УДК 616.24-006.6-074

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАННЕГО РАКА ЛЕГКОГО НА ОСНОВЕ СЫВОРОТОЧНЫХ ОНКОМАРКЕРОВ КРОВИ

Пирогова Ю. Н. ORCID ID 0000-0002-6434-3155,
Орлова Е. В. ORCID ID 0000-0002-1684-8781,
Секачева М. И. ORCID ID 0000-0003-0015-7094

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация, e-mail: pirogova_yu_n@staff.sechenov.ru

Рак легкого остается одной из ведущих причин онкологической смертности, что во многом связано с преобладанием поздней диагностики и ограниченной эффективностью терапии распространенных стадий заболевания. Несмотря на показанную в исследованиях роль низкодозной компьютерной томографии в скрининге, ее применение сопровождается риском гипердиагностики, получения ложных результатов и проведением избыточных инвазивных вмешательств. Целью настоящего обзора является анализ современных возможностей ранней диагностики рака легкого на основе онкомаркеров крови – рассмотрена диагностическая значимость отдельных биомаркеров, комбинированных панелей и мультираковых тестов, а также их потенциальное место в клинической практике. Проведен поиск публикаций в базах данных PubMed, Scopus и eLIBRARY за 1993–2026 гг. с использованием терминов MeSH, отражающих тематику обзора. Дополнительно проанализированы данные клинических исследований, представленных на ресурсе ClinicalTrials.gov. По результатам отбора из более чем 100 публикаций в итоговый список литературы включены 38 источников, наиболее соответствующих цели исследования. Одиночные онкомаркеры имеют ограниченную чувствительность и специфичность, особенно на ранних стадиях заболевания, тогда как комбинированные панели позволяют повысить диагностическую эффективность за счет комплексной оценки различных молекулярных характеристик опухоли, однако широкое клиническое внедрение данных подходов ограничено недостаточной стандартизацией, вариабельностью результатов и необходимостью проспективной валидации. Сывороточные онкомаркеры следует рассматривать как вспомогательный компонент комплексного подхода, включающего другие лабораторные и инструментальные методы диагностики раннего рака легкого.

Ключевые слова: новообразования легкого, немелкоклеточный рак легкого, раннее выявление рака, биомаркеры, жидкостная биопсия, циркулирующая опухолевая ДНК.

POSSIBILITIES OF EARLY LUNG CANCER DIAGNOSTICS BASED ON BLOOD TUMOR MARKERS

Pirogova Yu. N. ORCID ID 0000-0002-6434-3155,
Orlova E. V. ORCID ID 0000-0002-1684-8781,
Sekacheva M. I. ORCID ID 0000-0003-0015-7094

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, e-mail: pirogova_yu_n@staff.sechenov.ru

Lung cancer remains a leading cause of cancer-related mortality, largely due to the prevalence of late-stage diagnosis and the limited efficacy of treatment for advanced disease. Despite the reported role of low-dose computed tomography in screening, its use entails risks of overdiagnosis, false results, and unnecessary invasive interventions. The objective of this review is to analyze current capabilities for the early diagnosis of lung cancer based on blood tumor markers. The diagnostic value of individual biomarkers, combined panels, and multi-cancer tests, as well as their potential role in clinical practice, are discussed. PubMed, Scopus, and eLIBRARY were searched for publications from 1993 to 2026 using MeSH terms relevant to the review topic. Data from clinical trials available on ClinicalTrials.gov were also analyzed. Based on a review of over 100 publications, 38 references were included in the final reference list, which best met the study's objectives. Single tumor markers have limited sensitivity and specificity, especially in the early stages of the disease. Combined panels can improve diagnostic efficiency through a comprehensive assessment of various tumor molecular characteristics. However, widespread

clinical implementation of these approaches is limited by insufficient standardization, variability in results, and the need for prospective validation. Serum tumor markers should be considered an auxiliary component of a comprehensive approach that includes other laboratory and instrumental methods for the diagnosis of early-stage lung cancer.

Keywords: lung neoplasms, non-small-cell lung cancer, early detection of cancer, biomarkers, liquid biopsy, circulating tumor DNA.

Введение

Рак легких является одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний в России [1]. В 2024 г. зарегистрировано около 59 908 новых случаев этого заболевания [2]. Доля данной нозологии в структуре общей заболеваемости составляет 14,0 % у мужчин и 3,9 % у женщин [2]. В 2023 г. среди причин смерти от злокачественных новообразований наибольший удельный вес приходился на опухоли трахеи, бронхов и легких (16,9 %); при этом у мужчин этот показатель достигал 25,0 %, у женщин – 7,7 % [1]. Пятилетняя выживаемость пациентов с раком легкого и бронхов в США составила 29,5 % за 2016–2022 гг. [3].

В последние годы достигнут существенный прогресс в диагностике и лечении данной патологии, в том числе благодаря расширению программ скрининга, увеличению возможностей и точности малоинвазивных методов диагностики. Наблюдается рост показателей выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого: в США двухлетняя относительная выживаемость выросла с 34 % (2009–2010 гг.) до 42 % (2015–2016 гг.) [4]. В России в 2013–2023 гг. «грубый» показатель смертности от злокачественных новообразований трахеи, бронхов и легкого снизился на 12,34 % среди мужчин, тогда как среди женщин увеличился на 7,42 % [1]. Несмотря на достижения в диагностике и терапии, за последние десятилетия пятилетняя выживаемость пациентов с раком легкого остается достаточно низкой. Это обусловлено преимущественным выявлением заболевания на поздних стадиях и сложностью его ранней диагностики [3].

Успешный опыт скрининга при раке молочной железы, шейки матки и ободочной кишки послужил основой для разработки программ скрининга рака легкого [5]. Предполагается, что их внедрение позволит выявлять заболевание на доклинических стадиях, когда лечение наиболее эффективно, и, как следствие, будет способствовать снижению смертности. Национальная всеобщая онкологическая сеть (NCCN) была первой крупной организацией, разработавшей рекомендации по скринингу рака легких с использованием низкодозной компьютерной томографии (НДКТ). Согласно клиническим рекомендациям Национальной комплексной онкологической сети (NCCN), к группе повышенного риска относятся лица в возрасте ≥ 50 лет с анамнезом курения ≥ 20 пачка-лет или продолжительностью курения ≥ 20 лет; для данной группы рекомендован скрининг с использованием НДКТ [6]. По данным клинических рекомендаций другой крупной

медицинской организации – Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), определение популяции для скрининга имеет более узкие рамки – это курящие в настоящее время (> 30 пачка-лет) или бывшие курильщики (< 15 лет после прекращения курения) в возрасте 55–74 лет [7]. В ходе стадирования медиастинальных лимфатических узлов при НМРЛ диагностическая точность методов визуализации остается ограниченной. Чувствительность и специфичность КТ при выявлении метастатического поражения медиастинальных лимфатических узлов составляют приблизительно 55 и 81 % соответственно, а ПЭТ – 77 и 86 % соответственно [8, 9]. Эффективность ПЭТ снижается при очагах < 7–10 мм и воспалительных процессах [9]. Одним из основных ограничений НДКТ-скрининга остаются ложноположительные результаты и связанные с ними дополнительные обследования и инвазивные диагностические вмешательства [10–12].

В настоящее время большинство случаев диагностируется после появления клинических симптомов. К моменту постановки диагноза у таких пациентов нередко формируется прогрессирующая дыхательная недостаточность, что ограничивает возможности проведения оптимального лечения. Таким образом, раннее выявление рака легкого остается ключевым фактором снижения смертности от данного заболевания.

Цель исследования – анализ современных подходов в диагностике рака легкого на основе онкомаркеров крови – от моноонкомаркерного подхода до мультираковых панелей, а также проведение сравнительной оценки эффективности таких методов в контексте диагностики ранних стадий данной нозологии.

Материал и методы исследования

Настоящая работа выполнена в формате нарративного обзора литературы; методология систематического обзора и метаанализа не применялась. Поиск публикаций осуществляли в базах данных PubMed, Scopus и eLIBRARY за – 1993–2026 гг. с использованием терминов MeSH и соответствующих ключевых слов: lung neoplasms, non-small-cell lung cancer, early detection of cancer, biomarkers, liquid biopsy, circulating tumor DNA. Дополнительно анализировали сведения о клинических исследованиях, размещенные на ресурсе ClinicalTrials.gov. При отборе публикаций учитывали их соответствие цели обзора, актуальность, научную значимость, методологическую полноту и наличие данных о диагностической эффективности исследуемых биомаркеров. Исключали дублирующиеся, тематически нерелевантные работы и публикации с недостаточным объемом данных. Из более чем 100 выявленных публикаций в итоговый список литературы включены 38 источников, наиболее полно отражающих современные представления о ранней диагностике рака легкого на основе онкомаркеров крови.

Результаты исследования и их обсуждение

Биологические основы секреции сывороточных онкомаркеров

Сывороточные онкомаркеры относятся к числу первых биомаркеров, применяемых для выявления злокачественных опухолей, и представляют собой белки, определяемые в крови и других биологических жидкостях. РЭА является гликопротеином, экспрессируемым в эмбриогенезе и участвующим в межклеточной адгезии. В онкологии РЭА используется как неспецифический маркер аденокарцином, включая рак легкого; при НМРЛ его концентрация может увеличиваться по мере прогрессирования стадии заболевания [13–15]. Вместе с тем повышение уровня РЭА может наблюдаться при доброкачественных заболеваниях легких, что ограничивает его применение в скрининге [13]. CA-125 (MUC16), CA19-9 и CA15-3 (MUC1) относятся к гликопротеиновым и муциновым маркерам, связанным с эпителиальными опухолями. Повышение уровня CA-125 при раке легкого ассоциировано со стадией заболевания [16]. CA19-9 чаще используется при опухолях ЖКТ, однако также может повышаться при раке легкого; его диагностическая ценность ограничена низкой специфичностью [16]. CA15-3 применяется преимущественно с целью наблюдения за динамикой заболевания, а не первичной диагностики. CYFRA 21-1 представляет собой растворимый фрагмент цитокератина-19 и является одним из наиболее чувствительных маркеров при НМРЛ, особенно плоскоклеточного подтипа. Он может использоваться для дифференцировки НМРЛ и МРЛ, а также оценки эффективности терапии, однако также повышается при доброкачественных состояниях, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), почечная недостаточность и т. д. [17, 18]. SCC характерен для плоскоклеточного рака легкого и применяется для мониторинга данного заболевания. NSE используется преимущественно при МРЛ, коррелируя с распространенностью заболевания и его прогнозом, но может повышаться при наличии других нейроэндокринных опухолей. ProGRP является более специфичным маркером МРЛ по сравнению с NSE и применяется для дифференциальной диагностики и мониторинга, хотя его уровень может повышаться с возрастом и у курильщиков.

Особый интерес представляет онкомаркер CA-62. Он является N-гликопротеином, относящимся к семейству мембранных белков, способных связывать альфа-фетопротеин посредством специфических олигосахаридных структур и участвовать в рецептор-опосредованном эндоцитозе. CA-62 рассматривается как маркер, ассоциированный с эпителиально-мезенхимальным переходом – процессом, лежащим в основе злокачественной трансформации клеток (рис. 1). В ходе ЭМП эпителиальные клетки теряют межклеточные контакты и полярность, приобретая мезенхимальные свойства, включая подвижность и инвазивный потенциал. В результате трансформации формируются клетки с признаками

плюрипотентности, на мембране которых в значительных количествах экспрессируется CA-62 [19, 20].

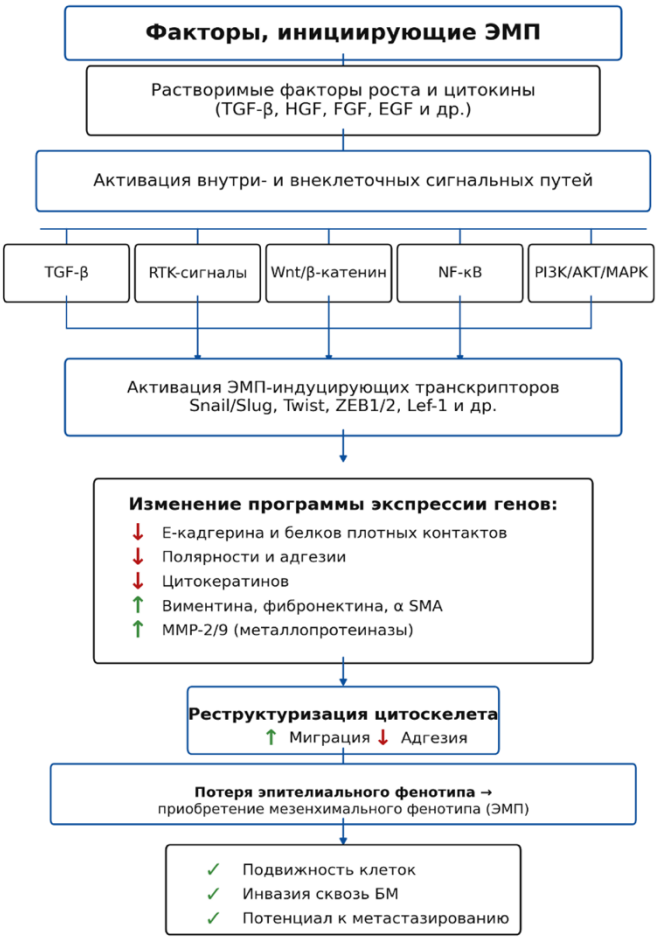


Рис. 1. Этапы эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП).

Примечание: составлен авторами на основе источника [21]

Отличительной особенностью данного маркера является его появление на самых ранних этапах канцерогенеза, включая стадию *carcinoma in situ*, с последующим высвобождением в системный кровоток (рис. 2). Это делает его потенциально ценным инструментом для ранней диагностики. Эпитоп CA-62 не обладает органоспецифичностью, но связан с универсальными механизмами онкогенной трансформации, характерными для различных эпителиальных опухолей, включая НМРЛ. В исследовании ранних стадий НМРЛ применение CA-62 обеспечивало чувствительность 92 % и специфичность 95 % [20]. В то же время отмечены случаи умеренного повышения уровня CA-62 при отсутствии клинической манифестации рака, что может отражать ранние или переходные стадии неопластической трансформации. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований для уточнения его диагностической ценности, стандартизации методов определения и определения места в алгоритмах скрининга и ранней диагностики рака.

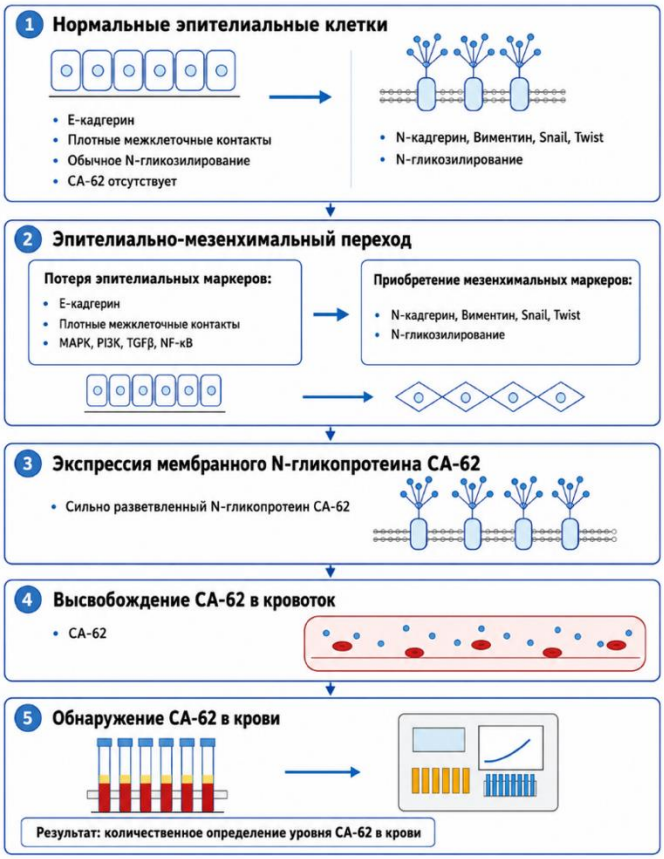


Рис. 2. Механизм образования и определения CA-62 в процессе ЭМП.

Примечание: составлен авторами на основе источников [19, 20]

Одним из первых исследований, продемонстрировавших связь сывороточных онкомаркеров с гистологическим подтипом рака легких, было исследование Molina и соавт., проведенное с участием 155 пациентов с доброкачественными заболеваниями и 647 пациентов с раком легкого различных подтипов [14]. Для большинства маркеров частота повышения при неопухолевых процессах не превышала 5,3 %, тогда как для CA-125 она составляла 21,3 %. При этом выявлены профили применения: РЭА и CA-125 – при аденокарциноме, CYFRA 21-1 – при плоскоклеточном раке, ProGRP и NSE – при мелкоклеточном раке. Пороговые значения SCC, ProGRP и NSE позволяли дифференцировать НМРЛ и МРЛ. Использование пороговых значений SCC, ProGRP и NSE для дифференциации НМРЛ и МРЛ обеспечивало чувствительность 76,7–79,5 % и специфичность 97,2–99,6 % [14].

Комбинированные подходы

В последующем исследовании Molina и соавт. (2016 г.) с участием 3144 пациентов было продемонстрировано, что комбинированная оценка повысила чувствительность теста до 88,5 %, однако сопровождалась снижением специфичности до 82 %. Положительная и отрицательная прогностическая ценность составили соответственно 87,3 и 83,7 % [15]. Результаты исследования подтвердили ранее установленную связь роста уровня РЭА, SCC,

CYFRA 21-1 и CA15-3 с прогрессированием НМРЛ, а уровня NSE и ProGRP – с МРЛ. При ранних стадиях НМРЛ (I–II) чувствительность комбинированного анализа составляла 70,4 % при высокой отрицательной прогностической ценности (90,7 %). Комбинация маркеров также повышала точность клинических моделей, включающих возраст, курение и размер опухоли. В исследовании Izawa и соавт. с участием 1733 пациентов авторами было продемонстрировано, что независимую диагностическую значимость имеют РЭА, CYFRA 21-1 и NSE [22]. Панель из этих трех маркеров обеспечивала более благоприятное соотношение чувствительности (65 %) и специфичности (66,2 %) по сравнению с расширенной панелью из шести маркеров, снижая частоту ложноположительных результатов.

В рамках проекта INTEGRAL U19 разработана панель (РЭА, CYFRA 21-1, CA-125, ProSFTPB), которая в сочетании с анамнезом курения повышала чувствительность выявления рака легких с 43 до 63 % при специфичности 83 % [23]. Дополнительно было показано, что данная панель улучшает дифференциацию неопределенных легочных узлов [24].

В 2016–2022 гг. в Китае в рамках исследования с участием здоровых лиц, пациентов с доброкачественными заболеваниями и больных раком легкого исследователи продемонстрировали, что только РЭА, NSE и ProGRP эффективно дифференцируют злокачественные и доброкачественные процессы [25]. Комбинация РЭА и CA-125 обеспечивала чувствительность 67,6 % и специфичность 84,6 % при различении здоровых лиц и пациентов с раком легкого, тогда как сочетание РЭА и NSE было более эффективно для дифференциации доброкачественных заболеваний легких и рака легкого (чувствительность 64,5 %, специфичность 76,6 %) [25]. Схожие результаты получены в другом китайском исследовании, в ходе которого исследователи продемонстрировали, что уровни NSE, CA-125 и CYFRA 21-1 увеличиваются по мере прогрессирования заболевания, при этом CYFRA 21-1 повышается уже на ранних стадиях [16]. Комбинация имела наибольшее значение AUC среди сравниваемых вариантов, однако при выбранном пороговом значении ее специфичность была ниже, чем у CYFRA 21-1, применяемого отдельно. Для ранней диагностики наиболее информативным оставался CYFRA 21-1. Дополнительно было продемонстрировано, что после хирургического лечения значимое снижение уровня отмечается преимущественно для CYFRA 21-1, что подчеркивает его прогностическую значимость. Совокупная информация касательно основных областей клинической применимости перечисленных сывороточных онкомаркеров и их комбинаций для рака легкого представлена в табл. 1. Материалы таблицы демонстрируют, что перечисленные маркеры и их комбинации не рассматриваются как самостоятельные скрининговые тесты для выявления раннего рака легкого. Их потенциальное значение связано преимущественно с дополнительной оценкой риска, дифференциальной

диагностикой, прогнозом и мониторингом в составе комплексных клинико-лабораторных и инструментальных алгоритмов.

Таблица 1

Клиническое значение сывороточных онкомаркеров
и их комбинаций при раке легкого

Маркер	Клиническое значение при раке легкого
РЭА	**Диагностика/дифференциация:** РЭА имеет диагностическое значение при раке легкого; более высокие уровни отмечаются при аденокарциноме, а при НМРЛ концентрация маркера увеличивается по мере прогрессирования стадии заболевания [13–15]
CA-125	Уровень CA-125 ассоциирован со стадией заболевания и повышается по мере его прогрессирования [16]
CA19-9	**Диагностика:** имеет ограниченную диагностическую эффективность при раке легкого [16]
CA15-3	Имеет ограниченную чувствительность при раке легкого, может использоваться с целью **мониторинга** динамики заболевания [15]
CYFRA 21-1	**Вспомогательная диагностика/дифференциация:** повышается на ранних стадиях НМРЛ, особенно плоскоклеточного подтипа. **Мониторинг** эффективности терапии [15, 16, 18]
SCC	**Диагностика:** маркер плоскоклеточного рака легкого; **мониторинг** течения заболевания [14, 15, 17]
NSE	**Диагностика/дифференциация/прогноз:** маркер нейроэндокринных опухолей, включая МРЛ, коррелирует с распространенностью заболевания [14, 17, 25]
ProGRP	**Диагностика/дифференциация:** специфический маркер МРЛ, может использоваться с целью **мониторинга** течения заболевания [14, 25]
CA-62	**Диагностика:** перспективный маркер ранней диагностики в сочетании с лучевыми и лабораторными методами [19, 20]
РЭА+CA-125	**Диагностика:** повышение чувствительности при различении здоровых лиц и пациентов с раком легкого [25]
РЭА+NSE	**Дифференциация** доброкачественных заболеваний легких и рака легкого [25]
CYFRA 21-1 +NSE	**Диагностика:** Наибольшее значение AUC при более низкой специфичности, чем у CYFRA 21-1 отдельно [16]
РЭА+CYFRA 21-1+CA-125+ ProSFTPB	**Вспомогательная оценка риска** рака легкого с учетом анамнеза курения; **дифференциация** неопределенных легочных узлов [23, 24]
РЭА+CYFRA 21-1+NSE	**Дополнительная диагностическая оценка** рака легкого с умеренной чувствительностью и специфичностью [22]

Примечание: составлена авторами на основе источников из списка литературы

Мультираковые панели

В настоящее время разработан ряд мультираковых панелей, основанных на анализе циркулирующих биомаркеров (цоДНК, белков, метаболитов) и применении алгоритмов машинного обучения. Эти подходы направлены на раннее выявление онкологических заболеваний и определение предполагаемой локализации опухоли.

Тест Galleri® (GRAIL, США) основан на анализе циркулирующей опухолевой ДНК с использованием высокопроизводительного секвенирования и алгоритмов машинного обучения, распознающих эпигенетические паттерны, ассоциированные с различными типами рака. Одной из ключевых особенностей является возможность не только выявления опухолевого сигнала, но и предсказания его тканевой принадлежности, что позволяет направлять пациента на целенаправленное дообследование. В исследовании SYMPLIFY с участием 5461 чел. (368 из которых были случаями рака) общая чувствительность составила 66,3 %, специфичность – 98,4 %, положительная прогностическая ценность – 75,5 % [26]. Чувствительность существенно зависела от стадии заболевания: 24,2 % для I стадии, 57,1 % – II, 85,2 % – III и 95,3 % – IV. Точность определения предполагаемой локализации опухолевого сигнала среди истинно положительных результатов составила 85,2 % (95 % ДИ 79,8–89,3) [26]. Несмотря на способность выявлять множество типов рака и определять их локализацию, ключевым ограничением остается сравнительно низкая чувствительность на I–II стадиях, что снижает эффективность теста как инструмента именно ранней диагностики.

Тест CancerSEEK (Exact Sciences, США) сочетает анализ цоДНК и панель из восьми белковых маркеров (CA-125, РЭА, CA19-9, PRL, HGF, OPN, MPO, TIMP-1) с оценкой мутаций в 1933 геномных позициях. Такой комбинированный подход направлен на повышение чувствительности за счет одновременного анализа генетических и протеомных изменений. В исследовании с участием 1005 пациентов с неметастатическими злокачественными новообразованиями и 812 здоровых лиц совокупная чувствительность CancerSEEK составляла около 62 %, тогда как медианная чувствительность по восьми исследованным типам рака достигала 70 %; специфичность превышала 99 % [27]. Чувствительность возрастала с прогрессированием стадии: I – 47,7 %, II – 63,2 %, III – 70,2 % [28]. Точность определения локализации опухоли была неоднородной: наиболее высокая при колоректальном раке (84 %) и значительно ниже при раке легкого (39 %). Это связано с тем, что мутационные профили не обладают строгой тканевой специфичностью и основная информация о локализации формируется за счет белковых маркеров.

Метод CDA™ (Cancer Differentiation Analysis, Китай) основан на анализе электрических биофизических характеристик цельной крови (напряжение, ток,

электропроводность), отражающих совокупные изменения клеточных и молекулярных компонентов [29]. В отличие от других тестов, он не требует определения конкретных биомаркеров, а оценивает интегральный биофизический профиль биообразца. В исследовании значения CDA < 42 интерпретировались как норма, 42–48 – как промежуточный риск, ≥ 48 – как высокий риск. Из 7999 наблюдаемых пациентов выявлено 48 случаев рака, включая 8 случаев рака легкого. При пороговом значении CDA = 48 чувствительность составила 56,2 %, специфичность – 95,8 %; для рака легкого – 62,5 и 95,83 % соответственно. Метод демонстрирует высокую специфичность и инновационный подход к диагностике, однако его чувствительность остается умеренной, а клиническая интерпретация требует дальнейшей стандартизации.

Тест AICS® (AminoIndex Cancer Screening, Япония) основан на анализе профиля свободных аминокислот плазмы, отражающего метаболические изменения, сопровождающие опухолевый процесс [30]. Результат выражается в виде шкалы от 0,0 до 10,0 с распределением по группам риска (A – низкий, B – промежуточный, C – высокий).

В исследовании с участием более 10 000 чел. 9,9 % участников были отнесены к группе высокого риска по раку легких. За период наблюдения выявлено 127 случаев рака, включая 11 случаев рака легких. Около 50 % диагнозов были установлены в течение года после тестирования. Чувствительность для рака легкого в группе высокого риска (C) составила 50 % в течение первого года, однако при более длительном наблюдении снижалась до 0 %. Чувствительность AICS для рака легкого за весь период наблюдения составила 18,2 %, при этом положительная прогностическая ценность в течение первого года составляла 0,20 % [30]. Это существенно ограничивает его применение в клинической практике, несмотря на простоту и неинвазивность.

Мультираковые панели представляют собой перспективное направление неинвазивной диагностики, сочетая молекулярные и вычислительные технологии. Они характеризуются высокой специфичностью и способностью выявлять широкий спектр опухолей, однако их чувствительность, особенно на ранних стадиях рака легкого, остается недостаточной. Совокупная информация по всем представленным мультираковым панелям представлена в табл. 2.

Таблица 2

Показатели мультираковых панелей и точность определения раннего рака легкого

Название панели	**Galleri**			**CancerSEEK**		**CDA**	**AICS**
Исследование	**CCGA 3**	**PATHFINDER**	**SYMPLIFY**	**DETECT-A**	**Cohen 2018**	**Xie 2022 (PPCS)**	**Mikami 2019**
Дизайн исследования	Случай-контроль	Когортное	Когортное	Когортное	Случай-контроль	Когортное	Когортное

Число типов рака, охватываемых тестом	> 50	> 50	> 50	15	15	26	7
Число участников, включенных в анализ	4077	6369	5461	9911	1817	1957	10 245
Число случаев рака	2823	120	368	96	1005	10	127
PPV	НП[1]	43,1	75,5	19,4	НП[1]	7,8	0,20 % (РЛ)[2, 3] 0 % (РЛ)[2, 4]
NPV	НП1	98,5	97,6	99,3	НП1	99,7	НП
Специфичность общая, %	99,5	99,5	98,4	98,9	99,1	97,6	НП[5]
Чувствительность общая, %	51,5	20,8	66,3	27,1	62,3	40,0	НП[5]
Чувствительность для РЛ, %	74,8 (70,3–78,7)	Нет данных	67,9 (56,6–77,8)	42,9 (24,5–63,5)	58,7 (49,0–67,6)	50,0 (9,5–90,5)	50,0 %[2, 3] 0 %[2, 4] 18,2 %[6]
Чувствительность для раннего[7] рака (все нозологии), %	I ст. – 16,8 % II ст. – 40,4 %	Нет данных	I ст. – 24,2 % II ст. – 57,1 %	I ст. – 10,2 % II ст. – 21,4 %	I ст. – 47,7 % II ст. – 63,2 %	Нет данных	Нет данных

Примечание: составлена авторами на основе первичных исследований и систематического обзора: Galleri [28, 31, 32], CancerSEEK [27, 28, 33], CDA™ [28, 29], AICS® [28, 30].

PPV – положительная прогностическая ценность; NPV – отрицательная прогностическая ценность.

1 – в исследованиях типа «случай-контроль» PPV и NPV не рассчитываются;

2 – все расчеты предоставлены для ранга C;

3 – в течение 1 года после теста;

4 – более чем через 1 год после теста;

5 – общие статистические данные об эффективности теста AICS недоступны, поскольку расчеты производятся по каждому виду рака отдельно;

6 – в течение всего периода наблюдения после теста;

7 – ранние стадии представлены как I и II стадии в соответствии с классификацией, использованной в исходных исследованиях.

Показатели диагностической эффективности CDA™ приведены по пересчету, представленному в систематическом обзоре [28].

Для CDA™ в таблице приведены данные когорты PPCS исследования Xie и соавт. [29] с показателями диагностической эффективности по пересчету систематического обзора [28]; в основном тексте статьи приведены результаты другой когорты того же исследования (RHCS), поэтому числовые показатели этих двух разделов различаются.

В строке «Число типов рака, охватываемых тестом» указано число типов рака, на выявление которых ориентирована соответствующая тестовая платформа, а не число нозологий, представленных в конкретной выборке исследования

Наиболее рациональным представляется их использование в составе комплексных диагностических алгоритмов в сочетании с клиническими, лабораторными и радиологическими методами.

Преимущества и ограничения использования сывороточных онкомаркеров

Сывороточные белковые онкомаркеры обладают рядом практических преимуществ, включая возможность количественного определения и динамического мониторинга. Их диагностическая эффективность при использовании в качестве самостоятельных маркеров ограничена, однако отдельные показатели могут иметь дополнительное диагностическое и прогностическое значение. Онкомаркеры могут определяться не только в сыворотке, но и в других биологических жидкостях [34]; кроме того, уровни отдельных маркеров и их комбинаций могут быть ассоциированы с прогнозом заболевания [35, 36].

Как показали Trapé и соавт., онкомаркеры могут определяться не только в сыворотке, но и в других биологических жидкостях (например, серозных выпотах), расширяя их диагностическое применение [34]. Они также предоставляют информацию о биологических характеристиках опухоли на различных стадиях заболевания. Muley и соавт. показали, что CYFRA 21-1, CA-125 и РЭА обладают дополнительной прогностической ценностью у пациентов со стабилизацией заболевания [35]. Аналогично, Mang и соавт. в исследовании Impower150 продемонстрировали, что комбинация CYFRA 21-1 и CA-125 ассоциирована с выживаемостью при метастатическом НМРЛ [36].

Использование одиночных сывороточных биомаркеров обладает ограниченной диагностической ценностью [37, 38]. Это обусловлено, прежде всего, гетерогенностью рака легких, которая не может быть отражена одним маркером, также существенными ограничениями являются недостаточная опухолевая и органоспецифичность, влияние доброкачественных воспалительных, метаболических и возраст-ассоциированных состояний, а также низкая чувствительность при малой опухолевой массе, характерной для I стадии заболевания.

Комбинированные панели сывороточных онкомаркеров позволяют повысить чувствительность по сравнению с одиночными тестами, однако их применение сопровождается рядом методологических и клинических ограничений. Увеличение числа одновременно анализируемых маркеров может сопровождаться повышением чувствительности при существенном снижении специфичности. Так, в исследовании Izawa и соавт. панель из шести маркеров характеризовалась чувствительностью 82,9 % и специфичностью 32,1 %, тогда как для панели из трех маркеров эти показатели составляли 65,0 и 66,2 % соответственно [22]. Кроме того, диагностические характеристики таких панелей нередко оцениваются в исследованиях с выборками, включающими пациентов с уже

установленным диагнозом рака легкого и контрольные группы здоровых добровольцев или пациентов с доброкачественными заболеваниями. Подобный дизайн может формировать систематическую ошибку спектра (spectrum bias) и ограничивать применимость полученных результатов в реальной скрининговой популяции. При этом современные мультираковые панели характеризуются высокой специфичностью (> 96 %), однако их чувствительность существенно зависит от стадии заболевания и, как правило, ниже на ранних стадиях. Для большинства тестов чувствительность на ранних стадиях заболевания остается ограниченной. Дополнительной проблемой является малая доля пациентов с I стадией в ряде исследований, что снижает статистическую надежность выводов о применимости этих методов с точки зрения ранней диагностики рака. Для мультираковых тестов также сохраняется проблема точности определения предполагаемой локализации опухолевого процесса, что может затруднять выбор последующих дополнительных диагностических методов. Дополнительными ограничениями являются отсутствие универсального «золотого стандарта» диагностики, а также недостаточное представление различных этнических групп в исследованиях.

При интерпретации результатов исследований всех классов тестов также необходимо учитывать влияние популяционной распространенности заболевания на положительную и отрицательную прогностическую ценность, а также возможные методологические смещения. В частности, систематическая ошибка спектра может приводить к завышению диагностической эффективности при переносе результатов из выборок пациентов с клинической симптоматикой на бессимптомную популяцию. Систематическая ошибка опережения времени (lead-time bias) ограничивает интерпретацию данных о выживаемости, поскольку более ранняя постановка диагноза не всегда означает реальное снижение смертности. Кроме того, выявление индолентных опухолей, транзиторных молекулярных сигналов или клинически неопределенных изменений может приводить к гипердиагностике и увеличению объема последующего обследования.

Заключение

Рак легкого относится к числу наиболее распространенных и высоколетальных злокачественных новообразований. Диагностические возможности компьютерной томографии на ранних стадиях заболевания остаются ограниченными, тогда как альтернативные неинвазивные подходы зачастую не имеют стандартизированных алгоритмов применения. В связи с риском диагностических задержек на этапе первичной медицинской помощи сохраняется потребность в доступных и воспроизводимых методах раннего выявления рака легкого. Сывороточные онкомаркеры могут выступать таким инструментом, дополняя существующие методы диагностики и помогая дифференцировать злокачественные

новообразования легкого от доброкачественных. Однако их эффективность в виде одиночных тестов ограничена, особенно на ранних стадиях данного заболевания, а комбинированные панели повышают чувствительность, но сопровождаются снижением специфичности и риском гипердиагностики. При интерпретации диагностической эффективности таких тестов необходимо дополнительно учитывать стадийно-зависимую чувствительность, риск методологических смещений и недостаточную внешнюю валидацию.

Согласно современным клиническим рекомендациям, скрининг рака легкого показан преимущественно лицам высокого риска – это люди старших возрастных групп с длительным анамнезом курения. НДКТ остается «золотым стандартом» скрининга в данной популяции. Другие диагностические подходы, включая анализ сывороточных онкомаркеров и различные лабораторные панели, на современном этапе не рассматриваются как альтернатива низкодозной КТ, а используются только как дополнительные диагностические инструменты. Их клиническое значение остается преимущественно вспомогательным и заключается в дополнительной оценке риска, дифференциальной диагностике выявленных изменений, прогнозировании течения заболевания и мониторинге эффективности лечения.

Таким образом, диагностические новшества последних лет расширяют возможности комплексной диагностики, но пока не устраняют фундаментальные ограничения сывороточных онкомаркеров, известные на протяжении нескольких десятилетий. Сывороточные онкомаркеры не доказали достаточной диагностической эффективности для применения в качестве самостоятельного метода скрининга и раннего выявления рака легкого; наиболее обоснованным остается их изучение и использование как дополнения к клиническим и радиологическим алгоритмам, прежде всего к низкодозной компьютерной томографии. Перспективы дальнейшего развития данного направления связаны с комплексным подходом, обеспечивающим интеграцию сывороточных онкомаркеров с молекулярно-генетическими характеристиками опухоли, данными жидкостной биопсии, клиническими факторами риска и результатами лучевых методов исследования.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году: заболеваемость и смертность / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. ISBN 978-5-85502-298-8.

2. Злокачественные новообразования в России в 2024 году: заболеваемость / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой, Н. Ю. Золотарева. М.: МНИОИ им.

П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. 178 с. ISBN 978-5-85502-311-4.

3. SEER*Explorer: an interactive website for SEER cancer statistics // Surveillance Research Program, National Cancer Institute: official website. 2026. [Электронный ресурс]. URL: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/ (дата обращения: 22.06.2026).

4. Siegel R. L., Miller K. D., Fuchs H. E., Jemal A. Cancer Statistics, 2021 // CA Cancer J. Clin. 2021. Vol. 71. Is. 1. P. 7–33. URL: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21654 (дата обращения: 30.06.2026). DOI: 10.3322/caac.21654.

5. De Koning H. J., van der Aalst C. M., de Jong P. A., Scholten E. T., Nackaerts K., Heuvelmans M. A., Lammers J.-W. J., Weenink C., Yousaf-Khan U., Horeweg N., van't Westeinde S., Prokop M., Mali W. P., Mohamed Hoesein F. A. A., van Ooijen P. M. A., Aerts J. G. J. V., den Bakker M. A., Thunnissen E., Verschakelen J., Vliegenthart R., Walter J. E., ten Haaf K., Groen H. J. M., Oudkerk M. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382. Is. 6. P. 503–513. URL: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911793 (дата обращения: 22.06.2026). DOI: 10.1056/NEJMoa1911793.

6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Lung Cancer Screening. Version 1.2026 // National Comprehensive Cancer Network: official website. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf (дата обращения: 22.06.2026).

7. Zer A., Ahn M.-J., Barlesi F., Bubendorf L., De Ruysscher D., Garrido P., Gautschi O., Hendriks L. E., Jänne P. A., Kerr K. M., Mascaux C., Mitsudomi T., Peters S., Rolfo C., Sacher A., Senan S., Ugalde P., Leighl N. B. ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2025. Vol. 36. Is. 11. P. 1245–1262. URL: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(25)00923-8/fulltext (дата обращения: 30.06.2026). DOI: 10.1016/j.annonc.2025.08.003.

8. Seely J. M., Mayo J. R., Miller R. R., Müller N. L. T1 Lung Cancer: Prevalence of Mediastinal Nodal Metastases and Diagnostic Accuracy of CT // Radiology. 1993. Vol. 186. Is. 1. P. 129–132. URL: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.186.1.8416552 (дата обращения: 30.06.2026). DOI: 10.1148/radiology.186.1.8416552.

9. Silvestri G. A., Gonzalez A. V., Jantz M. A., Margolis M. L., Gould M. K., Tanoue L. T., Harris L. J., Detterbeck F. C. Methods for Staging Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis and

Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2013. Vol. 143. Is. 5. Suppl. P. e211S–e250S. URL: https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(13)60296-2/fulltext (дата обращения: 26.06.2026). DOI: 10.1378/chest.12-2355.

10. Walter J. E., Heuvelmans M. A., de Jong P. A., Vliegenthart R., van Ooijen P. M. A., Peters R. B., ten Haaf K., Yousaf-Khan U., van der Aalst C. M., de Bock G. H., Mali W., Groen H. J. M., de Koning H. J., Oudkerk M. Occurrence and Lung Cancer Probability of New Solid Nodules at Incidence Screening with Low-Dose CT: Analysis of Data from the Randomised, Controlled NELSON Trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. Is. 7. P. 907–916. URL: https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(16)30069-9/fulltext (дата обращения: 24.06.2026). DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30069-9.

11. National Lung Screening Trial Research Team. Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up in the National Lung Screening Trial // J. Thorac. Oncol. 2019. Vol. 14. Is. 10. P. 1732–1742. URL: https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)30473-3/fulltext (дата обращения: 22.06.2026). DOI: 10.1016/j.jtho.2019.05.044.

12. Henschke C. I., Yip R., Shaham D., Zulueta J. J., Aguayo S. M., Reeves A. P., Jirapatnakul A., Avila R., Moghanaki D., Yankelevitz D. F., I-ELCAP Investigators. The Regimen of Computed Tomography Screening for Lung Cancer: Lessons Learned Over 25 Years From the International Early Lung Cancer Action Program // J. Thorac. Imaging. 2021. Vol. 36. Is. 1. P. 6–23. URL: https://journals.lww.com/thoracicimaging/fulltext/2021/01000/the_regimen_of_computed_tomography_screening_for.3.aspx (дата обращения: 28.06.2026). DOI: 10.1097/RTI.0000000000000538.

13. Okamura K., Takayama K., Izumi M., Harada T., Furuyama K., Nakanishi Y. Diagnostic Value of CEA and CYFRA 21-1 Tumor Markers in Primary Lung Cancer // Lung Cancer. 2013. Vol. 80. Is. 1. P. 45–49. URL: https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002(13)00008-1/abstract (дата обращения: 24.06.2026). DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.01.002.

14. Molina R., Augé J. M., Bosch X., Escudero J. M., Viñolas N., Marrades R., Ramírez J., Carcereny E., Filella X. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology // Tumor Biology. 2009. Vol. 30. Is. 3. P. 121–129. URL: https://karger.com/tbi/article-abstract/30/3/121/300235/Usefulness-of-Serum-Tumor-Markers-Including (дата обращения: 26.06.2026). DOI: 10.1159/000224628.

15. Molina R., Marrades R. M., Augé J. M., Escudero J. M., Viñolas N., Reguart N., Ramirez J., Filella X., Molins L., Agusti A. Assessment of a Combined Panel of Six Serum Tumor Markers for Lung Cancer // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016. Vol. 193. Is. 4. P. 427–437. URL:

https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201404-0603OC (дата обращения: 26.06.2026). DOI: 10.1164/rccm.201404-0603OC.

16. Sun A. Clinical role of serum tumor markers SCC, NSE, CA 125, CA 19-9, and CYFRA 21-1 in patients with lung cancer // Lab. Med. 2023. Vol. 54. Is. 6. P. 638–645. URL: https://academic.oup.com/labmed/article/54/6/638/7117531 (дата обращения: 24.06.2026). DOI: 10.1093/labmed/lmad020.

17. Kulpa J., Wójcik E., Reinfuss M., Kołodziejski L. Carcinoembryonic Antigen, Squamous Cell Carcinoma Antigen, CYFRA 21-1, and Neuron-Specific Enolase in Squamous Cell Lung Cancer Patients // Clin. Chem. 2002. Vol. 48. Is. 11. P. 1931–1937. URL: https://academic.oup.com/clinchem/article-abstract/48/11/1931/5642202 (дата обращения: 28.06.2026). DOI: 10.1093/clinchem/48.11.1931.

18. Niklinski J., Furman M. Clinical Tumour Markers in Lung Cancer // Eur. J. Cancer Prev. 1995. Vol. 4. Is. 2. P. 129–138. URL: https://journals.lww.com/eurjcancerprev/fulltext/1995/04000/clinical_tumour_markers_in_lung_cancer.2.aspx (дата обращения: 26.06.2026). DOI: 10.1097/00008469-199504000-00002.

19. Tcherkassova J. R., Prostyakova A. I., Tsurkan S. A., Suganov N. V., Boroda A. M., Zhilenkova A. V., Pirogova J. N., Sangadzhieva Z. D., Rusanov A. S., Rozhkov A. A., Fatyanova A. S., Nikitina N. M., Bagmet N. N., Sekacheva M. I. Diagnostic significance of CA-62 cancer antigen for early detection and differential diagnosis of non-small cell lung cancer: results of the blind clinical trials // Journal of Modern Oncology. 2023. Vol. 25. Is. 1. P. 82–90. URL: https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/241215 (дата обращения: 30.06.2026). DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202179.

20. Tcherkassova J., Klinski E., Tsurkan S., Prostyakova A., Boroda A., Pirogova Y. N., Bagmet L. N., Sekacheva M. Diagnostic significance of the novel biomarker combination for early-stage non-small cell lung cancer detection: results of the blind clinical study // Front. Oncol. 2025. Vol. 15. P. 1508563. URL: https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2025.1508563/full (дата обращения: 24.06.2026). DOI: 10.3389/fonc.2025.1508563.

21. Dongre A., Weinberg R. A. New Insights into the Mechanisms of Epithelial-Mesenchymal Transition and Implications for Cancer // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2019. Vol. 20. Is. 2. P. 69–84. URL: https://www.nature.com/articles/s41580-018-0080-4 (дата обращения: 22.06.2026). DOI: 10.1038/s41580-018-0080-4.

22. Izawa A., Hara Y., Horita N., Muraoka S., Kaneko M., Kaneko A., Somekawa K., Hirata M., Otsu Y., Matsumoto H., Nagasawa R., Tanaka K., Kubo S., Murohashi K., Aoki A., Fujii H., Watanabe K., Kobayashi N., Miura K., Nakajima H., Kaneko T. Improved diagnostic accuracy with

three lung tumor markers compared to six-marker panel // Transl. Lung Cancer Res. 2024. Vol. 13. Is. 3. P. 503–511. URL: https://tlcr.amegroups.org/article/view/84190/html (дата обращения: 22.06.2026). DOI: 10.21037/tlcr-23-855.

23. Integrative Analysis of Lung Cancer Etiology and Risk (INTEGRAL) Consortium for Early Detection of Lung Cancer; Guida F., Sun N., Bantis L. E., Muller D. C., Li P., Taguchi A., Dhillon D., Kundnani D. L., Patel N. J., Yan Q., Byrnes G., Moons K. G. M., Tjønneland A., Panico S., Agnoli C., Vineis P., Palli D., Bueno-de-Mesquita B., Peeters P. H., Agudo A., Huerta J. M., Dorronsoro M., Rodriguez Barranco M., Ardanaz E., Travis R. C., Smith Byrne K., Boeing H., Steffen A., Kaaks R., Hüsing A., Trichopoulou A., Lagiou P., La Vecchia C., Severi G., Boutron-Ruault M.-C., Sandanger T. M., Weiderpass E., Nøst T. H., Tsilidis K., Riboli E., Grankvist K., Johansson M., Goodman G. E., Feng Z., Brennan P., Johansson M., Hanash S. M. Assessment of lung cancer risk on the basis of a biomarker panel of circulating proteins // JAMA Oncol. 2018. Vol. 4. Is. 10. P. e182078. URL: https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2687371 (дата обращения: 22.06.2026). DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2078.

24. Ostrin E. J., Bantis L. E., Wilson D. O., Patel N., Wang R., Kundnani D., Adams-Haduch J., Dennison J. B., Fahrmann J. F., Chiu H. T., Gazdar A., Feng Z., Yuan J. M., Hanash S. M. Contribution of a blood-based protein biomarker panel to the classification of indeterminate pulmonary nodules // J. Thorac. Oncol. 2021. Vol. 16. Is. 2. P. 228–236. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086420308042 (дата обращения: 22.06.2026). DOI: 10.1016/j.jtho.2020.09.024.

25. Dou X., Lu J., Yu Y., Yi Y., Zhou L. Determination of tumor marker screening for lung cancer using ROC curves // Dis. Markers. 2024. Vol. 2024. P. 4782618. URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2024/4782618 (дата обращения: 22.06.2026). DOI: 10.1155/2024/4782618.

26. Nicholson B. D., Oke J., Virdee P. S., Harris D. A., O'Doherty C., Park J. E. S., Hamady Z., Sehgal V., Millar A., Medley L., Tonner S., Vargová M., Engonidou L., Riahi K., Luan Y., Hiom S., Kumar H., Nandani H., Kurtzman K. N., Yu L.-M., Freestone C., Pearson S., Hobbs F. D. R., Perera R., Middleton M. R. Multi-cancer early detection test in symptomatic patients referred for cancer investigation in England and Wales (SYMPLIFY): a large-scale, observational cohort study // Lancet Oncol. 2023. Vol. 24. Is. 7. P. 733–743. URL: https://www.thelancet.com/article/S1470-2045(23)00277-2/fulltext (дата обращения: 22.06.2026). DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00277-2.

27. Cohen J. D., Li L., Wang Y., Thoburn C., Afsari B., Danilova L., Douville C., Javed A. A., Wong F., Mattox A., Hruban R. H., Wolfgang C. L., Goggins M. G., Dal Molin M., Wang T.- L., Roden R., Klein A. P., Ptak J., Dobbyn L., Schaefer J., Silliman N., Popoli M., Vogelstein J. T., Browne J. D., Schoen R. E., Brand R. E., Tie J., Gibbs P., Wong H.-L., Mansfield A. S., Jen J.,

Hanash S. M., Falconi M., Allen P. J., Zhou S., Bettegowda C., Diaz L. A. Jr., Tomasetti C., Kinzler K. W., Vogelstein B., Lennon A. M., Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test // Science. 2018. Vol. 359. Is. 6378. P. 926–930. URL: https://www.science.org/doi/10.1126/science.aar3247 (дата обращения: 22.06.2026). DOI: 10.1126/science.aar3247.

28. Wade R., Nevitt S., Liu Y., Harden M., Khouja C., Raine G., Churchill R., Dias S. Multi-cancer early detection tests for general population screening: a systematic literature review // Health Technol. Assess. 2025. Vol. 29. Is. 2. P. 1–105. URL: https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/DLMT1294 (дата обращения: 22.06.2026). DOI: 10.3310/DLMT1294.

29. Xie L., Du X., Wang S., Shi P., Qian Y., Zhang W., Tang X., Lin Y., Chen J., Peng L., Yu C. C., Qian B. Development and evaluation of cancer differentiation analysis technology: a novel biophysics-based cancer screening method // Expert Rev. Mol. Diagn. 2022. Vol. 22. Is. 1. P. 111–117. URL: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14737159.2021.2013201 (дата обращения: 22.06.2026). DOI: 10.1080/14737159.2021.2013201.

30. Mikami H., Kimura O., Yamamoto H., Kikuchi S., Nakamura Y., Ando T., Yamakado M. A multicentre clinical validation of AminoIndex Cancer Screening (AICS) // Sci. Rep. 2019. Vol. 9. P. 13831. URL: https://www.nature.com/articles/s41598-019-50304-y (дата обращения: 22.06.2026). DOI: 10.1038/s41598-019-50304-y.

31. Klein E. A., Richards D., Cohn A., Tummala M., Lapham R., Cosgrove D., Chung G., Clement J., Gao J., Hunkapiller N., Jamshidi A., Kurtzman K. N., Seiden M. V., Swanton C., Liu M. C. Clinical validation of a targeted methylation-based multi-cancer early detection test using an independent validation set // Ann. Oncol. 2021. Vol. 32. Is. 9. P. 1167–1177. URL: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)02046-9/fulltext (дата обращения: 22.06.2026). DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.806.

32. Schrag D., Beer T. M., McDonnell C. H. III, Nadauld L., Dilaveri C. A., Reid R., Marinac C. R., Chung K. C., Lopatin M., Fung E. T., Klein E. A. Blood-based tests for multicancer early detection (PATHFINDER): a prospective cohort study // The Lancet. 2023. Vol. 402. Is. 10409. P. 1251–1260. URL: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01700-2/fulltext (дата обращения: 22.06.2026). DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01700-2.

33. Lennon A. M., Buchanan A. H., Kinde I., Warren A., Honushefsky A., Cohain A. T., Ledbetter D. H., Sanfilippo F., Sheridan K., Rosica D., Adonizio C. S., Hwang H. J., Lahouel K., Cohen J. D., Douville C., Patel A. A., Hagmann L. N., Rolston D. D., Malani N., Zhou S., Bettegowda C., Diehl D. L., Urban B., Still C. D., Kann L., Woods J. I., Salvati Z. M., Vadakara J., Leeming R., Bhattacharya P., Walter C., Parker A., Lengauer C., Klein A., Tomasetti C., Fishman E.

K., Hruban R. H., Kinzler K. W., Vogelstein B., Papadopoulos N. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention // Science. 2020. Vol. 369. Is. 6499. P. eabb9601. DOI: 10.1126/science.abb9601.

34. Trapé J., Bérgamo S., González-Garcia L., González-Fernández C. Lung Cancer Tumor Markers in Serous Effusions and Other Body Fluids // Tumor Biology. 2024. Vol. 46. Suppl. 1. P. S99–S110. URL: https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/TUB-220024 (дата обращения: 22.06.2026). DOI: 10.3233/TUB-220024.

35. Muley T., Schneider M. A., Meister M., Thomas M., Heußel C. P., Kriegsmann M., Holdenrieder S., Wehnl B., Rolny V., Mang A., Gerber R., Herth F. CYFRA 21-1, CA 125 and CEA provide additional prognostic value in NSCLC patients with stable disease at first CT scan // Tumor Biology. 2024. Vol. 46. Suppl. 1. P. S163–S175. URL: https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/TUB-220042 (дата обращения: 22.06.2026). DOI: 10.3233/TUB-220042.

36. Mang A., Zou W., Rolny V., Reck M., Cigoianu D., Schulze K., Holdenrieder S., Socinski M. A., Shames D. S., Wehnl B., Patil N. S. Combined use of CYFRA 21-1 and CA 125 predicts survival of patients with metastatic NSCLC and stable disease in IMpower150 // Tumor Biology. 2024. Vol. 46. Suppl. 1. P. S177–S190. URL: https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/TUB-230001 (дата обращения: 22.06.2026). DOI: 10.3233/TUB-230001.

37. Ren S., Zhang S., Jiang T., He Y., Ma Z., Cai H., Xu X., Li Y., Cai W., Zhou J., Liu X., Hu X., Zhang J., Yu H., Zhou C., Hirsch F. R. Early Detection of Lung Cancer by Using an Autoantibody Panel in Chinese Population // Oncoimmunology. 2018. Vol. 7. Is. 2. P. e1384108. URL: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2017.1384108 (дата обращения: 22.06.2026). DOI: 10.1080/2162402X.2017.1384108.

38. Mehta A., Parkash A., Bhatia M. Cross-sectional study to establish the utility of serum tumor markers in the diagnosis of lung cancer // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2021. Vol. 22. Is. 8. P. 2569–2576. URL: https://journal.waocp.org/article_89724.html (дата обращения: 22.06.2026). DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.8.2569.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Financing: The research was performed without external funding.