

Гринберг Л.М.<sup>1,2,3</sup>, Бердников Р.Б.<sup>1,2,3</sup>, Сорокина Н.Д.<sup>3</sup>, Костерина Н.Е.<sup>1,2,3</sup>

## Новая классификация опухолей легких ВОЗ, 2015: комментарии и рекомендации к внедрению

1 – кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; 2 – ФГБУ УНИИФ Минздрава России, г. Екатеринбург; 3 – ГБУЗ Свердловский областной противотуберкулезный диспансер, г. Екатеринбург

Grinberg L.M., Berdnikov R.B., Sorokina N.D., Kosterina N.E.

### New classification of lung cancer WHO, 2015: comments and recommendations for implementation

#### Резюме

В статье представлены материалы, характеризующие основные изменения в новой редакции Классификации опухолей легких ВОЗ. Основные авторы Классификации выделяют в обзорной статье 16 пунктов, по которым внесены изменения в сравнении с пересмотром 2004 года. Мы полагаем, что наиболее существенные изменения связаны с новым мультидисциплинарным подходом, отраженным в классификации аденокарциномы легкого 2011 года, выделении в отдельный раздел диагностику рака легкого по малым образцам, реклассификацию нейроэндокринных опухолей с объединением их в единую группу и сохранением при этом классических вариантов НЭО легких. После публикации Классификации ВОЗ она становится не рекомендательным документом, каковым являлась мультидисциплинарная классификация аденокарциномы легкого 2011 года, а обязательным к исполнению и внедрению в практическую деятельность легочных патологов, онкоморфологов и врачей других специальностей.

**Ключевые слова:** классификация опухолей легких ВОЗ, 2015, комментарии

#### Summary

The article presents the materials describing the main changes in the new version of the classification of lung tumors by WHO. The main authors of the Classification isolated as a review article 16 points on which changes in comparison with the 2004 revision. We believe that the most significant changes related to the new multidisciplinary approach, reflected in the classification of lung adenocarcinoma, 2011, the allocation of a separate section diagnosis of lung cancer in small samples, the reclassification of neuroendocrine tumors with their association into a single group, and while maintaining the classic versions NET of lungs. After the publication of the WHO classification it becomes recommendatory document, which is the multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma, 2011, and binding, and the implementation of practical activities of pulmonary pathologists, oncomorphologists and other doctors.

**Keywords:** classification of lung cancer WHO, 2015; comments and recommendations for implementation

#### Введение

Опухоли легких и, прежде всего, рак легкого продолжают занимать лидирующие позиции в мире по заболеваемости и смертности. В 2015 году произошло весьма важное для специалистов, занимающихся данной патологией, событие – вышла в свет новая гистологическая классификация опухолей легких, плевры, тимуса и сердца ВОЗ (WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart), в которую входит как основная часть классификация опухолей легких 5 пересмотра (The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors) [1]. Копия собственно классификации представлена в англоязычном варианте на рис. №1. Предыдущий, 4 пересмотр классификации, датирован 2004 годом, и, по-

нятно, что за более чем десятилетний период произошли весьма существенные изменения. Следует отметить бурное накопление данных, касающихся иммунофенотипа различных опухолей легких за счет широкого внедрения молекулярно-генетических методов исследования, наличие генетических мутаций, и, что представляется наиболее важным в современных условиях – внедрение в практику персонализированной терапии, основанной на определении различных мутаций в генах.

В статье 2014 года [2], анонсирующей выход новой Классификации опухолей легких, один из ее основных авторов-разработчиков известный легочный патолог William D. Travis (США, Нью-Йорк) отмечал, «...что привычная патология и классификация рака легкого драма-

тически разрушена в течение последнего десятилетия, и сегодня ее развитие основано на принципах персонафицированной медицины и генетики».

Важнейшим событием, случившимся в 2011 году и во многом определившим дальнейшую трансформацию классификации рака легкого, явилась публикация и внедрение в практику (не без трудностей) новой междисциплинарной Классификации аденокарциномы легкого [3]. Следует отметить, что этот весьма сложный и уникальный документ и идеи, в нем содержащиеся, довольно широко обсуждались на семинарах «Рак легкого. Верный диагноз», в том числе для Уральского федерального округа в Екатеринбурге (18-20 октября 2013 г.), а также на различных конференциях, в том числе в Челябинске в 2015 году, и совещаниях экспертов под эгидой общества онкологов России [4]. Мультидисциплинарная Классификация аденокарциномы легкого, вошедшая с минимальной коррекцией в новую редакцию Классификации опухолей легких ВОЗ, содержит, по нашему мнению, несколько вполне революционных положений. Среди них: ликвидация понятия бронхиолоальвеолярный рак; выделение прединвазивных, малоинвазивных и инвазивных форм аденокарциномы легкого; разделение диагностических задач и алгоритмов исследования при работе с малыми образцами ткани (биопсийный материал) и при исследовании резекционного материала. Указанные принципы в полном объеме вошли в новую Классификацию опухолей легких ВОЗ, что представляется нам чрезвычайно важным.

**Цель** настоящей публикации: представить основные изменения, имеющиеся в новой Классификации опухолей легких ВОЗ 2015 года в сравнении с предыдущей редакцией, дать комментарий и некоторые рекомендации к внедрению новых положений в практическую деятельность.

Достижение поставленной цели представляется авторам возможным на основе анализа данных литературы и собственного опыта работы в специализированном фтизио-пульмонологическом ЦПАО (зав. – д.м.н., проф. Л.М. Гринберг) Свердловского областного ПТД. На базе этого учреждения располагается Областной Легочный Центр, в котором проводится не менее 300 операций и более 1000 биопсий по поводу опухолей легких и плевры ежегодно. При этом следует отметить, что один из авторов (Л.М.Г.) имеет опыт работы со всеми 4 предшествующими классификациями опухолей легких ВОЗ (1967, 1981, 1999, 2004 гг.), которые ранее (три первых пересмотра) назывались «голубые книжки», имели гораздо меньший объем и переводились на русский язык [1,5,6,7].

Вскоре после публикации новой Классификации появились несколько статей с комментариями, среди которых, безусловно, выделяется и является наиболее значимой статья, написанная основными авторами Классификации, – William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Andrew G. Nicholson et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. – J Thorac Oncol. 2015;10: 1243–1260 [8]. В этой работе ав-

торы Классификации выделяют и комментируют 16 пунктов, по которым произошли основные изменения в сравнении с Классификацией 2004 года. Полагаем целесообразным обсудить эти положения на основе представленных в статье и в Классификации данных.

1. Максимальные изменения в классификации связаны с использованием ИГХ-исследования, включая резекционные материалы.

2. Новая фаза генетических исследований, в которой молекулярное тестирование определяет стратегию персонафицированного лечения при раке легкого.

3. Новая классификация для исследования малых биопсий и цитологии существенно отличается от классификации при исследовании резектатов, как это уже было сделано в Классификации аденокарциномы 2011 года.

4. Новая концепция Классификации аденокарциномы легкого 2011 года включена в новую Классификацию ВОЗ.

5. Диагноз крупноклеточного рака легкого возможен только по резектатам, и различные субтипы его отнесены в другие категории.

6. Реклассифицирована плоскоклеточная карцинома и подразделена на ороговевающий, неороговевающий и базалоидный варианты. При этом неороговевающая плоскоклеточная карцинома, как правило, требует ИГХ-исследования.

7. Группа нейроэндокринных опухолей (НЭО) объединена в одну категорию.

8. Выделена т.н. NUT-карцинома, клетки которой содержат ядерный протеин ячеек, и данная опухоль определена в категорию другие и неклассифицированные опухоли. Всего описано около 100 случаев этих опухолей. Имеет мелкоклеточное строение. Диагноз на основе ИГХ с NUT-антителами. Может развиваться у лиц различного возраста. Течет крайне злокачественно. Средняя выживаемость 7 месяцев.

9. Изменен термин склерозирующаяся гемангиома на склерозирующийся пневмоцитому, и эта опухоль отнесена в категорию аденомы.

10. Гамартома переименована в легочную гамартому, что оправданно. Легочная гамартома имеет существенные особенности и представлена преимущественно хрящевой, жировой и эпителиальной тканью.

11. Выделена группа опухолей, обозначенных как ПЕКомы (PEComatous tumors), куда включены лимфангиолойомиоматоз (LAM), ПЕКома доброкачественная, со светлыми клетками как вариант, ПЕКома злокачественная. Эти опухоли развиваются из периваскулярных эпителиоидных клеток, отсюда название опухоли. Лимфангиолойомиоматоз развивается, как правило, у женщин, что проявляется формированием буллезной эмфиземы и рецидивирующими пневмотораксами.

12. Представлена легочная миксоидная саркома с EWSR1–CREB1 транслокацией.

13. Добавлена миозепителиома и миозепителиальные карциномы, которые могут демонстрировать EWSR1 генную перестройку.

14. Признано полезным использовать вместе

WWTR1-CAMTA1 в диагностике эпителиоидных гемангиолиом.

15. Болезнь Эрджейм-Честер (Erdheim-Chester disease) включена в лимфолипролиферативные опухоли.

16. Выделена новая группа истинно эктопированных опухолей, к которым отнесены опухоли из зародышевых клеток, внутрилегочная тимома, меланома и менингиома. Это положение представляется весьма важным, так как появляется возможность диагностики первичной легочной тимомы, меланомы и менингиомы. При этом не очень понятно, как проводить дифференциальную диагностику с метастазами злокачественных вариантов этих опухолей, прежде всего меланомы.

Представленные выше 16 пунктов основных изменений, которые определены авторами классификации, имеют различное содержание и значение для практического использования. Первые два положения связаны между собой и по существу не нуждаются в комментариях. Действительно за последнее десятилетие произошли реально весьма существенные изменения в нашей практической деятельности, и сегодня никому не надо доказывать значение ИГХ-исследования и его роли в объективизации патоморфологического диагноза опухолей, включая опухоли легких. Можно подчеркнуть лишь некоторые положения. ИГХ – есть метод, дополняющий стандартное гистологическое и гистохимическое исследование

TABLE 1. 2015 WHO Classification of Lung Tumors<sup>a,b,c</sup>

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
<b>Epithelial tumors</b>	
<b>Adenocarcinoma</b>	
Lepidic adenocarcinoma*	8140/3
Acinar adenocarcinoma	8250/3 <sup>d</sup>
Papillary adenocarcinoma	8251/3 <sup>d</sup>
Micropapillary adenocarcinoma*	8260/3
Solid adenocarcinoma	8263/3
Invasive mucinous adenocarcinoma*	8230/3
Mixed invasive mucinous and acinar adenocarcinoma	8253/3 <sup>d</sup>
Colloid adenocarcinoma	8254/3 <sup>d</sup>
Fetal adenocarcinoma	8480/3
Enteric adenocarcinoma*	8333/3
Mixedly invasive adenocarcinoma*	8144/3
Neuroendocrine	8256/3 <sup>d</sup>
Mucinous	8257/3 <sup>d</sup>
<b>Preinvasive lesions</b>	
Atypical adenomatous hyperplasia	8250/0 <sup>d</sup>
Adenocarcinoma in situ*	
Neuroendocrine	8250/2 <sup>d</sup>
Mucinous	8253/2 <sup>d</sup>
Squamous cell carcinoma	8070/3
Keratinizing squamous cell carcinoma*	8071/3
Nonkeratinizing squamous cell carcinoma*	8072/3
Basaloid squamous cell carcinoma*	8083/3
<b>Preinvasive lesion</b>	
Squamous cell carcinoma in situ	8070/2
<b>Neuroendocrine tumors</b>	
Small cell carcinoma	8041/3
Combined small cell carcinoma	8045/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
<b>Carcinoid tumors</b>	
Typical carcinoid tumor	8240/3
Atypical carcinoid tumor	8249/3
<b>Preinvasive lesion</b>	
Diffuse lepidic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	8040/0 <sup>d</sup>
Large cell carcinoma	8012/3
Adenosquamous carcinoma	8360/3
<b>Sarcomatoid carcinoma</b>	
Pleomorphic carcinoma	8022/3
Spindle cell carcinoma	8032/3
Giant cell carcinoma	8031/3
Carcinosarcoma	8980/3
Pulmonary blastoma	8972/3
<b>Other and Unclassified carcinomas</b>	
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3
NUT carcinoma*	8023/3 <sup>d</sup>
<b>Salivary gland-type tumors</b>	
Mucopapillary carcinoma	8430/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3
Pleomorphic adenoma	8940/0

(Continued)

TABLE 1. (Continued)

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
<b>Papillomas</b>	
Squamous cell papilloma	8052/0
Exophytic	8052/0
Inverted	8253/0
Glandular papilloma	8260/0
Mixed squamous and glandular papilloma	8560/0
<b>Adenomas</b>	
Sclerosing pneumocytoma*	8832/0
Alveolar adenoma	8251/0
Papillary adenoma	8260/0
Mucinous cystadenoma	8470/0
Mucosa gland adenoma	8480/0
<b>Mesenchymal tumors</b>	
Pulmonary hamartoma	8992/0 <sup>d</sup>
Chondroma	9220/0
<b>PEComa-like tumor*</b>	
Lymphangiomyomatosis	9174/1
PEComa, benign*	8714/0
Clear cell tumor	8005/0
PEComa, malignant*	8714/3
Congenital peribronchovascular embryoblastic tumor	8827/1
Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	
Inflammatory myofibroblastic tumor	8825/1
Epithelioid hemangioendothelioma	9133/3
Pleuropulmonary blastoma	8973/3
Synovial sarcoma	9040/3
Pulmonary artery intimal sarcoma	9137/3
Pulmonary myxoid sarcoma with <i>EWSR1-CRKL1</i> translocation*	8842/3 <sup>d</sup>
<b>Myoepithelial tumor*</b>	
Myoepithelioma	8982/0
Myoepithelial carcinoma	8982/3
<b>Lymphohistiocytic tumors</b>	
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	9699/3
Diffuse large cell lymphoma	9680/3
Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Intravascular large B cell lymphoma*	9712/3
Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Erdheim-Chester disease	9750/1
<b>Tumors of ectopic origin</b>	
<b>Germline cell tumors</b>	
Teratoma, mature	9080/0
Teratoma, immature	9080/1
Intrapulmonary thymoma	8580/3
Melanoma	8270/3
Meningioma, NOS	9530/0
<b>Metastatic tumors</b>	

<sup>a</sup>The morphology codes are from the ICDO. <sup>b</sup>Behavior is coded 0 for benign tumors, 1 for unspecified, borderline or uncertain behavior, 2 for carcinoma in situ and grade III intrapulmonary lymphoma, and 3 for malignant tumors.

<sup>c</sup>The classification is modified from the previous WHO classification<sup>1</sup> taking into account changes in our understanding of these lesions.

<sup>d</sup>This table is reproduced from the 2015 WHO Classification by Travis et al.<sup>1</sup>

<sup>e</sup>These new codes were approved by the International Agency on Cancer Research/WHO Committee for ICDO.

<sup>f</sup>New lesions changed or entities added since 2004 WHO Classification.<sup>1</sup>  
<sup>g</sup>LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma, WHO, World Health Organization; ICDO International Classification of Diseases for Oncology.

дование, и не следует выделять его и передавать в руки «специалисту-иммуногистохимику», что иногда происходит в наших условиях и, как правило, не приводит к хорошим результатам. Большое количество антител одновременно (уже в первой панели), используемых без строгого алгоритма, также нельзя считать оправданной тактикой. Авторы классификации подчеркивают необходимость расширения сферы применения ИГХ в процессе диагностики рака легкого, включая материал резекций. Среди объектов ИГХ-исследования перечислены аденокарцинома солидного типа (низкодифференцированная), неороговевающий (низкодифференцированный) плоскоклеточный рак, крупноклеточный рак, нейроэндокринные опухоли, саркоматоидная карцинома.

В то же время, в современных условиях широкого внедрения персонифицированной медицины в онкологическую практику ИГХ уже не обеспечивает всех запросов клиники. Для выявления генетических мутаций необходимо проведение различных вариантов молекулярно-генетических методов исследования. Весьма показательна в этом плане роль определения мутации гена эпидермального фактора роста - EGFR (epidermal growth factor mutations) и ее успешное использование в таргетной терапии аденокарциномы легкого, что собственно и определило необходимость разработки мультидисциплинарной классификации аденокарциномы легкого.

Следующее положение, касающееся разделения задач и алгоритмов исследования при малых биопсиях и цитологических образцах, их отличие от исследования резекционного материала, представляется нам чрезвычайно важным, можно сказать, революционным. Авторы Классификации впервые осуществили этот принципиально новый подход также при разработке Мультидисциплинарной классификации аденокарциномы легкого. Но, насколько нам известно, такой подход был применен впервые не только в Классификации ВОЗ опухолей легких, но и в целом, так как ранее в ВОЗовских гистологических классификациях еще не применялся. Безусловно, рекомендуемые алгоритмы являются обоснованными и включают несколько принципов, среди которых: необходимость сбережения материала для проведения молекулярно-генетических исследований, выявление мелкоклеточного рака и немелкоклеточных форм на первом этапе исследования, далее с максимальным стремлением к их верификации.

Отмечается крайняя нежелательность заключения «немелкоклеточный рак без дополнительных указаний», так как такое заключение не отвечает современным требованиям тактики ведения больного первичным раком легкого. Следует подчеркнуть, важность и эффективность проведения окраски на слизь в указанных случаях, а также необходимость использования минимальной панели для дальнейшей дифференцировки форм первичного рака легкого. При этом ИГХ-исследование рекомендовано применять только в случаях низкодифференцированных опухолей: TTF-1 для подтверждения железистой дифференцировки, p40 и p63 – для плоскоклеточной. Рекомендовано использовать методы жидкостной цито-

логии и цитоблока, повышающие эффективность цитологического исследования.

Положение о новой мультидисциплинарной классификации аденокарциномы легкого составило основу 5 пересмотра Классификации опухолей легких ВОЗ и практически полностью в нее включено, как она была сформулирована в 2011 году под эгидой IASLC/ATS/ERS [3]. Изложение основных изменений в разделе аденокарциномы легкого облегчается тем, что мы уже разбирали эти принципиальные положения в рамках докладов и статьи в предыдущем специализированном выпуске УМЖ [4]. В основе этих изменений лежит несколько постулатов и, прежде всего, пересмотр понятия бронхиолоальвеолярный рак (ВАС). Перечислим эти основные изменения: (1) – ликвидация термина бронхиолоальвеолярный рак и смешанный подтип аденокарциномы; (2) – введение термина аденокарцинома *in situ* (AIS) как прединвазивное поражение в виде атипичной аденоматозной гиперплазии; (3) – для мелких (< 3 см), одиночных аденокарцином с преобладанием стелющегося роста и мелкими очагами инвазии менее 0,5 см, рекомендуется новое понятие «минимально инвазивная аденокарцинома» (MIA) для категории пациентов, которые должны иметь 100 % специфическое по заболеванию выживание при условии полной резекции опухоли; (4) – инвазивная аденокарцинома классифицируется по подтипам, при этом различные подтипы (с выстилающим ростом, папиллярный, ацинарный и пр.) должны составлять не менее 5 %; (5) – использование термина «lepidic» (стелющийся рост) для инвазивной части опухоли (ранее классифицируемой как ВАС) представляет часть инвазивной аденокарциномы; (6) – представлен термин «инвазивная слизееобразующая аденокарцинома», формально классифицируемый как муцинозный ВАС, если исключены прединвазивные и малоинвазивные варианты опухоли; (7) – нежелательно использование подтипа светлоклеточная и перстневидноклеточная аденокарцинома, когда такие признаки определяются; (8) – прекращено использование термина цистаденокарцинома, так как этот вариант подпадает под категорию коллоидная аденокарцинома.

Следует подчеркнуть, что, безусловно, принципиальным является разделение аденокарциномы легкого на прединвазивную, малоинвазивную и инвазивную, что было сделано впервые с выделением аденокарциномы *in situ* (AIS), как прединвазивного поражения в периферических отделах легкого в виде атипичной аденоматозной гиперплазии. При этом в комментариях к Классификации авторы подчеркивают, что опухоли с выстилающим ростом имеют особенности в виде возможности распространения по воздухоносным пространствам, что ранее отмечали многие авторы, и, что необходимо учитывать при ведении больных данной категории [4,9,11 и др.]. Наряду с этим, отмечается различные прогностические перспективы для больных при аденокарциномах разных субтипов. Таким образом, можно отметить, что максимальные изменения в новой Классификации связаны с принципиально новым подходом диагностике первичной аденокарциномы легкого.

Существенные изменения произошли в разделе плоскоклеточный рак, которые можно расценивать как некоторое разумное упрощение. Выделены ороговевающий, неороговевающий и базалоидный вариант опухоли. При этом исключены папиллярный, светлоклеточный и мелкоклеточный подтипы. Даны подробные рекомендации по использованию новой группировки плоскоклеточного рака и представлены варианты, когда следует применять ИГХ-исследование (опухоль без кератинизации).

Резко ограничено понятие крупноклеточной карциномы. Отмечается, что этот диагноз можно ставить только по материалу резекций. Большая часть случаев рекласифицируется в другие категории (базалоидный вариант плоскоклеточного рака, мелкоклеточный рак и пр.). Авторы подчеркивают, что так называемый крупноклеточный нейроэндокринный рак следует относить к дифференцированным опухолям, которые включены в общую группу нейроэндокринных опухолей (НЭО). Собственно крупноклеточный рак – редкая опухоль без четких признаков дифференцировки.

Весьма важным моментом является объединение в новой Классификации нейроэндокринных опухолей. При этом сохранены традиционные формы этих опухолей легких, в отличие от классификации НЭО опухолей органов пищеварения. Выделены, как и ранее: мелкоклеточный рак, крупноклеточный нейроэндокринный рак, и их комбинированные варианты, типичная и атипичная карциноидная опухоль, а также прединвазивный вариант в виде диффузной идиопатической нейроэндокринноклеточной гиперплазии. Критерии диагностики остались без существенных изменений с использованием ИГХ-маркеров и более развернутыми рекомендациями подсчета количества митозов при дифференциальной диагностике степени злокачественности опухоли [1,12 и др.].

Саркоматоидная карцинома включает как варианты плеоморфную карциному, веретенноклеточную карциному, гигантоклеточную карциному. Требуется дифференциальная диагностика с саркомой и карциносаркомой.

Позволим себе не останавливаться в данной статье на редко встречающихся опухолях, так как эти материалы очень подробно приведены в Классификации ВОЗ, 2015.

## Заключение

Таким образом, после более чем десятилетнего перерыва вышла в свет новая Классификация опухолей легких ВОЗ, которая является 5 пересмотром классификации опухолей данной локализации. В классификации произошли весьма существенные изменения, которые по некоторым позициям можно характеризовать как революционные. Основные авторы Классификации выделяют в обзорной статье 16 пунктов, по которым внесены изменения в сравнении с пересмотром 2004 года. Мы полагаем, что наиболее существенные изменения связаны с новым мультидисциплинарным подходом, отраженным в классификации аденокарциномы легкого 2011 года, выделении в отдельный раздел диагностику рака легкого по малым образцам, рекласификацию нейроэндокринных опухолей с объединением их в единую группу и сохранением при этом классических вариантов НЭО легких. После публикации Классификации ВОЗ она становится не рекомендательным документом, каковым являлась мультидисциплинарная классификация аденокарциномы легкого 2011 года, а обязательным к исполнению и внедрению в практическую деятельность легочных патологов, онкоморфологов и врачей других специальностей. ■

*Гринберг Л.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ГОУ ВПО УГМУ Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБУ УНИИФ Минздрава России, зав. ЦПАО Свердловского областного противотуберкулезного диспансера, г. Екатеринбург. Бердников Р.Б., к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ УНИИФ Минздрава России, доцент кафедры патологической анатомии ГОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург. Сорокина Н.Д., врач-патологоанатом ЦПАО Свердловского областного противотуберкулезного диспансера, г. Екатеринбург. Костерина Н.Е., ассистент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ, врач КДЛ ФГБУ УНИИФ Минздрава России, врач-патологоанатом ЦПАО ГБУЗ СО «ПТД», г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку - Гринберг Л.М., 620149, г. Екатеринбург, ул. Онуфриева, д.20-а, lev\_grin@mail.ru*

## Литература:

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2015.
2. Travis WD. The 2015 WHO classification of lung tumors. Abstract. Der Pathologe. S.1.-2014: 6
3. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. J Thoracic Oncol 2011;6:244-285.
4. Гринберг Л.М., Бердников Р.Б., Сорокина Н.Д., Костерина Н.Е. Эволюция представлений о бронхиоальвеолярном раке и новая классификация аденокарциномы легкого. УМДК.-№8.- С.17-22.
5. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC, 2004.
6. World Health Organization. Histological typing of lung tumours. Geneva: World Health Organization, 1967.
7. World Health Organization. Histological typing of lung tumours. Geneva: World Health Organization, 1981.
8. William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Andrew G. Nicholson, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. Journal of Thoracic Oncology.- Volume 10, № 9, 2015.- P.1243-1260.

9. Мацко Д.Е., Желбунова Е.А., Имянитов Е.Н. Рак лёгкого: гистопатология и молекулярный патогенез // *Архив патологии.* – 2007. – Приложение. – 24 с.
10. Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 4-е изд. 2012. Казань: Титул: 624.
11. Гринберг Л. М. Морфология бронхиолоальвеолярного рака // *Архив патологии.* – 1992. – №6. – С. 15–19.
12. Travis W. D. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. *Modern Pathology* 2012; 25:18–30