

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-14-21>

Оптимизация диагностики рака верхних дыхательных путей на основе газоанализа выдыхаемого воздуха

Д.Е. Кульбакин¹, Е.Л. Чойнзонов¹, И.К. Федорова¹, Е.В. Обходская², А.В. Обходский^{2,3}, В.О. Цхай¹,
Е.А. Смолина¹, Е.О. Родионов¹, Д.В. Подолько¹, В.И. Сачков², В.И. Чернов^{1,3}

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; Россия, 634050 Томск, пр-кт Ленина, 36;

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; Россия, 634050 Томск, пр-кт Ленина, 30

Контакты: Денис Евгеньевич Кульбакин kulbakin_d@mail.ru

Введение. Опухоли головы и шеи составляют около 7 % всех злокачественных новообразований. В области головы и шеи опухолевый процесс чаще всего локализуется на языке (25–40 %) и дне полости рта (15–20 %). В большинстве случаев установление диагноза, особенно на ранних стадиях заболевания, основывается на клинической и гистопатологической оценках опухолевого процесса. Однако в последнее время приобретают актуальность разработка и внедрение неинвазивных методов ранней диагностики опухолей верхних дыхательных путей за счет выявления патогномичных летучих маркеров опухолевого процесса в выдыхаемом воздухе.

Цель исследования – оценка диагностической точности сенсорного газоаналитического аппарата и искусственной нейронной сети при исследовании образцов выдыхаемого газа, полученных от больных раком орорфарингеальной области, гортани и гортаноглотки, а также поиск оптимальных условий забора исследуемых проб.

Материалы и методы. В исследование включены 28 пациентов с раком орорфарингеальной области, гортани и гортаноглотки, а также 25 здоровых добровольцев. Предлагаемый метод основан на анализе проб выдыхаемого газа исследуемых лиц с помощью разработанного авторами диагностического прибора, основанного на детекции летучих соединений во вдыхаемом воздухе с помощью набора полупроводниковых сенсоров с последующим нейросетевым анализом. Пробы выдыхаемого воздуха забирали двумя способами: утром натощак до проведения повседневных гигиенических процедур и физической активности (подготовленные пробы) и на фоне привычного образа жизни, питания и гигиены без ограничений перед сдачей пробы (неподготовленные пробы).

Результаты. По сигналам с данных сенсоров нейронная сеть проводила классификацию и выявление пациентов со злокачественными новообразованиями. Точность подготовленных проб у здоровых добровольцев и больных раком орорфарингеальной области, гортани и глотки составила 79,17 %, неподготовленных – 84,09 %.

Заключение. Отмечена высокая диагностическая точность разработанного метода неинвазивной диагностики злокачественных опухолей орорфарингеальной области, гортани и гортаноглотки по образцам выдыхаемого воздуха, которая не требует специальной подготовки обследуемых для отбора проб.

Ключевые слова: рак орорфарингеальной области, рак гортани, рак глотки, неинвазивная диагностика рака, выдыхаемый воздух, сенсорная газоаналитическая система, нейронная сеть

Для цитирования: Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Федорова И.К. и др. Оптимизация диагностики рака верхних дыхательных путей на основе газоанализа выдыхаемого воздуха. Опухоли головы и шеи 2024;14(3):14–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-14-21>

Optimization of upper respiratory tract cancer diagnosis method based on exhaled breath gas analysis

D.E. Kulbakin¹, E.L. Choinzonov¹, I.K. Fedorova¹, E.V. Obkhodskaya², A.V. Obkhodsky^{2,3}, V.O. Tskhay¹, E.A. Smolina¹,
E.O. Rodionov¹, D.V. Podolko¹, V.I. Sachkov², V.I. Chernov^{1,3}

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

²National Research Tomsk State University; 36 Lenina Prospekt, Tomsk 634050, Russia;

³Tomsk Polytechnic University; 30 Lenin Prospekt, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Denis Evgenievich Kulbakin kulbakin_d@mail.ru

Introduction. Head and neck tumors comprise about 7 % of all malignant neoplasms. In the head and neck area, tumors are usually located on the tongue (25–40 %) and floor of mouth (15–20 %). In the majority of cases, diagnosis, especially at early disease stages, is based on clinical and histopathological evaluation of tumor process. However, recently development and implementation of non-invasive techniques of early diagnosis of upper respiratory tract tumors through detection of pathognomonic volatile tumor markers in the exhaled air has become topical.

Aim. To evaluate diagnostic accuracy of sensory gas analysis device and artificial neural network for examination of exhaled gas samples from patients with oropharyngeal, laryngeal, laryngopharyngeal cancer and to establish the optimal conditions for sampling.

Materials and methods. The study included 28 patients with oropharyngeal, laryngeal, laryngopharyngeal cancers and 25 healthy volunteers. The proposed technique is based on analysis of samples of exhaled gas from the studied individuals using a diagnostic device developed by the authors. The device detects volatile compounds in the exhaled air using a set of semiconductor sensors with subsequent analysis by a neural network. The exhaled air was sampled using two methods: in the morning in the fasted state before daily hygienic procedures and physical activity (prepared samples) and in the context of everyday life, nutrition and hygiene without restrictions before sampling (non-prepared samples).

Results. Based on the signals from the sensors, the neural network classified and detected patients with malignant tumors. Accuracy of the prepared samples from healthy volunteers and patients with oropharyngeal, laryngeal, laryngopharyngeal cancers was 79.17 %, of non-prepared – 84.09 %.

Conclusion. High diagnostic accuracy of the developed technique of non-invasive diagnosis of malignant tumors of the oropharyngeal, laryngeal, laryngopharyngeal areas using exhaled air samples which does not require special preparation of the studied samples was demonstrated.

Keywords: oropharyngeal cancer, laryngeal cancer, pharyngeal cancer, non-invasive cancer diagnosis, exhaled breath, sensory gas analysis system, neural network

For citation: Kulbakin D.E., Choinzonov E.L., Fedorova I.K. et al. Optimization of upper respiratory tract cancer diagnosis method based on exhaled breath gas analysis. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2024;14(3): 14–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-14-21>

Введение

Опухоли головы и шеи составляют около 7 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. Ежегодно в мире регистрируется свыше 0,5 млн новых случаев злокачественных опухолей головы и шеи, от которых умирают более 270 тыс. человек. Опухоли головы и шеи являются серьезной проблемой в связи с высокими заболеваемостью и смертностью, а также с экономическим влиянием [2] и снижением качества жизни пациентов [3].

Наиболее распространенным типом ЗНО головы и шеи является плоскоклеточный рак полости рта; ежегодно выявляют около 350 тыс. новых случаев этого заболевания. В области головы и шеи опухолевый процесс чаще всего локализуется на языке (25–40 %) и дне полости рта (15–20 %). В большинстве случаев опухоли головы и шеи диагностируют на поздних стадиях (III и IV) из-за визуальной недоступности и отсутствия специфических симптомов. Опухоли, локализующиеся на визуально доступных участках, таких как кожа, реже выявляют на поздних стадиях в связи с выраженностью опухолевого процесса и наличием симптомов [4].

Стадия заболевания связана с прогнозом. При опухолях III и IV стадий 5-летняя общая выживаемость составляет менее 50 %, тогда как при опухолях I стадии — примерно 80 % [5]. Таким образом, поздние установление диагноза и начало лечения ухудшают прогноз заболевания [6].

Несмотря на большое значение рентгенологических методов (компьютерная (КТ), магнитно-резонансная (МРТ), позитронная эмиссионная томографии) в своевременной диагностике опухолей головы и шеи [7], зачастую установление диагноза, особенно на ранних стадиях заболевания, основывается на клинической и гистопатологической оценках опухолевого процесса [1]. Биопсийный материал получают посредством шипковой, инцизионной, пункционной и эксцизионной биопсий или тонкоигольной аспирационной биопсии; выбор метода во многом зависит от локализации опухоли [8].

На сегодняшний день инцизионная биопсия по-прежнему является «золотым стандартом» выявления опухолей головы и шеи, однако задача поиска эффективного и общедоступного метода минимально

инвазивной диагностики, сопоставимой с морфологическими методами, не потеряла своей актуальности. В связи с этим ведется поиск биомаркеров: исследуется слюна на наличие биомаркеров плоскоклеточного рака полости рта, определяются циркулирующие опухолевые ДНК, внеклеточные везикулы, микроРНК и циркулирующие опухолевые клетки [9, 10].

В последнее время растет интерес к разработке и использованию так называемой дыхательной биопсии с целью ранней диагностики опухолей головы и шеи. Данный неинвазивный и относительно простой метод подразумевает исследование образцов выдыхаемого воздуха для выявления патогномоничных летучих маркеров опухолевого процесса [11] и может предоставить ценную информацию о метаболических изменениях в организме, вызванных этим процессом. Летучие маркеры ЗНО образуются в организме разными способами, в том числе в результате дисбиоза микрофлоры полости рта, дыхательных путей и кишечника, а также в результате тканевого метаболизма, который при наличии ЗНО может отличаться от физиологической нормы [12, 13]. Кроме того, актуально исследование условий, при которых осуществляется забор образцов выдыхаемого газа. Есть предположение, что использование различных бытовых гигиенических и парфюмерных средств, а также прием пищи и ее характер оказывают влияние на результаты анализа выдыхаемой газовой смеси, проводимого с целью диагностики тех или иных заболеваний.

Цель исследования — оценка диагностической точности сенсорного газоаналитического аппарата и искусственной нейронной сети при исследовании образцов выдыхаемого газа, полученных от больных раком орорфарингеальной области, гортани и гортаноглотки, а также поиск оптимальных условий забора исследуемых проб.

Материалы и методы

Согласно разработанной ранее методике отбора проб в качестве образцов биоматериала для проведения экспериментальных исследований мы использовали выдыхаемый воздух [14]. Взяты пробы выдыхаемого воздуха у 53 человек в возрасте от 23 до 69 лет. Все включенные в исследование лица разделены на 2 группы — исследуемую (группа 1) и контрольную (группа 2).

При формировании групп и в последующем при анализе результатов не учитывались возраст, пол пациентов, факты курения и употребления алкоголя, наличие сопутствующей патологии, а также длительный прием лекарственных препаратов по поводу имеющихся хронических заболеваний. Исследуемая и контрольная группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Критерии включения в исследование:

- гистологически верифицированный плоскоклеточный рак орорфарингеальной области, гортани и гортаноглотки стадии T1–T4T0–3M0–1 (для группы 1);

- отсутствие декомпенсированной соматической патологии (сахарного диабета, патологий мочевыделительной, дыхательной систем);
- возраст старше 18 лет на момент проведения исследования.

Критерии исключения из исследования:

- отказ пациента от участия в исследовании;
- выраженная сопутствующая патология, затрудняющая проведение исследования;
- инфекционная болезнь в острой фазе;
- беременность или кормление грудью;
- наличие в анамнезе ЗНО (для группы 2).

Согласно цели исследования пробы выдыхаемого воздуха забирали в специальный пластиковый стерильный мешок объемом 5 л с использованием двух методик (подготовленные и неподготовленные пробы). Для получения подготовленных проб выдыхаемого воздуха участник исследования воздерживался от приема еды и питья (кроме воды), не пользовался средствами личной гигиены (такими как ароматизированное мыло и духи), воздерживался от курения и чистки зубов не менее чем за 6 ч до анализа. Таким образом, эти пробы забирали в утренние часы, сразу после пробуждения. Для получения неподготовленных проб выдыхаемого воздуха у участника исследования брали образец на фоне привычного образа жизни, питания и выполнения гигиенических процедур, без ограничений перед анализом. Таким образом, эти пробы забирали после обеда.

Согласно критериям включения и исключения в группу 1 вошли 28 пациентов с раком орорфарингеальной области, гортани и гортаноглотки стадии T1–T4T0–3M0–1. Из них у 21 больного одновременно забирали подготовленные и неподготовленные пробы выдыхаемого воздуха. Всем пациентам группы 1, согласно клиническим рекомендациям по лечению и диагностике злокачественных опухолей головы и шеи, выполнено обследование с целью определения распространенности и стадии опухолевого процесса. Характеристика пациентов группы 1 представлена в табл. 1.

В группе 1 преобладали пациенты мужского пола (19 (68 %) человек). Женщины составили 32 % ($n = 9$) исследуемых. В 47 % случаев опухолевый процесс локализовался в полости рта, в 25 % — в гортани, в 14 % — в ротоглотке, в 14 % — в гортаноглотке. Средний возраст пациентов исследуемой группы составил 60 лет.

Во группу 2 вошли 25 здоровых доноров, у которых на момент проведения исследования не было данных о наличии злокачественной патологии (анамнестически и по результатам проведенного ранее обследования, если таковое было) (табл. 2). В контрольной группе незначительно преобладали здоровые добровольцы женского пола (14 (56 %) человек). Средний возраст участников данной группы составил 49 лет.

Измерение отдельных компонентов газовой смеси в выдыхаемом воздухе проб пациентов, включенных

Таблица 1. Характеристика пациентов исследуемой группы

Table 1. Characteristics of the patients of the test group

Показатель Parameter	n	%
Общее число пациентов (проб) Total number of patients (samples)	28 (49)	100 (100)
Число пациентов, у которых взяты подготовленные пробы (проб) Number of patients from whom prepared samples were taken (samples)	26 (26)	93 (53)
Число пациентов, у которых взяты неподготовленные пробы (проб) Number of patients from whom non- prepared samples were taken (samples)	23 (23)	82 (47)
Число пациентов, у которых взяты подготовленные и неподготовлен- ные пробы (проб) Number of patients from whom prepared and non-prepared samples were taken (samples)	21 (41)	75 (84)
Пол: Sex:		
мужской male	19	68
женский female	9	32
Стадия заболевания: Disease stage:		
I	5	18
II	4	14
III	14	50
IV	5	18
Локализация опухолевого процесса: Tumor location:		
полость рта oral cavity	13	47
гортань larynx	7	25
ротоглотка oropharynx	4	14
гортаноглотка laryngopharynx	4	14

в исследование, осуществлялось с помощью разработанного нами мультисенсорного газоаналитического комплекса, находящегося в отдельном помещении [15].

Каждый исследуемый подписывал информированное согласие на участие в исследовании, также фиксировались основные исходные критерии: возраст, пол, локализация и стадия опухолевого процесса, гистологический тип опухоли, сопутствующие заболевания.

Дифференциация проб выдыхаемого воздуха у пациентов с раком оротфарингеальной области, гортани и глотки, а также здоровых добровольцев, разделенных на подготовленных (у которых взяты подготовленные пробы) и неподготовленных (у которых взяты неподготовленные пробы), в контексте работы являлась

Таблица 2. Характеристика участников контрольной группы

Table 2. Characteristics of the control group participants

Показатель Parameter	n	%
Всего участников группы (проб) Total number of participants (samples)	25 (43)	100 (100)
Число пациентов, у которых взяты подготовленные пробы (проб) Number of participants from whom prepared samples were taken (samples)	22 (22)	88 (51)
Число пациентов, у которых взяты неподготовленные пробы (проб) Number of participants from whom non- prepared samples were taken (samples)	21 (21)	84 (49)
Число пациентов, у которых взяты подготовленные и неподготовленные пробы (проб) Number of participants from whom prepared and non-prepared samples were taken (samples)	18 (36)	72 (84)
Пол: Sex:		
мужской male	11	44
женский female	14	56

задачей классификации. В качестве метода статистического анализа применяли нейронную сеть с архитектурой многослойный персептрон. На вход искусственной нейронной сети подавались массивы значений, соответствующие каждой группе обследуемых (классу). Массивы значений, в свою очередь, представляли собой оцифрованные значения сигналов с полупроводниковых, неселективных и газовых сенсоров, входящих в состав газоаналитического комплекса.

Качество классификации массивов значений для различных вариантов дифференцируемых наборов оценивалось с помощью алгоритма t-SNE, который моделирует каждый объект высокой размерности двухмерной точкой таким образом, что похожие объекты отображаются близко расположенными друг к другу точками, а непохожие с большой вероятностью моделируются точками, отстоящими далеко друг от друга [16]. Показатели качества обучения нейронной сети оценивали с помощью ROC-анализа.

Результаты

В ходе проведения численных экспериментов получены результаты, свидетельствующие о том, что процесс подготовки пациентов с ЗНО (раком оротфарингеальной области, гортани и глотки) и здоровых добровольцев не оказывает значительного влияния на точность классификации (рис. 1).

На рис. 1 представлено распределение плотности ядер в отношении подготовленных и неподготовленных пациентов с раком орофарингеальной области, гортани и глотки. Оно соответствует высокой точности нейросетевого классификатора. В отношении подготовленных и неподготовленных здоровых добровольцев этот параметр также указывает на его высокую точность. В ходе верификации, предложенной искусственной нейронной сетью с использованием метода

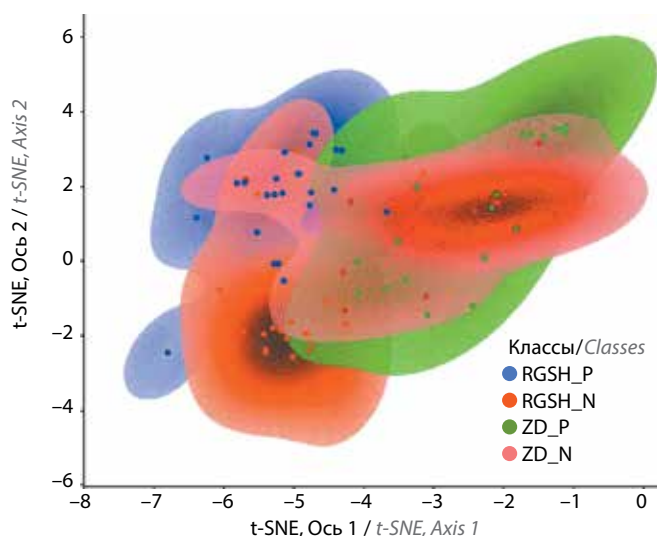


Рис. 1. *t*-SNE-распределение плотности ядер для четырех наборов проб выдыхаемого воздуха с точечной визуализацией. RGSH_P – пациенты исследуемой группы, у которых взяты подготовленные пробы (синие точки); RGSH_N – пациенты исследуемой группы, у которых взяты неподготовленные пробы (оранжевые точки); ZD_P – здоровые добровольцы, у которых взяты подготовленные пробы (зеленые точки); ZD_N – здоровые добровольцы, у которых взяты неподготовленные пробы (красные точки)

Fig. 1. *t*-SNE distribution of density of the nuclei for four exhaled air sample sets with dot visualization. RGSH_P – patients of the test group from whom prepared samples were taken (blue dots); RGSH_N – patients of the test group from whom non-prepared samples were taken (orange dots); ZD_P – healthy volunteers from whom prepared samples were taken (green dots); ZD_N – healthy volunteers from whom non-prepared samples were taken (red dots)

перекрестной проверки, определены показатели точности рассматриваемого бинарного классификатора.

Показатели эффективности нейросетевого классификатора для экспериментов по дифференциации разных наборов проб представлены в табл. 3.

Для классификатора подготовленных здоровых добровольцев ZD_P и подготовленных пациентов с раком орофарингеальной области, гортани и глотки RGSH_P значение AUC (площади под ROC-кривой) составило 0,873; это свидетельствует о хорошем качестве обучения нейронной сети. Результаты ROC-анализа качества обучения нейросетевого классификатора в случае использования подготовленных проб представлены на рис. 2.

В эксперименте по дифференциации неподготовленных здоровых добровольцев и пациентов с раком орофарингеальной области, гортани и глотки значение AUC при оценке характеристик классификатора составило 0,928, что говорит о хорошем качестве обучения нейронной сети. Результаты ROC-анализа качества обучения нейронной сети в случае использования неподготовленных проб представлены на рис. 3.

Эти результаты подтверждают незначительное различие классификационных признаков в пробах выдыхаемого воздуха подготовленных и неподготовленных участников исследования. Также визуально наблюдается дифференцируемость проб здоровых добровольцев и пациентов с раком орофарингеальной области, гортани и глотки (см. рис. 1).

Обсуждение

Анализ выдыхаемых газов с целью скрининга опухолей верхних дыхательных путей является перспективной и активно развивающейся областью исследований. Ускорение темпов разработки надежной панели маркеров, которые могут быть применены в клинической практике, потребует стандартизированного подхода: создания стандартизированных и гибких

Таблица 3. Показатели эффективности нейросетевого классификатора, %

Table 3. Characteristics of the neural network classifier effectiveness, %

Группа Group	Точность Accuracy	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity
Здоровые добровольцы ($n = 22$) и пациенты с раком орофарингеальной области, гортани и глотки, у которых взяты подготовленные пробы ($n = 26$) Healthy volunteers ($n = 22$) and patients with oropharyngeal, laryngeal, laryngopharyngeal cancers from whom prepared samples were taken ($n = 26$)	79,17	80,00	78,26
Здоровые добровольцы ($n = 21$) и пациенты с раком орофарингеальной области, гортани и глотки, у которых взяты неподготовленные пробы ($n = 23$) Healthy volunteers ($n = 21$) and patients with oropharyngeal, laryngeal, laryngopharyngeal cancers from whom non-prepared samples were taken ($n = 23$)	84,09	86,96	80,95

протоколов забора проб выдыхаемого воздуха, проведения рандомизированных клинических исследований и дальнейшего изучения биохимических процессов, протекающих при развитии и прогрессировании ЗНО.

В нашем исследовании взяты пробы выдыхаемого воздуха у групп пациентов с ЗНО наиболее частых локализаций в области головы и шеи: в орофарингеальной области, гортани и гортаноглотке.

Ранее нами был описан способ неинвазивной диагностики ЗНО верхних дыхательных путей на основе анализа биомаркеров в выдыхаемом воздухе [15]. Чувствительность и специфичность разработанного метода составили 67,74 и 87,1 % соответственно. Однако в ходе исследования использовались только подготовленные образцы выдыхаемого воздуха, что не всегда подходит для скрининга. Методика, подразумевающая анализ только подготовленных проб, имеет ряд неудобств для обследуемого (забор образца воздуха толь-

ко в ранние, утренние часы, доставка образца к месту анализа). В связи с этим целями данного исследования стали изучение возможности использования неподготовленных проб выдыхаемого воздуха (взятых на фоне повседневной жизни обследуемого, без ограничений) и их сопоставление с подготовленными пробами (взятыми утром, натощак, до гигиенических процедур и физической активности). Полученные результаты показали высокую точность определения рака орофарингеальной области, гортани и гортаноглотки при использовании подготовленных и неподготовленных образцов воздуха, которая составила 79,17 и 84,09 % соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что метод диагностики рака орофарингеальной области, гортани и гортаноглотки, предполагающий использование мультисенсорного газоаналитического комплекса и искусственного интеллекта, позволяет определить

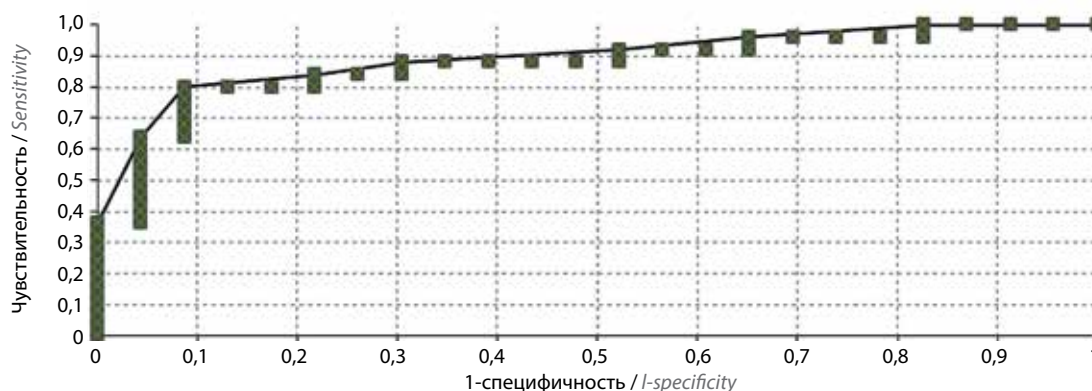


Рис. 2. Результаты ROC-анализа качества обучения нейросетевого классификатора неподготовленных проб, используемые для разделения участников исследования на подготовленных (у которых взяты подготовленные пробы) здоровых добровольцев и пациентов с раком орофарингеальной области, гортани и глотки

Fig. 2. Results of ROC analysis of the training quality of the neural network classifier of non-prepared samples used to divide study participants into prepared (from whom prepared samples were taken) healthy volunteers and patients with oropharyngeal, laryngeal, laryngopharyngeal cancers

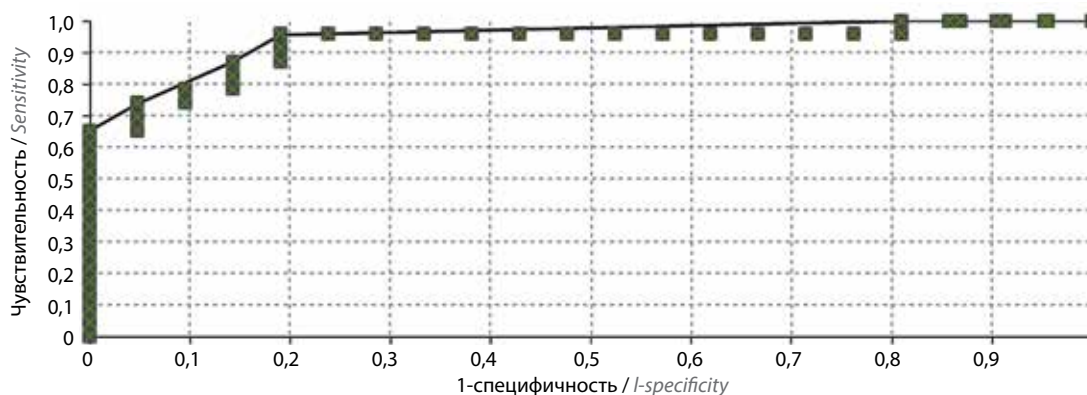


Рис. 3. Результаты ROC-анализа качества обучения нейросетевого классификатора неподготовленных проб, используемые для разделения участников исследования на неподготовленных (у которых взяты неподготовленные пробы) здоровых добровольцев и пациентов с раком орофарингеальной области, гортани и глотки

Fig. 3. Results of ROC analysis of the training quality of the neural network classifier of non-prepared samples used to divide study participants into non-prepared (from whom non-prepared samples were taken) healthy volunteers and patients with oropharyngeal, laryngeal, laryngopharyngeal cancer

наличие ЗНО указанных локализаций с высокой точностью, приближающейся к точности широко применяемых методов лучевой диагностики (КТ, МРТ). Не менее важным является заключение о сопоставимой диагностической точности как подготовленных, так и неподготовленных образцов воздуха. Это дает возможность оптимизировать методику диагностики рака орофарингеальной области, гортани и гортаноглотки с помощью применения мультисенсорного газоаналитического комплекса и искусственного интеллекта и использовать образцы выдыхаемого воздуха без специальной подготовки и ограничений перед исследованием, что больше всего подходит для скринингового исследования. Положительными моментами предлагаемого нами метода являются относительная легкость перемещения диагностического аппарата и возможность его применения в медицинских учреждениях первичного звена. Данная технология позволяет

максимально устранить человеческий фактор и не является оператор-зависимой. К преимуществам созданного нами газоаналитического сенсорного аппарата можно отнести простоту проведения и относительную дешевизну диагностического этапа, а также возможность применения при скрининговых обследованиях широких слоев населения с целью отбора пациентов для комплексного обследования (эндоскопического, рентгенологического и морфологического) при подозрении на онкологический процесс.

Заключение

Результаты исследования показывают высокую диагностическую точность разработанного нами метода неинвазивной диагностики орофарингеальной области, гортани и гортаноглотки по образцам выдыхаемого воздуха, которая не требует специальной подготовки обследуемого.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Johnson D.E., Burtneß B., Leemans C.R. et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):92. DOI: 10.1038/s41572-020-00224-3
2. Patterson R.H., Fischman V.G., Wasserman I. et al. Global burden of head and neck cancer: economic consequences, health, and the role of surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;162(3):296–303. DOI: 10.1177/0194599819897265
3. Min Ang X., Chi Khang Au P., Kwok K. et al. Quality of life in patients with oral leukoplakia. *J Oral Pathol Med* 2019;48(7):574–80. DOI: 10.1111/jop.12897
4. Kerdpon D., Sriplung H. Factors related to advanced stage oral squamous cell carcinoma in southern Thailand. *Oral Oncol* 2001;37(3):216–21. DOI: 10.1016/S1368-8375(00)00067-1
5. Laura Q.M., Chow L.Q. Head and neck cancer. *N Eng J Med* 2020;382(1):60–72. DOI: 10.1056/NEJMra1715715
6. Schutte H.W., Heutink F., Wellenstein D.J. et al. Impact of time to diagnosis and treatment in head and neck cancer: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;162(4):446–57. DOI: 10.1177/0194599820906387
7. Guenette J.P. Radiologic evaluation of the head and neck cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 2021;35(5):863–73. DOI: 10.1016/j.hoc.2021.05.001
8. Idrees M., Farah C.S., Sloan P. et al. Oral brush biopsy using liquid-based cytology is a reliable tool for oral cancer screening: a cost-utility analysis: oral brush biopsy for oral cancer screening. *Cancer Cytopathol* 2022;30(9):740–8. DOI: 10.1002/cncy.22599
9. Cristaldi M., Mauceri R., Di Fede O. et al. Salivary biomarkers for Oral squamous cell carcinoma diagnosis and follow-up: current status and perspectives. *Front Physiol* 2019;10:1476. DOI: 10.3389/fphys.2019.01476
10. Kusampudi S., Konduru N. Salivary biomarkers for non-invasive early detection of head and neck cancer. In early detection and treatment of head & neck cancers: practical applications and techniques for detection, diagnosis, and treatment Ed. by R. El Assal, D. Gaudilliere, S.T. Connelly. Springer International Publishing, 2021. Pp. 149–166.
11. Abderrahman B. Exhaled breath biopsy: a new cancer detection paradigm. *Futur Oncol* 2019;15(15):1679–82. DOI: 10.2217/fon-2019-0091
12. Belizário J.E., Faintuch J., Malpartida M.G. Breath biopsy and discovery of exclusive volatile organic compounds for diagnosis of infectious diseases. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;10:564194. DOI: 10.3389/fcimb.2020.564194
13. Van der Schee M., Pinheiro H., Gaude E. Breath biopsy for early detection and precision medicine in cancer. *Ecanermedalscience* 2018;12:ed84. DOI: 10.3332/ecancer.2018.ed84
14. Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Федорова И.К. и др. Неинвазивная диагностика злокачественных новообразований верхних дыхательных путей на основе анализа маркеров в выдыхаемом воздухе. *Сибирский онкологический журнал* 2023;22(6):7–15. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-7-15
15. Kulbakin D.E., Choinzonov E.L., Fedorova I.K. et al. Noninvasive diagnosis of malignant neoplasms of the upper respiratory tract based on the analysis of markers in exhaled air. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2023;22(6):7–15. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-7-15
16. Chernov V.I., Choinzonov E.L., Kulbakin D.E. et al. Cancer diagnosis by neural network analysis of data from semiconductor sensors. *Diagnostics* 2020;10(9):677. DOI: 10.3390/diagnostics10090677
17. Van der Maaten L.J.P., Hinton G.E. Visualizing high-dimensional data using t-SNE. *J Machine Learning Res* 2008;9:2579–605.

Вклад авторов

Д.Е. Кульбакин: анализ и интерпретация данных, обработка материала, написание текста статьи, научное редактирование;
Е.Л. Чойнзонов: анализ научной работы, редактирование;
И.К. Федорова, В.О. Цхай, Е.А. Смолина, Д.В. Подолько: сбор клинического материала, обработка результатов;
Е.В. Обходская, А.В. Обходский: разработка и технический дизайн аппаратной базы, интерпретация результатов;
Е.О. Родионов: анализ и интерпретация данных, обработка материала, сбор клинического материала;
В.И. Сачков, В.И. Чернов: анализ научной работы, редактирование.

Authors' contributions

D.E. Kulbakin: data analysis and interpretation, material processing, article writing, scientific editing;
E.L. Choinzonov: analysis of scientific work, editing;
I.K. Fedorova, V.O. Tskhai, E.A. Smolina, D.V. Podolko: collection of clinical material, processing of results;
E.V. Obkhodskaya, A.V. Obkhodsky: development and technical design of the hardware base, interpretation of the results;
E.O. Rodionov: data analysis and interpretation, material processing, collection of clinical material;
V.I. Sachkov, V.I. Chernov: analysis of scientific work, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Е. Кульбакин / D.E. Kulbakin: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>
Е.Л. Чойнзонов / E.L. Choinzonov: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>
И.К. Федорова / I.K. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-7540-8532>
Е.В. Обходская / E.V. Obkhodskaya: <https://orcid.org/0000-0002-0708-7765>
А.В. Обходский / A.V. Obkhodsky: <https://orcid.org/0000-0002-3996-0573>
Е.О. Родионов / E.O. Rodionov: <https://orcid.org/0000-0003-4980-8986>
В.И. Сачков / V.I. Sachkov: <https://orcid.org/0000-0001-7866-274X>
В.И. Чернов / V.I. Chernov: <https://orcid.org/0000-0001-8753-7916>

Конфликт авторов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (грант № 23-15-00177; <https://rscf.ru/project/23-15-00177/>).

Funding. The research was carried out within the framework of a grant from the Russian Science Foundation (grant No. 23-15-00177; <https://rscf.ru/project/23-15-00177/>).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 01.08.2024. **Принята к публикации:** 02.09.2024. **Опубликована онлайн:** 06.11.2024.

Article submitted: 01.08.2024. **Accepted for publication:** 02.09.2024. **Published online:** 06.11.2024.