

КЛИНИЧЕСКИЕ, ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ, ГЕНДЕРНЫЕ И ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ НМРЛ С МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМИ МУТАЦИЯМИ В ХАНТЫ-МАНСИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ — ЮГРА

CLINICAL, PATHOLOGICAL, GENDER, AND DEMOGRAPHIC FEATURES OF NSCLC PATIENTS WITH MOLECULAR GENETIC MUTATIONS IN THE KHANTY-MANSIYSK AUTONOMOUS DISTRICT-YUGRA

**P. Troyan
A. Mordovskii
A. Aksarin
A. Parsadanyan
S. Musaeva**

Summary. The aim of the study was to investigate clinical, pathological, gender and demographic features of NSCLC patients with molecular genetic changes and their frequency in the Khanty-Mansiysk autonomous district-Yugra. The clinical material for the study consisted of 482 NSCLC patients. Genetic mutations were observed more frequently in women than in men (55% vs. 45%); in lung adenocarcinoma (91,2%); among nonsmokers (57,5%); among the native population of the district-Yugra (81,2%). The share of EGFR gene mutations in the structure of all investigated NSCLC patients in the district was 10,4% (in lung adenocarcinoma — 14%), which is lower than in the Russian Federation — 18%. The analysis of gender, clinical, pathological and demographic differences in patients with gene mutations revealed a high frequency of EGFR gene mutations among women, nonsmokers and people living in Yugra for more than 30 years. Translocation of the ALK gene was statistically significantly more frequent in the younger subgroups of patients and those who had lived in the Khanty-Mansiysk autonomous district-Yugra for more than 20 years. The high frequency of KRAS gene mutation was statistically significantly more frequent among the smoking patients while ERBB2(HER2) gene amplification was mostly detected only in male smokers irrespective of the histological subtype. Knowledge of the molecular genetic palette of lung cancer in Yugra allows us to develop the right organizational measures for the drug treatment of NSCLC patients.

Keywords: lung cancer, morbidity, mortality, adenocarcinoma, squamous cell cancer, biomarkers, molecular genetic diagnosis, EGFR, ALK.

Троян Павел Петрович

Заведующий отделением, БУ ХМАО-Югры
«Сургутская окружная клиническая больница»
(г. Сургут)

troyanpp@surgutokb.ru

Мордовский Алексей Александрович

Врач-онколог, БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная
клиническая больница» (г. Сургут)

a-mordovskiy@mail.ru

Аксарин Алексей Александрович

К.м.н., БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная
клиническая больница» (г. Сургут)

aksarinaa@surgutokb.ru

Парсаданян Арарат Микичевич

Д.м.н., г.в.с., врач-онколог, БУ «Сургутская
окружная клиническая больница»; профессор, ГОУ ВПО
«Сургутский Государственный Университет»

parsadanyanam@surgutokb.ru

Мусаева Саида Динисламовна

Врач-онколог, БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная
клиническая больница» (г. Сургут)

saida.musaeva.93@mail.ru

Аннотация. Цель исследования — изучение клинических, патологических, гендерных и демографических особенностей больных НМРЛ с молекулярно-генетическими изменениями и частоту их проявления в Ханты-Мансийском автономном округе — Югра. Клинический материал для исследования составили 482 больных НМРЛ. Генетические мутации наблюдались чаще у женщин, чем у мужчин (55% против 45%); при аденокарциноме легкого (91,2%); среди некурящих (57,5%); среди коренного населения округа (81,2%). Удельный вес мутаций гена EGFR в структуре всех исследуемых больных НМРЛ в округе составил — 10,4% (при аденокарциноме легкого — 14%), что ниже, чем в Российской Федерации — 18%. Анализ гендерных, клинических, патологических и демографических различий пациентов с генными мутациями показал высокую частоту встречаемости мутации гена EGFR среди женщин, некурящих и лиц, проживающих в ХМАО-Югра более 30 лет. Транслокация гена ALK статистически значимо чаще наблюдалась в более в молодых подгруппах заболевших и лиц, проживающих в ХМАО-Югра более 20 лет. Высокая частота встречаемости мутации гена KRAS статистически значимо чаще наблюдалась среди курящих пациентов, а амплификация гена ERBB2(HER2) в основном выявлялась только у курящих мужчин, вне зависимости от гистологического подтипа. Знание молекулярно-генетической палитры рака легкого в ХМАО-Югра позволяет разработать правильные организационные мероприятия по лекарственному лечению больных НМРЛ.



Введение

Рак легких (РЛ) является ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований в мире. В 2020 году от рака легких умерло около 1,8 млн. человек, а к 2040 году число смертей от этого заболевания может увеличиться до 3,01 млн. человек [10].

Стандартизованный показатель заболеваемости рака легкого в ХМАО–Югре с 2003 года стабильно выше такового показателя в Российской Федерации в целом (26,3 против 22,7 на 100 тыс. населения — 2019 год) и является ведущей причиной смертности в структуре злокачественных новообразований округа, что делает эту патологию важной проблемой для общественного здравоохранения [5, 7].

Традиционно рак легких подразделяется на два гистологических типа — мелкоклеточный (МРЛ) и немелкоклеточный (НМРЛ), которые встречаются в 15% и 85% всех случаев рака легкого соответственно. По данным мировой литературы удельный вес наиболее частых гистологических форм НМРЛ в настоящее время составили — аденокарцинома (40%), плоскоклеточный (30%) и крупноклеточный (5–10%) рак легкого [15, 16]. Другие, более редкие гистологические подтипы немелкоклеточного рака легкого, такие как аденосквамозная, саркоматоидная, плеоморфные, веретенчатые и гигантклеточные карциномы легкого встречаются значительно реже. Несмотря на мировую тенденцию к росту числа аденокарциномы легкого, в ряде работ российских авторов доминирующей гистологической формой НМРЛ в регионах Российской Федерации, в том числе и ХМАО–Югра является плоскоклеточный рак [1, 2, 3, 6].

Несмотря на совершенствование подходов специализированной онкологической помощи, летальность на первом году жизни с момента постановки диагноза в России составляет 48,8%. В связи с чем, главной проблемой до настоящего времени по-прежнему остается диагностика этого заболевания на ранних клинических стадиях [5]. Среди 47021 новых случаев рака легкого в 2019 г. в России 28,1% диагностированы на I–II стадии, 27,6% на III стадии и 43,1% на IV стадии заболевания, последние из которых характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом [5]. Более 85% больных НМРЛ (Ib–IV стадии) получают лекарственную противоопухолевую терапию как в комбинации с хирургическим, лучевым методами лечения, так и в самостоятельном паллиативном режиме. Прогрессивное развитие лекар-

Ключевые слова: рак лёгких, заболеваемость, смертность, аденокарцинома, плоскоклеточный рак, биомаркеры, молекулярно–генетическая диагностика, EGFR, ALK.

ственной противоопухолевой терапии немелкоклеточного рака легкого напрямую связано с достижениями в молекулярно–генетической диагностике, открытием новых лекарственных препаратов, расширения показаний к их применению и стало наглядным примером успеха молекулярной таргетной терапии солидных опухолей [4, 8, 14].

На сегодняшний день, в ряде работ, накопилось достаточно сведений о гетерогенности НМРЛ, механизмах опухолевого роста и геномных биомаркерах, дающих возможность к персонализированному подходу терапии этого заболевания. Удельный вес геномных биомаркеров может варьировать от расовой принадлежности, пола, статуса курения, гистологического подтипа и региона проживания: EGFR (10–30%), ALK (3–7%), ROS1 (1–2%), BRAF (1–3%), ERBB2 (1–4%), KRAS (25–30%), MET (2–4%), RET (1–2%), NTRK1/2/3 (<1%), FGFR (<1%), PI3K (1–4%), DDR2 (0,5–4%) [9, 11, 12, 13].

Цель работы

Изучение клинических, патологических, гендерных и демографических особенностей больных НМРЛ с молекулярно–генетическими изменениями и частоту их проявления в Ханты–Мансийском автономном округе — Югра.

Материалы

Клинический материал для исследования составили 482 больных НМРЛ, проходивших лечение в онкологическом центре БУ «Сургутская окружная клиническая больница», ХМАО–Югры, с 2013 года по октябрь 2021 года. Всем пациентам было проведено молекулярно–генетическое тестирование на наличие генетических aberrаций. Основной объем проведенных генетических тестирований пришелся на исследования генетических изменений генов EGFR, ALK, ROS1, т.к. молекулярно–генетическое тестирование других генов (ERBB2(HER2), KRAS) начались лишь с 2020 года, что отражается в небольшом количестве наблюдений. У 80 из всех исследуемых пациентов были выявлены генетические aberrации. У этой группы пациентов исследовался пол, возраст, анамнез курения, стадия заболевания, локализация опухолевого процесса и количество лет прожитых в ХМАО–Югра на момент постановки диагноза. Все случаи были патологически подтверждены как НМРЛ, а стадия опухоли установлена по восьмому изданию классификации TNM.

Таблица 1. Основная информация и генные мутации 80 пациентов с НМРЛ

Особенности		Число случаев	Удельный вес (%)
Пол	мужской	36	45,0
	женский	44	55,0
Стадия TNM	I–II	29	36,3
	III–IV	51	63,7
Локализация опухоли	периферический	67	83,8
	центральный	13	16,2
Курение в анамнезе	нет	46	57,5
	да	34	42,5
Гистология	аденокарцинома	73	91,3
	плоскоклеточный	7	8,7
Мутировавший ген	EGFR exon (19, 20, 21)	50	62,5
	ALK	18	22,5
	ROS1	1	1,2
	ERBB2 (Her2)	4	5,0
	KRAS	7	8,8
Возраст (лет)	0–59 лет	42	52,5
	60 лет и старше	38	47,5
Прожито в Югре (лет)	0–20 лет	15	18,8
	21 год и более	65	81,2

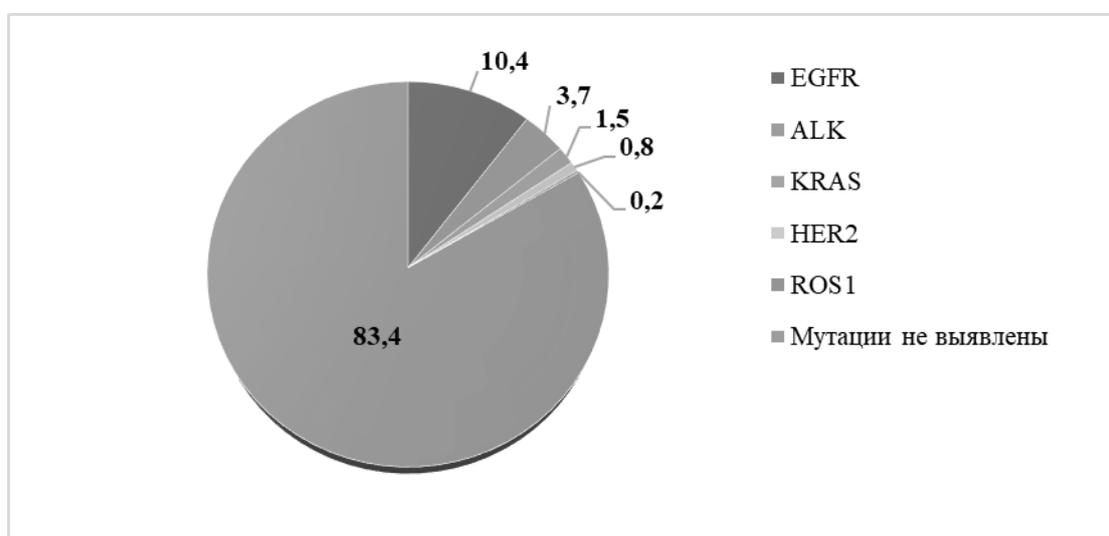


Рис. 1. Удельный вес генетических aberrаций в структуре 482 случаев НМРЛ (%).

Методы

Для анализа таблиц сопряженности факторов использовался непараметрический критерий Хи-квадрат и критерий Фишера. Статистически значимое различие показателей устанавливалось при $p < 0,05$, где p — процент ошибок. Для расчета использовались программы STATISTICA 10 и MS EXCEL.

Результаты и обсуждение

Из всех обследованных больных, у 16,6% (80/482) имелись генные мутации. Генетические мутации чаще диагностировались среди женщин — 44 (55%), мужчин было 36 (45%). Среди них 36,3% (29/80) пациентов были с I–II стадией заболевания и 63,7% (51/80) с III–IV стадией заболевания. Среди них 42 человека (52,5%) были

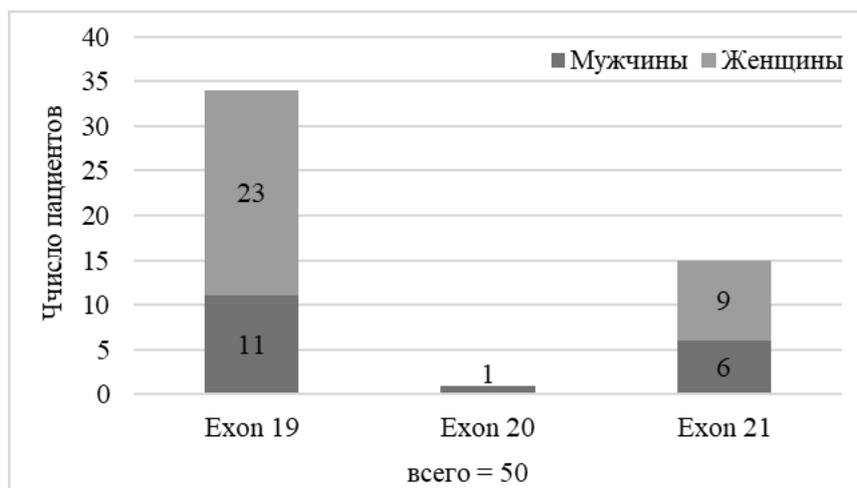


Рис. 2. Гендерная характеристика пациентов с мутацией гена EGFR.

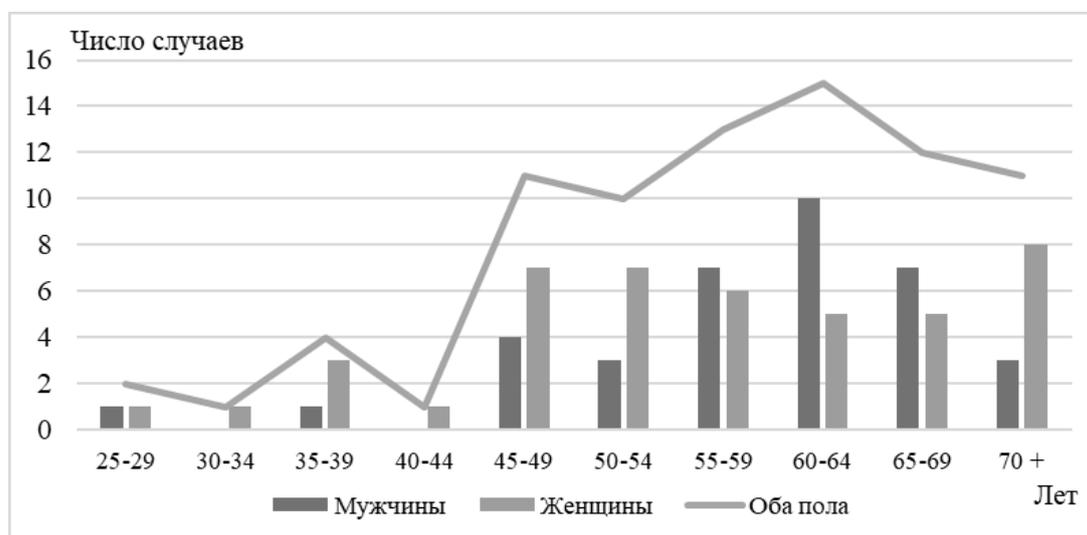


Рис. 3. Половозрастная структура больных 80 случаев НМРЛ с генными мутациями.

в возрасте до 59 лет включительно и 38 человек (47,5%) в возрасте старше 59 лет. Пациенты разного пола и возраста имели схожую гистологическую картину. Среди всех обследуемых аденокарцинома встречалась в 72,4% случаев (349/482). У больных с генными мутациями в аденокарцинома была выявлена в 91,3% случаев (73/80), а плоскоклеточный рак в 8,7% случаев (7/80). Генетических изменений при других гистологических подтипах НМРЛ выявлено не было. Периферическое расположение опухоли встречалось в 5 раз чаще, чем центральная форма рака легкого (67–83,8% и 13–16,2% соответственно). При исследовании анамнеза курения 34 (42,5%) человека были курильщиками и 46 (57,5%) никогда не курили. Основную долю всех заболевших составили пациенты, проживающие в ХМАО–Югре бо-

лее 20 лет (65 человек — 81,2%). Результаты представлены в таблице 1.

Распределение каждого из мутировавших генов в структуре общего числа всех исследуемых больных НМРЛ представлено на рисунке 1.

Удельный вес мутаций гена EGFR в структуре всех исследуемых больных НМРЛ в округе составил — 10,4% (при аденокарциноме легкого — 14%), что ниже, чем в России как по данным международного исследования IGNITE — 18%, так и данным общероссийского исследования — 20,2% [11, 13]. Транслокации гена ALK составили 3,7%, что соответствует среднестатистическим данным мировой литературы. Частота встречаемости

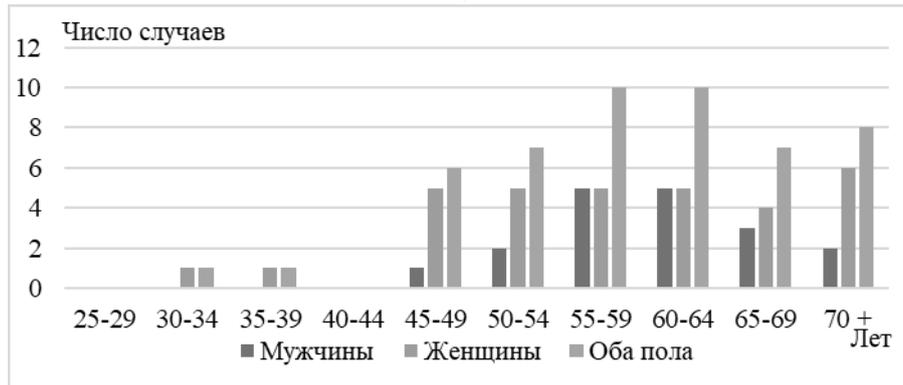


Рис. 4. Половозрастная структура больных с выявленной мутацией гена EGFR.

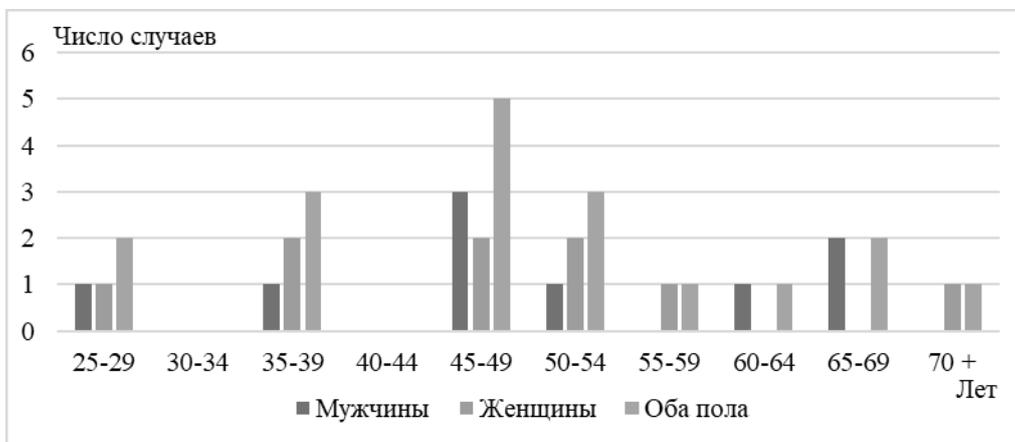


Рис. 5. Половозрастная структура больных с выявленной транслокацией гена ALK.

мутаций генов KRAS, HER2, ROS1 была ниже, чем по данным российских авторов, что связано с небольшим количеством исследований. Мутации гена EGFR в экзон 19 наблюдались в 2 и 34 раза чаще, чем в экзон 21 и экзон 20 соответственно (рисунок 2).

Среди 80 исследуемых больных с генными мутациями наибольшее число случаев наблюдается в возрастных подгруппах старше 44 лет. Наибольшее число генных мутаций среди мужчин по сравнению с женщинами наблюдалось в возрастных подгруппах 55–69 лет, в то время как в более молодых подгруппах (30–54 лет) и старше 69 лет, число генных мутаций преобладало среди женского населения (рисунок 3).

Мутации гена EGFR наблюдались преимущественно у женщин практически во всех возрастах. Встречаемость транслокаций гена ALK была в несколько раз ниже, чем мутаций гена EGFR, при этом наибольшее число случаев было выявлено у молодых женщин. Половозрастная структура больных НМРЛ с мутацией гена

EGFR и транслокацией гена ALK представлена на рисунках 4, 5.

В 70% случаев генетических изменений EGFR и ALK наблюдались в возрастных подгруппах 55–70 лет и 25–54 лет соответственно.

При оценке полученных данных мы выявили статистически значимые различия по полу, возрасту, гистологическому подтипу, анамнезу курения, стадией заболевания, количеству лет прожитых в ХМАО–Югре у больных с НМРЛ, имеющих генные мутации.

У больных с мутациями EGFR, ALK, ROS1, ERBB2 (HER2), KRAS не было статистически значимых различий по локализации опухолевого процесса ($p > 0,05$). Результаты исследования представлены в таблице 2 и 3.

По результатам анализа гендерных и клинико-патологических особенностей различия пациентов с мутацией EGFR получено, что высокая частота встречае-

Таблица 2. Гендерные и клинико-патологические различия у пациентов с генетическими изменениями при НМРЛ в ХМАО — Югра

Особенности	EGFR		ALK		KRAS		HER2		ROS1	
	№	%	№	%	№	%	№	%	№	%
Пол										
мужской	18	36	9	50	5	71,4	4	100	0	0
женский	32	64	9	50	2	28,6	0	0	1	100
Р значение	0,037		0,830		0,234		0,037		1,000	
Стадия TNM										
I–II	23	46	2	11,1	2	28,6	2	50	0	0
III–IV	27	56	16	88,9	5	71,4	2	50	1	100
Р значение	0,036		0,013		1,000		0,460		1,000	
Локализация опухоли										
периферический	44	88	14	77,8	5	71,4	3	75	1	100
центральный	6	12	4	22,2	2	28,6	1	25	0	0
Р значение	0,309		0,475		0,318		0,515		1,000	
Гистологический подтип										
аденокарцинома	48	96	16	88,9	6	85,7	2	50	1	100
плоскоклеточный	2	4	2	11,1	1	14,3	2	50	0	0
Р значение	0,096		0,652		0,487		0,037		1,000	
Курение в анамнезе										
нет	33	66	11	61,1	1	14,3	0	0	1	100
да	17	34	7	38,9	6	85,7	4	100	0	0
Р значение	0,047		0,935		0,038		0,029		1,000	
Возраст										
0–59 лет	25	50	14	77,8	1	14,3	1	25	1	100
60 лет и старше	25	50	4	22,2	6	85,7	3	75	0	0
Р значение	0,563		0,017		0,049		0,342		1,000	

Таблица 3. Демографические различия у пациентов с генетическими изменениями при НМРЛ в зависимости от количества лет прожитых в ХМАО-Югра

Особенности	EGFR		ALK		KRAS		HER2		ROS1	
	№	%	№	%	№	%	№	%	№	%
Прожито в Югре										
0–15 лет	4	8,0	4	22,2	0	0	0	0	1	100
16 лет и более	46	92,0	14	77,8	7	100	4	100	0	0
Р значение	0,284		0,109		1,000		1,000		0,113	
Прожито в Югре										
0–20 лет	6	12,0	7	38,9	1	14,3	0	0	1	100
21 лет и более	44	88,0	11	61,1	6	85,7	4	100	0	0
Р значение	0,089		0,032		1,000		1,000		0,188	
Прожито в Югре										
0–25 лет	8	16,0	9	50,0	1	14,3	0	0	1	100
26 лет и более	42	84,0	9	50,0	6	85,7	4	100	0	0
Р значение	0,067		0,008		1,000		0,568		0,238	
Прожито в Югре										
0–30 лет	16	32,0	14	77,8	2	28,6	0	0	1	100
31 лет и более	34	68,0	4	22,2	5	71,4	4	100	0	0
Р значение	0,030		0,001		0,694		0,139		0,413	
Прожито в Югре										
0–35 лет	25	50,0	13	83,3	2	28,6	1	25,0	1	100,0
36 лет и более	25	50,0	3	16,7	5	71,4	3	75,0	0	0
Р значение	0,246		0,007		0,234		0,322		1,000	

мости мутации гена EGFR наблюдалась среди женщин ($p=0,037$) и среди некурящих пациентов ($p=0,047$).

Выявлена высокая частота случаев транслокаций гена ALK в молодых подгруппах заболевших (до 59 лет включительно) в сравнении с возрастной категорией 60 лет и старше ($p=0,033$).

При исследовании гендерных и клинико-патологических особенностей пациентов с мутацией KRAS получено, что высокая частота встречаемости мутации гена KRAS наблюдалась среди пациентов, имеющих в анамнезе табакокурение ($p=0,038$).

Результаты

Исследования гендерных и клинико-патологических особенностей различия пациентов с амплификацией гена ERBB2(HER2) показали высокую частоту встречаемости генной мутации среди мужчин ($p=0,037$), имеющих в анамнезе табакокурение ($p=0,029$), вне зависимости от гистологического подтипа ($p=0,037$).

Транслокация гена ROS1 выявлена лишь у одного пациента женского пола, в подгруппе до 59 лет с аденокарциномой легкого, не имеющей табакокурения в анамнезе.

При исследовании демографических различий у пациентов с генетическими изменениями при НМРЛ мы выявили статистически значимые различия в группах с мутациями гена EGFR и транслокацией гена ALK в зависимости от количества лет прожитых в ХМАО–Югра.

Анализ 80 случаев генных мутаций, показал, что частота встречаемости мутаций гена EGFR была выше среди лиц, проживающих в ХМАО–Югра более 30 лет, чем среди проживающих в округе менее 31 года ($p=0,030$).

Так же, по данным исследования получено, что частота встречаемости транслокации гена ALK была выше среди лиц, проживающих в ХМАО–Югра во всех подгруппах более 20 лет, чем среди проживающих в округе до 20 лет включительно ($p=0,032$, $p=0,008$, $p=0,001$, $p=0,007$). У больных с генными мутациями ROS1, ERBB2 (HER2), KRAS не выявлена зависимость от количества прожитых лет в ХМАО–Югра ($p>0,05$).

Заключение

Генетические мутации в Ханты–Мансийском автономном округе — Югра наблюдались чаще у женщин, чем у мужчин (55% против 45%); при аденокарциноме легкого (91,2%); среди некурящих (57,5%); среди коренного населения округа (81,2%).

Удельный вес мутаций гена EGFR в структуре всех исследуемых больных НМРЛ в округе составил — 10,4% (при аденокарциноме легкого — 14%), что ниже, чем в Российской Федерации — 18%. По результатам анализа гендерных, клинико-патологических и демографических особенностей различия пациентов генными мутациями получено, что высокая частота встречаемости мутации гена EGFR наблюдалась среди женщин, некурящих и лиц, проживающих в ХМАО–Югра более 30 лет. Транслокация гена ALK статистически значимо чаще наблюдалась в более в молодых подгруппах заболевших и лиц, проживающих в ХМАО–Югра более 20 лет. Высокая частота встречаемости мутации гена KRAS статистически значимо чаще наблюдалась среди курящих пациентов ($p=0,038$), а амплификация гена ERBB2(HER2) в основном выявлялась только у курящих мужчин, вне зависимости от гистологического подтипа. Знание молекулярно-генетической палитры рака легкого в Югре позволяет разработать правильные организационные мероприятия по лекарственному лечению больных НМРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксарин, А.А. Аспекты хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого / А.А. Аксарин, М.Д. Тер-Ованесов, А.А. Мордовский // Хирург. — 2014. — № 7. — С. 20–27.
2. Аксенова, И.А. Анализ выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями легких в Челябинской области / И.А. Аксенова, А.С. Доможирова, Т.С. Новикова // Эффективная фармакотерапия. — 2019. — Т. 15. — № 3. — С. 18–22.
3. Имянитов Е.Н. Молекулярная онкология: клинические аспекты / Е.Н. Имянитов, К.П. Хансон. — Санкт-Петербург: Издательский дом СПбМАПО, 2007. — 213 с.
4. Имянитов Е.Н. Молекулярная патология рака легкого: клинические аспекты // Практическая онкология. — 2006. — Т. 7. — № 3. — С. 131.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению в России в 2019 году. М., 2020. 239 с.
6. Мерабишвили В.М, Барчук А.С., Барчук А.А., и др. Заболеваемость, диагностика, динамика гистологической структуры, эффективность лечения больных раком легкого различных возрастно-половых групп на современном этапе // Профилактическая и клиническая медицина. — 2015. — № 3(56). — С. 88–97.
7. Мордовский А.А. и др. Эпидемиологическая характеристика заболеваемости и смертности от рака легкого в Ханты-Мансийском автономном округе-Югре // Сибирский онкологический журнал. — 2021. — Т. 20. — № 4. — С. 30–38.

8. Поляков И.С., Имянитов Е.Н. Молекулярная патология рака лёгкого: клинические аспекты // Сибирский онкологический журнал. — 2013. — № . 6 (60).
9. Шнейдер О.В. и др. Биомаркеры и таргетная терапия при раке легких // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. — 2021. — Т. 3. — № 1. — С. 74–94.
10. Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020 worldwide, both sexes, all ages [Internet]. URL: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group\[\]=0&ages_group\[\]=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group[]=0&ages_group[]=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1) (cited 19.09.21).
11. Han B. et al. EGFR mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: The IGNITE study // Lung Cancer. — 2017. — Т. 113. — P. 37–44.
12. Harrison P. T., Vyse S., Huang P.H. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer // Seminars in cancer biology. — Academic Press, 2020. — Т. 61. — P. 167–179.
13. Imyanitov E.N., Demidova I.A., Gordiev M.G., et al. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. Mol Diagn Ther. 2016 Aug; 20 (4): 401–6.
14. Oberdorfer F., Müllauer L. Molecular pathology of lung cancer: current status and perspectives // Current opinion in oncology. — 2018. — Т. 30. — № . 2. — С. 69–76.
15. Zappa C., Mousa S.A. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances // Translational lung cancer research. — 2016. — Т. 5. — № . 3. — P. 288.
16. Zheng M. Classification and pathology of lung cancer // Surgical Oncology Clinics. — 2016. — Т. 25. — № . 3. — P. 447–468.

© Троян Павел Петрович (trojanpp@surgutokb.ru), Мордовский Алексей Александрович (a-mordovskiy@mail.ru),
Аксарин Алексей Александрович (aksarinaa@surgutokb.ru), Парсаданян Апарат Микичевич (parsadanyanam@surgutokb.ru),
Мусаева Саида Динисламовна (saida.musaeva.93@mail.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Сургут