

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ЛЕГКИХ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР**О.Н. Ямщиков^{1,3}, Н.И. Дробышева³, Н.В. Емельянова^{2,3}, В.В. Поздняков²**¹ Городская клиническая больница г. Котовска;
Россия, 393190, Тамбовская область, Котовск, ул. Пионерская, 24² Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко;
Россия, 392000, Тамбов, ул. Московская, 29³ Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, Медицинский институт;
Россия, 392000, Тамбов, ул. Интернациональная, 33

Контакты: Дробышева Нелли Игоревна, drobysheva-nelli@mail.ru

Реферат

Представлен обзор литературы по ранней диагностике рака легкого, подготовленный по результатам анализа источников из отечественной и иностранной литературы, которые опубликованы в электронных средствах массовой информации. Поиск литературы производился в системе Elibrary, включались публикации, характеризующие современные возможности лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических методов ранней диагностики рака легкого. В обзоре освещены результаты международных рандомизированных исследований скрининга рака легкого.

Ключевые слова: рак легкого, диагностика, скрининг, обзор

Для цитирования: Ямщиков О.Н., Дробышева Н.И., Емельянова Н.В., Поздняков В.В. Ранняя диагностика рака легких. Литературный обзор. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(1):74–82.

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-74-82

Введение

Рак легкого (РЛ) является одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей в мире и является основной причиной смерти больных со злокачественными заболеваниями на протяжении многих лет. [1]. В 2020 г. было зафиксировано более 19,2 млн случаев впервые выявленных онкозаболеваний (GLOBOCAN). Рак легкого при этом составляет 11,4 % от общего числа случаев рака и занимает первое место в структуре смертности (18 % от общей смертности при злокачественных новообразованиях) [2].

Несмотря на то, что на данный момент медицина обладает современным оборудованием, а также высокотехнологичными методами диагностики заболеваний, впервые рак легкого зачастую обнаруживается

только на запущенных стадиях, которые уже с трудом поддаются лечению [3, 4].

Показатели летальности больных раком легкого весьма негативные. Согласно данным онкологических центров Великобритании, Америки и России, видно, что из 100 % заболевших умирают 87 %. При этом большая часть из них — мужчины [3, 5]. Смертность от злокачественных заболеваний легких в Российской Федерации на данный момент составляет 60 %.

Эти данные обуславливают высокую потребность и необходимость в создании способов ранней диагностики рака легкого для своевременного начала терапии на ранних стадиях. Обнаружение изменений легких в начале злокачественного процесса может существенно снизить летальность от данного заболевания, а также способствует скорейшему возвращению к трудовой и социальной деятельности [1, 6, 7].

Рентгенологические исследования

В 1970-х гг. Национальный институт рака в Америке дал старт трем рандомизированным исследованиям. Целью данных исследований было определить удобство и эффективность рентгеновского исследования легких в ранней диагностике злокачественных новообразований грудной клетки. В данном исследовании участвовали курящие мужчины [8–11]. По результатам исследования стало ясно, что летальности данный метод не снижает.

В клинике Мейо (Mayo Lung Project, MLP) также прошло исследование, направленное на поиск скринингового метода для диагностики РЛ, обладающими всеми необходимыми критериями качества и удобства. В данной программе пробовали совместить два диагностических метода: рентгенография органов грудной клетки и цитологическое исследование мокроты. Исследования в основной группе проводили каждые 4 мес, а в контрольной — ежегодно. В итоге выяснилось, что пятилетняя выживаемость контрольной группы оказалась ниже основной почти в два раза. Однако в результате исследования было показано, что данный метод скрининга также не приводит к снижению смертности [11, 12].

По программе Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial провели более масштабные исследования. Категорией людей, принявших участие в исследовании, стали мужчины и женщины в возрасте от 55 до 74 лет. В их составе были как курящие, так и некурящие люди. Всем им проводили ежегодно рентгенографию органов грудной клетки в течение 3 лет. В результате данного исследования было выявлено, что смертность от рака легкого при данном виде скрининга также не снижается, несмотря на то, что были обнаружены 126 больных раком легкого из 150 тыс. исследованных, при этом у 44 % из них РЛ был выявлен на ранней стадии [9].

На сегодняшний день Американское онкологическое сообщество считает, что ис-

пользование рентгенографии органов грудной клетки нецелесообразно использовать в качестве скрининга из-за низкой эффективности в снижении смертности от РЛ [3, 12]. При этом рекомендуется использовать низкодозную спиральную компьютерную томографию (НДКТ) в группах с повышенным риском возникновения злокачественных новообразований легких [3, 13].

Низкодозная спиральная компьютерная томография

С целью доказательства эффективности НДКТ в качестве скринингового метода диагностики рака легкого, Национальный онкологический институт США провел исследование National Lung Screening Trial (NLST) с 2002 по 2011 гг. В основной и контрольной группах тест принимали за положительный, если можно было визуализировать легочный узел размером более 4 мм или какие-либо иные признаки рака (например, лимфаденопатия, плевральный выпот). Это исследование показало преимущество низкодозной спиральной компьютерной томографии над рентгенографией органов грудной полости. В ходе программы NLST было обнаружено относительное снижение смертности на 20 % по сравнению с рентгенографией. Также НДКТ оказался более чувствительным методом, с его помощью удалось обнаружить большее число пациентов с диагнозом РЛ [1, 14].

Результаты крупного голландско-бельгийского популяционного рандомизированного контролируемого исследования (NELSON) также подчеркивают значимость НДКТ в скрининге РЛ. В ходе работы было выявлено, что в течение 10 лет наблюдения с 4 раундами НДКТ в роли скрининга, у основной группы определялось снижение уровня смертности на 26 % у мужчин и на 39 % у женщин в популяции с высоким риском. Помимо этого, следует выделить тот факт, что у большей части онкологических пациентов были выявлены начальные стадии рака легкого. Это способствует скорей-

шему началу лечебных мероприятий и снижению летальности [15, 16].

По данным итальянского исследования MILD, проведенного с 2005 по 2018 гг., показатели общей смертности от РЛ при использовании низкодозной компьютерной томографии в качестве скрининга снизились на 39 % по сравнению с контрольной группой. При чем эффективность метода через 5 лет увеличилась и риск смертности от РЛ снизился на 58 %, а общий уровень смертности — на 32 %. Исследование MILD предоставляет дополнительные доказательства того, что длительный скрининг более 5 лет может повысить частоту раннего выявления рака легкого и обеспечить еще большее снижение смертности по сравнению с исследованием NLST [16].

Однако несмотря на положительные результаты исследований, чувствительности низкодозной компьютерной томографии при определенных условиях может быть недостаточно. Например, если центральный рак легкого протекает без сужения и деформации просвета бронхов, то вероятность обнаружить его на ранних стадиях оказывается достаточно низкой, что не является плюсом при использовании данного метода в качестве скрининга [3].

Помимо этого, при данном методе диагностики исследуемые получают избыточную дозу облучения, что может повлечь за собой вредные последствия для организма. При ежегодном исследовании у курильщиков 50–75 лет может увеличиться риск развития злокачественных новообразований легких у мужчин на 1,5 %, а у женщин — на 5 %. Кроме того, при НДКТ часто встречаются ложноположительные результаты, что существенно снижает качество скрининга [1, 17].

Со временем, помимо низкодозной спиральной компьютерной томографии и рентгеновского исследования грудной полости, для скрининга стали использовать также инвазивные методы диагностики [1].

Эндоскопические методы исследования

Стали стремительно развиваться эндоскопические методы: аутофлюоресцентная (AFI) эндоскопия, бронхоскопия в белом свете с высоким разрешением изображения, узкоспектральная эндоскопия (NBI). Одновременно во всем мире идет разработка стандартов при расшифровке изображений, полученных при таких эндоскопических исследованиях [2, 18].

Для пациентов с подозрением на злокачественные образования в легких бронхоскопическое исследование является основным диагностическим инструментом. Для увеличения качества исследования и повышения вероятности постановки верного окончательного диагноза стали совмещать сразу несколько исследований, например, бронхоальвеолярный лаваж, эндобронхальную ультразвуковую биопсию и brush-биопсию. Однако чувствительность этих инвазивных методов колеблется в пределах 34–88 %, несмотря на высокую диагностическую точность [1, 19].

Цитологические методы

Цитологическое исследование мокроты является одним из самых простых и недорогих неинвазивных методов ранней диагностики центрального рака легкого [3, 20]. Специфичность данного метода может достигать 98 %, но при этом исследование обладает низкой чувствительностью, равной 5–15 %. Данный метод более действенно работает при обнаружения центрального РЛ по сравнению с периферическим. Так, при центральном расположении очагов, опухолевые клетки определялись в мокроте у 52–88 % больных, а при периферическом расположении — у 33–61 %.

А.А. Барчук и др. провели исследование, с помощью которого удалось выявить, что метод автоматизированной количественной цитометрии мокроты оказался более чувствительным ($p = 0,003$) по сравнению с классическим цитологическим исследова-

нием мокроты — 36,6 % (95 % CI: 22–53 %) против 13,3% (95 % CI: 4–32 %), с допустимым снижением специфичности — 93,7% (95 % CI: 89–96 %) против 100 % (95 % CI: 96–100 %), при меньшем количестве неинформативного материала — 12,9 % против 37,5 % ($p = 0,0002$) [21–23].

Молекулярные биомаркеры

На данный момент одним из перспективных методов совершенствования диагностики рака легких на ранних стадиях и, соответственно, оптимизации своевременных лечебных мероприятий, является изучение молекулярно-генетических свойств злокачественных новообразований, влияющих на их дифференцировку, рост и возможность метастазировать. Молекулярные биомаркеры — это генные и хромосомные мутации, а также преобразования различных маркеров, которые претерпели качественные или количественные изменения, обнаруженные при образовании и развитии опухоли [24].

В настоящее время в Европе используют некоммерческие методы для скрининга рака легких. Одним из примеров является инновационный тест Epi proLung® BL (Epigenomics AG, Германия). Он основан на определении количества метилированных генов ДНК SNOX2 с помощью ПЦР-диагностики в реальном времени. Метод обладает высокой чувствительностью, которая составляет 69 %, а также очень высокой специфичностью — 98 %. Таким образом, данная тест-система может быть полезна для повышения точности диагностики [1, 25].

Также в качестве биомаркеров предложено использовать микроРНК. Это некодирующие молекулы, которые обнаруживаются в клетках и жидкостной среде организма, а также преобразуются тканеспецифическим образом. Они обладают высокой устойчивостью и чувствительностью к дегидратации РНКазой. Это может способствовать их использованию в качестве перспективных биомаркеров рака

легкого. В ходе различных исследований стало известно, что микроРНК нарушают регуляцию роста, рецидива и метастазирования карцином [1, 26]. MiR-155, miR-143, miR-372, miR-210, miR-21b были в составе одних из первых панелей микроРНК. Они обнаруживались в мокроте больных немелкоклеточным раком легкого. При этом чувствительность метода составила 85,7 %, а специфичность — 100 % [1, 27].

Анализ выдыхаемого воздуха

Еще одной перспективной и быстро развивающейся областью является использование в качестве скрининга анализа выдыхаемого воздуха. Разработка стандартизированных и гибких протоколов отбора проб дыхания, многоцентровые клинические исследования и глубокое понимание биохимических путей, участвующих в развитии и прогрессировании РЛ, позволят ускорить темпы разработки надежной панели маркеров ранней диагностики РЛ данным методом. В 2017 г. был разработан технический стандарт на биомаркеры, обнаруживаемые в выдыхаемом воздухе при раке легких, и было определено несколько важнейших областей для дальнейших исследований [1, 28]. Это стало первым толчком для стандартизации протоколов анализа дыхания. Для негетерогенных, сложных для диагностики заболеваний, таких как злокачественные новообразования легких, введение стандартизации в практику при разработке клинически значимых биомаркеров особенно важно. Эти разработки могут в дальнейшем способствовать внедрению в практику анализа выдыхаемого воздуха в качестве скрининга для выявления злокачественных новообразований легких [1].

Масс-спектрометрия и сенсорные технологии чаще всего используют для диагностики методом анализа летучих органических соединений (ЛОС). Исследования на основе сенсорных матриц предоставляют лишь образец без распознавания соединений, в то время как при масс-

спектрометрии получают перечень молекул, пригодных для применения в качестве биомаркеров. Данные методы исследования имеют большой потенциал при их использовании в определении РЛ на ранних стадиях [29].

Однако у данных методов есть и существенные недостатки. Результаты исследований сильно варьируют в зависимости от многих факторов, а соответственно и снижается точность исследования. Так, температура и влажность окружающей среды имеют важное значение для клинических исследований, особенно если анализ выдыхаемого воздуха производится в регионах, значительно различающихся по климатическим условиям. Thekedar B. et al провели исследование, суть которого заключалось в исследовании летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе после 5-минутного пребывания в различных условиях. В ходе исследования выяснили, что при температуре 3 °С и относительной влажности 47 % концентрации ацетонитрила, этанола, метанола и пропанола оказались ниже, чем при температуре 27 °С с относительной влажностью 19 %. При этом летучие органические соединения с продуктом реакции переноса ионов протонов m/z s 85, 86, 99, 169 оказались менее концентрированы в образцах, собранных в теплом воздухе. Таким образом видно, что при проведении теста по определению биомаркеров рака легкого при разных климатических условиях создаются абсолютно противоречивые результаты [1, 30].

Также немалую роль в изменении концентрации ЛОС в выдыхаемом воздухе имеет диета. Например, при употреблении некоторых продуктов, таких как морепродукты и йогурт, количество летучих органических веществ в выдыхаемом воздухе может возрастать. Продукты также могут влиять на воспалительные процессы, метаболизм организма, окислительно-восстановительные реакции. При выполнении некоторых исследований было необходимо голодать в течение 12 ч или в течение ночи перед началом сбора материала для ис-

следования на содержание ЛОС. При этом даже при соблюдении данных условий, концентрация ЛОС могла варьировать, и в некоторых моментах было необходимо придерживаться диеты несколько дней [1, 31].

Заслуживает внимания работа Phillips M. et al, в которой изучался состав воздуха, который выдыхали исследуемые. В 2003 г. они определяли состав и количество C4-C20 алкенов и монометилированных алкенов в полученном материале, количество которых может быть увеличено благодаря полиморфизму CYP-ферментов у пациентов с РЛ. Исследование проводили с помощью газовой хроматографии и масс-спектропии. Чувствительность составила более 85 %, а специфичность — 80 %. Также был предложен метод анализа ЛОС с помощью 7 металлооксидных хеморезисторных газовых сенсоров с перекрестной чувствительностью. При попадании выдыхаемого воздуха на поверхность чувствительного слоя сенсора происходят процессы окисления/восстановления, в результате чего изменяется проводимость сенсора и возникает импульс, что отображается как пик на графике, площадь которого используется при математических расчетах. Показатели чувствительности, специфичности и точности составили при анализе проб выдыхаемого воздуха 91,2, 100 и 93,4 % соответственно [21, 23].

Заключение

Существующие на данный момент методики скрининга весьма разнообразны и обладают целым набором достоинств и недостатков. Например, если рассматривать в качестве скрининга рентгенографию органов грудной полости, то можно заметить, что метод обладает высокой доступностью, относительно высокой чувствительностью, отсутствует необходимость в предварительной подготовке к исследованию. Однако по данным многих источников, использование данного метода является нецелесообразным, так как при этом не снижается смертность от РЛ [3, 12].

При низкодозной спиральной компьютерной томографии общая смертность от РЛ по данным исследований снижается на 39 %. Причем длительное использование метода в качестве скрининга может способствовать улучшению показателей летальности [2]. Однако получаемое пациентами избыточное облучение при исследовании может спровоцировать отдаленные негативные последствия для организма. Помимо этого, исследование является дорогостоящим, что снижает доступность НДКТ [1, 17].

Цитологическое исследование мокроты является классическим и простым методом исследования. При этом он обладает высокой специфичностью, но чувствительность его составляет всего 5–15 %. Помимо этого, эффективность исследования может варьировать в зависимости от расположения злокачественных новообразований легких [3, 21].

По данным некоторых источников, газовая хроматография и масс-спектрометрия выдыхаемого воздуха являются одними из самых эффективных методов в диагностике рака легкого. Однако они также не лишены недостатков: требуется высокая квалификация медицинского персонала, высокая стоимость оборудования, требуется много времени для расшифровки результатов анализа [28].

Развитие скрининговых методов исследования может способствовать диагностике рака легкого на ранних стадиях, а соответственно и своевременному лечению, меньшей потере трудоспособности и скорейшему восстановлению функциональности. Классические методы определения злокачественных новообразований легких не соответствуют требованиям скрининга для массовых обследований, так как наблюдается недостаток необходимых компетенций у медработников, недоступность оборудования, нежелание самого населения тратить большие средства и время на исследование [1]. В связи с этим необходима постоянная разработка новых методов диагностики злокачественных новообра-

зований легких на ранних стадиях, их комбинирование с учетом преимуществ и недостатков и усовершенствование в целях снижения смертности от РЛ.

Список литературы / References

1. Родионов ЕО, Тузиков СА, Миллер СВ. Методы ранней диагностики рака легкого (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2020;19(4):112-22. [Rodionov EO, Tuzikov SA, Miller SV. Methods of early diagnosis of lung cancer (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2020;19(4):112-22. (In Russian)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-112-122.
2. Абдурахманов БА, Авизова ЗК. Смертность от рака легкого из-за задержки лечения: Обзор литературы. Онкология и радиология Казахстана. 2021;(2(60)):36-8. [Abdurakhmanov BA, Avizova ZK. Mortality from lung cancer due to delayed treatment: Literature review. Oncology and Radiology of Kazakhstan. 2021;(2(60)):36-8. (In Russian)]. DOI: 10.52532/2521-6414-2021-2-60-36-38.
3. Струнина АА, Соколов ДВ, Соколов ВВ. Современные подходы к диагностике предопухолевой патологии и раннего рака легкого. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018;(3-2):27-32. [Strunina AA, Sokolov DV, Sokolov VV. Modern approaches to the diagnosis of precancerous pathology and early lung cancer. N.I. Pirogov Surgery. 2018;(3-2):27-32. (In Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia20183227-32
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. Cancer J Clin. 2013;63(1):11-30. DOI: 10.3322/caac.21166
5. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2013 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена Минздрава России. 2015. [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Moscow. 2015. ISBN 978-5-85502-205-6.] (In Russian)].
6. Гервас П, Иванова А, Васильев Н. Частота мутаций EGFR у больных немелкоклеточным раком легкого: данные скрининга из Западной Сибири. Азиатско-Тихоокеанский журнал по профилактике рака. 2015;16(2):689-92. [Gervas P, Ivanova A, Vasiliev N. The frequency of EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer: screening data from Western Siberia. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2015;16(2):689-92. (In Russian)]. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.2.689. PMID: 25684509.
7. Юмов ЕЛ, Миллер СВ, Литвяков НВ. Химиотерапия в комбинированном лечении местно-

- распространенного немелкоклеточного рака легкого. Сибирский онкологический журнал. 2014;(2):9-13. [Yumov EL, Miller SV, Litvyakov NV. Chemotherapy in the combined treatment of locally advanced nonsmall cell lung cancer. Siberian Journal of Oncology. 2014;(2):9-13 (In Russian)].
8. Flehinger B, Melamed M, Zaman M, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial SloanKettering study. *Am Rev Respir. Dis.* 1984;130:555-60.
 9. Fontana R, Sanderson D, Woolner L, et al. Screening for lung cancer: a critique of the Mayo Lung Project. *Cancer.* 1991;67:1155-64. PMID: 1991274 DOI: 10.1002/1097-0142 (19910215)67:4+<1155::aid-cncr2820671509>3.0.co;2-0
 10. Frost J, Ball W, Jr, Levin M, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am Rev Respir. Dis.* 1984;130:549-54.
 11. Салливан Д. Лучевая диагностика и раннее выявление рака легкого. Национальный институт рака, Бетесда, США. Вестник РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН, 2006;17(2) (прил. 1). [Sullivan D. Radiation diagnosis and early detection of lung cancer. National Cancer Institute, Bethesda, USA. Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center, 2006;17(2) (suppl. 1). (In Russian)].
 12. Gohagan J, Levin D, Prorok P, et al. The Prostate, Lung, Colon. Bulletin of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center. 2006;17(2) (suppl. 1).
 13. Wisnivesky JP, Yung RC-W, Mathur PN. Diagnosis and Treatment of Bronchial Intraepithelial Neoplasia and Early Lung Cancer of the Central Airways. *Chest.* 2013;143(5):263-77. DOI: 10.1378/chest.12-2358
 14. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle D R, Adams A M, Berg C D. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011 Aug 4;365(5):395-409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873.
 15. De Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *de Med.* 2020;382(6):503-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1911793. PMID: 31995683.
 16. Pastorino U, Silva M, Sestini S. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol.* 2019 Jul 1;30(7):1162. DOI: 10.1093/annonc/mdz117. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30(10):1672. PMID: 30937431; PMCID: PMC6637372.
 17. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology.* 2004 May;231(2):440-5. DOI: 10.1148/radiol.2312030880.
 18. Соколов ВВ, Телегина ЛВ и др. Роль флуоресцентных методов исследования при комплексной бронхологической диагностике скрытых форм раннего центрального рака легкого. Фотодинамическая Терапия и Фотодиагностика. 2013;3:62-3. [Sokolov VV, Telegina LV, et al. The role of fluorescent research methods in the complex bronchological diagnosis of latent forms of early central lung cancer. Photodynamic Therapy and Photodiagnostics. 2013;3:62-3. (In Russian)].
 19. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for evaluation pulmonary lesion. *Chest.* 2012 Aug;142(2):385-93. DOI: 10.1378/chest.11-1764. PMID: 21980059; PMCID: PMC3425336.
 20. Lee EW. Is Sputum Cytology Using Thin Prep Instead of Autofluorescence Bronchoscopy for Evaluation of Abnormal Lesion in Central Airway in a High-Risk Group Useful. *Chest.* 2010;138(4):247. DOI: 10.1378/chest.9366.
 21. Арсеньев АИ, Новиков СН, Барчук АС. Неинвазивные и инвазивные методы первичной и уточняющей диагностики рака лёгкого. Вопросы онкологии. 2020;66(1):42-9. [Arsenyev AI, Novikov SN, Barchuk AS. Non-invasive and invasive methods of primary and clarifying diagnosis of lung cancer. Problems in Oncology. 2020;66(1):42-9. (In Russian)]. DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-1-42-49.
 22. Барчук АА, Арсеньев АИ, Левченко ЕВ. Скрининг рака лёгкого. Вопросы онкологии. 2009(1):7-14. [Barchuk A.A, Arsenyev A.I, Levchenko E.V. Screening of lung cancer. Problems in Oncology. 2009(1):7-14. (In Russian)].
 23. Барчук АА, Арсеньев АИ, Левченко ЕВ и др. Аутофлуоресцентная бронхоскопия и спектрометрия в диагностике центрального рака лёгкого. Вопросы онкологии. 2011;57(4):448-54. [Barchuk AA, Arsenyev AI, Levchenko EV, et al. Autofluorescence bronchoscopy and spectrometry in the diagnosis of central lung cancer. Problems in oncology. 2011;57(4):448-54. (In Russian)].
 24. Барышников АЮ, Степанова ЕВ, Давыдов МИ. Молекулярные биомаркеры рака легкого. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2000:51-9. [Baryshnikov AYU, Stepanova EV, Davydov MI. Molecular biomarkers of lung cancer. Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center, 2000:51-9. (In Russian)].
 25. Ilse P, Biesterfeld S, Pomjanski N. Analysis of SHOX2 methylation as an aid to cytology in lung cancer diagnosis. *Cancer Genomics Proteomics.* 2014 Sep-Oct;11(5):251-8.

26. Inamura K, Ishikawa Y. MicroRNA in Lung Cancer: Novel Biomarkers and Potential Tools for Treatment. *J Clin Med*. 2016;5(3):36. DOI: 0.3390/jcm5030036.
27. Kim J.O, Gazala S, Razzak R, Bédard E.L. Non-small cell lung cancer detection using microRNA expression profiling of bronchoalveolar lavage fluid and sputum. *Anticancer Res*. 2015 Apr;35(4):1873-80. PMID: 25862841.
28. Horváth I, Barnes PJ, Loukides S. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *Eur Respir J*. 2017 Apr 26;49(4): 1600965. DOI: 10.1183/13993003.00965-2016.
29. Jia Z, Patra A, Kutty VK. Critical Review of Volatile Organic Compound Analysis in Breath and In Vitro Cell Culture for Detection of Lung Cancer. *Metabolites*. 2019 Mar 18;9(3):52. DOI: 10.3390/metabo9030052.
30. Thekedar B, Oeh U, Szymczak W. Influences of mixed expiratory sampling parameters on exhaled volatile organic compound concentrations. *J Breath Res*. 2011 Mar;5(1):016001. DOI: 10.1088/1752-7155/5/1/016001.
31. Wang Y, Hu Y, Wang D. The analysis of volatile organic compounds biomarkers for lung cancer in exhaled breath, tissues and cell lines. *Cancer Biomark*. 2012;11(4):129-37. DOI: 10.3233/CBM-2012-00270.

Вклад авторов

Дробышева Н.И.: поиск и анализ литературы, набор первичного материала, написание текста статьи.

Ямщиков О. Н.: концепция исследования, научное консультирование, редактирование текста статьи, окончательная правка рукописи.

Емельянова Н.В., Поздняков В.В.: анализ литературы, написание части статьи.

Authors' contributions

Drobysheva N.I.: search and analysis of literature, a set of primary material, writing the text of the article. Yamshchikov O.N.: research concept, scientific consulting, editing of the text of the article, final approval of the manuscript.

Emelyanova N.V., Pozdnyakov V.V.: literature analysis, writing part of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. Patients signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Дробышева Нелли Игоревна — ординатор по специальности «Рентгенология» Медицинского института Тамбовского государственного университета им. Г.Р. Державина, drobysheva-nelli@mail.ru

Сведения об остальных авторах статьи

Ямщиков Олег Николаевич — д.м.н., главный врач Городской клинической больницы г. Котовска; доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом травматологии Медицинского института Тамбовского государственного университета им. Г.Р. Державина; Yamschikov.oleg@yandex.ru

Емельянова Наталия Владимировна — к.м.н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Тамбовской областной клинической больницы им. В.Д. Бабенко, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии Медицинского института Тамбовского государственного университета им. Г.Р. Державина; travma68@mail.ru

Поздняков Вадим Владимирович — заместитель главного врача по лечебно-диагностической работе, врач-рентгенолог Тамбовской областной клинической больницы им. В.Д. Бабенко; pozdnyakov_vadim03@mail.ru

Результаты получены с использованием оснащения Центра коллективного пользования научным оборудованием ТГУ им. Г.Р. Державина.

COMBINED METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Early Diagnosis of Lung Cancer. Literature Review**O.N. Yamshchikov^{1,3}, N.I. Drobysheva³, N.V. Emelyanova^{2,3}, V.V. Pozdnyakov²**¹ City Clinical Hospital of Kotovsk; Russia, 393190, Tambov region, Kotovsk, Pionerskaya str., 24² V.D. Babenko Tambov Regional Clinical Hospital; Russia, 392000, Tambov, Moskovskaya str., 29³ G.R. Derzhavin Tambov State University, Medical Institute; Russia, 392000, Tambov, Internatsionalnaya str., 33; drobysheva-nelli@mail.ru**Abstract**

A review of the literature on the early diagnosis of lung cancer, prepared based on the results of the analysis of domestic and foreign literature, which are published in electronic media. The literature was searched in the Elibrary system, including publications describing the current capabilities of laboratory, instrumental, and molecular genetic methods for early diagnosis of lung cancer. The review highlights the results of an international randomized trials of screening for lung cancer.

Key words: *lung cancer, diagnosis, screening, research, literature review***For citation:** Yamshchikov ON, Drobysheva NI, Emelyanova NV, Pozdnyakov VV. Early Diagnosis of Lung Cancer. Literature Review. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5(1):74-82 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-1-74-82

Information about the authors:Yamshchikov O.N. <https://orcid.org/0000-0001-6825-7599>Drobysheva N.I. <https://orcid.org/0000-0002-1947-6987>Emelyanova N.V. <https://orcid.org/0000-0003-3844-2165>Pozdnyakov V.V. <https://orcid.org/0000-0003-0469-7397>