

Материал поступил в редакцию: 16-07-2014  
Материал принят к печати: 20-06-2014  
УДК 616-006;615.849

# Screening for early lung cancer detection with the low-dose computer tomography

Ismailova G. <sup>1</sup>, Rahimzhanova R. <sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Scientific Medical Research Center, Astana city, Kazakhstan

<sup>2</sup>Astana Medical University, Astana city, Kazakhstan

Lung cancer (LC) is the main reason of cancer mortality at around the world. Shortage of clinical signs of an early stage often leads to diagnostics of LC at late stage. Current of LC is aggravated by smoking factor which promotes cancer development with heavy KRAS mutation. LC with KRAS mutation has very bad prognosis, a treatment strategy is only standard, and effective treatment of cancer with KRAS mutation are absent in the world. Overall survival rate is 2-6 months from beginning the clinical manifestations. The only opportunity to increase of the overall survival rate at patient's cohort is detection of LC at early stage, before clinical manifestations. Low-dose computer tomography is the most effective screening method for diagnostics of early LC.

**Key words:** screening, lung cancer, low-dose computer tomography, circulating tumour cells.

J Clin Med Kaz 2014; 2(32): 21-25

Автор для корреспонденции: Исмаилова Гульзия Нуртазаевна, к.м.н., ученый секретарь АО «Национальный научный медицинский центр», моб.+7 701 822 81 88, e-mail: dr.ismailova@mail.ru

## ТӨМЕНГІ МӨЛШЕРДЕГІ КОМПЬЮТЕРЛІК ТОМОГРАФИЯ ТӘСІЛІМЕН ЕРТЕ БОЛҒАН ӨКПЕ ОБЫРЫНЫҢ СКРИНИНГІ

Исмаилова Г.<sup>1</sup>, Рахимжанова Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана, Қазақстан

<sup>2</sup>«Астана Медицина университеті» АҚ, Астана, Қазақстан

Өкпе обыры (ӨО) – бүкіл әлемде обырдан болатын өлім-жітімнің негізгі себебі. Ауруды ерте деңгейінде клиникалық белгілерінің жетіспеушілігі өкпе обырын ең соңғы деңгейінде диагностикалауға жиі соқтырады. Өкпе обыры ағымының ауырлығы шылым шегу факторымен ұлғайтылады, ол ауыр KRAS өзгерумен обырдың дамуына әсер етеді. Өкпе обыры KRAS өзгерумен болжамы өте жаман, стандартты түрдегі химиятерапиямен емдеу, өзгерудің аталмыш түрін емдеудің нәтижелі әдістері бүкіл әлемде әлі жоқ, осындай науқастардың орташа өмір ұзақтығы клиникалық белгілері пайда болу мерзімінен кейін 2-6 ай. Бұл науқастардың өмір ұзақтығын ұзартудың жалғыз мүмкіндігі – ол обырды ерте мерзімінде, клиникалық белгілеріне дейін, анықтау. Төменгі мөлшердегі компьютерлік томография бүкіл әлемде ерте деңгейінде өкпе обырын диагностикалаудың ең нәтижелі скринингтік тәсілі болуда.

**Маңызды сөздер:** скрининг, өкпе обыры, төменгі мөлшердегі компьютерлік томография, қан тамырларында айналып жүретін обыр жасушалары.

## СКРИНИНГ РАННЕГО РАКА ЛЕГКОГО МЕТОДОМ НИЗКО-ДОЗНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Исмаилова Г.<sup>1</sup>, Рахимжанова Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан

<sup>2</sup>АО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан

Рак легкого (РЛ) - главная причина смертности от рака во всем мире. Нехватка клинических признаков ранней стадии болезни часто приводит к диагностике рака легкого на поздней стадии. Тяжесть течения РЛ усугубляется фактором курения, которая способствует развитию рака с тяжелой KRAS мутацией. РЛ с KRAS мутацией имеет очень плохой прогноз, лечение стандартной химиотерапией, эффективные методы лечения данного типа мутации отсутствуют во все мире, средняя продолжительность жизни у таких больных 2-6 месяцев от момента клинических проявлений. Единственная возможность увеличить продолжительность жизни у таких больных – это выявить рак легкого на ранней стадии, до клинических проявлений. Низко-дозная компьютерная томография является наиболее эффективным скрининговым методом диагностики рака легкого на ранней стадии во всем мире.

**Ключевые слова:** скрининг, рак легкого, низко-дозная компьютерная томография, циркулирующие раковые клетки.

## ВВЕДЕНИЕ

В Республике Казахстан онкологическая смертность от рака легкого (РЛ) занимает второе место. Доля смертности от рака груди составляет 11,6%, рака легкого 11,4% и рака кожи 10,7%. В структуре онкозаболеваемости среди мужчин лидирующее место занимают опухоли трахеи, бронхов, легкого (20,4%) за 2011 год. Индикаторы заболеваемости показали снижение в динамике относительно 2006 от 113,7 к 101,6 на 100 тысяч населения в 2011. Однако, проблема высокой смертности от рака легкого в Казахстане требует разработки, новых методов ранней диагностики с высокой специфичностью и чувствительностью, внедрения инновационных методов лечения и мониторинга проводимого противоракового лечения [36,37,38].

Основными факторами риска развития РЛ являются курение, наследственная предрасположенность и возраст. В связи с высокой агрессивностью течения РЛ и отсутствием эффективных способов лечения, актуальным является вопрос выявления раннего РЛ, особенно в группе высокого риска, которую составляют курящие на момент скрининга или бывшие курильщики, так как фактор курения является пожизненным фактором риска. Тяжесть курения оценивается единицей измерения частоты курения - пачка/год, пороговый уровень варьирует в разных странах от 30 до 45 пачка/год. Верхний возрастной пороговый уровень от 35-50 лет до 70 лет и более, чем более целевая исследуемая когорта, тем выше процент выявляемости первичного РЛ. В когорте от 35 лет и старше, процент выявления при первичном скрининге составит не более 3%, во время ежегодно скрининга 0,3-0,6%. В США средний возраст больных раком легкого 71 год. По данным [Diederich S, et al.](#) скрининг НД-КТ позволил выявить рак на ранней стадии у 1,3% бессимптомных курящих. Хотя существующие скрининговые программы во всем мире охватывают только курящую когорту старше 35-45 лет, известно, что не курящие мужчины и женщины также имеют риск заболеть РЛ. Бесспорными хорошими прогностическими факторами являются ранняя диагностика болезни, благоприятный молекулярно-генетический статус, не существенная по-

теря веса (не более 5%), женский пол и этническая принадлежность [16,23,27,28,33,39].

Первоначально скрининг РЛ основывался на ежегодной рентгенографии (РТ) грудной клетки, с или без цитологического исследования слюны в курящей когорте, но результаты мета-анализа показали, что РТ скрининг не позволяет повысить показатели выживаемости у больных РЛ [21]. Внедрение низко-дозной компьютерной томографии (НД-КТ) позволило снизить смертность от РЛ на 20%, сравнительный мета-анализ выявил, что РТ грудной клетки повышает выявляемость РЛ на поздних стадиях, но не выявляет ранний РЛ в отличие от НД-КТ. Это объясняет причину низкой выживаемости больных РЛ выявленных, РТ скринингом [8,30,34].

На сегодня НД-КТ является признанным во всем мире основным скрининговым методом первого порядка в диагностике раннего РЛ. Основными убедительными аргументами являются: доступность, простота использования и возможность массового применения [8,10,12,14,20,22,32]. Хотя метод НД-КТ имеет свои недостатки: относительная дороговизна, частота ложноположительных результатов у пациентов с легочными гамартомами и накопительная лучевая нагрузка, кроме того данный скрининговый алгоритм не позволяет охватить некурящую популяцию. Van 't Westeinde SC, и др. считают не рентабельным совершенствовать алгоритм КТ-скрининга, методом диагностической бронхоскопии для выявления 1% больных РЛ с бронхоскопия-положительными и КТ-отрицательными (с контрастированием и без) легочными узлами [20,22,32].

Определение онкомаркера является диагностическим методом второго порядка, необходимое для повышения специфичности и чувствительности основного метода - НД-КТ. Изоляция по размеру эпителиальных опухолевых клеток из периферической крови, технологией ISET (Isolation by size epithelial tumour cell) у КТ-положительных и КТ-сомнительных пациентов позволит повысить выявляемость РЛ на самой ранней стадии снизив число ложноположительных результатов.

## НИЗКО-ДОЗНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Размер легочных узлов является основным и часто единственным признаком для их управления, но точность измерения диаметра узла может быть сомнительной, главным образом из-за различных внутренних и внешних факторов влияющих на исследователя [9]. Программное обеспечение автоматизированного поиска первичного легочного узла, измерения размера и последующего мониторинга, позволят автоматически опознавать и изолировать легочный узел 2-3 мм относительно размера, рассчитать процент роста относительно предыдущего размера узла на КТ снимках. Лицензированная программа автоматизированного поиска первичного легочного узла MEDIAN Technology, (Франция) позволит существенно снизить число ложноположительных и ложно-отрицательных результа-

тов, и исключит человеческий фактор, но дороговизна программы затрудняет ее широкое практическое применение.

Диагностический алгоритм НД-КТ в комбинации с ПЭТ имеет высокую чувствительность - 88% в первый год скрининга и 67% при ежегодном скрининге по данным итальянских ученых Европейского института онкологии (ЕИО), которые рекомендуют следующий диагностический алгоритм [12]:

- 1) узел размером <5 мм, рекомендуется повторный КТ скрининг через год;
- 2) узел размером между 5 мм и 8 мм, необходимо выполнить повторный КТ скрининг через 3 месяца;
- 3) узел размером > 8 мм (или растущие узлы <8 мм после повторного скринингового исследования) - на-

правляется на (18F) FDG ПЭТ исследование, если он не является явно доброкачественным;

4) подозрительный на малигнизацию или ПЭТ позитивный узел, должен подвергнуться биопсии;

5) рост узла определяется, когда имеет место удвоение узла за время между 30 и 400 днями, вычисленный по большому диаметру узла;

6) узел любого размера, который, как полагают, инфекционного происхождения, необходимо пролечить пероральными антибиотиками в течение 10 дней и повторно выполнить КТ скрининг через 1 или 3 месяца;

7) некоторые узлы оцениваются доброкачественными на основе КТ-семиотики и подвергаются повторному КТ скринингу через 3 месяца, хотя их размер может достигать более 8 мм [12,14].

По результатам ЕИО, 72% выявленных скринингом раковых образований являются I стадии, что подтверждает высокий потенциал диагностического алгоритма и дает больным шанс успешного лечения, по сравнению с 16% больных раком I и II стадий, выявленных рутинной амбулаторной практикой без скрининга. Кроме того, ЕИО показал высокую 5-летнюю выживаемость у паци-

ентов с раком легкого, выявленных скринингом (63%), в том числе на I стадии (89%), что совпадает со статистическими данными Международной Ассоциации - Программа Действия Раннего Рака Легкого (I-ELCAP), США [12,14].

I-ELCAP рекомендует критерии существенного процентного изменения в диаметре узла или росте солидного компонента в частично солидных узлах: а) для узлов <5 мм в диаметре, должно быть увеличение, по крайней мере, на 50%; б) для узлов 5 - 9 мм в диаметре, должно быть увеличение, по крайней мере, на 30%; в) для узлов >10 мм в диаметре, должно быть увеличение, по крайней мере на 20%. Время между последовательным выполнением КТ снимков, для наблюдения за изменениями в первоначальном или базовом и в повторном КТ скрининге устанавливается согласно протоколу. Показатели очень быстрого роста, за короткий период времени, наводят на мысль инфекционного происхождения легочного узла, чем малигнизированного. В этом случае I-ELCAP рекомендует провести курс антибиотиков до выполнения последующего КТ просмотра через 1 месяц [12,14].

## ОНКОМАРКЕРЫ

Исследования по поиску специфического онкомаркера, обладающего высокой орган-специфичностью, на сегодня являются актуальными. Известные онкомаркеры: раково-эмбриональный антиген, нейро-специфическая енолаза, сывороточный фрагмент цитокератина (СК) 19 – CYFRA 21-1 и другие не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью. Экспрессия СК в тканях опухоли характеризуется только тканеспецифичностью, т.е. экспрессия СК может наблюдаться в различных тканях эпителиального происхождения, в том числе: экспрессия СК17 в грудной железе; СК18 в лимфатических узлах рака молочной железы и при колоректальном раке; СК19 при немелкоклеточном раке легкого и гастроинтестинальных аденокарциномах; СК20 характерен для аденокарциномы колоректума и щитовидной железы, но отсутствует при раке предстательной железы и легкого; СК18 и СК19 экспрессируют при аденокарциномах и сквамозноклеточном раке, а СК7 только при сквамозноклеточном раке [22,23,30,31].

Американское Управление, по контролю за продуктами и лекарствами (FDA), одобрило *in vitro* диагностику циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК), а также последующий мониторинг: метастатического рака молочной железы (2004), метастатического рака ободочной и прямой кишки (2007) и метастатического рака простаты (2008) путем определения ЦОК в цельной крови, системой CellSearch (Veridex). Определение ЦОК системой CellSearch, по EpCAM молекуле (молекула адгезии эпителиальной клетки) как диагностического и мониторингового маркера при немелкоклеточном раке легкого не получило одобрения FDA, так как система CellSearch дает погрешности связанные с особенностями рака легкого [18].

ISET технология в отличие от системы CellSearch, может отличить ЦОК и циркулирующие опухолевые

микроэмболы (ЦОМ) от циркулирующих эпителиальных клеток неопухолевого генеза, которые могут высвобождаться в кровь после воспаления или ятрогенных вмешательств. Кроме того, ISET позволяют идентифицировать малигнизированные ЦОК/ЦОМ, «теряющие» EpCAM молекулу в эпителиальном-к-мезенхимальном (ЭМП) транзите [5.6]. Эти клетки, как правило, «упускаются» или не захватываются технологиями, на основе иммунного захвата, как система CellSearch. «Редкие» раковые клетки могут отражать особенности ЭМП [1,7] и предполагается, что именно это является одним из факторов, определяющих большую чувствительность технологии ISET, по сравнению с другими методами изоляции ЦОК у больных РЛ [1,9,17]. Уровень 50 ЦОК или больше были идентифицированы технологией ISET у большинства исследованных больных раком легкого и показали, что имеет прогностическое значение и связанное с более короткой общей выживаемостью и выживаемостью без болезни [1].

Скрининг EGFR (epidermal growth factor receptor) (экзоны 18-21) и KRAS (v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene) экзон 2 мутаций у больных с аденокарциномами легких, необходим как предсказатель ответа на лечение ингибиторами тирозин киназы EGFR. Sanja Dasici др. проанализировали морфологические и клинико-патологические особенности 345 хирургических случаев аденокарцином легкого относительно EGFR и KRAS мутационного профиля, стадии опухоли, размера, присутствия рубцовых поражений, ангио-лимфатической и плевральной инвазии. EGFR мутация выявлена у 33 (10%), KRAS мутация у 78 (23%) больных аденокарциномой легкого, у 226 (67%) больных отсутствовали оба типа мутаций. ALK-реорганизация встречается у 3-5% больных немелкоклеточным раком легкого [16,19,26].

KRAS мутация, развивается рано в аденокарциномах связанных с курением, отличается агрессивностью течения и резистентностью к ингибиторам тирозин киназы Erlotinib\Gefitinib и к химиотерапии платиносодержащими препаратами. Больные немелкоклеточным раком легкого с KRAS мутацией получают стандартную химиотерапию цитостатиками. Мутации в домене киназы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), происходят рано и развиваются в аденокарциномах не связанных с курением, чувствительны к таргетным препаратам Erlotinib\Gefitinib. Исследования, выполненные в США, показали этническую зависимость распространенности EGFR мутации; сверхэкспрессия EGFR наблюдалась у 30-40% больных немелкоклеточным раком легкого азиатской этнической группы и у 10-15% больных североамериканской этнической группы. Влияние смежных факторов курения и этнической принадлежности на распространенность EGFR мутации не изучалось. В западных странах KRAS мутация встречается у 30-50% больных, а EGFR мутация всего у 3-5% больных аденокарциномами [16,19,26].

Отсутствие доказанных и успешных методов лечения аденокарциномы с KRAS мутацией и крайне неблагоприятный прогноз являются основными причинами,

по которой во всем мире, курящая популяция составляет группу высокого риска по раку легкого. На сегодня, увеличить продолжительность жизни больных РЛ с агрессивной KRAS мутацией в курящей когорте возможно, только путем раннего выявления РЛ, до клинических проявлений и комплексное стандартное противораковое лечение [16,19,26].

В США молекулярный скрининг типа мутации или реорганизации РЛ рекомендуется после КТ-скрининга всем КТ-положительным пациентам для определения тактики лечения. EGFR и KRAS мутации, а также ALK-реорганизация являются взаимоисключающими, поэтому рекомендуется следующий молекулярный алгоритм: всем КТ-положительным пациентам с установленным первичным легочным узлом - анализ KRAS мутации (KRAS-положительным лечение стандартное, прогноз не благоприятный); всем KRAS-отрицательным - анализ EGFR мутации (EGFR-положительным лечение Erlotinib\Gefitinib, прогноз относительно благоприятный); всем EGFR-отрицательным - анализ ALK-реорганизации (ALK-положительным лечение Crizotinib, прогноз относительно благоприятный). Всем остальным больным, с неустановленной мутацией рекомендуется стандартное лечение цитостатиками [16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из выше изложенного, диагностика и лечение больных раком легкого во всем мире являются затратными и сложными, а самое главное, мало эффективными. Успех лечения РЛ во многом зависит от работки и внедрения новых инновационных методов диагностики, лечения и мониторинга болезни.

За недавний период в Казахстане разработаны и внедрены инновационные технологии диагностики и лечения РЛ: молекулярная диагностика EGFR мутации, позволяющая провести таргетную терапию Erlotinib\Gefitinib, реконструктивные методы оперативного вмешательства, позволяющие повысить долю резектабельных больных РЛ и снизить процент после операционных осложнений [36,37,38].

Анализ стоимость-эффективность и клинко-экономический анализ внедряемых и усовершенствованных диагностических протоколов, позволят обеспечить систему здравоохранения Казахстана унифицирован-

ными и оптимизированными медицинскими услугами в рамках проводимой реформы[32].

К сожалению, в Республике Казахстан отсутствует Национальная скрининговая программа раннего выявления рака легкого, что ухудшает онкологическую ситуацию в целом и препятствует разработке новых молекулярных скрининговых тестов, которые в перспективе могут стать диагностическими тестами первого порядка в скрининге первичного рака легкого.

Здравоохранение Казахстана нуждается в Национальной скрининговой программе рака легкого, внедрение которого требует глубоко анализа опыта ученых разных стран для выбора наиболее оптимального диагностического алгоритма раннего рака легкого, соответствующего материально-технического оснащения, обучения специалистов единому диагностическому протоколу и выполнения пилотных исследований в онкологический неблагоприятных регионах Казахстана.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hofman V, et al. Preoperative circulating tumour cell detection using the isolation by size of epithelial tumour cell method for patients with lung cancer is a new prognostic biomarker. Clin Cancer Res 2011; 17: 827-835.
2. Paterlini-Brechot P, Benali NL. Circulating tumour cells (CTC) detection: clinical impact and future directions. Cancer Lett 2007; 253: 180-204.
3. Baigenzhin AK, et al. Circulating tumour cells: molecular properties and anti-cancer treatment monitoring. J ClinMedKaz 2013;4(30):9-13.
4. Hofman V, et al. Detection of circulating tumour cells as a prognostic factor in patients undergoing radical surgery for non-small cell lung carcinoma: Comparison of the efficacy of the CellSearch Assay and the isolation by size of epithelial tumour cell method. Int J Cancer 2011;129: 1651-60, 2011.
5. Vona G, et al. Impact of cytomorphological detection of circulating tumour cells in patients with liver cancer. Hepatology 2004; 39: 792-797.



6. Krebs MG, et al. Evaluation and prognostic significance of circulating tumour cells in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1556-1563.
7. Farace F, et al. A direct comparison of CellSearch and ISET for circulating tumour-cell detection in patients with metastatic carcinomas. *Br J Cancer* 2011; 105: 847-853.
8. Zh. Hamzabaev. The contemporary condition and perspectives of radial diagnostics development in oncology Astana Medical Journal. 2012, No3(71).P.33-35.
9. Gierada D, et al. Lung cancer: interobserver agreement on interpretation of pulmonary findings at low-dose CT. *Radiology* 2008; 246: 265-72.
10. MacMahon H, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005; 237: 395-400.
11. Rampinelli C, et al. Accuracy and repeatability of automatic volume calculation of small pulmonary nodules. *Am J Roentgenol* 2009; 192: 1657-61.
12. Massimo Bellomi, et al. The wonderful world of pulmonary nodules: an update. *Cancer Imaging* (2009) 9, S122-S125.
13. Jian-Mei Hou, et al. Circulating Tumor Cells as a Window on Metastasis Biology in Lung Cancer. *The American Journal of Pathology*, Vol. 178, No. 3, March 2011.
14. International Early Lung Cancer Action Program: Pathology Protocol March 1, 2007 [www.IELCAP.org](http://www.IELCAP.org)
15. A Lecharpentier, et al. Detection of circulating tumour cells with a hybrid (epithelial/mesenchymal) phenotype in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *British Journal of Cancer*, 1-4, September, 2011.
16. National Medical Policy // Molecular Tumor Markers for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) // Policy Number: NMP206 // Effective Date: November 2010 // Update: September 2011.
17. Daniel B. Costa, et al. Identification of Somatic Genomic Alterations in Circulating Tumors Cells: Another Step Forward in Non-Small-Cell Lung Cancer? *Journal of Clinical Oncology*, Vol 31, 201.
18. National Medical Policy // Circulating Tumor Cells // Policy Number: NMP 513 // Effective Date: June 2012.
19. Sanja Dacic, et al. Clinicopathological predictors of EGFR/KRAS mutational status in primary lung adenocarcinomas *Modern Pathology* (2010) 23, 159-168;
20. Stefan Diederich, et al. Screening for Early Lung Cancer with Low-Dose Spiral CT: Prevalence in 817 Asymptomatic Smokers *Radiology* 2002; 222:773-781
21. Sagawa M. et al. Screening for lung cancer: present and future *Gan To Kagaku Ryoho* 2012 Jan; 39(1):19-22.
22. Nolen BM et al. Serum biomarker profiles as diagnostic tools in lung cancer. *Cancer Biomark.* 2011 Jan 1; 10(1):3-12.
23. Xiu-yi Zhiet al. Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of primary lung cancer (2011) *J Thorac Dis.* 2012 February; 4(1): 88-101.
24. Larke F. et al. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. *AJR. American Journal of Roentgenology.* 2011 Nov; 197(5):1165-9.
25. Reddy C. et al. Lung cancer screening: a review of available data and current guidelines. *HospPract (Minneapolis).* 2011 Oct; 39(4):107-12.
26. Mai He et al. EGFR Exon 19 Insertions: A New Family of Sensitizing EGFR Mutations in Lung Adenocarcinoma *Clin Cancer Res*; 18(6); 1790-7. 2011
27. Saghir Z. et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomized Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax.* 2012 Apr; 67(4):296-301.
28. Smit AA et al. Is lung cancer screening using CT a good idea? *Ned Tijdschr Geneesk.* 2011; 155(50):A3960.
29. Spiro SG et al. Screening for lung cancer: Is this the way forward? *Respirology.* 2012 Feb; 17(2):237-46.
30. Nobuhiro Kanajiet al. Compensation of type I and type II cytokeratin pools in lung cancer *Lung Cancer* Volume 55, Issue 3, Pages 295-302, March 2007
31. Hernandez BY, et al. CK20 and CK7 protein expression in colorectal cancer: demonstration of the utility of a population-based tissue microarray. *Hum Pathol.* 2005 Mar; 36(3):275-81.
32. Aubakirova A, et al. Health economic rates for medical services and clinical economic analysis as components of health reform in Kazakhstan. *Medical and Health Science Journal/MHSJ/ ISSN: 1804-8884 (Print).* 1-7. 2010.
33. Diederich S, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers *Radiology.* 2002 Mar; 222(3):773-81.
34. Duke SL, Eisen T. Finding needles in a haystack: annual low-dose computed tomography screening reduces lung cancer mortality in a high-risk group. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011 Dec; 11(12):1833-6.
35. van 't Westeinde SC, et al. The role of conventional bronchoscopy in the work-up of suspicious CT screen detected pulmonary nodules. *Chest.* 2012 Aug; 142(2):377-84.
36. Арзыкулов ЖА и др. Заболеваемость раком легкого в Казахстане // *Онкология и радиология.* 2002.-С.1-8;
37. Бейсебаев АА и др. Реконструктивно-пластические операции в хирургии рака легкого // *Вестник КазНМУ.* -2010
38. Нургазиев КШ и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан в 2011г. Статистические материалы. Алматы, 201.- 108 с.
39. Шаймарданова ГМ. Перекисное окисление в легких, печени и почках крыс при хронической экспозиции полиметаллической пыли. *Успехи современного естествознания* Российской Академии Естествознания, 2008.-№8.-С. 28-31.