



БИОМАРКЕРЫ РАКА ЛЕГКОГО

Д. А. Харагезов¹, Ю. Н. Лазутин¹, Э. А. Мирзоян^{1✉}, А. Г. Милакин¹, О. Н. Статешный¹,
И. А. Лейман¹, К. Д. Иозефи²

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

Резюме

Ежегодно в мире рак легкого (РЛ) диагностируется более чем у 1,8 миллиона человек и остается ведущей причиной смертности от злокачественных новообразований как в развивающихся, так и в развитых странах, а 5-летняя выживаемость, достигающая 19 % вызывает разочарование. Подобные неудовлетворительные исходы объясняются многими факторами, включая диагностику РЛ на поздней стадии, когда излечение остается редким при доступных на сегодняшний день методах лечения. Биомаркеры используются для оценки риска развития, скрининга, диагностики, мониторинга, прогноза, а также для персонализации лечения рака легкого (РЛ). Клиническое использование биомаркеров крайне необходимо для формирования группы высокого риска для скрининга РЛ и дифференциации раннего РЛ от доброкачественных легочных очагов. Современные тенденции в разработке биомаркеров РЛ включают интеграцию молекулярных биомаркеров с клиническими и радиологическими характеристиками с применением искусственного интеллекта для разработки визуализирующих биомаркеров и использованием высокочувствительных технологий, таких как секвенирование следующего поколения для молекулярных исследований. Биомаркеры РЛ находятся на всех этапах разработки, от открытия до клинических исследований, требующих высококачественной клинической валидации. Особенно необходимы точные биомаркеры для дифференциации злокачественных и доброкачественных очагов в легочной ткани и выявления лиц, подверженных наибольшему риску развития РЛ. Научные достижения в понимании РЛ привели к разработке биомаркеров, которые демонстрируют достаточную точность в клинических валидационных исследованиях. Перспективные тенденции в разработке биомаркеров РЛ включают высокочувствительные и все более доступные технологии NGS (next generation sequencing) и радиомики, наряду с использованием легко собираемых биоматериалов, которые в сочетании с прочими характеристиками опухолевого процесса способствуют разработке биомаркеров для оценки риска развития и диагностики заболевания, мониторинга, прогнозирования и персонализированной терапии РЛ. Данный обзор посвящен проблеме разработки, текущему применению и будущим тенденциям использования биомаркеров РЛ.

Ключевые слова:

биомаркеры, скрининг рака легких, узелки легких, секвенирование следующего поколения, радиомика, клиническое применение

Для корреспонденции:

Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., Иозефи К. Д. Биомаркеры рака легкого. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(1): 103-116. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-9>.

Статья поступила в редакцию 28.07.2021; одобрена после рецензирования 26.01.2022; принята к публикации 14.03.2022.

© Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., Иозефи К. Д., 2022

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-9>

LUNG CANCERS BIOMARKERS

D. A. Kharagezov¹, Yu. N. Lazutin¹, E. A. Mirzoyan^{1✉}, A. G. Milakin¹, O. N. Stateshny¹, I. A. Leiman¹, K. D. Iozefi²

1. National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russian Federation

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

Abstract

More than 1.8 million of new cases of lung cancer (LC) are registered each year worldwide. LC is the leading cause of cancer death in both developing and developed countries, and the 5-years survival rate is as low as 19 %. Many factors explain such unsatisfactory outcomes, including the LC diagnosis at an advanced stage, when the currently available treatments can rarely provide cure. Biomarkers are used to assess the development risks, screening, diagnosis, monitoring, and prognosis, and to personalize the LC treatment. Clinical use of biomarkers is essential for the identification of a high-risk group for screening for LC and differentiating early LC from benign pulmonary lesions. Current trends in the development of LC biomarkers involve the integration of molecular biomarkers with clinical and radiological characteristics using artificial intelligence for the development of imaging biomarkers, and using highly sensitive technologies such as next-generation sequencing for molecular research. LC biomarkers are now at all stages of development, from discovery to clinical trials requiring high-quality clinical validation. Reliable biomarkers are especially needed to differentiate malignant and benign lesions in the lung tissue and to identify those at greatest risk of developing lung cancer. Scientific advances in understanding LC have led to the development of biomarkers that demonstrate sufficient accuracy in clinical validation studies. Promising trends in the development of LC biomarkers include highly sensitive and increasingly accessible NGS and radiomics technologies, along with the use of easily collected biomaterials, which in combination with other tumor characteristics contribute to the development of biomarkers for assessing the LC development risks, diagnosis, monitoring, prognosis and personalized therapy. This review focuses on the development, current application, and future trends in the use of LC biomarkers.

Keywords:

biomarkers, lung cancer screening, lung nodules, next-generation sequencing, radiomics, clinical implication

For correspondence:

Ellada A. Mirzoyan – PhD student National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

Funding: this work was not funded..

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kharagezov D. A., Lazutin Yu. N., E. A. Mirzoyan E. A., Milakin A. G., Stateshny O. N., Leyman I. A., Iozefi K. D. Lung cancers biomarkers. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(1): 103-116. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-9>.

The article was submitted 28.07.2021; approved after reviewing 26.01.2022; accepted for publication 14.03.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ежегодно в мире рак легкого (РЛ) диагностируется более чем у 1,8 миллиона человек и остается ведущей причиной смертности от злокачественных новообразований как в развивающихся, так и в развитых странах, а 5-летняя выживаемость, достигающая 19 %, вызывает разочарование [1]. Столь неудовлетворительные исходы объясняются многими факторами, включая диагностику РЛ на поздней стадии, когда излечение остается редким при доступных на сегодняшний день методах лечения. Биомаркеры, точно предсказывающие риск развития РЛ, очевидно, помогут в планировании профилактических мероприятий у лиц, подверженных самому высокому риску развития РЛ.

Скрининг РЛ с помощью низкодозной компьютерной томографии грудной клетки (НКТ) снижает смертность, помогая диагностировать РЛ на ранних стадиях, когда результаты лечения обнадеживают. Популяция, в которой скрининг РЛ наиболее эффективен окончательно не определена [2]. Биомаркер, способный идентифицировать здоровых людей с высоким риском заболеть РЛ в настоящее время весьма необходим [2; 3].

Известно, что НКТ выявляет как опухолевые, так и не опухолевые очаги в легких. Биомаркер способный дифференцировать доброкачественные очаги от злокачественных поможет избежать потенциально опасных инвазивных вмешательств [4]. Именно при немелкоклеточном РЛ (НМРЛ) достигнут значительный прогресс в классификации опухолей по молекулярным маркерам, некоторые из которых используются для персонализации терапии. В настоящее время активно разрабатываются и тестируются предиктивные, диагностические и прогностические биомаркеры РЛ. Данный обзор посвящен проблеме разработки, текущему применению и будущим тенденциям использования биомаркеров РЛ. Биомаркеры для предикции, диагностики и прогнозирования РЛ разрабатываются быстрыми темпами на основе растущих знаний о злокачественных генетических, эпигенетических и иммунологических сигнатурах и все более доступных больших массивов данных и методов их анализа. Разработана система, с помощью которой тесты на основе протеомики разрабатываются и оцениваются на предмет научной точности. Модель разработки биомаркеров Centers for Disease Control and Prevention ACCE включает в себя 5 фаз: открытие, аналитическая валидация, клиническая валидация, клиническое использование и изучение, связанные с ним факторы реализации: этических, правовых, социальных и экономических. Перечисленные понятия применяются для разработки, вне-

дрения и оценки эффективности биомаркеров для диагностики и скрининга РЛ [5].

Разрабатывается модель открытия биомаркеров РЛ в ускоренном темпе. На первом этапе потенциальные биомаркеры идентифицируются, подтверждаются и априори оцениваются для валидации. Первоначальная идентификация осуществляется с использованием культуры клеток или выборки пациентов из доступных баз данных, или комбинации обоих ресурсов. На самой первоначальной стадии разработки биомаркера важно учитывать несколько факторов. Во-первых, биологический образец, используемый для анализа, должен быть легко доступным, простым в приготовлении и хранении, а также получаемым в достаточном для измерения биомаркеров количестве.

Биомаркеры РЛ разрабатываются из компонентов крови, мокроты, выдыхаемого воздуха, мочи, ороназального и бронхиального эпителия для измерения молекулярных мишеней, таких как опухолевые и иммунные антигены, аутоантитела, мессенджерная РНК (мРНК) и микроРНК (миРНК), метилированная ДНК, циркулирующая свободная опухолевая ДНК и циркулирующие опухолевые клетки [6]. Фаза обнаружения содержит 3 составляющих: первая предназначена для контроля качества, определения точности и воспроизводимости измерений; вторая предусматривает использование обучающего набора для моделирования и подгонки биомаркера под его целевое использование; третья обеспечивает подтверждение вычислительного моделирования отдельным тестовым набором. Несмотря на то, что особая тщательность требуется на поздних этапах разработки биомаркеров использование образцов из планируемой популяции предпочтительно уже на этапе обнаружения биомаркеров, поскольку использование соответствующих образцов для валидации тестов может предотвратить провал проверки теста.

После завершения этапа обнаружения биомаркера тест должен пройти аналитическую валидацию, которая устанавливает приемлемые эксплуатационные характеристики биомаркера в популяции предполагаемого использования. На данном этапе выбранные методы и моделирование применяются к новой группе валидации, отдельной от той, которая использовалась на этапе обнаружения, содержащей образцы, представляющие популяцию предполагаемого использования. Аналитическая валидация изучает воспроизводимость биомаркера по критериям низкой межлабораторной вариабельности, повторяемости во времени и от образца к образцу. На данном этапе оцениваются точность анализа, аналитическая чувствительность и специфичность, пределы обнаружения, значения отсчета, а также коэффициенты вариации. Для перечисленных изме-

рений разработаны рекомендации по приемлемым стандартам [7]. Аналитическая валидация требует сбора проб от больных, утвержденного этическим комитетом.

Этап клинической валидации, используется для определения диагностической точности биомаркера в популяции предполагаемого использования. Точность сравнивается с соответствующим эталонным стандартом и должна увеличиваться на основе имеющихся в настоящее время инструментов оценки. Например, для биомаркера диагностики очагов в легких на этапе клинической валидации будут использоваться биологические образцы от больных с очагами в легких, определяемых как РЛ, так и образцы от лиц с доброкачественными очагами. Анализ клинической валидности требует слепого набора намеченных образцов отличных от использованных в учебных наборах обнаружения и аналитической валидации. Данные образцы обычно получают из различных учреждений для устранения географических и связанных с ними популяционных различий. Используя пороговые значения биомаркеров, разработанные на этапах обнаружения и аналитической валидации, клиническая валидация определяет эксплуатационные характеристики биомаркера, включая чувствительность, специфичность, положительную прогностическую ценность, отрицательную прогностическую ценность, отношения вероятности и рисков [8].

Клиническая польза является конечной детерминантой эффективности биомаркера, поскольку отображает, как результаты тестирования влияют на принятие клинических решений и исходы заболевания. Тем не менее высоконадежный и точный биомаркер не всегда бывает клинически полезен. Для этого есть много всевозможных причин, но прежде всего клиническая полезность учитывает, как преимущества, так и вред от использования биомаркера, в соответствующем контексте благоприятного баланса пользы и вреда [5; 9].

Клиническое использование учитывает то, как результаты тестирования влияют на клинические решения помимо оценок, экстраполированных из исследований по клинической валидации. Неверная интерпретация результатов тестов и, вследствие, неверная тактика дополнительного обследования может нанести вред здоровью или материальный ущерб больному. Наконец, биомаркеры РЛ должны улучшать имеющиеся в настоящее время инструменты диагностики, чтобы считаться клинически полезными [5].

Если биомаркер определен как клинически полезный в определенной популяции и для конкретной цели, то последствия широкого использования часто известны до того, как будут даны рекомендации по клиническому применению. Одним из методов

изучения социального воздействия является изучение экономической эффективности. Измерение экономической эффективности биомаркеров остается сложным, но важным для определения их конечной эффективности. Анализ экономической эффективности обычно измеряется как QALY (quality-adjusted life-years), который учитывает не только жизни, спасенные определенным вмешательством, но и качество жизни. Например, экономическая эффективность скрининга РЛ с помощью НКТ оценивается в 81.000\$/QALY, что находится в экономически эффективном диапазоне [10]. Тем не менее доверительный интервал колеблется от 52.000\$ до 186.000\$/QALY, в зависимости от риска развития РЛ в популяции от пола, возраста и статуса курения на момент скрининга. В итоге, биомаркеры могут служить инструментами для дальнейшего повышения экономической эффективности НКТ скрининга РЛ либо путем определения популяции более высокого риска для скрининга, либо уточняя характер очагов в легких, тем самым ограничивая дополнительное обследование, включая хирургическое вмешательство или рентгенологическое наблюдение [10].

Предпринимаются большие усилия по определению лиц с высоким риском развития РЛ. Существует несколько калькуляторов риска развития РЛ, которые используют клинические данные [5; 11]. Все основные калькуляторы риска включают: возраст, историю курения и другие факторы: воздействие асбеста, наличие хронической обструктивной болезни легких, перенесенные пневмонии, предшествующие онкологические заболевания, расу или этническую принадлежность, низкий уровень образования и социально-экономический статус, семейный анамнез. Влияние других неблагоприятных факторов и заболеваний, связанных с повышенным риском развития РЛ, включая воздействие радона, полициклических ароматических углеводородов, тяжелых металлов, инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, и наличие интерстициальных заболеваний легких, обычно не включаются в калькуляторы риска. Хотя не обнаружено ни одного биомаркера, который точно предсказывает высокий риск развития РЛ специфические генетические полиморфизмы, в том числе в гене рецептора никотинового ацетилхолина, тесно связаны с никотиновой зависимостью, а значит повышенным риском развития РЛ. Курение остается одним из 2 самых сильных факторов риска развития РЛ, другим является возраст.

В NLST (National Lung Screening Trial) рандомизировано более 53.000 человек в возрасте 55–74 года курящих или бывших курильщиков со стажем 15 лет, бросивших курить в течение последнего года для НКТ или рентгенографии грудной клетки ежегодно в течение

ние 3 лет. Те, кому проведено НКТ, имели относительное снижение риска смерти от РЛ на 20 %. Данный вывод позволил Centers for Medicare and Medicaid Services рекомендовать скрининг РЛ у курильщиков и привел к охвату их скринингом [12]. Другое крупное рандомизированное исследование в Европе продемонстрировало еще большую пользу НКТ скрининга РЛ для улучшения выживаемости [13]. Однако, скрининг РЛ оказался связанным с прямыми и косвенными рисками, вследствие выявления большого количества доброкачественных очагов [14]. Очаги обнаружены у 24 % обследованных НКТ, но подавляющее большинство (96 %) из них в конечном счете, оказались доброкачественными, однако потребовали инвазивной хирургической и нехирургической диагностики, связанной с осложнениями [14].

Использование биомаркеров при скрининге РЛ целесообразно исходя из нескольких соображений. Во-первых, биомаркер повышенного риска развития РЛ способствует оценке индивидуального соотношения риска и пользы скрининга. Для этого биомаркер должен быть более точным при выявлении тех, кто находится в группе высокого или низкого риска развития потенциально излечимого РЛ [11]. По сравнению со стандартом медицинской помощи биомаркер должен либо привести к снижению количества смертей от РЛ в обследованной популяции без увеличения возможного вреда или расходов, либо уменьшить вред или расходы на скрининг [5]. Например, если биомаркер будет в состоянии отобрать группу лиц с высоким риском развития РЛ, не включенную в настоящий момент в скрининговую популяцию. С другой стороны, биомаркер может идентифицировать людей с наименьшим риском развития РЛ, снижая потенциальный вред и затраты, связанные со скринингом [5].

Широкое использование КТ грудной клетки как для скрининга, так и для диагностики различных заболеваний привело к увеличению числа случаев выявления очагов в легких [15]. Хотя некоторые из очагов сразу идентифицируются в отношении высокого или низкого риска РЛ на основе признаков визуализации, большинство из них характеризуются как промежуточные.

Менее плотные (субсолидные) очаги имеют более высокий риск злокачественности, чем плотные, но обычно ведут себя более индолентно. По данной причине они нуждаются в рентгенологическом наблюдении для контроля роста или уплотнения, в то время как хирургическое лечение является более предпочтительным [16]. Для солидных не кальцинированных очагов диаметром от 8 до 30 мм без явной рентгенологической картины необходим биомаркер, который смог бы отличить доброкачественные фокусы от злокачественных. Для оценки очагов

промежуточного риска разработано несколько калькуляторов, полезность которых различна [17; 18]. Риск злокачественности новообразования, определяемый калькулятором и оцениваемый врачом с помощью шкалы риска злокачественности: очень низкого – 10 %, промежуточного – от 11 до 64 % и высокого – более 65 %, затем ложится в основу клинического решения с учетом предпочтений больного и сопутствующих заболеваний [19]. Плотные кальцинированные очаги низкого риска нуждаются в рентгенологическом наблюдении. Очаги высокого риска излечиваются хирургически вмешательством или стереотаксической лучевой терапией. Очаги промежуточного риска требуют дальнейшего обследования, которое может включать дополнительную визуализацию, например, ПЭТ/КТ (позитронно-эмиссионную томографию) или биопсию. ПЭТ/КТ, хотя и обладает чувствительностью до 90 %, но имеет низкую специфичность от 61 до 77 %, которая ещё ниже в районах с высокой заболеваемостью эндемическими микозами легких [20]. Чрескожные трансторакальные биопсии обеспечивают высокие диагностические результаты, но связаны с риском ряда осложнений, включая пневмоторакс, особенно у больных эмфиземой легких, связанной с курением. Бронхоскопическая биопсия, имея более низкий риск развития осложнений, дает неоднозначные диагностические результаты даже при выполнении высококвалифицированными эндоскопистами [21]. Именно очаги промежуточного риска являются показанием к дальнейшему определению риска с помощью биомаркеров.

Некоторые соображения важны для диагностических биомаркеров очагов. Для использования в клинике диагностический биомаркер должен быть более точным, чем существующие инструменты оценки риска злокачественности легочных очагов, такие как калькуляторы риска, ПЭТ/КТ или повышать диагностическую точность при их совместном применении. Таким образом, потенциально полезный диагностический биомаркер, повышая вероятность злокачественности очага послужит показанием для рекомендации проведения завершающего лечения: хирургической операции или стереотаксической лучевой терапии.

Клиническое использование диагностических биомаркеров предполагает либо раннюю диагностику РЛ без существенного увеличения числа диагностических процедур, либо их уменьшение при доброкачественных очагах [5]. Однако, даже при выполнении данных требований диагностический биомаркер иногда не становится полезным при клиническом использовании. Так у больного очень ранним или медленно растущим РЛ правильно идентифицированным биомаркером как злокачественный очаг, могут возникнуть периперационные осложнения, приведшие

к смерти, чего могло не случиться длительное время при вялом течении заболевания. Ложноотрицательный результат применения биомаркера при раннем РЛ, за которым последовало тщательное и регулярное рентгенологическое наблюдение, ведет к задержке в диагностике, но не ухудшает исхода заболевания. Отсюда важно, чтобы диагностические биомаркеры применялись в популяции предполагаемого использования и разрабатывались для решения клинических задач с учетом конкретных результатов.

У больных с диагностированным РЛ биомаркеры используются для прогнозирования поведения опухоли и клинического течения заболевания. Лучшим прогностическим маркером для НМРЛ является правильно установленная по классификации TNM стадия заболевания, учитывающая размеры первич-

ной опухоли и характер метастазирования. Дополнительные характеристики опухоли, в частности уровни экспрессии онкогенов и генов-супрессоров опухоли связаны с благоприятным (мутации EGFR, гиперэкспрессия ERCC1 и RRM1) и неблагоприятным (мутации Kras, p53 и гиперэкспрессия p53, Her2) прогнозом при раннем НМРЛ [22]. Быстро растущий список биомаркеров может быть использован для прогнозирования ответа на терапию поскольку современные методы лекарственного лечения нацелены на конкретные мутации в опухоли. В списке биомаркеров находятся: экспрессия иммунных антигенов, таких как PD-1/PD-L1 и CTLA-4; характеристики опухоли, такие как мутационная нагрузка и инфильтрирующие опухоль лимфоциты [22–24]. Количественная оценка циркулирующих опухолевых клеток, которая увеличива-

Таблица 1. Биомаркеры рака легкого на этапе открытия
Table 1. Lung cancer biomarkers when revealed

Биологический источник / Biological sample	Изучаемый объект / Object of examination	Анализ / Analysis
Кровь: сыворотка или плазма / Blood: serum or plasma	Белки / Proteins	Панель из 6 белков: CA125, CEA, CYFRA21-1, NSE, ProGRP, SCC [38]; Панель из 3 белков + AAb: CEA, CYFRA21-1, CA125, HGF, NY-ESO-1[39]; Комплемент C4d [40] / Panel of 6 proteins: CA125, CEA, CYFRA 21-1, NSE, ProGRP, SC [38]; Panel of 3 proteins + AAb: CEA, CYFRA21-1, CA125, HGF, NY-ESO-1[39]; Complement C4d [40]
	Жидкостная биопсия ctDNA и cfDNA / Liquid biopsy ctDNA and cfDNA	ctDNA NGS mPCR [32,38], CAPP-Seq [26], cfDNA и целевой Seq [33], TEC-Seq [35], CancerSEEK (ctDNA mutations + 8 proteins [36], метилирование ctDNA [37] / ctDNA NGS mcr [32,38], CAP-Set [26], cfDNA and target Seq [33], TEC-Seq [35], CancerSEEK (ctDNA mutations + 8 proteins [36], ctDNA methylation [37]
Эпителий дыхательных путей/ полости рта / Oral cavity/ respiratory system epithelium	Строение буккальных клеток / Buccal cells' constitution	Волновая спектроскопическая наноцитология [41] / Wave spectroscopic nanocytology [41]
Мокрота / Sputum	Проточная цитометрия / Flow cytometry	ТСПП аффинность [42] 13 микро РНК [43] / TCCP affinity [42] 13 micro RNAs [43]
Жидкость БАЛ / BAL Fluid	Метилирование ДНК / DNA methylation	SHOX2 и RAS1A [44] / SHOX2 and RAS1A [44]
Выдыхаемый воздух / Expired air	Летучие органические соединения / Volatile organic compounds	VOC-NBT [45] VOC-FAIMS [46]
Моча / Urine	Метаболиты / Metabolites	3 белковая панель: IGFBP-1, sIL-1Ra, CEACAM-1 [47] / 3 rd protein panel: IGFBP-1, sIL-1Ra, CEACAM-1 [47]

Примечание: CAPP-Seq – cancer personalized profiling by deep sequencing (персонализированное профилирование глубокого секвенирования); cfDNA – внеклеточная ДНК; ctDNA – циркулирующая опухолевая ДНК; FAIMS – field asymmetric ion mobility spectrometry (спектрометрия асимметричной подвижности ионов); NBT – биометрическая маркировка наночастиц; TCCP – tetra (4-carboxyphenyl) porphine; TEC-Seq – tagged error correction sequencing (секвенирование с исправлением ошибок с тегами); VOC – летучие органические соединения.

Note: CAPP-Seq – cancer personalized profiling by deep sequencing; cfDNA – extracellular DNA; ctDNA – circulating tumor DNA; FAIMS – field asymmetric ion mobility spectrometry; NBT – biometric labeling of nanoparticles; TCCP – tetra (4-carboxyphenyl) porphine; TEC-Seq – tagged error correction sequencing; VOC – volatile organic compounds.

ется со стадией РЛ используется для оценки ответа на терапию и для диагностики ранних доклинических рецидивов заболевания [25; 26]. Подобным образом циркулирующая опухолевая ДНК применяется для диагностики и прогнозирования ответа на таргетную терапию [27].

Многие биомаркеры РЛ в настоящее время находятся в разработке, в основном на ранних этапах

(табл. 1) и лишь немногие из них продвинулись дальше клинических валидационных исследований (табл. 2). Большинство биомаркеров, предназначенных для прогнозирования риска и диагностики, разработаны с использованием морфологически неопределенных групп. Однако большинство доступных образцов представлены НМРЛ: аденокарциномой и плоскоклеточным раком – наиболее распростра-

Таблица 2. Используемые биомаркеры рака легкого
Table 2. Lung cancer biomarkers that are used

Название / Name	Биомаркер / Biomarker	Образец / Sample	Этап / Stage	Исследование / Study
Скрининг / Screening				
Early CDT-Lung	7 AAb panel: ELISA	Кровь / Blood	Клиническая валидация / Clinical validation	ECLS NCT01700257
Lung EpiCheck	6 ДНК метилирование / 6 DNA methylation	Кровь / Blood	Открытие / Reveal	
miR-Test	13 микро РНК / 13 miRNA	Кровь / Blood	Клиническая валидация / Clinical validation	COSMOS II Trial
MSC	24 микро РНК / 24 miRNA	Кровь / Blood	Клиническая валидация / Clinical validation	BIOMILD NCT02247453
PAULA's test	3 Ag +AAb панель: ELISA / 3 Ag +AAb panel: ELISA	Кровь / Blood	Клиническая валидация / Clinical validation	
RespiraGene	20 SNPs	Кровь / Blood	Клиническая валидация / Clinical validation	
Дифференцировка очагов в легких / Lung foci differentiation				
Xpresys Lung 2	2 белка MRM масс-спектрометрия / Mass spectrometry 2 proteins MRM	Кровь / Blood	Клиническая валидация / Clinical validation	Регистрация / Registration
Percepta	23 мРНК/экспрессия генов / 23 mRNA/gene expression	Клетки эпителия бронхов / Bronchial epithelial cells	Клиническая валидация / Clinical validation	Регистрация / Registration
Epi proLung	ДНК метилирование / DNA methylation	Кровь / Blood	Клиническая валидация / Clinical validation	
REVEAL	Опухолевые Ag и AAb / Tumor Ag and AAb	Кровь / Blood	Открытие / Clinical validation	
DetermaVu Lung	15 мРНК и размер / 15 mRNA and size	Кровь / Blood	Открытие / Clinical validation	

Примечание: Aab – аутоантитела; Ag – антиген; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; MSC – MicroRNA Signature Classifier; MRM – multiple reaction monitoring; SNP – single nucleotide polymorphism. Адаптировано из: Sears C. R. Mazzone P. J. Biomarkers in Lung Cancer. Clin. Chest. Med. 2020: 41; 115–127 [48].

Note: Aab – autoantibodies; Ag – antigens; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; MSC – MicroRNA Signature Classifier; MRM – multiple reaction monitoring; SNP – single nucleotide polymorphism. Adapted from: Sears C. R. Mazzone P. J. Biomarkers in Lung Cancer. Clin. Chest. Med. 2020: 41; 115–127 [48].

ненными морфологическими подтипами РЛ. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) и другие менее распространенные подтипы НМРЛ реже находятся в центре внимания разработчиков. Многие биомаркеры РЛ используются для определения показаний к таргетной терапии, когда на известные генетические альтерации: EGFR, ALK, ROS1, HER2, BRAF/MEK, MET и RET – приводящие к росту опухоли, нацелены доступные лекарственные препараты или для прогнозирования агрессивности опухоли, или для предсказания ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных иммунных точек [22; 28]. Большинство других молекулярных биомаркеров, которые достигли фазы клинических испытаний предназначены для отбора лиц в группы скрининга или для дифференциальной диагностики очагов в легких (табл. 2). Перечисленные биомаркеры измеряют различные молекулы, часто собранные в панелях, которые включают белки, аутоантитела, метилированную ДНК, мРНК, миРНК и одиночные нуклеотидные полиморфизмы. Большинство ранних биомаркеров разрабатывались с использованием компонентов крови, собранной во время рутинного забора крови и сохраненной, в расчете на системные изменения, вызванные РЛ [8; 29; 30].

Два исследования проведены с целью использования образцов бронхиального эпителия, полученных в ходе бронхоскопий, выполняемых для диагностики легочных очагов. Исследователи полагались на измененные генетические и эпигенетические характеристики отличающие нормальный эпителий бронхов от бронхиального эпителия у больных РЛ согласно теории канцерогенного поля [31]. Некоторые тесты коммерчески доступны, а некоторые приближаются к клиническому тестированию [6; 8; 29–31].

Число биомаркеров, находящихся на ранних этапах разработки для прогнозирования риска и диагностики РЛ, слишком велико для рассмотрения их в отдельности, но в настоящее время проявляются интересные тенденции и возникают новые направления в разработке биомаркеров.

Первоначальные усилия по разработке биомаркеров, как правило, сосредотачивались на отдельных генах, белках, сигнальных путях с объединением нескольких перспективных биомаркеров для повышения точности. Однако по мере дальнейшего определения клинических потребностей в биомаркерах РЛ все более доступными становятся образцы, хранящиеся в банках для использования в учебных наборах и для дальнейшей валидации биомаркеров. Поэтому аналитические и клинические валидационные исследования становятся всё более масштабными, всеобъемлющими и многоцентровыми. Новые биомаркеры все чаще объединяют количественные измеряемые биомаркеры с клиническими особенностями, такими

как размер опухоли, статус курения и возраст, часто включают ранее проверенные калькуляторы оценки клинического риска для повышения точности.

Доступность передовых биологических технологий, таких как секвенирование следующего поколения (NGS – next generation sequencing), привела к быстрому прогрессу в понимании биологии опухоли и всесторонней оценке её генома. NGS все чаще применяется для молекулярной характеристики злокачественных новообразований, что позволяет персонализировать лечение. В настоящее время NGS отработывается для использования в диагностике и лечении РЛ (табл. 1). Способность NGS обнаруживать редкие мутации и клональные изменения расширила его использование для изучения ctDNA в сыворотке крови даже на ранних стадиях РЛ [32]. Технология уже активно используется для идентификации конкретных драйверных мутаций для таргетной терапии и есть данные о перспективности ctDNA в качестве полезного инструмента мониторинга ответа на терапию, лекарственной резистентности и в ранней диагностике рецидивов заболевания [28; 32; 33]. Ведется разработка сигнатуры ctDNA для использования в скрининге РЛ и диагностике очагового поражения легких [27; 34–38]. Продолжаются работы по расширению пределов обнаружения циркулирующих опухолевых клеток в качестве биомаркера для раннего выявления РЛ.

Достижения в области биомаркеров требуют высокого уровня технологических знаний для проведения тестирования и интерпретации данных в сертифицированных лабораториях. Ведутся работы над упрощением процесса тестирования, либо путем упорядочения сбора, обработки и интерпретации тестов, либо путем разработки оптимальных наборов. В новых тестах используются биологические образцы, забор которых неинвазивен, требует небольшой обработки, открывая возможности для их сбора в домашних условиях [49].

Радиомика обеспечивает использование баз данных, содержащих большое количество изображений, в сочетании с глубоким компьютерным анализом для поиска количественных и качественных характеристик изображений, которые коррелируют с патологическими состояниями. Для РЛ радиомаркеры разрабатываются на основе КТ и/или ПЭТ/КТ изображений грудной клетки. Сочетание радиомных маркеров с клиническими характеристиками и молекулярными сигнатурами повысят точность диагностических, мониторинговых и прогностических биомаркеров. Возможно, одной из наиболее перспективных возможностей радиомики станет диагностическая оценка легочных очагов [50]. Моделирование с помощью искусственного интеллекта весьма перспективно для дифференцирования доб-

рокачественных и злокачественных очагов в легких. Недавно трехмерное моделирование, разработанное на основе данных почти 30.000 нКТ, проведенных для скрининга РЛ, смогло предсказать злокачественность новообразования так же точно, а в некоторых случаях и точнее, чем опытные рентгенологи [51]. Поскольку модели автоматизированного обнаружения основаны на глубинном познании, а программные алгоритмы разработаны с помощью дополнительных выборок следует ожидать ещё большей диагностической точности в будущем. В дополнение к обнаружению и характеристике очагов рентгенологические инструменты на основе искусственного интеллекта будут способствовать мониторингу ответа на лечение, раннему выявлению рецидивов и в сочетании с другими биологическими образцами дальнейшему повышению диагностической, терапевтической и прогностической точности [52; 53].

Биомаркеры для формирования популяции высокого риска для скрининга РЛ или для дифференциальной диагностики очагов в легких в настоящее время клинически валидируются и регистрируются (табл. 2). Ускорение разработки биомаркеров становится возможным благодаря постоянным усилиям по сбору клинических данных с тем, чтобы новые биомаркеры оценивались ретроспективно на проспективно со-

бранных образцах. Более крупные, многоцентровые клинические исследования в сочетании с данными, собранными в реестрах, помогают в определении пользы биомаркеров в менее изученных этнических популяциях и при более редких морфологических подтипах РЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка биомаркеров РЛ быстро развивается. Особенно необходимы точные биомаркеры для дифференциации злокачественных и доброкачественных очагов в легочной ткани и выявления лиц, подверженных наибольшему риску развития РЛ. Научные достижения в понимании РЛ привели к разработке биомаркеров, которые демонстрируют достаточную точность в клинических валидационных исследованиях. Перспективные тенденции в разработке биомаркеров РЛ включают высокочувствительные и все более доступные технологии NGS и радиомики, наряду с использованием легко собираемых биоматериалов, которые в сочетании с прочими характеристиками опухолевого процесса способствуют разработке биомаркеров для оценки риска развития и диагностики заболевания, мониторинга, прогнозирования и персонализированной терапии РЛ.

Список источников

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
2. Mazzone PJ, Silvestri GA, Patel S, et al. Screening for lung cancer: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018;153(4):954–985. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.016>
3. Tammemagi MC, Ten Haaf K, Toumazis I, Kong CY, Han SS, Jeon J, et al. Development and Validation of a Multivariable Lung Cancer Risk Prediction Model That Includes Low-Dose Computed Tomography Screening Results: A Secondary Analysis of Data From the National Lung Screening Trial. *JAMA Netw Open*. 2019 Mar 1;2(3):e190204. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0204>
4. Tanner NT, Aggarwal J, Gould MK, Kearney P, Diette G, Vachani A, et al. Management of Pulmonary Nodules by Community Pulmonologists: A Multicenter Observational Study. *Chest*. 2015 Dec;148(6):1405–1414. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0630>
5. Mazzone PJ, Sears CR, Arenberg DA, Gaga M, Gould MK, Massion PP, et al. Evaluating Molecular Biomarkers for the Early Detection of Lung Cancer: When Is a Biomarker Ready for Clinical Use? An Official American Thoracic Society Policy Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Oct 1;196(7):e15–29. <https://doi.org/10.1164/rccm.201708-1678ST>
6. Seijo LM, Peled N, Ajona D, Boeri M, Field JK, Sozzi G, et al. Biomarkers in Lung Cancer Screening: Achievements, Promises, and Challenges. *J Thorac Oncol*. 2019 Mar;14(3):343–357. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.11.023>
7. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med*. 2015 May;53(6):833–835. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0067>
8. Silvestri GA, Tanner NT, Kearney P, Vachani A, Massion PP, Porter A, et al. Assessment of Plasma Proteomics Biomarker's Ability to Distinguish Benign From Malignant Lung Nodules: Results of the PANOPTIC (Pulmonary Nodule Plasma Proteomic Classifier) Trial. *Chest*. 2018 Sep;154(3):491–500. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.02.012>
9. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, Munden R, Nath H, Aberle D, et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med*. 2015 Apr 7;162(7):485–491. <https://doi.org/10.7326/M14-2086>
10. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6;371(19):1793–1802. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312547>
11. Ten Haaf K, Jeon J, Tammemagi MC, Han SS, Kong CY, Plevritis SK, et al. Risk prediction models for selection of lung cancer screening candidates: A retrospective validation study. *PLoS Med*. 2017 Apr;14(4):e1002277. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002277>

12. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014 Mar 4;160(5):330–338. <https://doi.org/10.7326/M13-2771>
13. De Koning H, Van Der Aalst C, Ten Haaf K, Oudkerk M. PL02.05 Effects of Volume CT Lung Cancer Screening: Mortality Results of the NELSON Randomised-Controlled Population Based Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018 Oct 1;13(10):S185. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.012>
14. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA*. 2012 Jun 13;307(22):2418–2429. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5521>
15. Gould MK, Tang T, Liu I-LA, Lee J, Zheng C, Danforth KN, et al. Recent Trends in the Identification of Incidental Pulmonary Nodules. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Nov 15;192(10):1208–1214. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0990OC>
16. Sawada S, Yamashita N, Sugimoto R, Ueno T, Yamashita M. Long-term Outcomes of Patients With Ground-Glass Opacities Detected Using CT Scanning. *Chest*. 2017 Feb;151(2):308–315. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.007>
17. Tanner NT, Porter A, Gould MK, Li X-J, Vachani A, Silvestri GA. Physician Assessment of Pretest Probability of Malignancy and Adherence With Guidelines for Pulmonary Nodule Evaluation. *Chest*. 2017 Aug;152(2):263–270. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.018>
18. Choi HK, Ghobrial M, Mazzone PJ. Models to Estimate the Probability of Malignancy in Patients with Pulmonary Nodules. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Oct;15(10):1117–1126. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201803-173CME>
19. Ost DE, Gould MK. Decision making in patients with pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(4):363–372. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0679CI>
20. Deppen S, Putnam JB, Andrade G, Speroff T, Nesbitt JC, Lambright ES, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in a region of endemic granulomatous disease. *Ann Thorac Surg*. 2011 Aug;92(2):428–432. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.02.052>
21. Mehta AC, Hood KL, Schwarz Y, Solomon SB. The Evolutional History of Electromagnetic Navigation Bronchoscopy: State of the Art. *Chest*. 2018 Oct;154(4):935–947. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.04.029>
22. Burotto M, Thomas A, Subramaniam D, Giaccone G, Rajan A. Biomarkers in early-stage non-small-cell lung cancer: current concepts and future directions. *J Thorac Oncol*. 2014 Nov;9(11):1609–1617. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000302>
23. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2093–2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801946>
24. Biton J, Ouakrim H, Dechartres A, Alifano M, Mansuet-Lupo A, Si H, et al. Impaired Tumor-Infiltrating T Cells in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Impact Lung Cancer Response to PD-1 Blockade. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Oct 1;198(7):928–940. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1110OC>
25. Pantel K, Speicher MR. The biology of circulating tumor cells. *Oncogene*. 2016 Mar 10;35(10):1216–1224. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.192>
26. Gorges TM, Penkalla N, Schalk T, Joosse SA, Riethdorf S, Tucholski J, et al. Enumeration and Molecular Characterization of Tumor Cells in Lung Cancer Patients Using a Novel In Vivo Device for Capturing Circulating Tumor Cells. *Clin Cancer Res*. 2016 May 1;22(9):2197–2206. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1416>
27. Weiss G, Schlegel A, Kottwitz D, König T, Tetzner R. Validation of the SHOX2/PTGER4 DNA Methylation Marker Panel for Plasma-Based Discrimination between Patients with Malignant and Nonmalignant Lung Disease. *J Thorac Oncol*. 2017 Jan;12(1):77–84. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.08.123>
28. Saarenheimo J, Eigeliene N, Andersen H, Tiirola M, Jekunen A. The Value of Liquid Biopsies for Guiding Therapy Decisions in Non-small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2019;9:129. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00129>
29. Doseeva V, Colpitts T, Gao G, Woodcock J, Knezevic V. Performance of a multiplexed dual analyte immunoassay for the early detection of non-small cell lung cancer. *J Transl Med*. 2015 Feb 12;13:55. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0419-y>
30. Montani F, Marzi MJ, Dezi F, Dama E, Carletti RM, Bonizzi G, et al. miR-Test: a blood test for lung cancer early detection. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Jun;107(6):djv063. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv063>
31. Silvestri GA, Vachani A, Whitney D, Elashoff M, Porta Smith K, Ferguson JS, et al. A Bronchial Genomic Classifier for the Diagnostic Evaluation of Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):243–251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504601>
32. Aravanis AM, Lee M, Klausner RD. Next-Generation Sequencing of Circulating Tumor DNA for Early Cancer Detection. *Cell*. 2017 Feb 9;168(4):571–574. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.030>
33. Guo N, Lou F, Ma Y, Li J, Yang B, Chen W, et al. Circulating tumor DNA detection in lung cancer patients before and after surgery. *Sci Rep*. 2016 Sep 19;6:33519. <https://doi.org/10.1038/srep33519>
34. Chorostowska-Wynimko J, Horváth I, Shitrit D, Eisenberg V, Stav D, Faber DL, et al. P2.11-20 Lung EpiCheck TM - Results of the Training and Test Sets of a Methylation-Based Blood Test for Early Detection of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018 Oct 1;13(10):S786. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.1367>
35. Phallen J, Sausen M, Adleff V, Leal A, Hruban C, White J, et al. Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA. *Sci Transl Med*. 2017 Aug 16;9(403):eaan2415. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan2415>
36. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018 Feb 23;359(6378):926–930. <https://doi.org/10.1126/science.aar3247>

37. Calabrese F, Lunardi F, Pezzuto F, Fortarezza F, Vuljan SE, Marquette C, et al. Are There New Biomarkers in Tissue and Liquid Biopsies for the Early Detection of Non-Small Cell Lung Cancer? *J Clin Med*. 2019 Mar 26;8(3):E414. <https://doi.org/10.3390/jcm8030414>
38. Liu L, Teng J, Zhang L, Cong P, Yao Y, Sun G, et al. The Combination of the Tumor Markers Suggests the Histological Diagnosis of Lung Cancer. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2013989. <https://doi.org/10.1155/2017/2013989>
39. Mazzone PJ, Wang X-F, Han X, Choi H, Seeley M, Scherer R, et al. Evaluation of a Serum Lung Cancer Biomarker Panel. *Biomark Insights*. 2018;13:1177271917751608. <https://doi.org/10.1177/1177271917751608>
40. Ajona D, Okrój M, Pajares MJ, Agorreta J, Lozano MD, Zulueta JJ, et al. Complement C4d-specific antibodies for the diagnosis of lung cancer. *Oncotarget*. 2018 Jan 19;9(5):6346–6355. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23690>
41. Subramanian H, Viswanathan P, Cherkezyan L, Iyengar R, Rozhok S, Verleye M, et al. Procedures for risk-stratification of lung cancer using buccal nanocytology. *Biomed Opt Express*. 2016 Sep 1;7(9):3795–3810. <https://doi.org/10.1364/BOE.7.003795>
42. Patriquin L, Merrick DT, Hill D, Holcomb RG, Lemieux ME, Bennett G, et al. Early Detection of Lung Cancer with Meso Tetra (4-Carboxyphenyl) Porphyrin-Labeled Sputum. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1311–1318. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000627>
43. Xing L, Su J, Guarnera MA, Zhang H, Cai L, Zhou R, et al. Sputum microRNA biomarkers for identifying lung cancer in indeterminate solitary pulmonary nodules. *Clin Cancer Res*. 2015 Jan 15;21(2):484–489. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1873>
44. Zhang C, Yu W, Wang L, Zhao M, Guo Q, Lv S, et al. DNA Methylation Analysis of the SHOX2 and RASSF1A Panel in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Lung Cancer Diagnosis. *J Cancer*. 2017;8(17):3585–3591. <https://doi.org/10.7150/jca.21368>
45. Song G, Qin T, Liu H, Xu G-B, Pan Y-Y, Xiong F-X, et al. Quantitative breath analysis of volatile organic compounds of lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2010 Feb;67(2):227–231. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2009.03.029>
46. Westhoff M, Litterst P, Freitag L, Urfer W, Bader S, Baumbach J-I. Ion mobility spectrometry for the detection of volatile organic compounds in exhaled breath of patients with lung cancer: results of a pilot study. *Thorax*. 2009 Sep;64(9):744–748. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.099465>
47. Nolen BM, Lomakin A, Marrangoni A, Velikokhatnaya L, Prosser D, Lokshin AE. Urinary protein biomarkers in the early detection of lung cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015 Feb;8(2):111–119. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0210>
48. Sears CR, Mazzone PJ. Biomarkers in Lung Cancer. *Clin Chest Med*. 2020 Mar;41(1):115–127. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.004>
49. Mazzone PJ, Wang X-F, Lim S, Jett J, Choi H, Zhang Q, et al. Progress in the development of volatile exhaled breath signatures of lung cancer. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 May;12(5):752–757. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201411-540OC>
50. Liu Z, Wang S, Dong D, Wei J, Fang C, Zhou X, et al. The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. *Theranostics*. 2019;9(5):1303–1322. <https://doi.org/10.7150/thno.30309>
51. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, Choi B, Reicher JJ, Peng L, et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat Med*. 2019 Jun;25(6):954–961. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0447-x>
52. Fave X, Zhang L, Yang J, Mackin D, Balter P, Gomez D, et al. Delta-radiomics features for the prediction of patient outcomes in non-small cell lung cancer. *Sci Rep*. 2017 Apr 3;7(1):588. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00665-z>
53. Lee G, Lee HY, Park H, Schiebler ML, van Beek EJR, Ohno Y, et al. Radiomics and its emerging role in lung cancer research, imaging biomarkers and clinical management: State of the art. *Eur J Radiol*. 2017 Jan;86:297–307. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.09.005>

References

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
2. Mazzone PJ, Silvestri GA, Patel S, et al. Screening for lung cancer: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018;153(4):954–985. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.016>
3. Tammemagi MC, Ten Haaf K, Toumazis I, Kong CY, Han SS, Jeon J, et al. Development and Validation of a Multivariable Lung Cancer Risk Prediction Model That Includes Low-Dose Computed Tomography Screening Results: A Secondary Analysis of Data From the National Lung Screening Trial. *JAMA Netw Open*. 2019 Mar 1;2(3):e190204. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0204>
4. Tanner NT, Aggarwal J, Gould MK, Kearney P, Diette G, Vachani A, et al. Management of Pulmonary Nodules by Community Pulmonologists: A Multicenter Observational Study. *Chest*. 2015 Dec;148(6):1405–1414. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0630>
5. Mazzone PJ, Sears CR, Arenberg DA, Gaga M, Gould MK, Massion PP, et al. Evaluating Molecular Biomarkers for the Early Detection of Lung Cancer: When Is a Biomarker Ready for Clinical Use? An Official American Thoracic Society Policy Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Oct 1;196(7):e15–29. <https://doi.org/10.1164/rccm.201708-1678ST>
6. Seijo LM, Peled N, Ajona D, Boeri M, Field JK, Sozzi G, et al. Biomarkers in Lung Cancer Screening: Achievements, Promises, and Challenges. *J Thorac Oncol*. 2019 Mar;14(3):343–357. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.11.023>
7. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med*. 2015 May;53(6):833–835. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0067>

8. Silvestri GA, Tanner NT, Kearney P, Vachani A, Massion PP, Porter A, et al. Assessment of Plasma Proteomics Biomarker's Ability to Distinguish Benign From Malignant Lung Nodules: Results of the PANOPTIC (Pulmonary Nodule Plasma Proteomic Classifier) Trial. *Chest*. 2018 Sep;154(3):491–500. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.02.012>
9. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, Munden R, Nath H, Aberle D, et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med*. 2015 Apr 7;162(7):485–491. <https://doi.org/10.7326/M14-2086>
10. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6;371(19):1793–1802. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312547>
11. Ten Haaf K, Jeon J, Tammemägi MC, Han SS, Kong CY, Plevritis SK, et al. Risk prediction models for selection of lung cancer screening candidates: A retrospective validation study. *PLoS Med*. 2017 Apr;14(4):e1002277. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002277>
12. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014 Mar 4;160(5):330–338. <https://doi.org/10.7326/M13-2771>
13. De Koning H, Van Der Aalst C, Ten Haaf K, Oudkerk M. PL02.05 Effects of Volume CT Lung Cancer Screening: Mortality Results of the NELSON Randomised-Controlled Population Based Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018 Oct 1;13(10):S185. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.012>
14. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA*. 2012 Jun 13;307(22):2418–2429. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5521>
15. Gould MK, Tang T, Liu I-LA, Lee J, Zheng C, Danforth KN, et al. Recent Trends in the Identification of Incidental Pulmonary Nodules. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Nov 15;192(10):1208–1214. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0990OC>
16. Sawada S, Yamashita N, Sugimoto R, Ueno T, Yamashita M. Long-term Outcomes of Patients With Ground-Glass Opacities Detected Using CT Scanning. *Chest*. 2017 Feb;151(2):308–315. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.007>
17. Tanner NT, Porter A, Gould MK, Li X-J, Vachani A, Silvestri GA. Physician Assessment of Pretest Probability of Malignancy and Adherence With Guidelines for Pulmonary Nodule Evaluation. *Chest*. 2017 Aug;152(2):263–270. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.018>
18. Choi HK, Ghobrial M, Mazzone PJ. Models to Estimate the Probability of Malignancy in Patients with Pulmonary Nodules. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Oct;15(10):1117–1126. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201803-173CME>
19. Ost DE, Gould MK. Decision making in patients with pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(4):363–372. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0679CI>
20. Deppen S, Putnam JB, Andrade G, Speroff T, Nesbitt JC, Lambright ES, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in a region of endemic granulomatous disease. *Ann Thorac Surg*. 2011 Aug;92(2):428–432. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.02.052>
21. Mehta AC, Hood KL, Schwarz Y, Solomon SB. The Evolutional History of Electromagnetic Navigation Bronchoscopy: State of the Art. *Chest*. 2018 Oct;154(4):935–947. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.04.029>
22. Burotto M, Thomas A, Subramaniam D, Giaccone G, Rajan A. Biomarkers in early-stage non-small-cell lung cancer: current concepts and future directions. *J Thorac Oncol*. 2014 Nov;9(11):1609–1617. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000302>
23. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2093–2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801946>
24. Biton J, Ouakrim H, Dechartres A, Alifano M, Mansuet-Lupo A, Si H, et al. Impaired Tumor-Infiltrating T Cells in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Impact Lung Cancer Response to PD-1 Blockade. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Oct 1;198(7):928–940. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1110OC>
25. Pantel K, Speicher MR. The biology of circulating tumor cells. *Oncogene*. 2016 Mar 10;35(10):1216–1224. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.192>
26. Gorges TM, Penkalla N, Schalk T, Joosse SA, Riethdorf S, Tucholski J, et al. Enumeration and Molecular Characterization of Tumor Cells in Lung Cancer Patients Using a Novel In Vivo Device for Capturing Circulating Tumor Cells. *Clin Cancer Res*. 2016 May 1;22(9):2197–2206. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1416>
27. Weiss G, Schlegel A, Kottwitz D, König T, Tetzner R. Validation of the SHOX2/PTGER4 DNA Methylation Marker Panel for Plasma-Based Discrimination between Patients with Malignant and Nonmalignant Lung Disease. *J Thorac Oncol*. 2017 Jan;12(1):77–84. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.08.123>
28. Saarenheimo J, Eigeliene N, Andersen H, Tirola M, Jekunen A. The Value of Liquid Biopsies for Guiding Therapy Decisions in Non-small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2019;9:129. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00129>
29. Doseeva V, Colpitts T, Gao G, Woodcock J, Knezevic V. Performance of a multiplexed dual analyte immunoassay for the early detection of non-small cell lung cancer. *J Transl Med*. 2015 Feb 12;13:55. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0419-y>
30. Montani F, Marzi MJ, Dezi F, Dama E, Carletti RM, Bonizzi G, et al. miR-Test: a blood test for lung cancer early detection. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Jun;107(6):djv063. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv063>
31. Silvestri GA, Vachani A, Whitney D, Elashoff M, Porta Smith K, Ferguson JS, et al. A Bronchial Genomic Classifier for the Diagnostic Evaluation of Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):243–251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504601>
32. Aravanis AM, Lee M, Klausner RD. Next-Generation Sequencing of Circulating Tumor DNA for Early Cancer Detection. *Cell*. 2017 Feb 9;168(4):571–574. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.030>

33. Guo N, Lou F, Ma Y, Li J, Yang B, Chen W, et al. Circulating tumor DNA detection in lung cancer patients before and after surgery. *Sci Rep*. 2016 Sep 19;6:33519. <https://doi.org/10.1038/srep33519>
34. Chorostowska-Wynimko J, Horváth I, Shitrit D, Eisenberg V, Stav D, Faber DL, et al. P2.11-20 Lung EpiCheck TM - Results of the Training and Test Sets of a Methylation-Based Blood Test for Early Detection of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018 Oct 1;13(10):S786. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.1367>
35. Phallen J, Sausen M, Adleff V, Leal A, Hruban C, White J, et al. Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA. *Sci Transl Med*. 2017 Aug 16;9(403):eaan2415. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan2415>
36. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018 Feb 23;359(6378):926–930. <https://doi.org/10.1126/science.aar3247>
37. Calabrese F, Lunardi F, Pezzuto F, Fortarezza F, Vuljan SE, Marquette C, et al. Are There New Biomarkers in Tissue and Liquid Biopsies for the Early Detection of Non-Small Cell Lung Cancer? *J Clin Med*. 2019 Mar 26;8(3):E414. <https://doi.org/10.3390/jcm8030414>
38. Liu L, Teng J, Zhang L, Cong P, Yao Y, Sun G, et al. The Combination of the Tumor Markers Suggests the Histological Diagnosis of Lung Cancer. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2013989. <https://doi.org/10.1155/2017/2013989>
39. Mazzone PJ, Wang X-F, Han X, Choi H, Seeley M, Scherer R, et al. Evaluation of a Serum Lung Cancer Biomarker Panel. *Biomark Insights*. 2018;13:1177271917751608. <https://doi.org/10.1177/1177271917751608>
40. Ajona D, Okrój M, Pajares MJ, Agorreta J, Lozano MD, Zulueta JJ, et al. Complement C4d-specific antibodies for the diagnosis of lung cancer. *Oncotarget*. 2018 Jan 19;9(5):6346–6355. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23690>
41. Subramanian H, Viswanathan P, Cherkezyan L, Iyengar R, Rozhok S, Verleye M, et al. Procedures for risk-stratification of lung cancer using buccal nanocytology. *Biomed Opt Express*. 2016 Sep 1;7(9):3795–3810. <https://doi.org/10.1364/BOE.7.003795>
42. Patriquin L, Merrick DT, Hill D, Holcomb RG, Lemieux ME, Bennett G, et al. Early Detection of Lung Cancer with Meso Tetra (4-Carboxyphenyl) Porphyrin-Labeled Sputum. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1311–1318. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000627>
43. Xing L, Su J, Guarnera MA, Zhang H, Cai L, Zhou R, et al. Sputum microRNA biomarkers for identifying lung cancer in indeterminate solitary pulmonary nodules. *Clin Cancer Res*. 2015 Jan 15;21(2):484–489. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1873>
44. Zhang C, Yu W, Wang L, Zhao M, Guo Q, Lv S, et al. DNA Methylation Analysis of the SHOX2 and RASSF1A Panel in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Lung Cancer Diagnosis. *J Cancer*. 2017;8(17):3585–3591. <https://doi.org/10.7150/jca.21368>
45. Song G, Qin T, Liu H, Xu G-B, Pan Y-Y, Xiong F-X, et al. Quantitative breath analysis of volatile organic compounds of lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2010 Feb;67(2):227–231. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2009.03.029>
46. Westhoff M, Litterst P, Freitag L, Urfer W, Bader S, Baumbach J-I. Ion mobility spectrometry for the detection of volatile organic compounds in exhaled breath of patients with lung cancer: results of a pilot study. *Thorax*. 2009 Sep;64(9):744–748. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.099465>
47. Nolen BM, Lomakin A, Marrangoni A, Velikokhatnaya L, Prosser D, Lokshin AE. Urinary protein biomarkers in the early detection of lung cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015 Feb;8(2):111–119. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0210>
48. Sears CR, Mazzone PJ. Biomarkers in Lung Cancer. *Clin Chest Med*. 2020 Mar;41(1):115–127. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.004>
49. Mazzone PJ, Wang X-F, Lim S, Jett J, Choi H, Zhang Q, et al. Progress in the development of volatile exhaled breath signatures of lung cancer. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 May;12(5):752–757. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201411-540OC>
50. Liu Z, Wang S, Dong D, Wei J, Fang C, Zhou X, et al. The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. *Theranostics*. 2019;9(5):1303–1322. <https://doi.org/10.7150/thno.30309>
51. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, Choi B, Reicher JJ, Peng L, et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat Med*. 2019 Jun;25(6):954–961. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0447-x>
52. Fave X, Zhang L, Yang J, Mackin D, Balter P, Gomez D, et al. Delta-radiomics features for the prediction of patient outcomes in non-small cell lung cancer. *Sci Rep*. 2017 Apr 3;7(1):588. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00665-z>
53. Lee G, Lee HY, Park H, Schiebler ML, van Beek EJR, Ohno Y, et al. Radiomics and its emerging role in lung cancer research, imaging biomarkers and clinical management: State of the art. *Eur J Radiol*. 2017 Jan;86:297–307. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.09.005>

Информация об авторах:

Харегезов Дмитрий Акимович – к.м.н., хирург, заведующий отделением торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, ResearcherID: AAZ-3638-2021, Scopus Author ID: 56626499300

Лазутин Юрий Николаевич – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-7632>, SPIN: 5098-7887, AuthorID: 364457

Мирзоян Эллада Арменовна ✉ – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 5722118516

Милакин Антон Григорьевич – онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Статешный Олег Николаевич – онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Лейман Игорь Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>, SPIN: 2551-0999, AuthorID: 735699

Иозефи Кристиан Дмитриевич – ординатор 2 года по специальности торакальная хирургия ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5351-3251>, SPIN: 1232-3097, AuthorID: 1122592, ResearcherID: AAZ-3632-2021

Information about authors:

Dmitriy A. Kharagezov – Cand. Sci. (Med.), surgeon, head of department of thoracic surgery, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, ResearcherID: AAZ-3638-2021, Scopus Author ID: 56626499300

Yuriy N. Lazutin – Cand. Sci. (Med.), associate professor, leading Researcher of the Department of Thoracic Surgery National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-7632>, SPIN: 5098-7887, AuthorID: 364457

Ellada A. Mirzoyan – PhD student National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Anton G. Milakin – oncologist at the Department of Thoracic Surgery National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Oleg N. Stateshny – oncologist at the Department of Thoracic Surgery National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Igor A. Leyman – Cand. Sci. (Med.), oncologist at the Department of Thoracic Surgery National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>, SPIN: 2551-0999, AuthorID: 735699

Kristian D. Iozefi – 2nd year thoracic surgery resident Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5351-3251>, SPIN: 1232-3097, AuthorID: 1122592, ResearcherID: AAZ-3632-2021

Вклад авторов:

Харагезов Д. А. – научное редактирование;

Лазутин Ю. Н. – написание текста;

Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А.,

Иозефи К. Д. – анализ данных, техническое редактирование, оформление списка литературы.

Authors contribution:

Kharagezov D. A. – scientific editing;

Lazutin Yu. N. – text writing;

Mirzoyan E. A., Milakin A. G., Stateshny O. N., Leyman I. A., Iozefi K. D. – data analysis, technical editing, bibliography design.