

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-033>

NGS как вспомогательный инструмент для дифференциальной диагностики солидных опухолей: клинический случай и обзор литературы

Р.И. Абсальямов¹, Ю.Н. Савенко¹, Е.М. Веселовский², А.И. Кавун², О.А. Кузнецова^{2,3}, А.А. Лебедева^{2,4}, Е.В. Белова^{2,4,5}, В.А. Милейко^{2,4}, М.В. Иванов^{2,4}

¹ Клиника Рассвет; 123022, Столярный переулок, 3, корп. 2, Москва, Россия;

² ООО «ОнкоАтлас»; 119049, Ленинский проспект, 4с1А, Москва, Россия;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁵ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; Россия, 119234 Москва, Ленинские Горы, 1

Контакты: Александра Артёмовна Лебедева lebedeva_a_a_1@staff.sechenov.ru

Молекулярно-генетическое профилирование солидных опухолей методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) широко применяется для подбора терапии таргетными препаратами. В тоже время, за редкими исключениями, NGS не показал себя как надежный инструмент для дифференциальной диагностики заболеваний. Однако некоторые типы опухолей имеют характерные соматические мутации, и их выявление может послужить поводом для уточнения диагноза с применением стандартных методов. Примером таких мутаций являются специфические нарушения в гене EGFR, встречающиеся исключительно при раке легкого. В описываемом клиническом случае у пациентки был установлен диагноз аденокарцинома кожи. Молекулярно-генетическое профилирование выявило делецию в экзоне 19 гена EGFR, что послужило поводом для проведения дополнительных гистологических исследований и пересмотра диагноза в пользу аденокарциномы легкого; это демонстрирует возможность использования результатов молекулярного профилирования в качестве вспомогательного метода дифференцировки подтипов рака.

Ключевые слова: аденокарцинома легкого, секвенирование нового поколения (NGS), EGFR мутации, кожные метастазы, верификация диагноза

Для цитирования: Абсальямов Р.И., Савенко Ю.Н., Веселовский Е.М. и соавт. NGS как вспомогательный инструмент для дифференциальной диагностики солидных опухолей: клинический случай и обзор литературы. Злокачественные опухоли 2025;15(1):68–75. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-033>

NGS as an auxiliary tool for differential diagnosis of solid tumors: a clinical case and literature review

R. I. Absalyamov¹, Yu. N. Savenko¹, E. M. Veselovskii², A. I. Kavun², O. A. Kuznetsova^{2,3}, A. A. Lebedeva^{2,4}, E. V. Belova^{2,4,5}, V. A. Mileiko^{2,4}, M. V. Ivanov^{2,4}

¹ Clinic "Rassvet"; Build. 2, 3 Stolyarny Pereulok, Moscow 123022, Russia;

² OncoAtlas; Build. 1A, 4 Leninskii Prospekt, Moscow 119049, Russia;

³ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁴ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁵ Lomonosov Moscow State University; 1 Lenin Hills, Moscow 119234, Russia

Contacts: Aleksandra Artemovna Lebedeva lebedeva_a_a_1@staff.sechenov.ru

Molecular genetic profiling of solid tumors by next generation sequencing (NGS) is widely used to select targeted therapy. At the same time, with rare exceptions, NGS has not proven to be a reliable tool for differential diagnosis of diseases. However, some types of tumors have specific somatic mutations, and their detection can serve as a reason for clarifying the diagnosis using standard methods. An example of such mutations are specific abnormalities in the EGFR gene, which occur exclusively in lung cancer. In the described clinical case, the patient was diagnosed with skin adenocarcinoma. Molecular genetic profiling revealed an EGFR exon 19 deletion mutation, which served as a reason for additional histological studies and revision of the diagnosis in favor of lung adeno-

carcinoma, and demonstrates the possibility of using the results of molecular profiling as an auxiliary method for differentiating cancer subtypes.

Key words: lung adenocarcinoma, next-generation sequencing (NGS), EGFR mutations, cutaneous metastases, diagnosis verification

For citation: Absalyamov R.I., Savenko Yu.N., Veselovskii E.M., et al. NGS as an auxiliary tool for differential diagnosis of solid tumors: a clinical case and literature review. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2025;15(1):68–75 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-033>

ВВЕДЕНИЕ

Молекулярно-генетическое профилирование солидных опухолей методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) находит всё более широкое применение в современной онкологической практике с целью выявления предиктивных биомаркеров для выбора молекулярно-направленной терапии [1]. При этом, за исключением нейроонкологии [2] и стадирования рака эндометрия [3], молекулярно-генетическое профилирование методом NGS обычно не используется для дифференциальной диагностики нозологической формы опухоли и ее вариантов, так как в этом случае, как правило, достаточно инструментальных и гистологических методов. В случае опухолей невыявленной первичной локализации для определения их происхождения NGS-исследование не рекомендовано клиническими руководствами [4], однако может применяться для поиска потенциальных мишеней для молекулярно-направленной терапии [5]. Рассматриваемый здесь клинический случай демонстрирует, что в некоторых ситуациях молекулярно-генетическое профилирование может выявить генетические изменения, высокоспецифичные для определенных нозологических форм, и дать основания для уточнения диагноза.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 72 года, обратилась к онкологу с жалобой на рост опухоли мягких тканей правой теменной области в течение 6 месяцев. На цифровых рентгенограммах черепа в двух проекциях справа в области теменной кости был определен дефект кортикального слоя протяженностью 4 см с наличием уплотнения мягких тканей, выступающего на 17 мм. Ультразвуковое исследование (УЗИ) показало, что эхокартина может соответствовать липоме мягких тканей головы в области теменной кости справа, с периостальными наслоениями и воспалительными изменениями.

Пациентке была выполнена кор-биопсия с целью верификации опухолевого процесса. В биоптате определены структуры карциномы протокового типа с десмопластической стромой, некрозами, кровоизлияниями, массивными отложениями гемосидерина. С целью уточнения морфологической картины было выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, по результатам которого

была выявлена интенсивная экспрессия CK7, экспрессия рецепторов эстрогена ER малыми частями клеток, отсутствие экспрессии p40, S100 протеина, GATA-3, а также Pax8. По результатам ИГХ индекс пролиферативной активности Ki67 составил 15–17%. По результатам проведенной дифференциальной диагностики было заключено, что гистологическая картина и иммунофенотип опухоли мягких тканей волосистой части головы характерны для аденокарциномы с придатковой дифференцировкой.

С целью оценки распространенности опухолевого процесса было проведено обследование с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастом. В результате МСКТ области головы и шеи были выявлены КТ-признаки экстра-интракраниальной опухоли правой теменной области, обнаружен метастатический очаг в ветви нижней челюсти справа, в слившихся телах позвонков С6–С7 — смешанный очаг размером 29 мм. МСКТ органов грудной клетки выявила признаки билатерального множественного метастатического поражения легких, бронхопультмональных лимфоузлов, грудных позвонков, канцероматоз плевры.

По УЗИ регионарных лимфатических узлов обнаружена деструкция верхнего отростка нижней челюсти справа с мягкотканым компонентом и метастазами в регионарные лимфоузлы.

По результатам выполненных исследований был установлен диагноз: [C49] Аденокарцинома с придатковой дифференцировкой кожи теменной области головы справа с распространением на кости свода черепа, инфильтрацией твердой мозговой оболочки, метастатическим поражением лимфатических узлов шеи, метастазами в легкие, лимфатические узлы средостения, канцероматозом плевры, метастатическим поражением костей скелета (нижняя челюсть, шейный С6–С7 и грудной отдел позвоночника), T4N1M1–IV ст.

С учетом редкого морфологического подтипа опухоли, распространенности опухолевого поражения и отсутствия стандартных протоколов лечения было рекомендовано рассмотреть возможность молекулярно-генетического профилирования опухолевого материала.

Пациентке было проведено комплексное молекулярно-генетическое профилирование образца опухоли методом NGS. Биоптат в основном был представлен стромой с лимфоцитарным инфильтратом, содержал низкое количество опухолевых клеток (10–15%) и некротический компонент (5–10%), что затрудняло проведение молекулярно-генети-



Рисунок 1. История болезни

Figure 1. Case history

ческого исследования. Тем не менее, в результате секвенирования образца была выявлена мутация p.E746_A750del (делеция) в экзоне 19 гена EGFR с частотой мутантного аллеля 14%. Делеции в экзоне 19, включая найденную мутацию, являются одним из наиболее распространенных механизмов онкогенной активации EGFR, и встречаются исключительно при раке легкого [6,7]. Помимо указанной мутации у пациентки также были найдены два изменения неизвестной клинической значимости: перестройка WASF2-FGR и мутация в гене MLH1 p.S218F. Учитывая специфический характер мутации EGFR p.E746_A750del, а также картину метастатического поражения, было выдвинуто предположение о том, что опухоль теменной части головы является атипичным метастазом аденокарциномы легкого.

При повторном ИГХ-исследовании с использованием маркеров, позволяющих дифференцировать аденокарциному легкого, установлено, что в клетках опухоли выявлены положительные реакции с антителами к CK7, TTF1, Ki67 (50%), ER (в единичных клетках), HER2 — слабое частичное мембранное окрашивание в 20% клеток, отрицательные реакции с антителами к PR, GCDFP15, CDX2, CK20, CK5/6, маммоглобину. С учетом клинических данных сделан вывод о том, что морфологическая картина и иммунофенотип более всего соответствуют метастазу аденокарциномы легкого.

После постановки диагноза до своей смерти пациентка успела получить 3 цикла терапии паклитакселом в комбинации с карбоплатином (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В рассмотренном клиническом случае можно выделить два аспекта: необычный метастаз, затруднивший диагностику заболевания, и обнаружение методом NGS высокоспецифичного молекулярно-генетического биомаркера, позволившего верифицировать диагноз с помощью ИГХ.

Одними из стандартных драйверных нарушений, характерных для НМРЛ, являются активирующие мутации в EGFR [8]. Согласно данным проекта GENIE, драйверные мутации в гене EGFR встречаются у 19% пациентов с НМРЛ (3994 из 21388). При мелкоклеточной форме их частота составляет 6% (56 из 892). Второй по частоте нозологией, для которой характерны мутации EGFR, является глиома

(9%, 838 из 9392) [9]. При этом характер мутаций при раке легкого и глиоме радикально отличается. Встречающиеся при глиоме миссенс-мутации расположены в экзодоме EGFR [10], в то время как при раке легкого мутации преимущественно локализируются в экзонах 19 и 21, кодирующих тирозинкиназный домен [11]. С частотой около 1% мутации EGFR встречаются при раке эндометрия и мочевого пузыря. В остальных нозологиях описаны единичные случаи мутаций [9]. Также мутации EGFR возникают при колоректальном раке как механизм вторичной резистентности к анти-EGFR терапии [12]. Что касается мутации p.E746_A750del, в проекте GENIE она описана при немелкоклеточном раке легкого (5,75%, 1385 из 24101), мелкоклеточном раке легкого (2,59%, 24 из 928), новообразованиях неуточненной первичной локализации (0,24%, 13 из 5329). Один случай описан при немеланомном раке кожи (спироаденокарцинома) (0,08%, 1 из 1213).

С точки зрения эффективности терапии ингибиторами EGFR, мутация p.E746_A750del, являясь наиболее часто встречающимся подтипом делеций в экзоне 19, ассоциирована с чувствительностью к ингибиторам первого поколения, гефитинибу и эрлотинибу [13–15], а также ингибитору третьего поколения осимертирибу [16] (рис. 2).

Использование NGS в данный момент не рекомендовано для первичной диагностики (за исключением опухолей невыявленной первичной локализации (ОНПЛ) и сарком [4,18]) согласно рекомендациям NCCN, но может играть вспомогательную роль при дифференцировке подтипов рака. В соответствии с рекомендациями ESMO CUP от 2023 г., NGS потенциально может использоваться для рутинного тестирования пациентов с ОНПЛ для выявления драйверных нарушений, способствующих определению происхождения опухоли и назначению таргетной терапии [19].

NGS обладает огромным потенциалом для диагностики НМРЛ [20,21]. Так, описан схожий с нашим клинический случай пациента с новообразованием на коже, первоначально принятым за аллергический дерматит. После проведения диагностических исследований был выявлен очаг в легких, иммуногистохимически соответствующий аденокарциноме легкого и ассоциированный с редкими компунд-вариантами EGFR L833V/H835L, также свидетельствующими в пользу легкого в качестве первичного очага [22]. Описан также случай рака легкого с первоначальной манифестацией в виде редкого метастаза в фалангу пальца руки; диагноз был поставлен при помощи ИГХ-верификации



Рисунок 2. Блоки доказательств, подтверждающие клиническую значимость биомаркеров (А), обнаруженные после первоначального комплексного геномного профилирования, и меры, отраженные в блоках доказательств (В). Блоки доказательств заполняются аналогично блокам доказательств NCCN [17]

Figure 2. Evidence blocks supporting the clinical significance of biomarkers (A) identified after initial comprehensive genomic profiling and the measures reflected in the evidence blocks (B). Evidence blocks are populated similarly to NCCN evidence blocks [17]

и секвенирования, выявившего активирующий вариант 20 экзона EGFR p.S768_D760dup [23]. Проведение исследования NGS у молодой пациентки с первоначальным диагнозом саркомы Юинга/примитивной нейроэктодермальной опухолью позволило обнаружить перестройку гена NUTM1 и диагностировать редкий подтип опухоли — NUT карциному легкого [24]. Обнаружение при помощи NGS активирующей мутации EGFR L858R в новообразовании шейки матки у пациентки с аденокарциномой легкого позволило подтвердить метастатическое происхождение очага [25]. NGS по жидкостной биопсии позволило обнаружить у пациента с уротелиальной карциномой вариант в гене EGFR — делецию в 19 экзоне, характерную для рака легкого, что привело к изменению диагноза пациента на синхронное первичное множественное заболевание — уротелиальный рак и рак легкого [26]. В другом клиническом случае пациентке было проведено молекулярно-генетическое исследование методом NGS с использованием материала всех сайтов новообразований, в результате чего были диагностированы синхронные опухоли — рак молочной железы и аденокарцинома легкого [27]. Также описан клинический случай с ОНПЛ, по ИГХ — либо НМРЛ, либо рак щитовидной железы, в котором по находке NGS EGFR L858R была назначена терапия эрлотинибом, одобренным для лечения пациентов с НМРЛ. При прогрессировании была выявлена мутация EGFR T790M, в связи с чем была начата терапия осимертинибом. Основываясь на этих находках, авторы предполагают, что первоначальным источником опухоли было легкое [28].

Оценка профиля мутаций при помощи NGS активно используется для подтверждения синхронного первичного рака легкого у пациентов [29–35], а также множественного первичного ЗНО различных происхождений [36,37]. Так, например, у пациентки с раком мочевого пузыря в анамнезе при помощи NGS был подтвержден синхронный первичный рак легкого с различным профилем мутаций в двух очагах в легких [38]. Напротив, проведение NGS-анализа помогло

изменить диагноз с карциноида легкого на метастаз рака молочной железы (пациентка была в ремиссии) [39].

Кожа и подкожная жировая клетчатка являются относительно редкими мишенями для метастазирования опухолей висцеральных органов [40]. При немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) частота метастазирования в кожу составляет 2,1% согласно данным исследования MSK MetTropism [41]. В литературе описаны примеры кожных метастазов, включая первичную манифестацию заболевания в виде таких метастазов [42], в частности, описан клинический случай метастазов в волосистой части головы [43]. Наиболее частой локализацией отдаленных метастазов при НМРЛ являются кости (37,9%) [41], при этом лишь 3% от этих случаев приходится на череп [44]. Так, описан клинический случай твердого разрастания на теменной части головы, представлявшего собой остеолитический метастаз лобно-теменных костей, достигающего 10 см в диаметре. При дальнейшем обследовании у пациентки была обнаружена аденокарцинома легкого с мутацией EGFR p.E746_A750del [45]. Также описан случай остеолитического метастаза рака легкого в свод черепа со значительной долей соединительнотканного компонента [46]. Известен случай редкого подтипа НМРЛ — аденокарциномы легкого кишечного типа с метастазами в кожу [47].

Как и в описанных выше случаях, в нашем клиническом случае NGS сыграло решающую роль в верификации диагноза на основании обнаруженной драйверной мутации гена EGFR, типичной для рака легкого. В то же время, наш клинический случай является одним из немногих описанных литературных свидетельств о метастазировании рака легкого в редкий очаг — кожу и подкожную жировую клетчатку. Таким образом, полное молекулярное профилирование способствует выявлению драйверных альтераций, специфичных для определенной нозологии, и может быть свидетельством, позволяющим верифицировать или даже изменить поставленный на основании клинической картины диагноз. Данный вывод согласуется с тенденцией

последних лет, основанной на изменении подхода к классификации опухолей на основании омиксных данных [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-генетическое профилирование образца опухоли методом NGS в некоторых случаях может выступать как вспомогательный диагностический инструмент,

способный указать на наиболее вероятную нозологическую форму заболевания, с возможностью дальнейшей прицельной валидации диагноза стандартными методами. При интерпретации результатов NGS следует учитывать молекулярную эпидемиологию онкологических заболеваний и в случае выявления мутационного профиля, нехарактерного для имеющегося диагноза, следует проводить дополнительные процедуры для верификации диагноза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Imyanitov E., Sokolenko A. Integrative genomic tests in clinical oncology. *Int J Mol Sci* 2022;23(21):13129. <https://doi.org/10.3390/ijms232113129>
2. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
3. Berek J.S., Matias-Guiu X., Creutzberg C., et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet* 2023;162(2):383–394. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>
4. National Comprehensive Cancer Network. Occult Primary (Cancer of Unknown Primary CUP) (Version 2.2025). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf
5. Новик А.В., Гладков О.А., Имянитов Е.Н. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей невыявленной первичной локализации. *Злокачественные опухоли* 2022;12(3s2):353–365. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-353-365>
Novik A.V., Gladkov O.A., Imyanitov E.N., et al. Practical recommendations for drug treatment of tumors of unknown primary localization. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2022;12(3s2):353–365 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-353-365>
5. Sharma S.V., Bell D.W., Settleman J., Haber D.A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7(3):169–181. <https://doi.org/10.1038/nrc2088>
6. Tate J.G., Bamford S., Jubb H.C., et al. COSMIC: the catalogue of somatic mutations in cancer. *Nucleic Acids Res* 2018;47(D1):D941–D947. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1015>
7. Krawczyk P., Jassem J., Wojas-Krawczyk K., et al. New genetic technologies in diagnosis and treatment of cancer of unknown primary. *Cancers (Basel)* 2022;14(14):3429. <https://doi.org/10.3390/cancers14143429>
8. Pugh T.J., Bell J.L., Bruce J.P., et al. AACR project GENIE: 100,000 cases and beyond. *Cancer Discov* 2022;12(9):2044–2057. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-1547>
9. Lee J.C., Vivanco I., Beroukhim R., et al. Epidermal growth factor receptor activation in glioblastoma through novel missense mutations in the extracellular domain. *PLoS Med* 2006;3(12):e485. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030485>
10. Zhao W., Song A., Xu Y., et al. Rare mutation-dominant compound EGFR-positive NSCLC is associated with enriched kinase domain-resided variants of uncertain significance and poor clinical outcomes. *BMC Med* 2023;21(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02768-z>
11. Montagut C., Dalmases A., Bellosillo B., et al. Identification of a mutation in the extracellular domain of the Epidermal Growth Factor Receptor conferring cetuximab resistance in colorectal cancer. *Nat Med* 2012;18(2):221–223. <https://doi.org/10.1038/nm.2609>
12. Wu S.G., Gow C.H., Yu C.J., et al. Frequent epidermal growth factor receptor gene mutations in malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma. *Eur Respir J* 2008;32(4):924–930. <https://doi.org/10.1183/09031936.00167407>
13. Taniguchi K., Okami J., Kodama K., et al. Intratumor heterogeneity of epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer and its correlation to the response to gefitinib. *Cancer Sci* 2008;99(5):929–935. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2008.00782.x>
14. Chou T.Y., Chiu C.H., Li L.H., et al. Mutation in the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor is a predictive and prognostic factor for gefitinib treatment in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(10):3750–3757. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-04-1981>
15. Grant M.J., Aredo J.V., Starrett J.H., et al. Efficacy of osimertinib in patients with lung cancer positive for uncommon EGFR exon 19 deletion mutations. *Clin Cancer Res* 2023;29(11):2123–2130. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-3497>
16. Carlson R.W., Jonasch E. NCCN evidence blocks. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14(5S):616–619. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0177>

17. National Comprehensive Cancer Network. Soft Tissue Sarcoma (Version 2.2024). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf
18. Krämer A., Bochtler T., Pauli C., et al. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(3):228–246. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>
19. Ba Y., Li H., Zhu J., et al. Case report: targeted sequencing improves the diagnosis of multiple synchronous lung cancers. *Transl Lung Cancer Res* 2023;12(4):933–939. <https://doi.org/10.21037/tlcr-23-155>
20. Cainap C., Balacescu O., Cainap S.S., Pop L.A. Next generation sequencing technology in lung cancer diagnosis. *Biology (Basel)* 2021;10(9):864. <https://doi.org/10.3390/biology10090864>
21. Yang X., Yao Y., Zhu Q. A L833V/H835L EGFR variant lung adenocarcinoma with skin metastasis: A case report and literature review. *Heliyon* 2022;8(12):e12080. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12080>
22. Clery E., Pisapia P., Migliatico I., et al. Cytology meets next generation sequencing and liquid biopsy: A case of lung adenocarcinoma presenting as metastasis to the phalanx. *Diagn Cytopathol* 2020;48(8):759–764. <https://doi.org/10.1002/dc.24438>
23. Mao N., Liao Z., Wu J., et al. Diagnosis of NUT carcinoma of lung origin by next-generation sequencing: case report and review of the literature. *Cancer Biol Ther* 2019;20(2):150–156. <https://doi.org/10.1080/15384047.2018.1523852>
24. Xu L., Li K., Chen X., et al. Next-generation sequencing assisted diagnosis of cervical metastasis in EGFR-mutated lung adenocarcinoma: A case report. *Thoracic Cancer* 2021;12(19):2622–2627. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14143>
25. Qian C., Dai N., Xu M., et al. ctDNA facilitated the diagnosis of a patient with synchronous urothelial carcinoma and non-small cell lung cancer: case report. *Ann Transl Med* 2020;8(20):1323–1323. <https://doi.org/10.21037/atm-20-6552>
26. Wu D., Yu J., Guo L., et al. Analysis of primary synchronous breast invasive ductal carcinoma and lung adenocarcinoma with next-generation sequencing: A case report. *Oncol Lett* 2022;25(1):18. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13604>
27. Mitani Y., Kanai M., Kou T., et al. Cancer of unknown primary with EGFR mutation successfully treated with targeted therapy directed by clinical next-generation sequencing: a case report. *BMC Cancer* 2020;20(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07640-4>
28. Yang D.S., Huang K., Su M., et al. Next-generation sequencing revealed synchronous double primary lung squamous carcinoma: a case report. *J Int Med Res* 2021;49(5):3000605211018575. <https://doi.org/10.1177/03000605211018575>
29. Tan B., Jiang X., Wang R., et al. Genomic profiling reveals synchronous bilateral lung adenocarcinomas with distinct driver alterations of EML4-ALK or TPM3-ROS1 fusion: a case report. *Front Oncol* 2019;9:1319. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01319>
30. Liu S., Wang J., Luo X., et al. Coexistence of low-grade fetal adenocarcinoma and adenocarcinoma in situ of the lung harboring different genetic mutations: a case report and review of literature. *Onco Targets Ther* 2020;13:6675–6680. <https://doi.org/10.2147/OTT.S260993>
31. Liu C., Liu C., Zou X., et al. Next-generation sequencing facilitates differentiating between multiple primary lung cancer and intrapulmonary metastasis: a case series. *Diagn Pathol* 2021;16(1):21. <https://doi.org/10.1186/s13000-021-01083-6>
32. Hu Y., Ren S., Chen C., et al. Metachronous primary lung adenocarcinomas harboring distinct KRAS mutations. *Thoracic Cancer* 2020;11(7):2018–2022. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13458>
33. Ravella L., Barritault M., Bringuier P.P., et al. Multiple lung carcinoma: Primary or intrapulmonary metastasis? *Ann Pathol* 2018;38(3):202–205. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2018.02.001>
34. Zhang X., Feng J., Su X., et al. Next generation sequencing reveals a synchronous trilateral lung adenocarcinoma case with distinct driver alterations of EGFR 19 deletion or EGFR 20 insertion or EZR-ROS1 fusion; *Onco Targets Ther* 2020;13:12667–12671. <https://doi.org/10.2147/OTT.S283617>
35. Peng L., Zeng Z., Teng X., et al. Genomic profiling of synchronous triple primary tumors of the lung, thyroid and kidney in a young female patient: A case report. *Oncol Lett* 2018;16(5):6089–6094. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9334>
36. Ouyang W.W., Li Q.Y., Yang W.G., et al. Genetic characteristics of a patient with multiple primary cancers: A case report. *World J Clin Cases* 2021;9(28):8563–8570. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i28.8563>
37. Qiu Y., Wang X., Fan Y., et al. A case of bilateral synchronous double primary lung cancer secondary to bladder cancer: from the next-generation sequencing prospect. *Thorac Cancer* 2023;14(14):1316–1319. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14864>
38. Song I.H., Hong S.H., Lee K.Y., et al. Next generation sequencing can be helpful in histologic diagnosis: A case report of metastatic breast cancer mimicking atypical carcinoid tumor of lung. *Pathol Res Pract* 2020;216(5):152835. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.152835>
39. Kovács K.A., Hegedus B., Kenessey I., Tímár J. Tumor type-specific and skin region-selective metastasis of human cancers: another example of the “seed and soil” hypothesis. *Cancer Metastasis Rev* 2013;32(3–4):493–499. <https://doi.org/10.1007/s10555-013-9418-8>
40. Nguyen B., Fong C., Luthra A., et al. Genomic characterization of metastatic patterns from prospective clinical sequencing of 25,000 patients. *Cell* 2022;185(3):563–575.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.003>

41. Lookingbill D.P., Spangler N., Helm K.F. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: A retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29(2Pt1):228–236. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(93\)70173-q](https://doi.org/10.1016/0190-9622(93)70173-q)
42. Pajaziti L., Harçiu S.R., Dobruna S., et al. Skin metastases from lung cancer: a case report. *BMC Res Notes* 2015;8(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1105-0>
43. Sugiura H., Yamada K., Sugiura T., et al. Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(3):729–736. <https://doi.org/10.1007/s11999-007-0051-0>
44. Mengoli M.C., Rossi G., Tiseo M., et al. ‘Turban-like’ skull metastasis from pulmonary adenocarcinoma. *Thorax* 2016;72(8):767–768. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209409>
45. Turner R.C., Lucke-Wold B.P., Hwang R., Underwood B.D. Lung cancer metastasis presenting as a solitary skull mass. *J Surg Case Rep* 2016;2016(6):rjw116. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjw116>
46. Todisco A., Internò V., Stucci L.S., et al. Cutaneous metastasis as a primary presentation of a pulmonary enteric adenocarcinoma. *Int J Biol Markers* 2019;34(4):421–426. <https://doi.org/10.1177/1724600819877190>
47. Zhou Z., Lin T., Chen S., et al. Omics-based molecular classifications empowering in precision oncology. *Cell Oncol* 2024;47(3):759–777. <https://doi.org/10.1007/s13402-023-00912-8>.

ВКЛАД АВТОРОВ

Р. И. Абсаямов, Ю. Н. Савенко: сбор и обработка материалов исследования, проведение исследования;
А. А. Лебедева, А. И. Кавун, Е. М. Веселовский, О. А. Кузнецова, Е. В. Белова: написание и редактирование текста, критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания, ответственность за целостность всех частей статьи, формирование списка литературы;
В. А. Милейко, М. В. Иванов: критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.

ORCID АВТОРОВ

Руслан Ильдарович Абсаямов
<https://orcid.org/0000-0001-8895-2265>
Юрий Николаевич Савенко
<https://orcid.org/0000-0002-8790-9385>
Егор Михайлович Веселовский
<https://orcid.org/0009-0009-3631-6537>
Александра Ивановна Кавун
<https://orcid.org/0000-0003-3861-5281>
Олеся Алексеевна Кузнецова
<https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>
Александра Артёмовна Лебедева
<https://orcid.org/0000-0003-1920-5076>
Екатерина Владимировна Белова
<https://orcid.org/0000-0002-7701-8765>
Владислав Айкович Милейко
<https://orcid.org/0000-0002-0272-1747>
Максим Вячеславович Иванов
<https://orcid.org/0000-0002-9961-0129>

Конфликт интересов. Лебедева А. А., Иванов М. В., Кавун А. И., Кузнецова О. А., Белова Е. В., Веселовский Е. М., Милейко В. А. являются сотрудниками ООО «ОнкоАтлас». Остальные авторы работы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHORS' CONTRIBUTION

R. I. Absalyamov, Yu. N. Savenko: collection and processing of research materials, conducting research;
A. A. Lebedeva, A. I. Kavun, E. M. Veselovskii, O. A. Kuznetsova, E. V. Belova: writing and editing text, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, responsibility for the integrity of all parts of the article, formation of the bibliography;
V. A. Mileiko, M. V. Ivanov: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the article.

ORCID OF AUTHORS

Ruslan Ildarovich Absalyamov
<https://orcid.org/0000-0001-8895-2265>
Yurii Nikolaevich Savenko
<https://orcid.org/0000-0002-8790-9385>
Egor Mikhailovich Veselovskii
<https://orcid.org/0009-0009-3631-6537>
Aleksandra Ivanovna Kavun
<https://orcid.org/0000-0003-3861-5281>
Olesya Alekseevna Kuznetsova
<https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>
Aleksandra Artemovna Lebedeva
<https://orcid.org/0000-0003-1920-5076>
Ekaterina Vladimirovna Belova
<https://orcid.org/0000-0002-7701-8765>
Vladislav Aikovich Mileiko
<https://orcid.org/0000-0002-0272-1747>
Maksim Vyacheslavovich Ivanov
<https://orcid.org/0000-0002-9961-0129>

Conflict of interest. Lebedeva A. A., Ivanov M. V., Kavun A. I., Kuznetsova O. A., Belova E. V., Veselovskii E. M., Mileiko V. A. are employees of OncoAtlas LLC. The remaining authors of the work declare that they have no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Статья поступила в редакцию 27.09.2024,
прошла рецензирование 12.12.2024,
принята в печать 22.01.2025

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Respect for patients' rights. The patient signed an informed consent for the publication of her data.