

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>

## Эволюция представлений о бронхиолоальвеолярном раке и новая классификация аденокарциномы легкого

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.*

### Evolution of the ideas about bronchioalveolar carcinoma and a new classification of lung adenocarcinoma

#### Резюме

В статье представлены материалы по истории изучения проблемы бронхиолоальвеолярного рака, выделены периоды его исследований, и показана эволюция самого понятия бронхиолоальвеолярного рака. Авторы располагают более чем 30-летним опытом изучения данной проблемы. Результаты проведенных исследований и данные литературы приведены в аспекте сравнения четырех гистологических классификаций опухолей легких ВОЗ (1967, 1981, 1999, 2004 гг.) и новой междисциплинарной классификации аденокарциномы легкого (2011 г.). Последняя статья разбирается подробно. При этом показано, что в основе новой классификации лежит ревизия проблемы БАР вплоть до полного отказа от применения данного термина.

**Ключевые слова:** бронхиолоальвеолярный рак, эволюция понятия, новая классификация аденокарциномы легкого

#### Summary

The article presents materials on the history of learning problems bronchioalveolar cancer, selected periods of his research and the evolution of the concept of a bronchioalveolar cancer. The authors have more than 30 years of experience studying of this problem. The results of these studies and the literature data are given in the comparative aspect of the four histological classification of lung tumors of WHO (1967, 1981, 1999, 2004), and a new multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma (2011). The last article understands in detail. It is shown that the basis of the new classification is the revision of the threat of BAC until complete failure from the use of this term.

**Keywords:** bronchioalveolar carcinoma, evolution of the concept, a new classification of lung adenocarcinoma

#### Введение

Появлению настоящей публикации способствовало несколько причин. Первое – это выход в свет в 2011 году в наиболее авторитетном международном журнале по торакальной онкологии (*J Thorac Oncol.* 2011;6: 244–285) под эгидой Международной ассоциации по исследованию рака легких, Американской торакальной ассоциации и Европейской респираторной ассоциации программной статьи ведущих легочных онкопатологов (William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Masayuki Noguchi и др.) и специалистов смежных дисциплин под названием: «Международная междисциплинарная классификация аденокарциномы легких» [1]. В статье изложены новые подходы к классификации и морфологической диагностике аденокарциномы легкого по малым образцам ткани (биопсия) и операционному материалу. Не вызывает сомнений, что эта статья имеет определяю-

щее значение, и, что основные положения, изложенные в этой публикации, войдут в новую гистологическую Классификацию опухолей легких ВОЗ, появление которой с нетерпением ожидают легочные патологи, так как действующая Классификация датирована 2004 годом [2,3]. При внимательном изучении этой весьма непростой, содержательной, необычной по объему (41 страница) и количеству авторов (почти 50) статьи оказалось, что одним из центральных положений предлагаемой междисциплинарной классификации является новый подход к проблеме бронхиолоальвеолярного рака (БАР). При этом авторы приходят к заключению, что термин БАР вообще следует исключить из самостоятельных вариантов железистого рака легкого, и обозначают его в тексте статьи как «бывший бронхиолоальвеолярный рак», или аденокарцинома с выстилающим характером роста («lepidic growth»).

Второе – проблема БАР представляет для нас большой интерес, так как мы (Л.М.Г.) принимали активное участие в изучении данной патологии на базе Свердловского областного легочного центра почти 30 лет как в аспекте разработки клинико-рентгенологических, так и морфологических критериев диагностики этой, весьма своеобразной, опухолевой патологии легких. В рамках проведенного многолетнего исследования, начатого по инициативе проф. М.Л. Шулушко, были защищены две кандидатские диссертации (Г.Н. Мазур, 1990; Р.Б. Бердников, 2009), и опубликовано более 15 работ в центральных журналах [4-12].

Третье – 18-20 октября 2013 года в Екатеринбурге нами (Л.М.Г.) совместно с д.м.н. А.Э. Мационисом (Ростов-на-Дону) был проведен семинар для патологоанатомов УРФО: «Верный диагноз – рак легкого». Центральной проблемой этого семинара как раз и являлось обсуждение основных положений новой классификации аденокарциномы легкого и алгоритм диагностики рака легкого в свете новых классификационных принципов. В ходе подготовки к семинару, в процессе его проведения и последующего внедрения в повседневную практику новых положений накопился определенный багаж знаний и опыт, с которым нам хотелось бы поделиться с читателями.

*Цель публикации* – представить эволюцию взглядов на проблему БАР в свете новой концепции междисциплинарной классификации аденокарциномы легкого с учетом собственного опыта авторов.

## Материалы и методы

Проведено сравнительное ретроспективное исследование собственных архивных материалов авторов в свете эволюции представлений о БАР в литературе, но прежде всего, в гистологических классификациях опухолей легких ВОЗ (т.н. «голубые книжки») 1967, 1981, 1999, 2004 гг., и в статье «Международная междисциплинарная классификация аденокарциномы легких» 2011г. [1,2,3,13,14,15].

Собственные материалы составили 289 случаев БАР, верифицированных в ЦПАО лёгочного областного центра г. Екатеринбурга за период 1965-2005 годов, согласно классическим критериям морфологической диагностики [16,17,18 и др.]. Это были резектаты лёгких – 254 случая, и аутопсии – 35 случаев. Лиц женского пола – 162 (56,0±2,9%), лиц мужского пола – 127 (44,0±2,9%). В возрасте до 20 лет был выявлен 1 больной (0,35±0,35%), в возрасте 21-30 лет – 3 (1,05±0,6%), 30-39 лет – 17 (5,9±1,39), 40-49 лет – 55 (19±2,31%), 50-59 лет – 121 (42,1±2,9%), 60-69 лет – 78 (26,8±2,61%), свыше 70 лет – 14 (4,8±1,26%). Таким образом, более 70,0% всех случаев БАР приходится на лиц в возрасте старше 50 лет.

Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Использовали следующие окраски: гематоксилин и эозин, по ван Гизону, комбинированная окраска пикрофуксином и фукселином (наиболее информативна при оценке сохранности эластического каркаса предсуществующей респираторной ткани), по

Крейбергу, окраска альциановым синим и ШИК-реакция. В части случаев проводили ИГХ-исследование с антителами ТТТ1, CK7, CK20 и др.

## Результаты и обсуждение

В истории изучения бронхиолоальвеолярного рака можно выделить несколько периодов. На первом этапе это заболевание, которое считалось тогда крайне редким, имело название «аденоматоз» и было известно преимущественно по данным аутопсий, как двустороннее диссеминированное поражение легких слизеобразующей железистой опухолью, сопровождающееся прогрессирующей одышкой и выделением большого количества слизистой мокроты. Морфологически «аденоматоз» легкого имел сходство с эпидемическим поражением легких у овец, которое, как оказалось, имело вирусную природу.

Второй этап изучения связан с широким распространением современной лёгочной хирургии (50-60е годы прошлого века). В этот период были выделены макроскопические (рентгено-анатомические) формы поражения (узловая, пневмониеподобная и диссеминированная). Однако, большинство авторов по-прежнему к этой опухоли относили только слизеобразующие варианты. При этом в первой (1967 года) гистологической классификации опухолей легких ВОЗ бронхиолоальвеолярный рак уже упоминался, но в отечественных публикациях того периода термин еще не использовался [13,16]. Исследования этого периода связаны с именем крупнейшего американского легочного патолога Аверилла Либова (Liebow A.), который в 1960 году ввел в литературу термин «бронхиолоальвеолярный рак» и впервые предложил критерии морфологической диагностики этой опухоли. В ходе дальнейшего изучения эти классические критерии были дополнены, а также были выделены различные гистологические типы опухоли к которым, наряду со слизеобразующим типом (БАР-1), были отнесены неслизеобразующий тип (БАР-2) и смешанный или низкодифференцированный тип (БАР-3) [6,19].

К основным, мы их обозначаем «классическими», признакам БАР в этот период были отнесены: железистый характер опухоли при высокой степени дифференцировки, рост опухоли без разрушения предсуществующей альвеолярной стромы, наклонность к слизеобразованию, избирательное поражение респираторной паренхимы без поражения бронхов, склонность к формированию пневмониеподобных форм, относительная редкость некротических процессов в опухоли, возможность формирования ателектатических рубцов в центральных отделах опухолевого узла, наклонность к аэрогенному внутрилегочному распространению при относительной редкости лимфо-гематогенных метастазов. В 1981 году БАР был включен во вторую гистологическую классификацию опухолей легких ВОЗ уже в более развернутом описании как вариант высокодифференцированной аденокарциномы легкого, «при которой клетки цилиндрической формы выстилают стенки предсуществующих альвеол». При этом неслизеобразующие типы опухоли в классификации еще выделены не были [14].

На третьем этапе сформированная в 80-90е годы концепция БАР и устоявшиеся критерии морфологической диагностики подверглись принципиальному пересмотру. С одной стороны, в гистологической классификации опухолей легких ВОЗ 1999 и 2004 гг. были выделены три гистологических типа БАР – слизеобразующий, неслизеобразующий и смешанный, что чрезвычайно важно. А с другой стороны, критерии морфологической диагностики БАР были существенно сужены [2,3,15]. Принципиально новый подход сводился к положению, согласно которому к группе БАР могли быть отнесены только поражения, не имеющие признаков инвазивного роста, – некрозы, прорастание в плевру и сосуды, признаки стромальной инвазии, в том числе в зоне десмопластического рубца и пр.

Таким образом, БАР, если следовать классификации 1999, 2004 гг., представляет собой прединвазивную карциному ("рак на месте"). Если же в опухоли, растущей преимущественно интраальвеолярно, обнаруживаются признаки инвазии, то для такого типа поражения введено новое понятие – «аденокарцинома смешанного типа» с участками роста по типу БАР, которая выявляется, как бы, следующим этапом прогрессии БАР (инвазивный рак) и отличается, в связи с этим, худшим прогнозом (более низкий процент 5-летней выживаемости).

Наконец, последний (а может быть, и нет?) этап эволюции понятия БАР следует считать с момента публикации статьи о современной мультидисциплинарной классификации аденокарциномы легкого, в которой БАР практически исключен из классификации, и эти варианты аденокарциномы рекомендуется обозначать как «бывший БАР».

Возвращаясь к проведенному нами исследованию, следует подчеркнуть, что к 2009 году наши материалы по проблеме БАР, который был диагностирован на основании классических морфологических критериев, были наиболее репрезентативными из опубликованных в отечественной литературе. При этом, рентгено-анатомические формы БАР были представлены тремя формами: узловая форма – 200 случаев, 69,2±2,7%; пневмониеподобная – 42 случая, 14,5±2,0%; диссеминированная – 47 случаев, 16,3±2,2%. Гистологические типы: БАР-1 – 74 случая, 25,6±2,6%, БАР-2 – 47 случаев, 16,3±2,2%; БАР-3 – 168 случаев, 58,1±2,9%.

С целью апробации новых суженных критериев диагностики, рекомендованных классификациями ВОЗ 1999, 2004 гг., мы применили эти подходы и исключили из нашего материала те случаи, которые не соответствуют ограничивающим критериям классификаций.

При БАР, по этим критериям, в ткани опухоли должны отсутствовать некротические изменения. По нашим материалам при узловой форме БАР некрозы (преимущественно по типу микронекрозов) в опухоли действительно встретились в относительно малом проценте случаев (49 случаев, 24,5±3%). При пневмониеподобной форме склонность опухоли к некрозам достоверно возрастает (17 случаев, 40,5±7,6%,  $p < 0,05$ ). При диссеминированной форме опухоли некрозы встретились в 26 случаях, 55,3±7,3%.

В зоне опухолевого поражения не должно быть признаков инвазивного роста. При анализе наших материалов признаки инвазии опухоли в плевру обнаружены в 32 случаях, из них при узловой форме БАР – в 17 случаях (8,5±2%), при пневмониеподобной форме – в 5 случаях (11,9±5%). При диссеминированной форме признаки инвазии в плевру встретились достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) – в 10 случаях (21,3±6%).

Инвазия в лимфатические сосуды и признаки лимфогенного метастазирования (карциноз лимфатических сосудов, метастазы в ВЛГУ) выявлены при узловой форме в 31 случае (15,5±2,6%), при пневмониеподобной форме – в 18 случаях (42,9±7,6%), при диссеминированной – в 30 случаях (63,8±7,0%). Наклонность опухоли к лимфогенному метастазированию достоверно нарастает от узловой к диссеминированной форме ( $p < 0,05$ ). Ещё одним элементом инвазивного роста, исключающим опухоль из группы БАР, является так называемая стромальная инвазия, которая обнаруживается чаще всего в зоне центрально расположенного ателектатического (десмопластического) рубца. К признакам стромальной инвазии также относится и наличие в опухоли иных образцов роста, нежели бронхолоалеволярный, а именно – папиллярный, ацинарный и солидный. Стромальная инвазия при узловой форме выявлена в 87 случаях (43,5±3,5%), при пневмониеподобной – в 17 случаях (40,5±7,6%), при диссеминированной – в 16 случаях (34±6,9%).

Способность данной опухоли к инвазивному росту и некротические изменения зависят от размеров опухолевого поражения. Так, признаки инвазии в лимфатические сосуды при узловой форме выявлены: при размерах узла до 3 см – не определялись, при размерах узла 3-5 см – в 8 случаях, при размерах узла более 5 см – в 23 случаях. Некрозы в узлах до 3 см не определялись, в узлах 3-5 см встретились в 11 случаях (22,4%), свыше 5 см в 38 случаях (77,6%). Таким образом, в рамках ограничивающих критериев классификации, к БАР могут быть отнесены опухолевые узлы преимущественно небольшого размера (до 3 см), в узлах же более крупного размера наблюдаются либо признаки инвазии в лимфатические сосуды, либо некротические изменения.

Исключив из общего массива нашего материала несоответствующие новым критериям случаи, мы получили следующий результат. При узловой форме новым дефинициям отвечали 84 случая (42±3,5%), из пневмониеподобной формы – 6 случаев (14±5,35%), а из диссеминированной формы – только 2 случая (4±2,9%) с мультицентричным ростом опухоли (сочетание ИФА и мультицентрической формы БАР). Итого получается 92 случая из 289, что составило всего 31,8±2,7%.

Применив новые для периода 2005-2009 годов подходы к морфологической диагностике БАР, мы пришли к заключению, что при этом лишаем опухоль важного свойства, которое присуще любой опухоли – морфогенеза. Морфогенез БАР, по нашему мнению, состоит в том, что, как у любой злокачественной опухоли, у БАР могут быть 2 стадии процесса: неинвазивная (рак на месте) и инвазивная. Признаки, характерные для инвазивной опу-

холи, встречаются, преимущественно, при пневмониеподобной и диссеминированной формах.

Кроме того, рентгено-анатомические формы могут выступать как стадии одного процесса, что было продемонстрировано в части наших наблюдений и отмечено в литературе. Так, при диссеминированной форме в 19 случаях на фоне диссеминации обнаруживался одиночный крупный опухолевый узел, а в 8 случаях – пневмониеподобное поражение, которые, вероятнее всего, служили первичным субстратом последующей опухолевой диссеминации.

В литературе по поводу рентгено-анатомических форм единого мнения нет, что ещё более запутывает вопрос. По данным авторов классификации ВОЗ, пневмониеподобная и диссеминированная формы логично отнесены к смешанной аденокарциноме с преобладанием интраальвеолярного образца роста. Тогда как другие авторы, в том числе авторы классического учебника "Robbin's Pathology" (Kumar V., Abbas A.K., 8 edn.) и руководств оставляют эти формы в разделе БАР [17,18].

Наконец, была определена частота встречаемости БАР после исключения случаев, не подходящих под критерии новой классификации ВОЗ. Следует подчеркнуть, что по данным указанной классификации частота встречаемости БАР колеблется в пределах около 3,0% от мелкоклеточных опухолей лёгких. По другим авторам, частота может сильно варьировать и достигать 12,0%. Исключив случаи, не соответствующие новым критериям, мы выяснили, что критериям ВОЗ отвечают только 92 случая, верифицированных после операции по поводу периферического узла. Это составляет 1,4% от всех операций по поводу рака лёгкого. Из 92 случаев «истинного БАР» лиц женского пола оказалось 53 случая (57,6%), мужского - 39 (42,4%), что соответствует литературным данным.

Таким образом, критериям классификации БАР 1999, 2004г., которая ограничивала рамки БАР практически до понятия *carcinoma in situ*, отвечают преимущественно узлы размером менее 3 см. Среди гистологических типов наибольшее несоответствие новым критериям наблюдается при опухолях типа БАР-3.

Новые подходы, исключающие инвазивную фазу морфогенеза опухоли, одновременно исключают стадиальность её развития. Следует подчеркнуть, что такие подходы не принято применять к другим ракам лёгочной и внелёгочной локализации. Мы полагали в тот период, что учение о БАР будет претерпевать дальнейшее развитие и, по нашему мнению, БАР в перспективе должен был вновь приобрести более широкие границы, включая и инвазивную стадию развития опухоли.

В таком состоянии находилась проблема БАР до появления статьи, отменившей само понятие и длительно развивавшееся учение об этой уникальной опухоли. Рассмотрим основные положения, которые содержит указанная статья и которые максимально связаны с проблемой БАР. В статье имеется несколько разделов, три из которых являются, на наш взгляд, наиболее значимыми.

В первом разделе приведены новые принципы

классификации аденокарциномы легкого по данным резекций. При этом выделены: для мелких одиночных аденокарцином (менее 3 см) с ростом исключительно в пределах выстилающей ткани – аденокарцинома *in situ* (AIS); и с размером инвазии менее 5 мм – минимально инвазивная аденокарцинома (MIA). Все остальные случаи рассматриваются как инвазивные аденокарциномы (IA).

Выделена аденокарцинома *in situ* (бывший БАР), которая является вторым после атипичной аденоматозной альвеолярной гиперплазии (введена как понятие в классификации ВОЗ 2004г.!!!) прединвазивным состоянием для периферических новообразований респираторной ткани. Это солитарная периферическая опухоль размерами ≤ 3 см, с «чистым выстилающим характером» роста клеток вдоль межальвеолярных перегородок без признаков сосудистой, плевральной и стромальной инвазии и ядерной атипии. Межальвеолярные перегородки утолщены, склерозированы, но не разрушены. Обычно опухоль неслизееобразующая, реже муцинозная и смешанная.

Минимально-инвазивная аденокарцинома сходна с аденокарциномой *in situ*, включая размеры. Отличие состоит в стромальной инвазии (обычно в зоне десмопластического рубца). Длина инвазивного участка не более 0,5 см.

Самый частый вариант аденокарциномы легкого - инвазивная аденокарцинома, ранее аденокарцинома смешанного типа. Характерно присутствие разных гистологических субтипов: ацинарного, папиллярного, микропапиллярного, солидного с образованием слизи, варианта с выстилающим ростом. Опухоль следует классифицировать по преобладающему гистологическому субтипу.

При этом рекомендуется выделять муцинозный вариант инвазивной аденокарциномы легкого из бокаловидных или призматических клеток с обильным внутриклеточным слизиобразованием. Альвеолярные полости могут содержать слизь. Клеточная атипия отсутствует или слабо выражена. Состоит из смеси разных гистологических субтипов. Клиническое значение преобладания того или иного субтипа не определено. Опухоль обычно мультицентрическая, мультилобарная и билатеральная. Именно этот вариант укладывается в наши прежние представления о слизееобразующем БАР с формированием пневмониеподобной и диссеминированной форм роста при аэрогенном внутрилегочном распространении опухоли.

В следующем разделе приведены основные принципы морфологической диагностики аденокарциномы по мелким образцам ткани, что представляется нам крайне важным в методологическом плане. Представлен также пошаговый алгоритм диагностики по материалу биопсий. Этот раздел не имеет непосредственного отношения к проблеме БАР, поэтому полагаем целесообразным представить лишь основные положения. Авторы указывают, что биоптат должен исследоваться цитологически, гистологически, с применением ИГХ при необходимости и, что очень важно, ткань следует сохранять для применения специальных молекулярно-генетических методов ис-

следования с целью определения чувствительности к химиотерапии при диагнозе аденокарцинома. Первый этап в алгоритме: выявление мелкоклеточного и немелкоклеточного рака. Группу немелкоклеточного рака рекомендуется по возможности дифференцировать на соответствующие формы. Приведены ограничения возможностей морфологической диагностики по материалам биопсии. Так отмечена невозможность диагностики крупноклеточного рака в малых образцах. Эти представления не противоречат общепринятым принципам [20,21,22 и др.].

Ниже приведены основные рекомендации, относящиеся к проблеме БАР (сохранена оригинальная нумерация):

1. Рекомендуется прекратить использование термина "БАР". (строго рекомендация, низкое качество доказательности).

2. В опухолях с чисто стелющимся ростом рекомендуется использовать термин «Adenocarcinoma in situ», для категории пациентов со 100% выживаемостью без рецидивов, если участок изменения был полностью резецирован.

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» для категории пациентов, которые должны иметь 100 % 100% выживаемость при условии полной резекции опухоли.

6. Для неслизистобразующих аденокарцином, по прежней классификации именуемых смешанным подтипом, где преобладающий подтип состоит из субстрата, который ранее называли неслизистобразующий БАР, рекомендуется использовать термин аденокарцинома с выстилающим ростом и прекратить использование термина «смешанный подтип».

8. В случае аденокарцином, по прежней классификации именуемых слизистобразующий БАР, рекомендуется различать их с неслизистобразующими БАР (по прежней классификации), в зависимости от объема стелющегося и инвазивного роста, их следует классифицировать как слизистобразующая аденокарцинома «in situ» (AIS), слизистобразующая малоинвазивная аденокарцинома (MIA), или, в случае четко инвазивных опухолей, – «инвазивная слизистобразующая аденокарцинома».

9. Для малых биопсий и цитологического исследования рекомендуется, когда это возможно, дальнейшее уточнение диагноза немелкоклеточная карцинома с указанием более конкретного типа – аденокарцинома или плоскоклеточная карцинома.

10. Рекомендуется как можно реже использовать термин немелкоклеточная карцинома без дополнитель-

ных указаний и применять его только тогда, когда более конкретный диагноз по данным морфологии и/или специальных окрасок невозможен.

## Заключение

История изучения БАР крайне интересна и сложна, охватывает несколько периодов от описания казуистических наблюдений, отработки классических критериев морфологической и клинко-рентгенологической диагностики, выделения рентгено-анатомических и гистологических форм опухоли, наконец, сужения критериев диагностики опухоли до карциномы «in situ» в гистологических классификациях ВОЗ 1999, 2004 гг.

Как видно из заключительных рекомендаций в программной статье «Международная рекомендация классификация аденокарциномы легкого» 2011 года, большая их часть в той или иной мере касается проблемы БАР, аденокарциномы, которая имеет выстилающий характер роста, смешанного подтипа аденокарциномы и пр. Это убедительно доказывает тот факт, что «краугольным камнем» новой мультидисциплинарной классификации аденокарциномы легкого является новое решение понятия БАР. При этом крайне важно, что в сравнении с предшествующей концепцией, БАР вновь приобрел морфогенез от прединвазивного и малоинвазивного поражения до инвазивных форм, что, безусловно, правильно. С другой стороны, БАР как самостоятельная форма аденокарциномы легкого, в предлагаемой классификации изъят из употребления. Навсегда ли? Это покажет время и дальнейшие исследования. ■

*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, Noguchi M, et al. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification // J Thoracic Oncol 2011;6:244–285. |
2. Brambilla, W.D. Travis, T.V. Colby, B. Corrin, Y. Shimosato The new World Health Organization classification of lung tumours // Eur. Respir. J. – 2001. – Vol. 18 – P. 1059–1068.
3. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, 2004.
4. Гринберг Л.М., Мазур Г.И. Диагностика бронхоп-

- альвеолярного рака // Терапевтический архив. – 1991. – №4. – С. 133–137.
5. Гринберг Л.М. Морфология бронхиоальвеолярного рака // Архив патологии. – 1992. – №6. – С. 15–19.
  6. Мазур Г.И., Гринберг Л.М. Бронхиоальвеолярный рак // Советская медицина. – 1987. – №11. – С.70–74.
  7. Шулуто М.Л., Гринберг Л.М., Мазур Г.И., Мотус И.Я. Хирургическое лечение бронхиоальвеолярного рака. // Грудная хирургия. – 1988. – №2. – С.53–58.
  8. Смирнова Е.А., Гринберг Л.М. Ультраструктурные особенности различных гистологических типов бронхиоальвеолярного рака // Вопросы онкологии. – 1990. – №2. – С.187–192.
  9. Гринберг Л.М., Шулуто М.Л., Виннер М.Г., Мазур Г.И. Рентгеноморфологические формы бронхиоальвеолярного рака // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1990. – №4. – С.42–48
  10. Бердников Р.Б., Гринберг Л.М., Сорокина Н.Д. Морфологическая диагностика бронхиоальвеолярного рака // Уральский Медицинский Журнал. – 2009. – №4. – С51–57.
  11. Grinberg L. M., Berdnikov R.B. Clinical pathology of bronchioloalveolar carcinoma // European Respiratory Journal. – Sept.2006. – Vol.28. – P 81.
  12. Бердников Р.Б. Бронхиоальвеолярный рак: патоморфология, морфологическая диагностика и некоторые вопросы танатогеनेза. – Автореф. дисс. канд. мед наук. – Челябинск, 2009. – 27с.
  13. Kreyberg L, Liebow AA, Uehlinger EA. Histological Typing of Lung Tumours. 1st ed. Geneva: World Health Organization, 1967.
  14. Histological typing of lung tumours. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 1981.
  15. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of lung and pleural tumours. 3rd ed. Berlin: World Health Organization, Springer-Verlag, 1999.
  16. Liebow, A.A. Bronchioloalveolar carcinoma // Advances in internal medicine (Year book). – Chicago, 1960. – Vol. 10. – P. 329–358.
  17. Dail D.H., Hammar S.P., editors. Pulmonary Pathology. NY: Springer-Verlag; 2007.
  18. Fletcher, C. Diagnostic Hystopathology of Tumors / C. Fletcher. – Churchill- Livingstone – Elsevier, 2007. – Vol. 1. – P. 181–215.
  19. Manning J.T., Harlan J.S., Jaime A.T. The Significance of Two Histopathologic Types Bronchioloalveolar Carcinoma. Cancer 1984; 54(Pt 3): 525–534.
  20. 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
  21. Мацко Д.Е., Желбунова Е.А., Имянитов Е.Н. Рак легкого: гистопатология и молекулярный патогенез // Архив патологии. – 2007. – Приложение. – 24 с.
  22. Петров С. В., Райхлин Н. Т., ред. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 4 изд., доп и перераб. Казань; 2012.

Эволюция представлений о бронхолюмоальвеолярном раке и новая классификация аденокарциномы легкого



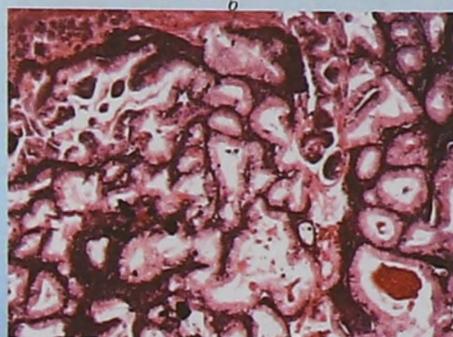
а



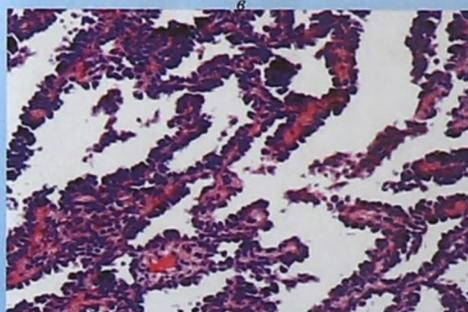
б



в



г



д



е

Рис.1 Патоморфология «бывшего БАР». Резектаты легкого.

А. Узловая форма. Нефиксированный макропрепарат. Б. Пневмониеподобная форма. Макропрепарат. В. Муцинозная инвазивная аденокарцинома (бывший БАР-1). Окр. Г-Э. X400. Г. То же. Окр. тироксидом и фукселином. X200. Д. Немуцинозная минимально инвазивная аденокарцинома (бывший БАР-2). Окр. Г-Э. X200. Е. Инвазивная аденокарцинома с участками стелющегося и микропапиллярного роста (бывший смешанный тип, БАР-3). TTF1, ядерная реакция. X400.