

# TEORIA EREDITARĂ A CANCERULUI PULMONAR

Doctor în biologie, conferențiar cercetător **Valentina STRATAN**

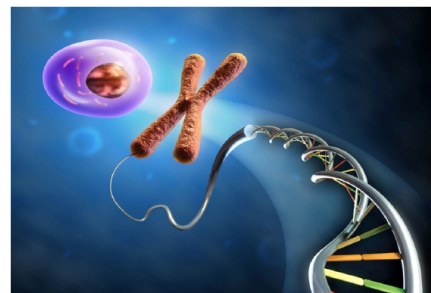
Doctor habilitat în medicină **Vladimir ȘUTCHIN**

Doctor habilitat în medicină, conferențiar cercetător **Valeriu BÎLBA**

IMSP Institutul Oncologic

## THE HEREDITARY NATURE OF LUNG CANCER

**Summary.** The hereditary nature of cancer is most studied in malignant tumors such as embryonic tumors in children (retino- and neuroblastoma), colorectal cancer, female reproductive system cancer (breast and ovarian), medullar thyroid cancer. From this aspect, lung cancer issues remain to be elucidated and the study of genetic polymorphism plays a major role in pathogenesis. The study is based on clinical research, clinical and molecular-genetic genealogy and there were investigated approximately 2000 patients with lung cancer who underwent treatment in Oncology Institute, Oncology Institute of Moldova and „N.N Petrov” of St. Petersburg in the last 10 years. For the first time, as a result of multiple disorders, it was proposed and theoretically substantiated the concept of two major pathogenetic variants of lung cancer: hereditary and environmental. It presents a comparative analysis of lung cancer evolution in both mentioned-above variants; there were studied peculiarities of local growth, metastasis, treatment options and the outcome registered in the hereditary variant. A molecular-genetic analysis was carried out by way of genotyping apoptosis genes, HRAS1, GSTM1, CYP1A1, L-myc linked to their association with susceptibility to disease, which is a new and promising field of research. Due to hereditary theory of lung cancer, it is possible to tackle early detection (preclinical) and early prevention of the disease by providing specialized medical and genetic consultation.



**Keywords:** malignant tumors, lung cancer, pathogenesis, metastasis.

**Rezumat.** Natura ereditară a cancerului este una dintre cele mai studiate în cazul tumorilor maligne, precum tumorile embrionare la copii (retino- și neuroblastomul), cancerul colorectal, cancerul sistemului de reproducere feminin (cancerul glandei mamare, ovarian), cancerul tiroidian medular. Sub aspectul respectiv, problemele cancerului pulmonar rămân a fi încă neelucidate, iar un rol major în patogeneză îl are studierea polimorfismului genetic. Studiul dat se bazează pe cercetări clinice, clinico-genealogice și molecular-genetice, în care au fost incluși cca 2000 de pacienți cu cancer pulmonar, investigați și supuși tratamentului în Institutul Oncologic din Republica Moldova și în Institutul de Oncologie „N. N. Petrov” din St. Petersburg în ultimii 10 ani. Pentru prima dată, ca urmare a dereglărilor complexe, a fost propus și fundamentat teoretic conceptul a două variante patogenetice majore de cancer pulmonar: *ereditar* și *ecologic*. Este prezentată o analiză comparativă a evoluției cancerului pulmonar în variantele evidențiate, au fost studiate particularitățile de dezvoltare locală și de metastazare, opțiunile de tratament și rezultatele acestuia în cazul variantei ereditare. A fost efectuată analiza molecular-genetică, prin genotiparea genelor apoptozei HRAS1, GSTM1, CYP1A1, L-myc, corelând asocierea acestora cu susceptibilitatea la boală care este un domeniu nou și promițător de cercetare. În baza teoriei ereditare a cancerului pulmonar apare posibilitatea de a aborda problema depistării precoce (preclinice) și profilaxiei primare a acestei boli prin oferirea consultației specializate medicale și genetice.

**Cuvinte-cheie:** tumori maligne, cancer pulmonar, patogeneză, metastazare.

**Actualitatea problemei.** Cancerul pulmonar constituie o problemă stringentă de ordin social și biologic. Această problemă este tot mai importantă în legătură cu creșterea continuă a morbidității și mortalității prin cancer pulmonar în multe regiuni economic dezvoltate din lume. În prezent, creșterea morbidității prin cancer pulmonar s-a dovedit a fi atât de semnificativă încât această maladie este considerată teribilă, îngrozitoare, apocaliptică chiar. Nu întâmplător, încă în anul 1977, E.Winder și S.Hecht declarau că lupta împotriva cancerului ține de competența statului.

Stringența acestei probleme se explică și prin situația cancerului pulmonar la bărbați pe primul loc în structura morbidității și mortalității prin tumori maligne în multe țări ale lumii. Este de remarcat faptul că diferența numărului de decese din cauza cancerului pulmonar în anul 2004, atât în rândul bărbaților, cât și în rândul femeilor, diferă nesemnificativ în raport cu numărul de bolnavi. Această tendință se păstrează și în prezent, inclusiv în Republica Moldova. Astfel, în anul 2014 au fost luați la evidență 858 de pacienți și s-au înregistrat 852 de decese prin cancer pulmonar.

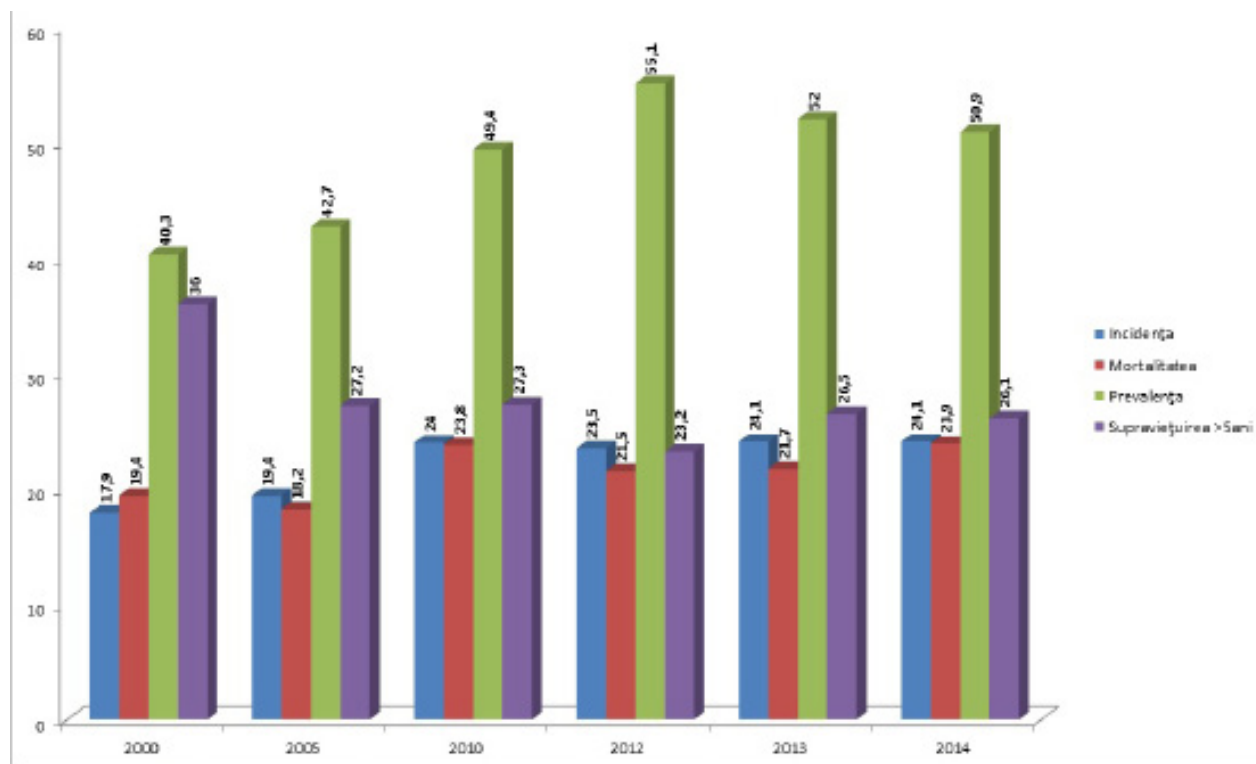


Figura 1. Indicele incidenței prin tumori maligne ale plămânilor în Republica Moldova.

În Europa, anual se îmbolnăvesc de cancer pulmonar 52 de persoane la 100 000 populație și este cel mai frecvent tip de cancer întâlnit la bărbați, iar la femei ocupă locul 3 după cancerul de sân și cancerul de colon. În structura morbidității oncologice în Republica Moldova, cancerul pulmonar se plasează pe locul 3 cu 23,5 de cazuri la 100 000 populație. Se constată o dublare a îmbolnăvirilor la fiecare 20-30 de ani. Ca și în multe alte țări, în Moldova cancerul pulmonar la bărbați se află pe primul loc în structura morbidității și mortalității oncologice. Indicele incidenței prin tumori maligne ale plămânilor în Republica Moldova a crescut din anul 2000 de la 17,9‰ cazuri la 100 mii populație la 24,1‰. De asemenea, a crescut mortalitatea bolnavilor, de la 19,4‰ în anul 2000 la 23,9‰ în anul 2014. Prevalența s-a mărit de la 40,3‰ în anul 2000 la 50,9‰ în anul 2014 (figura 1). În același timp, s-a micșorat supraviețuirea cu 5 ani și peste a bolnavilor cu tumori maligne pulmonare de la 36,0% în anul 2000, la 26,1% în anul 2014.

Lipsa unor progrese esențiale în combaterea cancerului pulmonar este condiționată în mare măsură de nivelul scăzut de diagnosticare. Până în prezent, la marea majoritate a oamenilor boala este depistată în ultimele stadii de dezvoltare, în condițiile când posibilitățile metodelor moderne de tratament nu pot fi pe deplin realizate [10]. Deși se atestă unele succese în cunoașterea legităților clinice ale dezvoltării și evo-

luției cancerului pulmonar, multe aspecte ale acestei probleme, în special etiologia și patogeniza, rămân a fi studiate insuficient. Analiza conceptelor existente despre originea cancerului pulmonar dovedește că la momentul actual nu există niciunul satisfăcător care să explice evoluția acestuia, iar ipotezele discutate în literatura de specialitate nu sunt exhaustive, deoarece nu conțin o viziune clară asupra multor factori.

Printre ipotezele respective un loc însemnat îl ocupă datele obținute în urma cercetărilor clinicogenealogice care demonstrează existența multiplicării cazurilor de cancer pulmonar în familie.

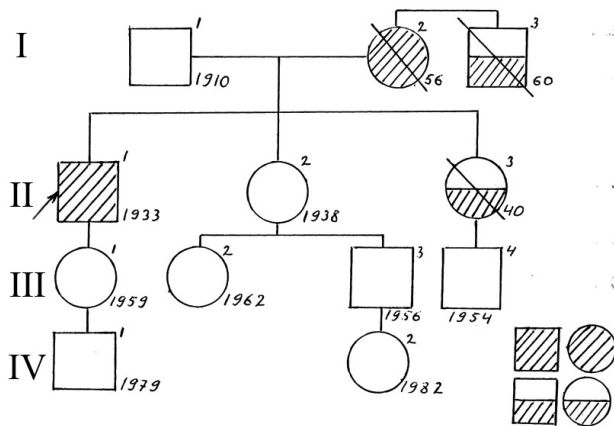
Natura ereditară a cancerului este studiată mai cu seamă în cazurile unor neoformațiuni maligne, cum ar fi tumorile embrionare la copii (retino- și nefroblastoamele), cancerul colorectal, cancerul sistemului reproductiv feminin (cancerul glandelor mamare, cancerul ovarian), cancerul tiroidian nonmedular [11, 15]. Din acest punct de vedere, problemele cancerului pulmonar rămân a fi încă necercetate.

Cancerul pulmonar se plasează pe o poziție exclusivă în oncologie, acesta fiind un exemplu rar în maladiile canceroase, când s-ar părea că are factorii etiologici bine definiți și stabiliți. În cele mai multe cazuri, apariția cancerului pulmonar poate fi atribuită fumatului. Totodată, această neoformațiune poate fi asociată cu alți agenți cancerigeni care se găsesc în aerul inhalat: praful de azbest, gazele de eșapament

ș.a. [16]. Cu toate acestea, dacă legătura reciprocă între inhalarea agentului cancerigen și apariția cancerului pulmonar ar fi deplină, atunci puțin probabil că fumatul ar rămâne un viciu atât de răspândit. Într-adevăr, nici fumul de țigară, nici alte influențe externe nu sunt factori absoluți de risc la scara populației umane. Sensibilitatea la cancerul pulmonar a substanțelor asociate variază considerabil de la individ la individ și se pare că are tangențe mai ales cu factorii genetici [8].

Identificarea genelor care determină riscul de dezvoltare a cancerului pulmonar este una din cele mai atractive sarcini în medicina moleculară. În mod ideal, diagnosticul molecular biologic preventiv ar trebui să evidențieze persoane pentru care contactul cu agenții cancerigeni poate să aibă urmări absolut fatale. Astfel de teste ar permite perfecționarea substanțială a metodelor de selecție medicală la întreprinderile cu condiții de muncă nocive. În același timp, o anumită focalizare a eforturilor în lupta de combatere a fumatului și de diagnosticare precoce a cancerului pulmonar la grupurile de risc pare a fi justificată cel puțin din punct de vedere teoretic (figura 2).

Datorită progreselor în biologia moleculară și ingineria genetică, în ultimii ani s-a reușit să se descopere și să se caracterizeze o serie de oncogene virale și celulare implicate în procesele de carcinogeneză. Odată cu descoperirea oncogenelor retrovirale și a precursorilor lor celulari – proto-oncogene – a apărut posibilitatea (în cadrul conceptului de oncogene) de



**Figura 2.** Arborele genealogic al probandului afectat de cancer pulmonar.

II (1) Pacientul Ia., în vârstă de 54 de ani, la 01.21.1987 a fost operat de cancer periferic al lobului superior al plămânului stâng la Institutul Oncologic. Histologia nr. 130669 – adenocarcinom.

I (2) Mama probandului a murit la vârsta de 56 de ani de cancer pulmonar. Hist. – Adenocarcinom.

I (3) Unchiul probandului a murit la vârsta de 60 de ani de cancer la stomac.

II (3) Sora probandului a murit la vârsta de 40 de ani de cancer mamar.

a se studia malignizarea la toate etapele de organizarea a celulelor, țesutului și organismului în ansamblu. Conceptele moderne despre cancer la nivel molecular permit a lua în considerare și a determina spectrul larg al daunelor genomului, inclusiv al mutațiilor somatice care conduc în egală măsură atât la activarea proto-oncogenelor, cât și la deteriorarea genelor (antioncogene) care reglementează funcționarea acestora. Totuși, lipsesc caracteristicile genetico-moleculare ale deteriorărilor oncogenelor și genelor supresoare în diverse variante patogenice ale cancerului pulmonar. Acest lucru este de înțeles, întrucât problema în cauză nu a fost abordată de către medicii cliniciști.

Actualmente s-a demonstrat că principala cauză a cancerului pulmonar este fumatul, care provoacă 80 la sută din numărul de îmbolnăviri. Însă soarta bolnavilor de cancer nu le este hărăzită tuturor fumătorilor. Acest lucru sugerează existența predispoziției individuale pentru cancer pulmonar. O asemenea predispoziție individuală, după toate probabilitățile, este legată de polimorfismul genelor ale căror produse sunt implicate în metabolismul substanțelor cancerigene ale fumului de tutun. Combinația evidentă a factorilor ereditari (polimorfisme genice) și factorilor mediului înconjurător (fumul de tutun) face cancerul pulmonar un model interesant în studierea predispoziției oncologice individuale.

Cele relatate mai sus confirmă necesitatea efectuării unei cercetări clinice complexe moleculogenetice a cancerului pulmonar. Mai mult decât atât, necesitatea unor astfel de elaborări este determinată și de faptul că în prezent lipsesc unele premise reale pentru efectuarea tratamentului patogenetic al acestei boli.

Este important să se stabilească factorii noi care ar permite să se înțeleagă structura predispoziției genetice față de boala dată și să se elaboreze recomandări fundamentate științific pentru consultarea medico-genetică a unor familii concrete drept una din modalitățile profilaxiei primare a cancerului pulmonar. Studiul efectuat contribuie, într-o mare măsură, la eliminarea acestui decalaj.

**Scopul prezentului studiu** este cercetarea și elaborarea conceptului teoriei ereditare privind cancerul pulmonar.

Pentru atingerea scopului principal ne-am propus realizarea următoarelor sarcini:

1. Lansarea și argumentarea conceptului privind cele două variante patogenetice principale ale cancerului pulmonar: *ereditar* și *ecologic*.

2. Determinarea caracteristicilor comparative ale evoluției cancerului pulmonar în variantele patogenetice identificate.

3. Studiarea particularităților creșterii locale și a metastazării cancerului pulmonar în varianta patogenetică ereditară.

4. Evaluarea stării diagnosticului cancerului pulmonar la bolnavii cu variante ereditară și ecologică a bolii.

5. Studiarea posibilităților de tratare a cancerului pulmonar în variantele patogenetice comparabile și a rezultatelor în funcție de un șir de factori de prognozare.

6. Supunerea membrilor de familie a bolnavilor de cancer pulmonar la unele teste medicale.

7. Studiarea asocierii cancerului pulmonar cu anumiți markeri molecularo-genetici.

8. Formularea criteriilor „grupurilor de risc genetic” și a bazelor consultării medico-genetice a rudelor bolnavilor de cancer pulmonar.

**Noutatea științifică a lucrării.** În studiul de față, s-a efectuat în premieră studiul complex clinic, clinico-geneologic și molecularo-genetic a cancerului pulmonar. Pentru prima dată, în urma cercetărilor complexe a fost înaintat și argumentat teoretic conceptul existenței celor două variante patogenetice principale ale cancerului pulmonar: *ereditar* și *ecologic*. În baza metodologiilor moderne, odată cu folosirea tehnologiilor informaționale a fost prezentată analiza comparativă a evoluției cancerului pulmonar în variantele patogenetice identificate, au fost studiate particularitățile creșterii locale, metastazării, posibilitățile de tratare și rezultatele acestora în varianta ereditară a maladiei.

A fost efectuată o analiză complexă molecularo-genetică a markerilor și asocierea lor cu predispoziția pentru această boală ce prezintă în sine o direcție nouă și de perspectivă a investigațiilor. Au fost efectuate cercetări clinico-genealogice asupra bolnavilor de cancer pulmonar și lansată ipoteza importanței factorului ereditar în evoluția maladiei. Pe baza studiului respectiv au fost argumentate premisele reale pentru tratarea patogenetică a acestei boli. Astfel, în urma cercetărilor efectuate și a comparațiilor, pentru prima dată a fost prezentată și argumentată existența celor două variante patogenetice principale ale cancerului pulmonar: *ereditar* și *ecologic*.

**Valoarea practică a lucrării.** Datele obținute în urma cercetărilor servesc la aprofundarea conceptului privind etiologia și patogeneza cancerului pulmonar și au o importanță nu doar teoretică, ci și științifico-practică pentru interpretarea mecanismelor concrete ale cancerogenezei.

Pentru prima dată, în baza unui mare volum de material clinic, au fost demonstrate caracteristicile creșterii locale și metastazării în varianta patogenetică ereditară a dezvoltării bolii în comparație cu varianta

patogenetică ecologică, ceea ce are o importanță primordială în alegerea tacticii de tratament care va influența considerabil pronosticul maladiei.

Astfel, datele bazate pe cercetările efectuate de noi subliniază legătura patogenezei și evoluția clinică a cancerului pulmonar. Identificarea variantelor patogenetice ale evoluției cancerului pulmonar ne-a apropiat considerabil de problema diagnosticării lui precoce, precum și de posibilitatea efectuării unui tratament patogenetic mai eficace. În scopul identificării persoanelor cu predispoziție la boli maligne în familiile bolnavilor de cancer pulmonar a fost elaborat programul de screening, fiind oferite recomandări practice privind formarea grupurilor cu risc genetic în familiile respective. Acest lucru permite reducerea semnificativă a numărului de persoane care necesită o investigație complexă în instituțiile medicale specializate, sporirea detectării patologiei tumorale, precum și efectuarea unei dispensarizări active de familie a persoanelor cu predispoziție ereditară pentru această boală. Aplicarea unor teste studiate, a „markerilor patogenetici” poate fi utilizată în instituțiile medicale pentru formarea unor „grupuri cu risc sporit”. În condiții practice, stabilirea diagnosticului de cancer pulmonar cu diferite variante patogenetice de evoluție a îmbolnăvirii la fiecare pacient va ajuta medicul curant să evalueze particularitățile organismului și să aleagă un plan de tratament adecvat.

**Mediatizarea lucrării.** Rezultatele obținute au fost publicate în presa națională și internațională, reflectate în rezoluțiile Conferinței Internaționale a medicilor oncologi care s-a desfășurat la Iași, România (2008). Materialele lucrării au fost prezentate în cadrul mai multor congrese și conferințe în Republica Moldova, România, Rusia, Ucraina, Belarus, Uzbekistan, Grecia, Marea Britanie, Franța, Malaezia, Italia, Brazilia, Norvegia, Japonia, China, Africa de Sud, Australia etc., publicate în reviste importante din Moldova și Rusia, cum ar fi: *International Journal of Cancer*, *European Journal of Cancer*, *Ling Cancer*, *Cancer Letters*, *J. Cancer Res. Clin. Oncol*, precum și în mai multe culegeri de lucrări din Republica Moldova, Brazilia și țările CSI.

## CONCLUZII

1. În baza cercetărilor clinice, clinico-genealogice și molecularo-genetice a fost elaborat și argumentat conceptul privind două variante patogenetice de bază ale cancerului pulmonar: *ereditar* și *ecologic*.

2. Tumorile maligne ale plămânului, în cazul variantei patogenetice ereditare a bolii, decurg mai agresiv în comparație cu varianta ecologică și se caracterizează printr-o frecvență sporită a invazivității în structurile și organele anatomice învecinate, printr-un potențial



foarte înalt de metastazare atât în ganglionii limfatici regionali, cât și în organele și structurile la distanță. Potențialul înalt al metastazării cel mai des se manifestă prin afectarea multiplă a ganglionilor limfatici regionali, mai ales a celor din mediastin (stadiul IV de metastazare), precum și a organelor și structurilor la distanță. Prezența factorului ereditar agravat modifică brusc esența biologică a tumorii, deși factorii principali care determină particularitățile evoluției cancerului pulmonar, cum ar fi locația tumorii, structura morfologică și forma creșterii ei în ambele grupuri patogenetice, nu se deosebesc esențial.

3. În cazul variantei patogenetice ereditare a cancerului pulmonar există o anumită legitate privind metastazarea regională ce constă în faptul că odată cu intensificarea pe etape, diferența în metastazare la pacienții ambelor grupuri devine tot mai pronunțată. Astfel, ganglionii limfatici pulmonari la bolnavii din grupul unu (pacienți cu forma ereditară agravată) și doi (grup de control) erau afectați respectiv în 77,8% și 66,1% ( $t=2,62$ ;  $P<0,01$ ); ganglionii limfatici bronhopulmonari – respectiv în 82,6% și 53,9% ( $t=6,61$ ;  $P<0,001$ ); ganglionii limfatici traheobronhiali și bufurcaționali – respectiv în 65,3% și 40,0% ( $t=5,13$ ;  $P<0,001$ ). Cel mai des la bolnavii cu ereditate agravată, în comparație cu cei din grupul de control, erau afectați ganglionii limfatici mediastini (54,2% vs. 11,8%) ( $t=9,26$ ;  $P<0,001$ ).

4. Particularitățile biologice ale variantei patogenetice ereditare a cancerului pulmonar se reflectă, într-o mare măsură, în cadrul tratamentului chirurgical. Astfel, operabilitatea cancerului pulmonar la pacienții din primul grup era mult mai scăzută decât la cei din grupul doi, respectiv 60,0% și 71,2%. Rezectabilitatea a constituit respectiv 64,1% și 93,7%. La bolnavii cu forma patogenică ereditară agravată, intervențiile chirurgicale economice se efectuau mult mai rar în comparație cu cei din grupul de control (52,7% vs. 65,4%), iar toracotomiile de probă se efectuau de două ori mai des (15,9% vs. 6,3%).

5. Frecvența înaltă privind afectarea ganglionilor limfatici regionali cu multiple metastaze la pacienții cu variante patogenetice ereditare ale cancerului pulmonar dictează necesitatea efectuării unor intervenții chirurgicale lărgite cu extirparea tuturor colectorilor aparatului ganglionilor limfatici regionali.

6. Supraviețuirea bolnavilor de cancer pulmonar cu varianta patogenetică ereditară a evoluției bolii este semnificativ mai mică în comparație cu aceiași indici la varianta ecologică. După tratamentul radical, un an au supraviețuit bolnavi cu 1,3 mai puțin din primul grup, în comparație cu cei din grupul de control (66,8% vs. 89,0%), 2 ani – de 1,6 ori mai puțin (49,5%

vs. 77,8%), 3 ani – de 1,7 ori mai puțin (38,8% vs. 64,9%), 5 ani – de 1,8 ori mai puțin (28,3% vs. 50,7%), 10 ani – de 3,4 ori mai puțin (10,7% vs. 35,8%).

7. Evaluând tratamentul conservator al cancerului pulmonar la bolnavii cu varianta patogenetică ereditară a evoluției bolii, se poate menționa că atât tratamentul radiologic, cât și chimioterapia sau combinarea acestora la pacienții din grupul dat nu sunt eficiente, iar rezultatele diferă brusc de cele obținute la pacienții din al doilea grup. Probabil că tratamentul chirurgical sau combinarea acestuia cu terapia chimică sau radiologică la momentul actual poate avea un efect curativ mult mai mare.

8. La această etapă a acumulării și analizării datelor științifice privind patogeneza cancerului pulmonar, cea mai probabilă ipoteză a eredității bolii se prezintă a fi tipul autozomal și recesiv de ereditate în contextul acțiunii genelor modificatoare, sex-limitate. Aceste gene micșorează rezistența bărbaților heterozigoți la boala în cauză. În același timp, prezența unor factori provocatori puternici (fumatul, nocivitățile profesionale) măresc, în mod evident, frecvența îmbolnăvirii la bărbații heterozigoți. De asemenea, nu se exclude posibilitatea controlului sensibilității bolii concomitent de ambele mecanisme.

9. Analiza prezentată a distribuției alelelor protooncogenei HRAS1 în rândul bolnavilor de cancer pulmonar pavimentos, în comparație cu donatorii sănătoși, a arătat că frecvența înaltă a alelei A4 a oncogenei HRAS1 este corelată cu creșterea simptomelor agresive ale tumorii și cu nivelul scăzut de supraviețuire, precum și cu fragmentele locusului HRAS1. Astfel, alela A4 HRAS1 este esențială în progresarea cancerului pulmonar și constituie un factor de pronostic.

10. Tendința existentă de creștere a frecvenței alelei A4 a oncogenei HRAS1 în grupul bolnavilor de cancer pulmonar cu varianta patogenetică ereditară, în raport cu bolnavii de cancer pulmonar cu varianta ecologică, permite examinarea, cu o anumită doză de probabilitate, a alelei A4 HRAS1 ca un marker al predisunerii ereditare la îmbolnăvirea de cancer pulmonar.

11. Deficitul genei GSTM1 este asociat cu creșterea riscului de cancer pulmonar.

12. Starea de purtător al alelei polimorfice a genei CYP1A1 crește probabilitatea dezvoltării carcinomului pavimentos pulmonar.

13. Alela S a genei L-MYC este asociată cu formele metastatice ale neoplasmelor maligne pulmonare.

14. Folosirea donatorilor vârstnici sănătoși din punct de vedere oncologic în grupul de control suplimentar sporește informativitatea cercetărilor molecularo-epidemiologice.

15. Rudele bolnavilor de cancer pulmonar trebuie

atribuite la categoria de persoane cu risc genetic sporit de apariție a cancerului pulmonar și altor neoplasme maligne care necesită consultații medico-genetice, ceea ce va permite crearea registrului familiilor supuse dispensarizării active.

## BIBLIOGRAFIE

- Alexandrie A.K., Sundberg M.I., Seidegard J. et al. Genetic susceptibility to lung cancer with special emphasis on CYP1A1 and GSTM1: a study on host factors in relation to age at onset, gender and histological cancer types. In: *Carcinogenesis*. 1994, vol. 15, p. 1785-1790.
- Белогубова Е.В., Того А.В., Кондратьева Т.В. и др. Полиморфизм гена GSTM1 в группах предрасположенности и резистентности к раку легкого. În: *Вопр. онкол.*, 2000, т. 46, с. 549-554.
- Bartsch H., Nair U., Risch A. et al. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2000, vol. 9, p. 3-28. Bos J. L. RAS oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res.* 1989. Vol. 49, p. 4682-4689.
- Bradford R.W., Alien H.W. The primordial thesis of cancer. In: *Med.Hypotheses*. 1992, 37, N I, p. 20-23.
- Brauch H., Johnson B., Hovis J. et al. Molecular analysis of the abort arm of chromosome 3 in small-cell and non-small-cell carcinoma of the lung. In: *N. Engl. J. Med.* 1987. 317, N18, p. 1109-1113.
- Brown S., Kessler L. Projections of lung cancer mortality in the United States: 1985-2025. In: *J. Nat. Cancer Inst.* 1988, vol. 80, N1, p. 43-51.
- Caporaso N, Goldstein A. Issues involving biomarkers in the study of the genetics of human cancer. In: *IARC Sci Publ.* 1997, vol. 142, p. 237-250.
- Carbone D.P. and Minna J.D. The molecular genetics of lung cancer. In: *Adv. Internal Med.* 1992, vol. 37, p. 153-171.
- Cascorbi I., Brockmoller J., Roots I. A C4887A polymorphism in exon 7 of human CYP1A1: population frequency, mutation linkages, and impact on lung cancer susceptibility. In: *Cancer Res.* 1996, vol. 56, p. 4965-4969.
- Давыдов М.И. с соавт. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. În: *Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН*, №2, 2010, том 21, Приложение 1, с. 4-6.
- Гарькавцева Р.Ф., Казубская Т.П., Амосенко Р.А., с соавт. Генодиагностика, прогнозирование развития и профилактика наследственных форм злокачественных заболеваний. III съезд онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004, с. 58-63.
- Gazdar A.F. The molecular and cellular basis of human lung cancer. *Anticancer Res.*, 1994, vol. 13, p. 261-268.
- Elaborarea teoriei ereditare a cancerului pulmonar a făcut posibilă abordarea problemei privind diagnosticarea precoce (preclinică) și profilaxia primară a acestei maladii, în baza organizării studiului medico-genetic specializat.
- Imyanitov E.N., Cornelisse C.J., Devilee P. Searching for susceptibility alleles: emphasis on bilateral breast cancer. *Int. J. Cancer.* 121 (2007), p. 921-923.
- Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. Санкт-Петербург, 2007, 211 с.
- Măndruța-Stratan R. Aspecte genetice ale cancerului tiroidian nonmedular familial. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, nr. 1(24), 2010.
- Напалков Н.П. Демографический процесс и злокачественные заболевания. III съезд онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004, с. 15-30.
- Șutchin V., Imyanitov E., Stratan V., Bîlba V., Brenișter S. Молекулярно-генетические факторы в риске возникновения рака. *Buletinul Academiei de Științe*, nr. 2 (34). Chișinău, 2012, p. 17-30.
- Șutchin V., Imyanitov E., Stratan V., Bîlba V., Brenișter S. Aspecte genetice ale cancerului pulmonar. *Buletinul informațional al Societății Științifico-Practice din Republica Moldova*, nr.1 (2) 2012, Chișinău, 2013, p. 78-82.
- Șutkin V., Imyanitov E., Stratan V., Bîlba V., Brenișter S. Some genetic factors of predisposition to lung cancer. In: *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2014. World Cancer Congress, 3-6 December 2014 at the Melbourne Convention and Exhibition Centre, in Melbourne, Australia. P707 p. 119.
- Șutchin V., Imyanitov E., Stratan V., Bîlba V., Brenișter S. Modern ideas about the mechanisms of malignant transformation lung cancer. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*, nr. 2 (43), 2014.
- Schneider P. R., Williams W. R., Chaganti R. S. Genetics epidemiology of familiar aggregation of cancer. *Adv. Cancer Res.* 1989, vol. 47, p. 1-36.
- Șutkin V., Imyanitov E., Stratan V., Țîbîrnă Gh., Duca Gh., Brenișter S. Hereditary theory of lung cancer. *Buletinul Academiei de Științe*, nr. 4(36) 2012, p. 12-35.
- Шуткин В. А., Стратан В. Г., Цыбырнэ Г.А., Дука Г. Г., Бреништер С. И., Имеанитов Е. Н. Роли полиморфных генов в индивидуальной онкологической предрасположенности к раку лёгкого. VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Астана, Казахстан, 5-7 сентября 2012 г., с. 470.
- Winder E., Hecht S. *Lung Cancer*. Geneva. 1977.
- Zborovskaya I., Gasparian A., Kitaeva M. et al. Simultaneous detection of genetic and immunological markers in non-small cell lung cancer: prediction of metastatic potential of tumor. *Clin. Exp. Metastasis*. 1996. Vol. 14, p. 490-500.