

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.235-006.6

А.Г. Чучалин, В.П. Харченко**, Г.А. Галил-Оглы**, Е.А. Коган***, А.Л. Черняев*,
А.М. Берцанская**, О.В. Паклина***

БРОНХИОЛОАЛЬВЕОЛЯРНЫЙ РАК

* Институт пульмонологии МЗ РФ, ** Российский научный центр рентгенодиагностики МЗ РФ,
*** Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

Бронхиолоальвеолярный рак — это одна из разновидностей высокодифференцированной аденокарциномы легких. Отличительной особенностью бронхиолоальвеолярного рака является рост опухолевых клеток одним слоем по стенкам терминальных дыхательных путей и альвеол. Опухоль не образует собственной стромы и использует в качестве последней альвеолярные перегородки [1, 5, 11, 28]. Бронхиолоальвеолярный рак возникает из клеток Клара, клеток бронхиолоальвеолярного эпителия, подвергшегося мукоидной метаплазии (бокаловидных клеток) и, вероятно, пневмоцитов II типа [11].

В структуре первичного рака легких бронхиолоальвеолярный рак составляет от 1 до 9% [5, 13].

Бронхиолоальвеолярный рак встречается в более молодом возрасте, чем другие формы немелкоклеточного рака легких. Среди больных больше лиц женского пола [9]. Главными особенностями, которые отличают бронхиолоальвеолярный рак от других форм рака легких, считается периферическая локализация новообразования, тенденция к формированию множественных узлов в результате мультицентрического роста или диссеминации, возможность вовлечения в процесс всей доли или всего легкого, частое обнаружение фиброзных изменений с формированием рубца в центральных отделах опухолевого узла [9].

Данная работа основана на сопоставлении результатов хирургического лечения и данных рентгенологического, гистологического, иммуногистохимического исследований больных бронхиолоальвеолярным раком, которые находились на обследовании и лечении в Институте пульмонологии МЗ РФ (16 больных), в РНЦРР (323 больных) и в клинике кафедры факультетской хирургии ММА им. И.М. Сеченова (159 больных). Возраст больных был от 30 до 83 лет. Преобладали лица среднего возраста и женского пола.

Бронхиолоальвеолярный рак отличается от других периферических раков легких характерной рентгенологической картиной, которая обусловлена морфологическими особенностями его строения. Конту-

ры опухоли обычно неровные, с тяжами по периферии, более широкими со стороны, обращенной к плевре, что связано с активным ростом опухоли по периферии и с распространением в окружающую ткань вдоль тонких альвеолярных перегородок. При наличии рубца виден очаг уплотнения с конвергенцией сосудов, который четко выявляется при линейной фильтрации изображения [1, 4, 10].

Стенки альвеол не повреждены, несколько утолщены за счет разрастания фиброзной ткани (рис. 1, А). Просветы альвеол местами расширены с формированием полостей (рис. 1, Б), содержащих различное количество слизи, либо пустых, напоминающих эмфизематозные, что выявляется на рентгенограммах как фокусы просветления. Бронхи, вовлеченные в зону роста опухоли, сохранены (рис. 1, В). Неизменные бронхиальные ветви отчетливо прослеживаются на всем протяжении от корня до корня опухоли. Легочные сосуды в зоне роста опухоли остаются интактными. Десмопластическая реакция на границе опухоли и неизменной легочной ткани не наблюдается, переход между ними отсутствует (рис. 1, Г).

Существуют различные классификации клинико-рентгенологических форм бронхиолоальвеолярного рака. Мы используем следующие обозначения для рентгенологических форм бронхиолоальвеолярного рака, отражающих клинические проявления заболевания: периферическая шаровидная опухоль, псевдопневмоническая, многоузловая и смешанная формы [1, 4].

Периферическая шаровидная опухоль чаще располагается в верхних долях. Вид и размеры колеблются от микроскопических зерен до узлов более 10 см в диаметре. На разрезе опухоль имеет сероватый цвет, иногда ослизненную поверхность. В большинстве случаев узел плохо отграничен от окружающих тканей, иногда совершенно не похож на опухоль и трудно отличим от легочной паренхимы. В центре узла или под плеврой можно обнаружить плотный рубец черно-серого цвета.

При многоузловой форме встречаются как отдельные очаги диаметром 3—4 см, так и милиарные диссеминированные поражения.

Псевдопневмоническая форма макроскопически напоминает лобарную плевропневмонию в стадии серого опеченения.

Гистологическая классификация опухолей легких и плевры ВОЗ (третье издание) [28] выделяет следующие варианты бронхиолоальвеолярного рака:

- 1) немuciнозная
- 2) мuciнозная
- 3) смешанная мuciнозная и немuciнозная, или промежуточная форма.

В основе мuciнозного (слизепродуцирующего) варианта лежат клетки-предшественники бокаловидных клеток, содержащие слизистые секреторные гранулы в верхней части цитоплазмы. Растущая часть этого подтипа исключительно бронхиолоальвеолярная.

В немuciнозном (не продуцирующем слизь) бронхиолоальвеолярном раке опухолевые клетки при электронной микроскопии обнаруживают мелкие секреторные гранулы, характерные для клеток Клара [16]. Их рост преимущественно бронхиолоальвеолярный, но альвеолярные перегородки обычно утолщены, склерозированы, с лимфоидной инфильтрацией.

Первичный не продуцирующий слизь бронхиолоальвеолярный рак частично экспрессирует белки подобно пневмоцитам II типа [16]. Слизепродуцирующие раки иммунофенотипически подобны кишечным аденокарциномам. При мuciнозной форме бронхиолоальвеолярного рака в апикальной части опухолевых клеток содержится антиген CA19—9 (gastrointestinal cancer-associated antigen) [16]. Мокрота также содержит высокий уровень антигенов CA19—9 и CEA (раково-эмбриональный антиген) [15].

Обнаружение слизьсодержащих клеток в немuciнозном бронхиолоальвеолярном раке из клеток типа Клара или пневмоцитов II типа рассматривается как возможность злокачественной прогрессии. Эти клетки почти никогда не находят в области бронхиолоальвеолярного роста *in situ*, но они присутствуют в зоне инвазивного роста в промежуточной или центральной порции опухоли и показывают увеличение ядерной атипии [20].

Склонность к склерозированию центральных отделов опухолевого узла является характерной особенностью бронхиолоальвеолярного рака. Природа склеротических изменений в литературе до настоящего времени дискутируется. Впервые выделять склеротическую форму бронхиолоальвеолярного рака, помимо продуцирующей и непродуцирующей слизь, предложил в 1986 году Clayton [11].

Noguchi et al. [22] различают три подтипа локализованного бронхиолоальвеолярного рака.

Тип А: локализованный бронхиолоальвеолярный рак, характеризующийся ростом опухолевых клеток вдоль стенок альвеол, сохраняющих свою структуру. Альвеолярные перегородки практически не утолщены, фокусы склероза отсутствуют. От атипической альвеолярной гиперплазии опухоль отличается более

выраженной клеточностью и клеточной атипией.

Тип В: локализованный бронхиолоальвеолярный рак с участками коллапса альвеол и фокусами фиброза. Имеет строение, аналогичное типу А, но с наличием фокусов склероза, обусловленных коллапсом альвеол.

Тип С: локализованный бронхиолоальвеолярный рак с участками активной пролиферации фибробластов и эндотелия мелких сосудов.

Многие периферические аденокарциномы содержат участки центрального или субплеврального фиброза и антракоза, которые часто сочетаются с втяжением плевры. На этой характерной структуре базировалась концепция "рака в рубце". Однако Shimosato et al. [25, 27] определили, что в большинстве аденокарцином очаги склероза формируются не до, а после развития аденокарциномы. Они внесли предложение считать развитие аденокарцином в периферическом легком *de novo*. Предшествующими изменениями для периферических аденокарцином легких являются небольшие по площади очаги пролиферации бронхиолоальвеолярного эпителия в виде расположенных в один ряд вдоль стенок альвеол однородных кубических или низкоцилиндрических клеток с укрупненными гиперхромными ядрами, называемые атипической аденоматозной гиперплазией. Термин "атипическая аденоматозная гиперплазия" введен в последнюю Гистологическую классификацию опухолей легких и плевры ВОЗ [28]. В зарубежной литературе можно встретить и другие названия, такие, как атипичная альвеолярная гиперплазия, атипичная бронхиолоальвеолярная гиперплазия, бронхиолоальвеолярная эпителиальная гиперплазия или бронхиолоальвеолярная аденома. Выбор термина, как правило, отражает взгляд исследователя на проблему. Мы рассматриваем эти поражения паренхимы легких как интраэпителиальную дисплазию и использование термина "атипическая аденоматозная гиперплазия" по аналогии с тождественными поражениями в других органах считаем наиболее уместным.

По мнению Shimosato et al. [25, 27], фиброзные фокусы в бронхиолоальвеолярном раке образуются вследствие коллапса альвеол, отграниченных опухолевыми клетками, и состоят из скоплений эластических волокон, происходящих из альвеолярных перегородок. Агрегация эластических волокон сопровождается пролиферацией фибробластов и последующей коллагенизацией этих областей. Предполагаемая причина развития центральной зоны склероза связана с прогрессией опухоли [22, 25]. Если бронхиолоальвеолярный рак типа А, растущий по стенкам альвеол с сохранением базальной мембраны и общей структуры легочной ткани, по аналогии с новообразованиями других локализаций назвать раком *in situ*, то понятно, что усиление агрессивности опухоли и нарушение целостности базальной мембраны должны сопровождаться десмопластической реакцией

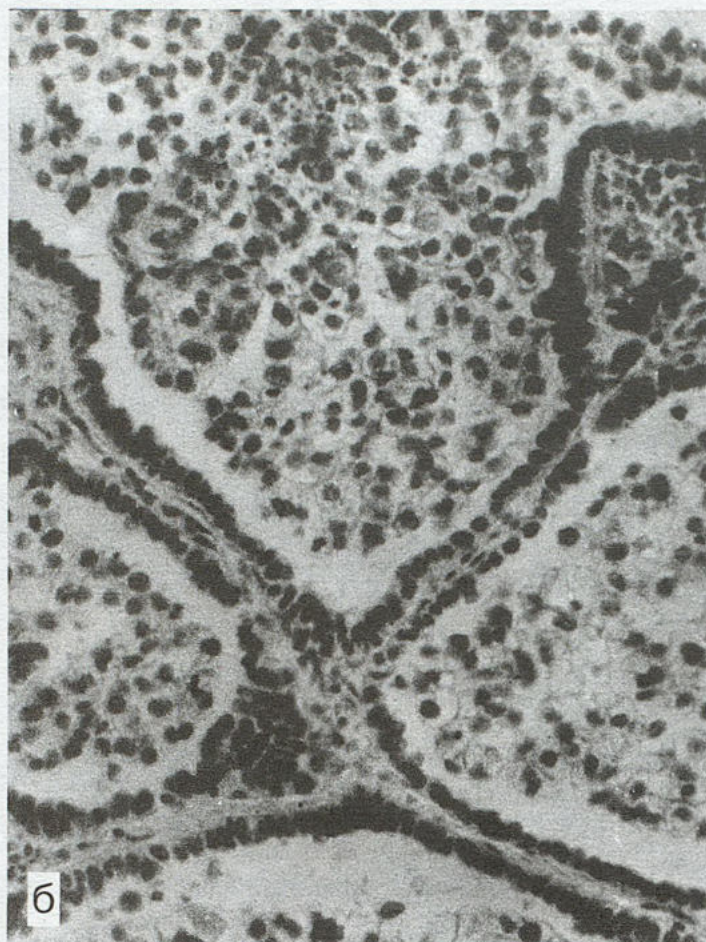
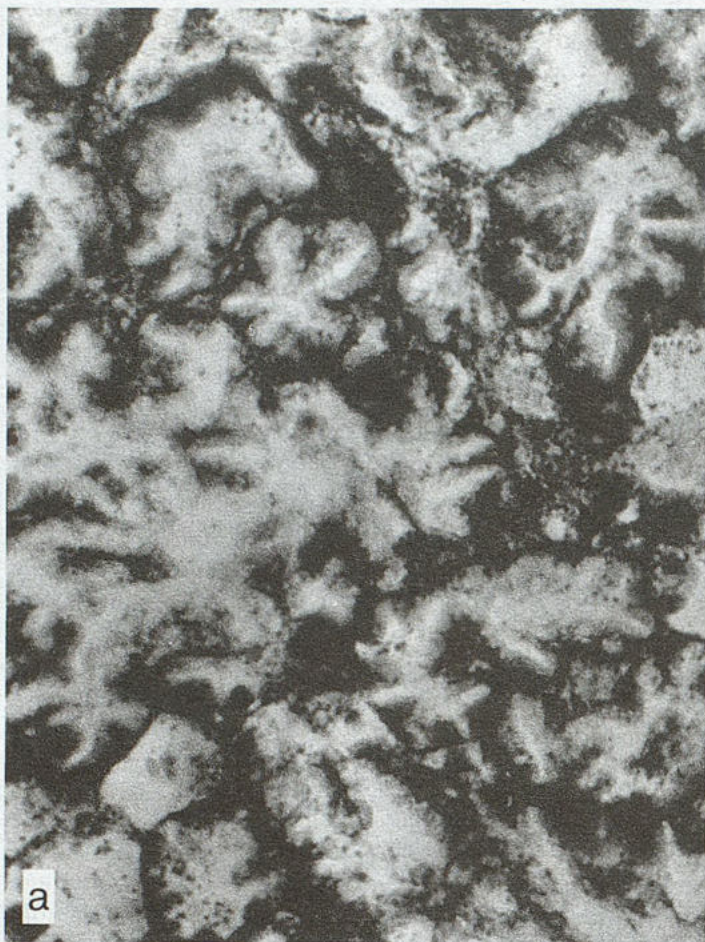


Рис. 1. Гистологические особенности бронхиолоальвеолярного рака, обеспечивающие своеобразие его рентгенологической картины. Окраска гематоксилином и эозином.

А — стенки альвеол практически не повреждены или несколько утолщены за счет разрастания фиброзной ткани. $\times 100$. Б — расширенные просветы альвеол формируют полости. $\times 140$. В — бронхи и сосуды, вовлеченные в зону роста опухоли, не изменены. $\times 120$. Г — отсутствие десмопластической реакции на границе опухоли и неизменной легочной ткани. $\times 140$.

[17]. Опухолевой прогрессией можно объяснить и худший прогноз склерозирующего варианта.

Получены доказательства наличия корреляции между размерами опухолевого узла, зоны центрального склероза и выживаемостью больных: при диаметре опухолевого узла больше 2 см и центральном рубце, занимающем больше 50% площади узла, риск метастазирования значительно возрастает [14].

Однако отказ от концепции "рака в рубце" признается не всеми авторами. "Рак в рубце" также может развиваться в легочной ткани. Особую группу составляют случаи возникновения аденокарцином на фоне диффузного пневмосклероза (фиброзирующих альвеолитов различной природы) [2].

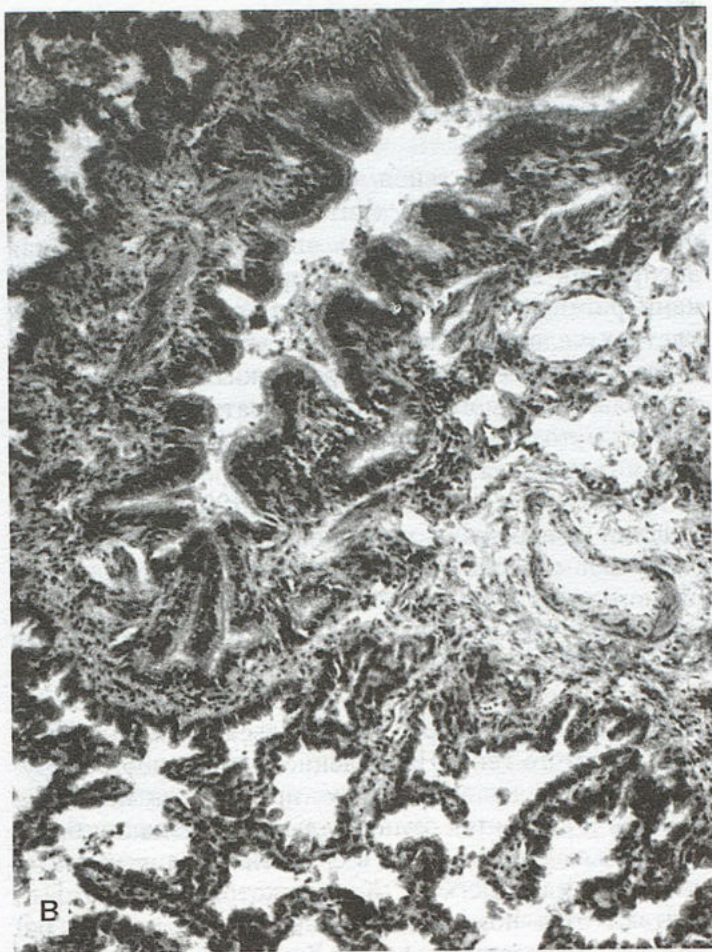
Как отдельный вариант аденокарциномы легкого в Гистологической классификации ВОЗ [28] выделяют аденокарциномы смешанного строения. Периферические отделы подобных опухолей имеют строение бронхиолоальвеолярного рака, тогда как в центральной области наблюдаются характерные структуры

железистого рака с выраженной десмопластической реакцией стромы. В этих участках опухоль отличается агрессивным ростом, клетки опухоли нередко крупные, резко атипичные. В данную группу рекомендуется относить опухоли, в которых зона центрального склероза занимает более 25% площади поражения [14].

Нами получены морфологические и иммунологические данные, подтверждающие повышенную пролиферативную способность опухолевых клеток в зоне рубца. Это является косвенным доказательством того, что склеротическая форма бронхиолоальвеолярного рака может быть поздней эволюционной стадией не продуцирующего слизь бронхиолоальвеолярного рака.

Морфологическая прогрессия выявлялась иммуногистохимической окраской на раково-эмбриональный антиген (СЕА) и исследованием маркеров пролиферативной активности.

При иммуногистохимическом исследовании обнаружено постепенное увеличение экспрессии раково-



эмбрионального антигена (СЕА) от участков в периферических отделах опухолевого узла, морфологически трудноотличимых от атипической аденоматозной гиперплазии, к солидным тягам в центральной порции.

Интенсивность окрашивания соответствует усилению ядерной атипии и клеточного полиморфизма.

Экспрессия Ki-67 была обнаружена во всех исследованных случаях и составила в среднем 8% для аденокарцином и 5% для бронхиолоальвеолярного рака. Области аденокарцином с более выраженной атипией показывают увеличение числа клеток, экспрессирующих Ki-67, т.е. пролиферирующих клеток, находящихся в G₁-, G₂- и S-фазе митотического цикла, до 10—12%.

Злокачественная прогрессия аденокарцином в целом и бронхиолоальвеолярного рака в частности определяется развитием пролиферативных свойств в различных частях опухоли. Наиболее высокие показатели пролиферации опухолевых клеток наблюдаются в зоне склероза. В аденокарциномах I стадии и локализованных бронхиолоальвеолярных раках пролиферативные свойства опухолевых клеток значительно выше в тех случаях, когда опухоли рецидивировали в течение 5 лет после хирургического вмешательства, по сравнению с аналогичными без рециди-



ва. В первичных опухолях этот показатель значительно выше в областях с увеличением количества стромы в альвеолярных перегородках.

Проведено сопоставление пролиферативных свойств в первичной опухоли и метастазах в лимфатические узлы, головной мозг и печень. Обнаружено, что гематогенные метастазы чаще содержат опухолевые клетки с высокими показателями экспрессии Ki-67, чем первичные опухоли. Метастазы в лимфатические узлы, особенно в лимфатические узлы корня легкого, имеют почти равные показатели с первичной опухолью, тогда как в метастазах в медиастинальные лимфатические узлы получены более высокие показатели.

Пролиферация клеток в большинстве эмбриональных и опухолевых тканей человека и животных регулируется также и системой инсулиноподобных факторов роста (IGF). Митогенетический эффект, оказываемый этой системой на раковые клетки, проявляется в результате взаимодействия факторов роста с 6 типами связывающих протеинов (IGFBP), фиксированных на клеточных мембранах. Однако в последнее время появились данные о том, что IGFBP-1, 2, 3 и 4, способные индуцировать не только пролиферацию, но и апоптоз клеток. Нами было проведено иммуногистохимическое изучение роли

IGF и IGFBP-1—6 в прогрессии различных типов рака легкого. Обнаружено, что разные гистогенетические группы, а также опухоли разной степени дифференцировки внутри каждой группы отличались активностью компонентов IGF-системы. Для бронхиолоальвеолярного рака, в отличие от других типов, характерно высокое содержание IGFBP-3 в ядрах опухолевых клеток.

Ядерные отложения нередко создавали феномен внутриядерных включений по типу "совиного глаза". Показано также, что ядерная локализация IGFBP-3 коррелирует с более запущенной стадией заболевания и высокой злокачественностью опухоли.

Морфологическая злокачественность различных типов бронхиолоальвеолярного рака коррелирует и с высокими показателями среднего содержания ДНК в ядрах опухолевых клеток, поли-, анеу- и гетероплоидией [31]. Все варианты бронхиолоальвеолярного рака имеют более высокое содержание ядерной ДНК по сравнению с нормальным эпителием и очагами гиперплазии, как без атипии, так и с наличием последней. Наименьшим содержанием ДНК в этой группе обладает бронхиолоальвеолярный рак из слизистых клеток. Бронхиолоальвеолярный рак из кубических и цилиндрических клеток с признаками дифференцировки пневмоцитов II типа и клеток Клара имеет тетраплоидный пик. Наиболее выражена анеу-, поли- и гетероплоидия в опухолях из цилиндрических клеток с признаками дифференцировки, клеток Клара и смешанно-клеточных опухолях.

В бронхиолоальвеолярном раке также обнаружены изменения некоторых онкогенов и продуцируемых ими белков, включая c-Ki-ras, c-myc, c-erb-B2, p53 [3, 18, 19, 21]. Различные хромосомные и генетические повреждения обнаруживаются даже в очень маленьких опухолях [24, 29]. Встречается потеря гетерозиготности генами 3p, 11p, 13q и 17p. Потеря аллельности определяется на очень ранних стадиях аденокарцином различных типов на хромосомах 2p, 3p, 9p и 17q. Однако частота потери гетерозиготности по хромосоме 17q значительно ниже при типах А и В бронхиолоальвеолярного рака, чем С [22]. Частота потери гетерозиготности по хромосоме 17q увеличивается в процессе прогрессии опухоли [31].

Точечные мутации гена c-Ki-ras найдены в 15—30% различных легочных аденокарцином, в том числе при бронхиолоальвеолярном раке. Ряд исследователей подтверждает, что точечные мутации c-Ki-ras кодона 12 наиболее часто обнаруживаются при опухолях из бокаловидных клеток и очень редко при чистом типе клеток Клара [19, 22]. Получены данные, устанавливающие, что для слизьпродуцирующего бронхиолоальвеолярного рака характерна исключительно высокая частота мутации онкогена K-ras и эту форму можно представить как биологическую единицу, отличную от других вариантов бронхиолоальвеолярного рака и легочных аденокарцином [19].

При клинико-патологических сопоставлениях точечные мутации c-Ki-ras в кодоне 12 коррелируют с показателями Т и N системы TNM и курением, но не со степенью гистологической дифференцировки опухоли [27].

Амплификация генов семейства *myc* повышает экспрессию онкобелка c-erb-B2 относительно неизмененного бронхиолоальвеолярного эпителия. Повышенная экспрессия этого онкобелка строго ассоциируется с канцерогенезом в бронхиальных эпителиальных клетках человека. Повышенная экспрессия c-erb-B2 связана с более короткой продолжительностью жизни больных. Многовариантный статистический анализ по методу Коха подтверждает, что этот онкобелок является важным показателем выживаемости, сопоставимым со стадией опухоли [27].

Нами обнаружено наличие продуктов различных онкогенов во всех разновидностях бронхиолоальвеолярного рака: c-fos, c-ras и c-sis обнаружены в 100% исследованных случаев, c-src — в 75% и c-myc — в 80% случаев.

Ядерная окраска как результат ядерной аккумуляции продуктов гена p53 свидетельствует о точечной мутации этого гена. Накопление в ядрах p53 обнаруживается, по нашим данным, примерно в половине случаев и считается отличительным признаком бронхиолоальвеолярного рака в сравнении с другими аденокарциномами легкого. Хотя некоторые авторы [18] считают этот показатель признаком перехода в более злокачественную форму бронхиолоальвеолярного рака. В наших наблюдениях уровень экспрессии белкового продукта гена p53 находился в среднем на уровне 22% клеток. Процент клеток опухоли с экспрессией мутантного p53 достоверно коррелировал с показателями морфологической злокачественности опухоли. Известно, что положительная окраска на p53 в аденокарциномах легких статистически достоверно связана с метастазами в лимфатические узлы и отдаленными метастазами и со стадией болезни, причем подобная связь не обнаруживается при плоскоклеточном и мелкоклеточном раках легкого.

Важную роль во взаимодействии между новообразованием и организмом в целом, определяющем способности опухоли к прогрессированию и метастазированию, играют адгезивные межклеточные взаимодействия, осуществляющиеся с помощью молекул клеточной адгезии, обеспечивающих многообразные процессы взаимодействия между клетками организма [7]. Нарушения процессов адгезии весьма существенны при инвазии опухолевых клеток. Нами было проведено иммуногистохимическое определение интегрального мембранного гликопротеина нейтрофилов и Т-лимфоцитов CD44 в клетках рака легкого. CD44 представляет собой рецептор к гиалуронату, связывание его со специфическими протеогликанами включает в лейкоците сложные процессы, которые приводят к передвижению клетки в очаг воспаления

и способствуют контакту со специфическими молекулами межклеточной адгезии, появляющимися на активированных клетках эндотелия. Высокое содержание CD44 обнаруживается в местах инвазии раковых клеток в прилежащие нормальные ткани и стенки сосудов [30]. Нами получены результаты, свидетельствующие об экспрессии CD44 вариантов 5 и 6 в бронхиолоальвеолярном раке. Продукты реакции локализовались в цитолемме базальных частей опухолевых клеток. Экспрессия CD44 была установлена также в клетках плоскоклеточного рака легкого, но по всей поверхности клетки и не обнаружена при других легочных аденокарциномах.

Различие биологического поведения оправдывает выделение морфологических и клинических подтипов бронхиолоальвеолярного рака, отличных друг от друга и от других видов аденокарцином легких. Симптоматика и прогноз бронхиолоальвеолярного рака определяются гистологическим подтипом и распространенностью опухоли, главным образом, подобно другим гистологическим типам немелкоклеточного рака легкого [6].

По данным американских ученых, не было обнаружено статистически значимых взаимосвязей между типом опухолевых клеток и рентгенологическими проявлениями или смертностью больных [8, 23]. Повышенная смертность отмечалась среди пациентов, у которых рентгенологически были проявления сегментарного, лобарного, мультифокального или диффузного заболевания. Авторы считают, что рентгенологическая картина больше, чем тип опухолевых клеток, дает прогностическую информацию.

По данным других авторов, прогноз неблагоприятный при раках с дифференцировкой в сторону бокаловидных клеток [12]. Они отмечают, что клиническое поведение бронхиолоальвеолярного рака, по-видимому, объединяет макроскопический вид и гистологический подтип. Общая пятилетняя выживаемость составляет 19 и 14% при слизьпродуцирующей и склеротической формах и 52% при не продуцирующей слизь форме. Эти параметры могут быть относительными, так как установлено, что слизьпродуцирующий бронхиолоальвеолярный рак более часто ассоциируется с аэрогенным распространением и мультицентричностью. А мультицентрическая форма имеет худший прогноз, чем локализованная.

Заключение

По нашим данным, медленное течение и лучшие результаты хирургического лечения наблюдались у больных с периферической шаровидной опухолью, у которых при гистологическом и ультраструктурном исследовании выявлена дифференцировка в сторону пневмоцитов II. Во всех случаях муцинозной формы бронхиолоальвеолярного рака обнаружены мелкие отсевы опухолевых клеток по периферии опухоли. В

части подобных наблюдений было прослежено по серии рентгенограмм прогрессирование процесса из одиночного опухолевого узла в распространенное двустороннее поражение легких. При пневмонииоподобной форме заболевания обнаружено преобладание дифференцировки опухолевых клеток в сторону бокаловидных.

Бронхиолоальвеолярный рак из кубических и цилиндрических клеток с признаками дифференцировки пневмоцитов II типа и клеток Клара имеет выраженную анеу-, поли- и гетероплоидию. Наименьшим содержанием ДНК обладает бронхиолоальвеолярный рак из слизистых клеток.

В бронхиолоальвеолярном раке обнаружены изменения некоторых онкогенов и продуцируемых ими белков, включая *c-Ki-ras*, *c-myc*, *c-erb-B2*, *p53*.

Для муцинозной формы бронхиолоальвеолярного рака характерна исключительно высокая частота мутации онкогена *K-ras*, и эту форму можно представить как биологическую единицу, отличную от других вариантов бронхиолоальвеолярного рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галил-Оглы Г.А., Харченко Н.В., Гуревич Л.А., Берщанская А.М. Бронхиолоальвеолярный рак легкого // *Арх. пат.* — 1995. — № 5. — С. 64—70.
2. Коган Е.А., Ганзен Т.Н., Серов В.В. Склероз и канцерогенез // *Там же.* — 1992. — № 8. — С. 5—11.
3. Коган Е.А., Жак Г., Кайзер У. и др. Иммуногистохимия биомолекулярных маркеров рака легкого // *Там же.* — 1997. — № 6. — С. 23—30.
4. Харченко В.П., Гуревич Л.А., Галил-Оглы Г.А. и др. Бронхиолоальвеолярный рак // *Вестн. рентгенол.* — 1989. — № 3. — С. 5—14.
5. Харченко В.П., Галил-Оглы Г.А., Кузьмин И.В. Аденокарциномы // *Онкоморфология легких.* — М., 1994. — С. 52—62.
6. Харченко В.П., Кузьмин И.В. Учет факторов прогноза // *Рак легкого.* — М.: Медицина, 1994. — С. 27—28.
7. Шубич М.Г., Авдеева М.Г., Вакуленко А.Д. Адгезивные межклеточные взаимодействия // *Арх. пат.* — 1997. — № 6. — С. 3—9.
8. Allbertine K.H., Steiner R.M., Radack D.M. et al. Analysis of cell type and radiographic presentation as predictors of clinical course of patients with bronchioloalveolar cell carcinoma // *Chest.* — 1998. — Vol. 113, N4. — P.997—1006.
9. Barclay J.E., Green M.R. Bronchioloalveolar carcinoma // *J. Clin. Pathol.* — 1996. — Vol. 14, N8. — P. 2377—2386.
10. Belikova T.P., Yashunskaja N.I., Kogan E.A. Computer-aided differential diagnosis of small solitary pulmonary nodes // *Comput. Biomed. Res.* — 1996. — Vol. 29. — P. 48—62.
11. Clayton F. The spectrum and significance of bronchioloalveolar carcinomas // *Pathol. Annu.* — 1988. — Vol. 23, N2. — P. 361—394.
12. Dumont P., Gasser B., Rouge C et al. Bronchioloalveolar carcinoma: histopathologic study of evolution in series of 105 surgically treated patients // *Chest.* — 1998. — Vol. 113, N2. — P. 391—395.
13. Edgerton F., Rao U., Takita H. et al. Bronchioloalveolar carcinoma // *Oncology.* — 1981. — Vol. 38, N5. — P.269—273.
14. Goldstein N.S., Mani A., Chmielewski G. et al. Prognostic factors in T1 N0 M0 adenocarcinomas and bronchioloalveolar carcinomas of the lung // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1999. — Vol.112. — P. 391—402.
15. Higata N., Nagao K. Bronchioloalveolar carcinoma accompanied

- by severe bronchorrhea // *Chest*. — 1996. — Vol. 110, N1. — P. 281—282.
16. Kitamura H., Kameda Y., Ito T. et al. Cytodifferentiation of atypical adenomatous hyperplasia and bronchioloalveolar lung carcinoma: immunohistochemical and ultrastructural studies // *Virchows Arch.* — 1997. — Vol. 431, N6. — P. 415—424.
 17. Kitamura H., Kameda Y., Ito T. et al. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1999. — Vol. 111. — P. 610—622.
 18. Marchetti A., Pellegrini S., Bertacca G. et al. FHIT and p53 gene abnormalities in bronchioloalveolar carcinomas. Correlations with clinicopathological data and K—ras mutations // *J. Pathol.* — 1998. — Vol. 184, N3. — P. 240—246.
 19. Marchetti A., Buttitta F., Pellegrini S. et al. Bronchioloalveolar lung carcinomas: K—ras mutations and constant events in the mucinous subtype // *Ibid.* — 1996. — Vol. 179, N3. — P. 254—259.
 20. Miller W.T., Husted J., Freiman D. et al. Bronchioloalveolar carcinoma: two clinical entities with one pathologic diagnosis // *Am. J. Roentgenol.* — 1978. — Vol. 130. — P. 905—912.
 21. Nemunaitis J., Klemow S., Tong A. et al. Prognostic value of K—ras mutations, Ras oncoprotein, and c—erb B—2 oncoprotein expression in adenocarcinoma of the lung // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 21, N. 2. — P. 155—160.
 22. Noguchi V., Morikawa A., Kawasaki M. et al. Small adenocarcinoma of the lung // *Cancer*. — 1995. — Vol. 75, N12. — P. 2844—2852.
 23. Regnard J.F., Santelmo N., Romdhani N. et al. Bronchioloalveolar lung carcinoma: results of surgical treatment and prognostic factors // *Chest*. — 1998. — Vol. 114, N1. — P. 45—50.
 24. Sagawa M., Saito Y., Fujimura S., Linnoila R.I. K—ras point mutation occurs in the early stage of carcinogenesis in lung cancer // *Br. J. Cancer*. — 1998. — Vol. 77, N5. — P. 720—723.
 25. Shimosato Y., Hashimoto T., Kodama T. et al. Prognostic implication of fibrotic focus (scar) in small peripheral lung cancer // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1980. — Vol. 4. — P. 365—373.
 26. Shimosato Y., Kodama T., Kameya T. Morphogenesis of peripheral type adenocarcinoma of the lung // *Morphogenesis of Lung Cancer* / Eds Y. Shimosato, M.R. Melamed, P. Nettesheim. — Boca Raton, Fl.: CRC Press, 1982. — P. 65—89.
 27. Shimosato Y., Noguchi M., Matsuno Y. Adenocarcinoma of the lung: its development and malignant progression // *Lung Cancer*. — 1993. — Vol. 9. — P. 99—108.
 28. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours / Travis W.D., Colby T.V., Corrin B. et al. — 3—rd Ed. — Geneva: World Health Organization, 1999.
 29. Westra W.H., Baas I.O., Hruban R.H. et al. K—ras oncogene activation in atypical alveolar hyperplasias of the human lung // *Cancer Res.* — 1996. — Vol. 56. — P. 2224—2228.
 30. Wimmel A., Shilli A., Kaiser U. et al. Preferential histotypic expression of CD44—isoforms in human lung cancer // *Lung Cancer*. — 1997. — Vol. 16. — P. 151—172.
 31. Yoshioka H., Takeuchi T., Matsuno Y. et al. Analysis of loss of heterozygosity in small adenocarcinomas of the lung // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 28, N4. — P. 240—244.

Поступила 08.02.2000.