи в смежных областях свидетельствуют о том, что радиомика на основе машинного обучения может быть использована для дифференцировки МРЛ от НМРЛ и других новообразований лёгкого, а также может быть включена в мультимодальные диагностические системы (например, включающие КТ, ПЭТ, клинические данные, молекулярные маркеры).

Летучие органические соединения

Летучие органические соединения (ЛОС) представляют собой низкомолекулярные (<300 Да) метаболиты, выделяемые опухолевыми клетками в результате изменённого метаболизма. Эти соединения (алканы, кетоны, альдегиды, ароматические углеводороды) попадают в кровоток и выделяются через дыхательную систему, что делает их перспективными неинвазивными биомаркерами [90]. Биологическая значимость ЛОС обусловлена их прямой связью с ключевыми онкологическими процессами. Это направление активно развивается, поскольку позволяет выявлять молекулярные паттерны, отражающие различия в метаболизме опу-

холевых клеток разных типов. Метод газовой хроматографии–масс-спектрометрии (combining gas chromatography and mass spectrometry GC-MS) является золотым стандартом в исследовании ЛОС, позволяющим точно идентифицировать индивидуальные летучие соединения.

Неинвазивные тесты на основе ЛОС разрабатывают и для дифференциальной диагностики МРЛ и НМРЛ [91]. Были выявлены специфические метаболиты, отличающие ЛОС-профили МРЛ от НМРЛ. Некоторые соединения, такие как алканы, показывают высокую корреляцию с РЛ, что указывает на высокую практическую применимость использования специфических ЛОС для его диагностики [92]. Что касается дифференциального анализа МРЛ и НМРЛ, то здесь получены неоднозначные результаты. Так, в исследовании с использованием ряда клеточных линий анализ ЛОС и метаболитов позволил достоверно различать РЛ и нормальные клетки, а также МРЛ и НМРЛ, включая различные подтипы НМРЛ. МРЛ отличался от НМРЛ по м- и п-ксиленам, этилбензолу, стиролу, о-ксилену, 1,3-бис(1,1-диметилэтил)-бензолу и 2,4-бис(1,1-диметилэтил)-фенолу, и каждое из этих ЛОС имело значение AUC выше 0,95 [93]. В другом исследовании был выполнен анализ ЛОС у пациентов с НМРЛ и МРЛ и здоровых доноров, и хотя он успешно различал больных и здоровых доноров, но не преуспел в дифференцировке подтипов РЛ [94]. Анализ, включающий исследования различий профилей ЛОС между МРЛ и НМРЛ, выявил повышение уровня гексаналя ($p < 0,006$) при МРЛ [95], однако наблюдаемые различия, предположительно, были связаны с более высокой злокачественностью и усиленной опухолевой клеточной активностью МРЛ. Таким образом, вопрос о том, насколько эффективно можно дифференцировать МРЛ и НМРЛ на основе ЛОС, остаётся открытым и нуждается в дальнейшем исследовании.

Перспективный подход к анализу ЛОС — искусственные сенсорные системы, или «электронные носы» (electronic nose, eNose). eNose — это интегрированная система, имитирующая обоняние, основная задача которой — распознавание и классификация сложных ЛОС-смесей; включает в себя сенсорный модуль и систему обработки данных (алгоритмы машинного обучения, метод главных компонент, линейный дискриминантный анализ и др.), которая классифицирует исследуемый «запах». Сенсорный модуль может использовать различные технологии: газовую хроматографию, газовые сенсоры на основе полупроводников с ок-

сидом металла (metal-oxide-semiconductor, MOS), устройства с комбинированными датчиками проводящих полимеров, кварцевого микробаланса (quartz microbalance, QMB), цветометрических датчиков, химических резисторов и поверхностной акустической волны [96]. «Электронные носы», как правило, не идентифицируют конкретные молекулы, а работают с комплексным «отпечатком» запаха. Искусственные сенсорные системы быстро анализируют ЛОС-профили выдыхаемого воздуха и используют алгоритмы машинного обучения для классификации типа опухоли. В настоящее время существует лишь ограниченное количество исследований, оценивающих эффективность такого «отпечатка» запаха для диагностики больных МРЛ и НМРЛ, при этом получены обнадеживающие результаты, свидетельствующие, что чувствительность/специфичность дифференциальной диагностики МРЛ и НМРЛ с помощью eNose составляет 87% [97]. Несмотря на оптимистичные данные в этой области, ещё предстоит решить ряд проблем, в числе которых, например, влияние неустановленных факторов на точность детекции ЛОС, вклад индивидуальных особенностей пациентов на специфичность диагностики (например, ЛОС, характерные для РЛ, могут выделяться и при хроническом бронхите или хронической обструктивной болезни лёгких) [98]. Кроме того, важный вклад в концентрацию ЛОС вносят индивидуальные вариации, поскольку метаболизм ЛОС зависит от возраста, пола, диеты, курения и микробиома ротовой полости [99, 100]. ЛОС-анализ на основе eNose — это перспективный инструмент для неинвазивной дифференцировки МРЛ и НМРЛ, особенно для разработки скрининговых тестов, поскольку позволяет выполнить быстрый, неинвазивный анализ, однако его чувствительность и специфичность требуют масштабных и глубоких исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная дифференциальная диагностика МРЛ и НМРЛ переживает период активной трансформации, переходя от традиционных инвазивных методов к комплексным неинвазивным подходам. Несмотря на бесспорную значимость иммуногистохимического исследования в качестве золотого стандарта, его ограничения стимулируют развитие принципиально новых диагностических стратегий.

Перспективные направления, включающие анализ циркулирующих опухолевых клеток, внеклеточной ДНК, экзосомальных маркеров, микроРНК

и летучих органических соединений, демонстрируют значительный диагностический потенциал. Параллельно развиваются методы радиомики и искусственного интеллекта, открывающие новые возможности в обработке медицинских изображений и мультиомных данных. Однако переход этих технологий в клиническую практику сталкивается с рядом методологических и практических сложностей. Ключевыми остаются вопросы стандартизации, воспроизводимости и валидации новых методов. При этом дифференциальная диагностика редких и агрессивных форм рака, таких как МРЛ, представляет особую сложность.

Будущее дифференциальной онкодиагностики, несомненно, принадлежит мультимодальным методам, интегрирующим достижения жидкостной биопсии, радиомики и искусственного интеллекта в единые диагностические алгоритмы. Именно синергия различных диагностических подходов позволит преодолеть ограничения отдельных методов и достичь нового уровня точности. Для её достижения важную роль в обработке многомерных данных сыграют современные алгоритмы, включая метод главных компонент, линейный дискриминантный анализ, метод случайного леса, метод опорных векторов и нейронные сети (в том числе глубокое обучение). Комплексный подход к диагностике рака лёгких с учётом индивидуальных характеристик больного откроет новые возможности и для персонализированного лечения, что в конечном итоге позволит существенно улучшить качество и длительность жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. М.Ю. Коношенко — концептуализация обзора, обработка литературы, подготовка текста обзора; П.П. Лактионов — концептуализация и редактирование текста; О.Е. Брызгунова — редактирование текста, подготовка таблиц, написание раздела «Молекулярные маркеры рака лёгкого»; Е.В. Шутко — написание раздела «МикроРНК маркеры рака лёгкого»; А.А. Илющенко, Я.М. Данилова, С.Д. Горбунков — написание раздела «Клиническая диагностика рака лёгкого»; К.А. Зыков — методическая поддержка, техническая редакция обзора. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках ГЗ № 388-03-2024-136 ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства и при поддержке ГЗ № 125012900932-4 ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года,

связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе неприменима, данные могут быть опубликованы в открытом доступе.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: M.Y. Konoshenko, concept of the review, literature analyses, writing the manuscript; P.P. Laktionov, manuscript critical revision, editing; O.E. Bryzgunova, editing, preparation of tables, writing the “Molecular markers of lung cancer” chapter; E.V. Shutko, writing the “MiRNA markers of lung cancer” chapter; A.A. Ilyushchenko, Y.M. Danilova, S.D. Gorbunkov, writing the “Clinical diagnosis of lung cancer” chapter; K.A. Zykov, methodological support, technical editing of the review. Thereby, all authors provided approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding source: The study was funded by the Russian state-funded project for the Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation” (grant number 388-03-2024-136) and supported by the Russian state-funded project for Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (grant number 125012900932-4).

Disclosure of interests: The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Statement of originality: The authors did not utilize previously published information (text, illustrations, data) in conducting the research and creating this paper.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, data can be published as open access.

Generative AI: Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review: This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers and the scientific editor of the publication participated in the review.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer [Internet]. WHO Classification of Tumours Editorial Board. 5th ed. Vol. 5. Thoracic tumours. Lyon; 2021. 565 p. ISBN: 13.978-92-832-4506-3
2. Клинические рекомендации. Злокачественное новообразование бронхов и лёгкого. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: С34. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, 2022. [Clinical recommendations. Malignant neoplasm of the bronchi and lungs. Coding according to the International Statistical

- Classification of Diseases and Related Health Problems: C34. Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology; 2022. (In Russ.]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/30_4 Дата обращения: 15.07.2025.
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–263. doi: 10.3322/caac.21834 EDN: FRJDQH
 4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Erratum to “Cancer statistics, 2021”. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(4):359. doi: 10.3322/caac.21669 EDN: CQUTZD
 5. Lu DN, Jiang Y, Zhang WC, et al. Lung cancer incidence in both sexes across global areas: data from 1978 to 2017 and predictions up to 2035. *BMC Pulm Med.* 2025;25(1):281. doi: 10.1186/s12890-025-03748-0
 6. GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2021;397(10292):2337–2360. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01282-4
 7. Ha SY, Choi SJ, Cho JH, et al. Lung cancer in never-smoker Asian females is driven by oncogenic mutations, most often involving EGFR. *Oncotarget.* 2015;6(7):5465–5474. doi: 10.18632/oncotarget.2925
 8. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):31–54. doi: 10.3322/caac.21440 EDN: YDXVDN
 9. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660
 10. Злокачественные новообразования в России в 2022 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. Москва, 2023. 275 с. [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, Lisichnikova IV, editors. *Malignant neoplasms in Russia in 2022*. Moscow; 2023. 275 p. (In Russ.)]
 11. Zhang Y, Vaccarella S, Morgan E, et al. Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020. *Lancet Oncol.* 2023;24(11):1206–1218. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00444-8
 12. Nooreldeen R, Bach H. Current and future development in lung cancer diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8661. doi: 10.3390/ijms22168661
 13. ESMO Рекомендации для пациентов. *Немелкоклеточный рак лёгкого (HМРЛ)*. 2019. 65 с. [ESMO Recommendations for patients. *Non-small cell lung cancer (NSCLC)*. 2019. 65 p. (In Russ.)]. Режим доступа: <https://www.rosoncweb.ru/patients/guidelines/NSCLC/> Дата обращения: 15.07.2025.
 14. Nanavaty P, Alvarez MS, Alberts WM. Lung cancer screening: advantages, controversies, and applications. *Cancer Control.* 2014;21(1):9–14. doi: 10.1177/107327481402100102
 15. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17–48. doi: 10.3322/caac.21763 EDN: SUTYDV
 16. George J, Lim JS, Jang SJ, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature.* 2015;524(7563):47–53. doi: 10.1038/nature14664 EDN: UOSZYD
 17. Melosky B, Kambartel K, Häntschel M, et al. Worldwide prevalence of epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Mol Diagn Ther.* 2022;26(1):7–18. doi: 10.1007/s40291-021-00563-1 EDN: IBRURO
 18. Bironzo P, Cani M, Jacobs F, et al. Real-world retrospective study of KRAS mutations in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer.* 2023;129(11):1662–1671. doi: 10.1002/cnrc.34731 EDN: OQEYMZ
 19. Lin HM, Wu Y, Yin Y, et al. Real-world ALK testing trends in patients with advanced non-small-cell lung cancer in the United States. *Clin Lung Cancer.* 2023;24(1):e39–e49. doi: 10.1016/j.clcc.2022.09.010 EDN: OKLRIF
 20. Yuan H, Zou Z, Hao X, et al. A real-world study: therapeutic outcomes of ROS1-positive advanced NSCLC. *Thorac Cancer.* 2025;16(9):e70086. doi: 10.1111/1759-7714.70086
 21. Papavassiliou KA, Sofianidi AA, Gogou VA, et al. P53 and Rb aberrations in small cell lung cancer. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5):2479. doi: 10.3390/ijms25052479 EDN: LSBPUA
 22. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(9):838–854. doi: 10.4065/mcp.2010.0099
 23. Hamilton G, Rath B, Stickler S. Significance of circulating tumor cells in lung cancer: a narrative review. *Transl Lung Cancer Res.* 2023;12(4):877–894. doi: 10.21037/tlcr-22-712 EDN: TNMTHA
 24. Брызгунова О.Е., Лактионов П.П. Формирование пула циркулирующих ДНК крови: источники, особенности строения и циркуляции // *Биомедицинская химия*. 2015. Т. 61, № 4. С. 409–426. [Bryzgunova OE, Laktionov PP. Generation of blood circulating dnas: sources, features of struction and circulation. *Biomedical Chemistry*. 2015;61(4):409–426]. doi: 10.18097/PBMC20156104409 EDN: UIJMTL
 25. Wang L, Dumenil C, Julié C, et al. Molecular characterization of circulating tumor cells in lung cancer: moving beyond enumeration. *Oncotarget.* 2017;8(65):109818–109835. doi: 10.18632/oncotarget.22651 EDN: YEBMGD
 26. Hou JM, Krebs MG, Lancashire L, et al. Clinical significance and molecular characteristics of circulating tumor cells and circulating tumor microemboli in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(6):525–532. doi: 10.1200/JCO.2010.33.3716
 27. Hou JM, Greystoke A, Lancashire L, et al. Evaluation of circulating tumor cells and serological cell death biomarkers in small cell lung cancer patients undergoing chemotherapy. *Am J Pathol.* 2009;175(2):808–816. doi: 10.2353/ajpath.2009.090078
 28. Devriese LA, Bosma AJ, van de Heuvel MM, et al. Circulating tumor cell detection in advanced non-small cell lung cancer patients by multi-marker QPCR analysis. *Lung Cancer.* 2012;75(2):242–247. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.07.003
 29. Wu C, Hao H, Li L, et al. Preliminary investigation of the clinical significance of detecting circulating tumor cells enriched from lung cancer patients. *J Thorac Oncol.* 2009;4(1):30–36. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181914125
 30. O'Shannessy DJ, Davis DW, Anderes K, Somers EB. Isolation of circulating tumor cells from multiple epithelial cancers with ApoStream® for detecting (or monitoring) the expression of folate receptor alpha. *Biomark Insights.* 2016;11:7–18. doi: 10.4137/BMI.S35075
 31. Vona G, Sabile A, Louha M, et al. Isolation by size of epithelial tumor cells: a new method for the immunomorphological and molecular characterization of circulating tumor cells. *Am J Pathol.* 2000;156(1):57–63. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64706-2
 32. Brägelmann J, Böhm S, Guthrie MR, et al. Family matters: how MYC family oncogenes impact small cell lung cancer. *Cell Cycle.* 2017;16(16):1489–1498. doi: 10.1080/15384101.2017.1339849 EDN: YHVLWD
 33. Dammert MA, Brägelmann J, Olsen RR, et al. MYC paralog-dependent apoptotic priming orchestrates a spectrum of vulnerabilities in small cell lung cancer. *Nat Commun.* 2019;10(1):3485. doi: 10.1038/s41467-019-11371-x EDN: EMKAMU
 34. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet.* 2012;44(10):1104–1110. doi: 10.1038/ng.2396

35. Rudin CM, Durinck S, Stawiski EW, et al. Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in small-cell lung cancer. *Nat Genet.* 2012;44(10):1111–1116. doi: 10.1038/ng.2405
36. Bass AJ, Watanabe H, Mermel CH, et al. SOX2 is an amplified lineage-survival oncogene in lung and esophageal squamous cell carcinomas. *Nat Genet.* 2009;41(11):1238–1242. doi: 10.1038/ng.465
37. Ramos AH, Dutt A, Mermel C, et al. Amplification of chromosomal segment 4q12 in non-small cell lung cancer. *Cancer Biol Ther.* 2009;8(21):2042–2050. doi: 10.4161/cbt.8.21.9764
38. Rekhtman N, Paik PK, Arcila ME, et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;18(4):1167–1176. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2109 EDN: PLFQRF
39. Jibiki T, Nishimura H, Sengoku S, Kodama K. Regulations, open data and healthcare innovation: a case of MSK-IMPACT and its implications for better cancer care. *Cancers (Basel).* 2021;13(14):3448. doi: 10.3390/cancers13143448 EDN: XJYAIR
40. De Alves RC, Meurer RT, Roehe AV. MYC amplification is associated with poor survival in small cell lung cancer: a chromogenic in situ hybridization study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140(12):2021–2025. doi: 10.1007/s00432-014-1769-1 EDN: IVJKOC
41. Wali A. FHIT: doubts are clear now. *Sci World J.* 2010;10:1142–1151. doi: 10.1100/tsw.2010.110
42. Karachaliou N, Rosell R, Viteri S. The role of SOX2 in small cell lung cancer, lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. *Transl Lung Cancer Res.* 2013;2(3):172–179. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2013.01.01
43. Ruiz-Patiño A, Castro CD, Ricaurte LM, et al. EGFR amplification and sensitizing mutations correlate with survival in lung adenocarcinoma patients treated with erlotinib (MutP-CLICaP). *Targ Oncol.* 2018;13(5):621–629. doi: 10.1007/s11523-018-0594-x EDN: MPQGSJ
44. Yang M, Mandal E, Liu FX, et al. Non-small cell lung cancer with MET amplification: review of epidemiology, associated disease characteristics, testing procedures, burden, and treatments. *Front Oncol.* 2024;13:1241402. doi: 10.3389/fonc.2023.1241402 EDN: VJJBZH
45. Chen Y, Huang Y, Gao X, et al. CCND1 amplification contributes to immunosuppression and is associated with a poor prognosis to immune checkpoint inhibitors in solid tumors. *Front Immunol.* 2020;11:1620. doi: 10.3389/fimmu.2020.01620 EDN: FYKKBZ
46. Wang S, Lai JC, Li Y, et al. Loss of CDKN2A enhances the efficacy of immunotherapy in EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2025;85(3):585–601. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-24-1817 EDN: VORDYW
47. Rolfo C, Mack P, Scagliotti GV, et al. Liquid biopsy for advanced NSCLC: a consensus statement from the international association for the study of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2021;16(10):1647–1662. doi: 10.1016/j.jtho.2021.06.017 EDN: VCZCQW
48. Брызгунова О.Е., Лактионов П.П. Современные методы исследования метилирования внеклеточных ДНК // *Молекулярная биология.* 2017. Т. 51, № 2. С. 195–214. [Bryzgunova OE, Laktionov PP. Current methods of extracellular DNA methylation analysis. *Molecular Biology.* 2017;51(2):195–214]. doi: 10.7868/S0026898417010074 EDN: VXNTAJ
49. Nunes SP, Diniz F, Moreira-Barbosa C, et al. Subtyping lung cancer using DNA methylation in liquid biopsies. *J Clin Med.* 2019;8(9):1500. doi: 10.3390/jcm8091500
50. Toyooka S, Toyooka KO, Maruyama R, et al. DNA methylation profiles of lung tumors. *Mol Cancer Ther.* 2001;1(1):61–67.
51. Heeke S, Gay CM, Estecio MR, et al. Tumor- and circulating-free DNA methylation identifies clinically relevant small cell lung cancer subtypes. *Cancer Cell.* 2024;42(2):225–237.e5. doi: 10.1016/j.ccell.2024.01.001 EDN: DOXQPA
52. Poirier JT, Gardner EE, Connis N, et al. DNA methylation in small cell lung cancer defines distinct disease subtypes and correlates with high expression of EZH2. *Oncogene.* 2015;34(48):5869–5878. doi: 10.1038/onc.2015.38 EDN: VFAHJH
53. Walter K, Holcomb T, Januario T, et al. DNA methylation profiling defines clinically relevant biological subsets of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(8):2360–2373. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2635-T EDN: YCPGLL
54. Gao X, Jia M, Zhang Y, et al. DNA methylation changes of whole blood cells in response to active smoking exposure in adults: a systematic review of DNA methylation studies. *Clin Epigenetics.* 2015;7(1):113. doi: 10.1186/s13148-015-0148-3 EDN: ZLFZQF
55. Locke WJ, Guanzon D, Ma C, et al. DNA methylation cancer biomarkers: translation to the clinic. *Front Genet.* 2019;10:1150. doi: 10.3389/fgene.2019.01150 EDN: NLPPCO
56. Cui S, Ye L, Wang H, et al. Use of superARMS EGFR mutation detection kit to detect EGFR in plasma cell-free DNA of patients with lung adenocarcinoma. *Clin Lung Cancer.* 2018;19(3):e313–e322. doi: 10.1016/j.clcc.2017.12.009
57. Claus J, de Smet D, Breynne J, et al. Patient-centric thresholding of Cobas® EGFR mutation Test v2 for surveillance of EGFR-mutated metastatic non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2024;14(1):18191. doi: 10.1038/s41598-024-68350-6 EDN: HRXGJZ
58. Zhang Q, Zheng K, Gao Y, et al. Plasma exosomal miR-1290 and miR-29c-3p as diagnostic biomarkers for lung cancer. *Heliyon.* 2023;9(10):e21059. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e21059 EDN: PHAFOU
59. Poroyko V, Mirzapioazova T, Nam A, et al. Exosomal miRNAs species in the blood of small cell and non-small cell lung cancer patients. *Oncotarget.* 2018;9(28):19793–19806. doi: 10.18632/oncotarget.24857
60. Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol.* 2007;9(6):654–659. doi: 10.1038/ncb1596
61. Kumar MA, Baba SK, Sadida HQ, et al. Extracellular vesicles as tools and targets in therapy for diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):27. doi: 10.1038/s41392-024-01735-1 EDN: EPOTHG
62. Lin J, Wang Y, Zou YQ, et al. Differential miRNA expression in pleural effusions derived from extracellular vesicles of patients with lung cancer, pulmonary tuberculosis, or pneumonia. *Tumour Biol.* 2016;37(12):15835–15845. doi: 10.1007/s13277-016-5410-6 EDN: WARYQA
63. Müller Bark J, Kulasinghe A, Amenábar JM, Punyadeera C. Exosomes in cancer. *Adv Clin Chem.* 2021;101:1–40. doi: 10.1016/bs.acc.2020.06.006 EDN: IBIWAZ
64. Casagrande GM, Silva MO, Reis RM, Leal LF. Liquid biopsy for lung cancer: up-to-date and perspectives for screening programs. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2505. doi: 10.3390/ijms24032505 EDN: NARGMH
65. Коношенко М.Ю., Лактионов П.П., Ланцухай Ю.А., и др. Малоинвазивная диагностика рака легкого на основе анализа внеклеточной микроРНК крови // *Успехи молекулярной онкологии.* 2023. Т. 10, № 2. С. 78–89. [Konoshenko MYu, Laktionov PP, Lancuhay YuA, et al. Cell-free plasma miRNAs analysis for low invasive lung cancer diagnostics. *Advances Molecular Oncology.* 2023;10(2):78–89]. doi: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-78-89 EDN: FSUWHT
66. Davenport ML, Kulkarni A, Wang J, et al. miRNA-31 is a genomic biomarker of molecular heterogeneity in lung adenocarcinoma. *Cancer Res.* 2021;81(7):1788–1800. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-2769

67. Du L, Schageman JJ, Subauste MC, et al. miR-93, miR-98, and miR-197 regulate expression of tumor suppressor gene FUS1. *Mol Cancer Res*. 2010;8(6):873–883. doi: 10.1186/1756-9966-29-75
68. Gilad S, Lithwick-Yanai G, Barshack I, et al. Multicenter validation of a microRNA-based assay for diagnosing indeterminate thyroid nodules. *J Mol Diagn*. 2012;14(5):517–524. doi: 10.1016/j.jmoldx.2012.03.004
69. Powrózek T, Krawczyk P, Kowalski DM, et al. Plasma circulating microRNA-944 and microRNA-3662 as potential histologic type-specific early lung cancer biomarkers. *Transl Res*. 2015;166(4):315–323. doi: 10.1016/j.trsl.2015.05.009
70. Abdipourbozorgbaghi M, Vancura A, Radpour R, Haefliger S. Circulating miRNA panels as a novel non-invasive diagnostic, prognostic, and potential predictive biomarkers in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Br J Cancer*. 2024;131(8):1350–1362. doi: 10.1038/s41416-024-02831-3 EDN: DLZGNR
71. Molina R, Filella X, Augé JM. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. *Clin Biochem*. 2004;37(7):505–511. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.05.007
72. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:125–143. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0_9
73. Dhanurdhar Y, Jagaty SK, Subhankar S, Behera D. Diagnostic and prognostic significance of serum biomarkers: serum amyloid A and CYFRA 21-1 in lung cancer. *Int J Appl Basic Med Res*. 2023;13(2):89–94. doi: 10.4103/ijabmr.ijabmr_639_22
74. Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer. *Lung Cancer*. 2012;76(2):138–143. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.11.012
75. Molina R, Auge JM, Escudero JM, et al. Mucins CA 125, CA 19.9, CA 15.3 and TAG-72.3 as tumor markers in patients with lung cancer: comparison with CYFRA 21-1, CEA, SCC and NSE. *Tumour Biol*. 2008;29(6):371–380. doi: 10.1159/000181180
76. Bi H, Yin L, Fang W, et al. Association of CEA, NSE, CYFRA 21-1, SCC-Ag, and ProGRP with clinicopathological characteristics and chemotherapeutic outcomes of lung cancer. *Lab Med*. 2023;54(4):372–379. doi: 10.1093/labmed/lmac122 EDN: WNNQGG
77. Zmay GS, Kolovskaya OS, Zukov RA, et al. Current and prospective protein biomarkers of lung cancer. *Cancers (Basel)*. 2017;9(11):155. doi: 10.3390/cancers9110155 EDN: XNRJBS
78. Sandfeld-Paulsen B, Jakobsen KR, Bæk R, et al. Exosomal proteins as diagnostic biomarkers in lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(10):1701–1710. doi: 10.1016/j.jtho.2016.05.034
79. Kondo K, Harada Y, Nakano M, et al. Identification of distinct N-glycosylation patterns on extracellular vesicles from small-cell and non-small-cell lung cancer cells. *J Biol Chem*. 2022;298(6):101950. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101950 EDN: PZEXF
80. Papakonstantinou D, Roumeliotou A, Pantazaka E, et al. Integrative analysis of circulating tumor cells (CTCs) and exosomes from small-cell lung cancer (SCLC) patients: a comprehensive approach. *Mol Oncol*. 2025;19(7):2038–2055. doi: 10.1002/1878-0261.13765 EDN: SSRPXY
81. Bao M, Huang Y, Lang Z, et al. Proteomic analysis of plasma exosomes in patients with non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2022;11(7):1434–1452. doi: 10.21037/tlcr-22-467 EDN: TXPXHO
82. Hu Q, Li K, Yang C, et al. The role of artificial intelligence based on PET/CT radiomics in NSCLC. *Front Oncol*. 2023;13:1133164. doi: 10.3389/fonc.2023.1133164
83. Manafi-Farid R, Askari E, Shiri I, et al. [18F]FDG-PET/CT radiomics and artificial intelligence in lung cancer. *Semin Nucl Med*. 2022;52(6):759–780. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2022.04.004 EDN: PWBTEU
84. Safarian A, Mirshahvalad SA, Nasrollahi H, et al. Impact of [18F]FDG PET/CT radiomics and artificial intelligence in clinical decision making in lung cancer. *Semin Nucl Med*. 2025;55(2):156–166. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2025.02.006 EDN: BILMAT
85. Yang L, Xu P, Li M, et al. PET/CT radiomic features: a potential biomarker for EGFR mutation status and survival outcome prediction in NSCLC patients treated with TKIs. *Front Oncol*. 2022;12:894323. doi: 10.3389/fonc.2022.894323 EDN: LKPLSQ
86. Guo Y, Song Q, Jiang M, et al. Histological subtypes classification of lung cancers on CT images using 3D deep learning and radiomics. *Acad Radiol*. 2021;28(9):e258–e266. doi: 10.1016/j.acra.2020.06.010 EDN: PVFKUC
87. Shah RP, Selby HM, Mukherjee P, et al. Machine learning radiomics model for early identification of small-cell lung cancer on computed tomography scans. *JCO Clin Cancer Inform*. 2021;5:746–757. doi: 10.1200/CCI.21.00021 EDN: RVAUEI
88. E L, Lu L, Li L, et al. Radiomics for classification of lung cancer histological subtypes based on nonenhanced computed tomography. *Acad Radiol*. 2019;26(9):1245–1252. doi: 10.1016/j.acra.2018.10.013
89. Yang L, Yang J, Zhou X, et al. Development of a radiomics nomogram based on the 2D and 3D CT features to predict the survival of non-small cell lung cancer patients. *Eur Radiol*. 2019;29(5):2196–2206. doi: 10.1007/s00330-018-5770-y EDN: XDWKUS
90. Saalberg Y, Wolff M. VOC breath biomarkers in lung cancer. *Clin Chim Acta*. 2016;459:5–9. doi: 10.1016/j.cca.2016.05.013
91. Lv W, Shi W, Zhang Z, et al. Identification of volatile biomarkers for lung cancer from different histological sources: a comprehensive study. *Anal Biochem*. 2024;690:115527. doi: 10.1016/j.ab.2024.115527 EDN: WQNEIT
92. Fan X, Zhong R, Liang H, et al. Exhaled VOC detection in lung cancer screening: a comprehensive meta-analysis. *BMC Cancer*. 2024;24(1):775. doi: 10.1186/s12885-024-12537-7 EDN: UHYNDS
93. Jia Z, Zhang H, Ong CN, et al. Detection of lung cancer: concomitant volatile organic compounds and metabolomic profiling of six cancer cell lines. *ACS Omega*. 2018;3(5):5131–5140. doi: 10.1021/acsomega.7b02035
94. Oguma T, Nagaoka T, Kurahashi M, et al. Clinical contributions of exhaled volatile organic compounds in the diagnosis of lung cancer. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174802. doi: 10.1371/journal.pone.0174802
95. Fuchs P, Loeseken C, Schubert JK, Miekisch W. Breath gas aldehydes as biomarkers of lung cancer. *Int J Cancer*. 2010;126(11):2663–2670. doi: 10.1002/ijc.24970 EDN: NYUWUF
96. Steenhuis EG, Asmara OD, Kort S, et al. The electronic nose in lung cancer diagnostics: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2025;11(3):00723–2024. doi: 10.1183/23120541.00723-2024 EDN: QQRQLW
97. Kort S, Tiggeloven MM, Brusse-Keizer M, et al. Multi-centre prospective study on diagnosing subtypes of lung cancer by exhaled-breath analysis. *Lung Cancer*. 2018;125:223–229. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.09.022
98. Monedeiro F, Monedeiro-Milanowski M, Ratiu IA, et al. Needle trap device-GC-MS for characterization of lung diseases based on breath VOC profiles. *Molecules*. 2021;26(6):1789. doi: 10.3390/molecules26061789 EDN: RVIHQL
99. Amann A, Costello BD, Miekisch W, et al. The human volatilome: volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath, skin emanations, urine, feces and saliva. *J Breath Res*. 2014;8(3):034001. doi: 10.1088/1752-7155/8/3/034001 EDN: YARLEG
100. Rondanelli M, Perdoni F, Infantino V, et al. Volatile organic compounds as biomarkers of gastrointestinal diseases and nutritional status. *J Anal Methods Chem*. 2019;2019:7247802. doi: 10.1155/2019/7247802

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Шутко Екатерина Викторовна;

адрес: Россия, 630090, Новосибирск, пр-кт Академика
Лаврентьева, д. 8;

ORCID: 0009-0004-3004-8969;

eLibrary SPIN: 3627-2494;

e-mail: katshutko@gmail.com

Соавторы:

Коношенко Мария Юрьевна, канд. биол. наук;

ORCID: 0000-0003-2925-9350;

eLibrary SPIN: 9374-8489;

e-mail: lacyjewelrymk@gmail.com

Брызгунова Ольга Евгеньевна, канд. биол. наук;

ORCID: 0000-0003-3433-7261;

eLibrary SPIN: 9752-3241;

e-mail: olga.bryzgunova@niboch.nsc.ru

Илющенко Антонина Александровна;

ORCID: 0009-0003-9068-5401;

e-mail: Kdlmedwans@gmail.com

Данилова Ярослава Михайловна;

ORCID: 0009-0003-6679-9185;

e-mail: yaroslava.danilova.82@mail.ru

Горбунков Станислав Дмитриевич, д-р мед. наук,
доцент;

ORCID: 0000-0002-8899-4294;

eLibrary SPIN: 7473-0530;

e-mail: sdgorbunkov@mail.ru

Зыков Кирилл Алексеевич, д-р мед. наук,

чл.-корр. РАН, профессор РАН;

ORCID: 0000-0003-3385-2632;

eLibrary SPIN: 6269-7990;

e-mail: kirillaz@inbox.ru

Лактионов Павел Петрович, канд. биол. наук;

ORCID: 0000-0002-0866-0252;

eLibrary SPIN: 4114-3170;

e-mail: lakt@1bio.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Ekaterina V. Shutko;

address: 8 Lavrentyeva ave, Novosibirsk,
Russia, 630090;

ORCID: 0009-0004-3004-8969;

eLibrary SPIN: 3627-2494;

e-mail: katshutko@gmail.com

Co-authors:

Maria Y. Konoshenko, PhD;

ORCID: 0000-0003-2925-9350;

eLibrary SPIN: 9374-8489;

e-mail: lacyjewelrymk@gmail.com

Olga E. Bryzgunova, PhD;

ORCID: 0000-0003-3433-7261;

eLibrary SPIN: 9752-3241;

e-mail: olga.bryzgunova@niboch.nsc.ru

Antonina A. Ilyushchenko;

ORCID: 0009-0003-9068-5401;

e-mail: Kdlmedwans@gmail.com

Yaroslava M. Danilova;

ORCID: 0009-0003-6679-9185;

e-mail: yaroslava.danilova.82@mail.ru

Stanislav D. Gorbunkov, MD, PhD,

Assistant Professor;

ORCID: 0000-0002-8899-4294;

eLibrary SPIN: 7473-0530;

e-mail: sdgorbunkov@mail.ru

Kirill A. Zykov, MD, PhD, corresponding member
of the Russian Academy of Sciences, Professor

of the Russian Academy of Sciences;

ORCID: 0000-0003-3385-2632;

eLibrary SPIN: 6269-7990;

e-mail: kirillaz@inbox.ru

Pavel P. Laktionov, PhD;

ORCID: 0000-0002-0866-0252;

eLibrary SPIN: 4114-3170;

e-mail: lakt@1bio.ru