

Ультразвуковая диагностика рака желчного пузыря: современные возможности и ограничения

Тертичная А.Н., Степанова Ю.А.

ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России, Москва, Россия

Ultrasonic Diagnosis of Gall Bladder Cancer: Modern Capabilities, and Limitations

Tertichnaya A.N., Stepanova Yu.A.

A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia

Рак желчного пузыря (РЖП) хотя в целом считается редким, является наиболее распространенным злокачественным заболеванием желчных путей и составляет 80–95%. Ранняя диагностика РЖП очень важна, так как его клинические проявления неспецифичны и могут наблюдаться при воспалительных процессах, поэтому опухоль чаще выявляют достаточно поздно, уже в период ее распространения за пределы органа. В статье освещены особенности этиологии и клинического течения РЖП, которые обуславливают сложности его диагностики и дифференциальной диагностики. Представлен обзор возможностей и ограничений ультразвукового метода исследования при диагностике РЖП с применением различных ультразвуковых модальностей (В-режим, дуплексное сканирование, трехмерная реконструкция, эндосонография, применение контрастных ультразвуковых средств, эластометрия). Проанализированы причины ложноположительных и ложноотрицательных случаев диагностики РЖП. Показаны наиболее эффективные методы дообследования пациентов при сложностях дифференциальной ультразвуковой диагностики.

Ключевые слова: рак желчного пузыря, этиология, клиника, ультразвуковая диагностика, возможности, ограничения.

Gall Bladder Cancer of a (GBC) though in general is considered rare, is the most widespread malignant disease of biliary tract and makes 80–95%. Early diagnostics of GBC is very important as its clinical manifestations aren't specifi-

fic and can be observed at inflammatory processes. Therefore the tumor is revealed more often late enough, already during its distribution out of gall bladder. Features of an etiology and a clinical picture of GBC, which cause difficulties of its diagnostics and differential diagnostics are covered in article. The review of opportunities and restrictions of an ultrasonic method of research at diagnostics of GBC with application of various ultrasonic modalities (B-mode, duplex scanning, three-dimensional reconstruction, endosonography, application of contrast ultrasonic agents, elastometry) is submitted. The reasons of false positive and false and negative cases of diagnostics of GBC are analysed. The most effective methods of an additional examination of the patients at difficulties of differential ultrasonic diagnostics are shown.

Key words: gall bladder cancer, etiology, clinical features, ultrasound diagnostics, capabilities, limitations.

Рак желчного пузыря (РЖП) хотя в целом считается редким, является наиболее распространенным злокачественным заболеванием желчных путей и составляет 80–95% [1]. Он занимает шестое место среди желудочно-кишечных онкологических заболеваний. Медиана продолжительности жизни этой категории больных составляет всего 6 мес, в то время как 5-летняя выживаемость – всего 5% [2]. Самые высокие показатели заболеваемости

Для корреспонденции: Степанова Юлия Александровна – 117997 Москва, ул. Б. Серпуховская, 27, Институт хирургии им. А.В. Вишневского. Тел. +7-499-236-44-14. E-mail: stepanovaua@mail.ru

Тертичная Анна Николаевна – ординатор отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" МЗ РФ, Москва; **Степанова Юлия Александровна** – доктор мед. наук, старший научный сотрудник отдела лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" МЗ РФ, Москва.

Contact: Stepanova Yulia Aleksandrovna – 117997, Moscow, B. Serpukhovskaya str., 27, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. Phone: +7-499-236-44-14. E-mail: stepanovaua@mail.ru

Tertichnaya Anna Nikolaevna – intern of ultrasound department of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery; **Stepanova Yulia Aleksandrovna** – doct. of med. sci., a senior researcher of department of radiology methods of diagnostics and treatment of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery.



в Латинской Америке (племя индейцев мапуче в Чили) и Азии, относительно высокие в некоторых странах Восточной и Центральной Европы (Венгрии, Германии, Польше) и, напротив, низкие в США (за исключением коренного населения Америки – индейских племен), Западной Европе (Великобритании, Франции и Норвегии) и в средиземноморских европейских странах [3, 4].

Во всем мире в структуре заболеваемости РЖП наблюдается заметное преобладание женщин над мужчинами, особенно в северной Индии, Пакистане, в индейских племенах [4]. Женщины страдают от 2 до 6 раз чаще, чем мужчины [5]. Имеется корреляционная связь между экспрессией эстрогеновых рецепторов 1 (ER1) и риском развития РЖП. Известно, что общий уровень эстрогена у женщин выше, чем у мужчин. Эстроген вызывает повышенную экспрессию ER1 у женщин. Это может частично объяснить, почему РЖП чаще поражает женщин [6].

Заболеваемость РЖП, как правило, увеличивается с возрастом. Средний возраст по материалам 10-летнего наблюдения А. Duffy и соавт. за 435 больными РЖП составляет 67 лет [7]. По данным Национального института рака (США) от 2010 г., для возраста от 50 до 64 лет заболеваемость (на 100 000 населения) составила 1,47, от 65 до 74 лет – 4,91, старше 75 лет – 8,69 [8].

Этиология. Эпидемиологические исследования показали, что женский пол, возраст, камни в желчном пузыре (ЖП) являются наиболее известными факторами риска для развития РЖП [9]. У больных калькулезным холециститом были найдены эпителиальная дисплазия, атипичная гиперплазия и рак на месте (у 83, 13,5, и 3,5% пациентов соответственно) в удаленных ЖП [10]. Следует отметить, что чаще рак развивается при наличии конкрементов размером более 3 см [11]. Однако около 10–25% пациентов с карциномой не имеют конкрементов в ЖП, и только небольшая часть (1–3%) пациентов с камнями в ЖП на самом деле заболевают раком [12].

Также, кроме калькулезного холецистита, к патологиям желчных путей, имеющим злокачественный потенциал, относят полипы размером более 1 см в диаметре, кальцинированный или “фарфоровый” ЖП [11]. Полипы размером более 10 мм в диаметре имеют наибольший злокачественный потенциал. Если они диагностированы у бессимптомных пациентов, даже при отсутствии камней в ЖП, рекомендуется удаление ЖП, а небольшие полипы (менее 10 мм в диаметре) нужно удалять, если они имеют клинические проявления или сопутствуют желчным камням. Кальцинированный или “фарфоровый” ЖП связан с карциномой

в 12,5–62% случаев [12]. Распространенность РЖП более низкая при диффузной интрамуральной кальцификации (тип I; полной), чем при селективной слизистой кальцификации (тип II и III; неполные) [13].

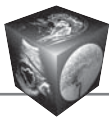
Врожденные аномалии желчевыводящих путей считаются одним из факторов риска для развития РЖП. Принято считать, что рефлюкс панкреатического сока в желчные пути у больных с аномалиями строения панкреатобилиарного дерева является основной причиной развития рака желчных путей. Поскольку гидростатическое давление в протоке поджелудочной железы выше, чем давление в желчных протоках, сок поджелудочной железы попадает в желчный проток пациентов с врожденными аномалиями желчевыводящих путей. Это может привести к хроническому воспалению в желчных путях и изменению состава желчи. Хроническое воспаление и цитотоксические метаболиты предположительно стимулируют трансформацию эпителия ЖП и вызывают предраковые изменения в виде кишечной метаплазии, дисплазии или гиперплазии [14].

Злокачественный потенциал может иметь и первичный склерозирующий холангит [2].

Прямая связь между бактериальной инфекцией и злокачественными новообразованиями ЖП часто не обнаруживается, поэтому ее этиологическая роль в основном недооценивается. Тем не менее хронические инфекции приводят к упорному высвобождению медиаторов воспаления, токсинов и метаболитов, а эти факторы могут быть потенциально мутагенными [15, 16]. По данным T. Scanu и соавт., *Salmonella typhi* может способствовать злокачественной трансформации генетически предрасположенных клеток и является возбудителем РЖП [17]. Также в литературе представлены данные о том, что фактором риска РЖП являются *Helicobacter bilis* ассоциированные инфекции [18].

Описано сочетание РЖП с клонорхозом (заболеванием, вызываемым плоским червем *Clonorchis sinensis*, паразитирующим в панкреатобилиарном тракте). Эндемичными для клонорхоза являются Япония, Корея, Китай, Гонгконг и страны Юго-Восточной Азии. У пациентов с клонорхозом канцерогенез связан с химическим раздражением стенки ЖП, вызываемым канцерогенными продуктами метаболизма паразита в желчи или компонентами желчи, химически измененными под действием паразита [19].

Метаанализ данных с 1966 г. по февраль 2007 г. подтверждает связь между избыточной массой тела и риском РЖП [20].



Профессиональное воздействие химических канцерогенов, таких как производные дезоксиголевой кислоты, нитрозамины, работы в резиновой, автомобилестроительной, деревообрабатывающей, металлообрабатывающей промышленности участвуют в канцерогенезе. Кроме того, в группе пациентов с карциномой ЖП обнаружена более высокая концентрация продуктов свободнорадикального окисления и вторичных желчных кислот по сравнению с контрольной группой больных с желчнокаменной болезнью [12].

Клиническая картина РЖП полиморфна и зависит от локализации опухоли, особенностей роста, гистологии, предшествующего патологического процесса в ЖП. Диагностика заболевания базируется на комплексной оценке признаков, среди которых важное место принадлежит наличию желчнокаменной болезни и предшествующего хронического холецистита [21, 22].

Болевой синдром. Нередко у больных отмечается длительный период обострений, чередующихся с ремиссиями, затем может следовать продолжительный “светлый” промежуток, после которого вследствие развития карциномы ЖП, вновь появляются боли. Но эти боли отличаются от болей при обострении холецистита, они более тупые, постоянные или волнообразные, могут иметь различный характер и достигать значительной интенсивности [22, 23].

Признаки раковой интоксикации. Возникают обычно одновременно с болевым синдромом и проявляются ухудшением общего состояния, нарастающей слабостью, потерей массы тела в отличие от желчнокаменной болезни и типичного холецистита. Диспепсии встречаются довольно часто и проявляются анорексией, тошнотой, рвотой, запорами, диареей. Рвота может быть обусловлена сдавлением двенадцатиперстной кишки и пилорического отдела желудка, печеночного угла ободочной кишки [23, 24].

Механическая желтуха наблюдается у большинства больных (35–61%). Причины: обтурация опухолью, холедохолитиаз, гемобилия, сдавление гепатикохоледоха лимфатическими узлами, нарушение пассажа желчи, метастазы в печень. Для злокачественных опухолей характерна неуклонно нарастающая интенсивная желтуха на фоне постоянных или приступообразных болей в правом подреберье. Лихорадка может появляться при поражении печени метастазами, распаде крупных опухолей, холангите, который может быть при карциноме ЖП в 30% случаев. Частичная кишечная непроходимость отмечается при вовлечении в процесс дистального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки и прилежащих к ЖП петель

кишечника (тонкого или толстого). Кроме того, очень редко при распространении опухоли на полые органы могут образоваться внутренние свищи. Нередко встречаются гепатомегалия и асцит [22, 25].

Таким образом, РЖП имеет ряд неспецифических признаков, совокупность которых дает возможность заподозрить это заболевание. Однако все эти симптомы являются довольно поздними и возникают в период распространения опухоли за пределы органа. Кроме того, они неспецифичны и могут наблюдаться при воспалительных процессах [4].

Макроскопия. В 60% наблюдений РЖП поражает дно, в 30% – тело и в 10% – шейку ЖП. При этом большая часть карцином ЖП имеет диффузный инфильтративный рост (68%), остальные растут в просвет желчного пузыря в виде полипов (32%) [26].

Макроскопически РЖП имеет вид инфильтрирующих беловато-сероватых масс. В некоторых случаях опухоль может характеризоваться диффузным утолщением и уплотнением стенки ЖП. Чаще всего ЖП бывает увеличен в размерах или, напротив, спавшимся из-за обструкции его шейки или пузырного протока. При локализации опухоли в области тела ЖП может приобретать вид песочных часов вследствие поражения противоположных стенок. Сосочковый (папиллярный) РЖП обычно имеет вид полипа или “цветной капусты”. Для муцинозного и перстневидно-клеточного рака характерна мукоидная или желатинозная поверхность разреза. При всех вариантах РЖП встречаются участки некрозов, но при недифференцированных гигантоклеточном и мелкоклеточном раке эти изменения характерны в большей мере. Подслизистое распространение характерно для перстневидно-клеточного и мелкоклеточного вариантов рака [1].

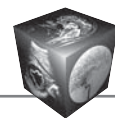
Определяют 3 основных макроскопических вида злокачественного поражения ЖП [26, 27]:

- очаговое или диффузное утолщение стенки пузыря;
- полиповидное образование, исходящее из стенки пузыря и распространяющееся в его полость;
- обширное образование, полностью замещающее ЖП и распространяющееся на печень.

Классификация. При определении морфологической формы новообразования ЖП в настоящее время используется рекомендованная ВОЗ Международная гистогенетическая классификация опухолей ЖП, опубликованная в 2000 г. [28]:

Эпителиальные опухоли:

- доброкачественные;



• **злокачественные:**

- рак (карцинома):
 - аденокарцинома;
 - папиллярная аденокарцинома;
 - аденокарцинома интестинального (кишечного) типа;
 - аденокарцинома желудочного типа;
 - муцинозная аденокарцинома;
 - светлоклеточная аденокарцинома;
 - перстневидно-клеточный рак (карцинома);
 - железисто-плоскоклеточный рак (карцинома);
 - плоскоклеточный рак (карцинома);
 - мелкоклеточный рак (карцинома);
 - крупноклеточный нейроэндокринный рак (карцинома);
 - недифференцированный рак (карцинома);
 - билиарная цистаденокарцинома;
- карциноидная опухоль;
- карциноид из бокаловидных клеток;
- тубулярный карциноид;
- смешанная карциноид-аденокарцинома;
- другие.

Неэпителиальные опухоли.

Вторичные опухоли.

Наиболее частой гистологической формой РЖП является аденокарцинома, которая составляет порядка 85% от общего числа первичных раков. В свою очередь аденокарцинома ЖП подразделяется на высокодифференцированный, умереннодифференцированный и низкодифференцированный варианты. Диагноз высокодифференцированной аденокарциномы ставится в том случае, если не менее 95% опухолевой ткани представлено атипичными железистыми структурами; умереннодифференцированная аденокарцинома характеризуется наличием 40–94% желез; низкодифференцированная – 5–39%; при наличии в опухоли менее 5% железистых структур ставится диагноз недифференцированного рака [29].

В.В. Виноградов (1980) предложил выделять карциному ЖП по локализации следующим образом: поражение верхней и нижней стенок ЖП. В первом случае быстро поражаются IV–V сегменты печени (левая доля), во втором – быстро вовлекаются в процесс двенадцатиперстная и поперечная ободочная кишка, что вызывает или обтурацию, или свищи. Отмечено, что чем ближе РЖП локализуется к шейке пузыря, тем быстрее возникают метастазы в регионарные лимфатические узлы [30].

Варианты локализации карциномы ЖП, общность венозных и лимфатических связей, близость многих органов обуславливают быстрое вовлече-

ние соседних органов в процесс и вариабельность клинической картины. Печень поражается опухолью в 34–89% случаев (как левая, так и правая доля). Двенадцатиперстная кишка и поперечная ободочная кишка также рано могут вовлекаться в опухолевый процесс, что вызывает компрессию, непроходимость. Пришеечная локализация карциномы ЖП ведет к быстрому прорастанию желчных протоков, обтурации, желтухе. Гораздо реже вовлекаются в процесс желудок, поджелудочная железа, сальник [31].

**TNM-классификация РЖП
(Клинические рекомендации ESMO
по диагностике, лечению и наблюдению
при раке желчного пузыря и желчных протоков,
2008 г.) [32]:**

Первичная опухоль (T)

TX – первичная опухоль не может быть оценена
T0 – нет признаков первичной опухоли
Tis – карцинома *in situ*
T1 – опухоль прорастает собственную пластинку или мышечный слой

T1a – опухоль прорастает собственную пластинку

T1b – опухоль прорастает мышечный слой

T2 – опухоль распространяется на окружающую мышечный слой соединительную ткань, нет распространения за пределы серозной оболочки или в печень

T3 – опухоль прорастает серозную оболочку (висцеральную брюшину) или непосредственно распространяется на один прилежащий орган, или то и другое (распространение на 2 см или менее в паренхиме печени)

T4 – опухоль распространяется более чем на 2 см в паренхиме печени и/или в два или более прилежащих органа (желудок, двенадцатиперстная кишка, толстая кишка, поджелудочная железа, большой сальник, внепеченочные желчные протоки, печень)

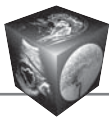
Регионарные лимфатические узлы (N)

NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах

N1 – метастазы в лимфатических узлах пузырного протока, общего желчного протока и/или лимфатических узлах ворот печени (гепатодуоденальная связка)

N2 – метастазы в перипанкреатические лимфатические узлы (только в области головки поджелудочной железы), перидуоденальные, перипортальные, чревные и/или верхние мезентериальные лимфатические узлы



Отдаленные метастазы (M)

MX – невозможно оценить наличие отдаленных метастазов

M0 – нет отдаленных метастазов

M1 – есть отдаленные метастазы

Ультразвуковая диагностика РЖП. УЗИ – хороший метод для начального обследования больных, так как легко может определить изменение толщины стенки ЖП, конкременты, образования, расширение протоков при желтухе [33].

Опухоль ЖП всегда исходит из его стенки. По степени прорастания стенки и преимущественному направлению роста опухоли можно условно разделить на 4 группы [34]:

- инфильтративные;
- эндофитные;
- экзофитные;
- смешанные.

Каждый из этих вариантов имеет ряд особенностей эхографической картины, которые зачастую приводят к трудностям в выявлении злокачественного поражения и в его дифференциальной диагностике.

Инфильтративный вариант развития опухоли приводит к прорастанию толщи стенки ЖП и вызывает ее неравномерное утолщение либо на ограниченном участке, либо на всем протяжении. Эхографически опухоль может быть повышенной, средней, пониженной или смешанной эхогенности часто с неоднородной структурой, что затрудняет дифференциальную диагностику [35–38]. Характер изменений требует проведения дифференциальной диагностики с другими возможными причинами утолщения стенки [37, 39]:

- острым и хроническим холециститом;
- гиперпластическими процессами;
- метастатическим поражением стенки;
- изменениями стенки при хронической сердечной недостаточности, почечной недостаточности, гепатитах, циррозах печени, панкреатитах, гипогальбуминемии, портальной гипертензии, миеломе, голодании и т.д.

Эндофитный вариант – опухоль ЖП располагается преимущественно в полости последнего. Структура опухоли чаще всего неоднородная, эхогенность обычно повышенная, однако в некоторых случаях опухоль может быть гипо- и даже анэхогенной, что существенно затрудняет ее выявление и дифференциацию. Контуры обычно неровные, бугристые, придающие образованию вид “цветной капусты”. Очень часто внутри опухоли выявляются конкременты, также затрудняющие правильную диагностику данного заболевания [23, 36–38, 40].

Наиболее часто такие опухоли приходится дифференцировать от крупных полипов или малопод-

вижных сгустков замазкообразной желчи, которая может очень вяло перемещаться в полости ЖП, подолгу оставаясь в одном месте, несмотря даже на многократные изменения положения тела пациента [41].

Экзофитный вариант опухоли, также исходя из стенки ЖП, имеет вектор распространения, направленный преимущественно наружу, и прорастает в окружающие органы и ткани. Чаще такие варианты опухоли локализуются в области шейки и передней стенки. Эхографические признаки такие же, как и в предыдущих вариантах. Учитывая особенности распространения, необходимо дифференцировать данный вариант с различными неопухолевыми изменениями ложа ЖП и области ворот печени, что может встретиться при воспалительных и лимфопрлиферативных процессах [23, 36–38, 42].

Смешанный вариант роста опухоли включает в себя особенности предыдущих в любом сочетании [23].

Итак, помимо одного из вариантов опухоли, описанных выше, в ЖП могут присутствовать конкременты различного размера, обладающие характерными акустическими признаками, за исключением, пожалуй, только находящихся непосредственно в толще опухоли, и сгустки желчи [37].

Выраженная вариабельность ультразвуковой картины РЖП часто обусловлена не только особенностями роста, но и большим разнообразием эхографических видов опухоли.

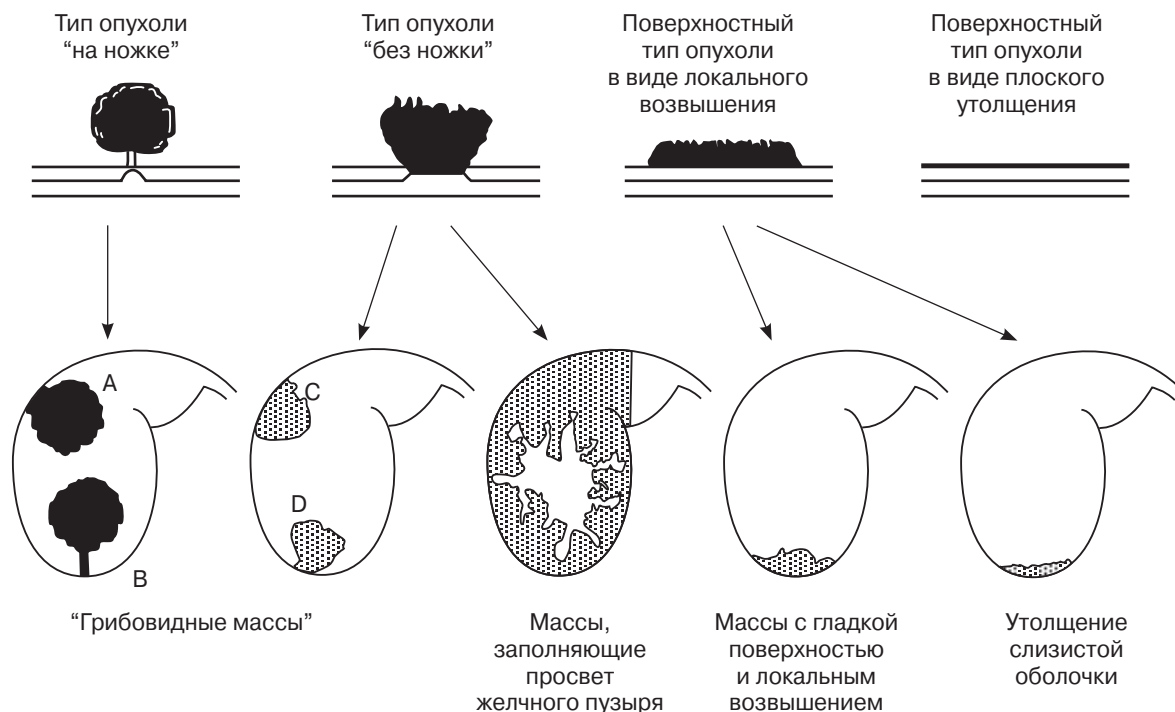
Описаны 3 ультразвуковые картины РЖП (рисунк).

1. Утолщение стенки ЖП

Данные изменения встречаются в 20–30% случаев злокачественных новообразований. Утолщение стенки ЖП может быть диффузным или очаговым [44, 45].

Диффузное утолщение стенки имеет свои диагностические трудности, так как наиболее часто встречается при остром и хроническом воспалении ЖП. Едва уловимое утолщение стенки ЖП может соответствовать ранней стадии карциномы. Однако его трудно определить, так как происходит лишь небольшое выпячивание слизистой оболочки, которое выявляется при УЗИ. Значительное утолщение стенки ЖП (1 см), выявляемое при УЗИ с неровностью мышечного слоя и значительной асимметрией его, должно наводить на мысль о злокачественности процесса или осложнении холецистита [36, 37].

В дифференциальной диагностике осложненного холецистита и карциномы ЖП помогает КТ-исследование с контрастным усилением. Кроме того, при КТ-исследовании выявляются сопутству-



Соотношение между макроскопическим изображением и ультразвуковыми данными РЖП. "Грибовидные" массы при УЗИ выглядят как округлые и выражено гиперэхогенные массы с узким основанием (А), выражено гиперэхогенные массы с ножкой (В), почти изоэхогенные массы с широким основанием (С), почти изоэхогенные массы с узким основанием (D). Заполняющие просвет ЖП массы выглядят при исследовании как изоэхогенные образования в просвете органа. Возвышающиеся массы с гладкой поверхностью выглядят как образования с тупоугольным основанием. Утолщение слизистой оболочки определяется в виде плоской однородной пластинки (обычно утолщенная стенка имеет трехслойную структуру) [43].

ющая лимфаденопатия, опухолевая инвазия в прилежащие отделы печени и гематогенные метастазы в различные органы [45].

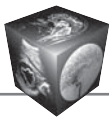
МРТ, хотя и не используется в качестве одного из первичных методов обследования, может быть применима в случае очагового или диффузного утолщения стенки ЖП для дифференциальной диагностики карциномы ЖП, аденомиоматоза и хронического холецистита [46].

Очаговое утолщение стенки. Ультразвуковые признаки аденомиоматозной гиперплазии – V-образной формы или в виде хвоста кометы артефакт реверберации, который исходит от мелких эхогенных камней в стенке ЖП. Артефакты обусловлены отражением эхосигнала от структур внутри дивертикулов. Иногда этот артефакт бывает обусловлен воздухом в стенке или в просвете ЖП (эмфизематозный холецистит) и имеет такую же сонографическую картину. Но при наличии воздуха имеется ультразвуковой признак – "грязная тень", которая имеет более линейную конфигурацию, чем V-образной формы артефакт реверберации при аденомиоматозной гиперплазии. К тому же воздух подвижен при эхографии в реальном масштабе времени [36, 37].

В неясной ситуации может быть использована КТ брюшной полости [47]. В целом использование КТ ограничено, потому что при КТ невозможно визуализировать мелкие кистозные полости и камни, которые сонографически связаны с артефактом реверберации. Таким образом, ультразвуковые признаки более специфичны, чем КТ, при дифференциальной диагностике РЖП с аденомиоматозной гиперплазией [48].

Магнитно-резонансная холангиография (МРХГ) является методом выбора при дифференциальной диагностике аденомиоматоза и РЖП по сравнению с КТ и МРТ в артериальную фазу, а комбинация МРТ в артериальную фазу и МРХГ помогает дифференцировать эти две нозологии, когда признак жемчужного ожерелья (специфичность симптома жемчужного ожерелья в диагностике аденомиоматоза достаточно высока – 92%) не определяется при МРХГ или когда карцинома ЖП сочетается с аденомиоматозом и в особенности с локальной формой аденомиоматоза [49].

2. *Внутрипросветные опухолевые массы в ЖП.* Находящиеся в просвете пузыря структуры/внутрипросветные массы могут иметь различную структуру и обычно имеют неровные контуры.



Данная ультразвуковая картина недостаточно специфична [36]. Внутрипросветные массы могут также представлять собой холестериновые или воспалительные полипы, а также являться доброкачественной опухолью [50,51]. Данный тип рака нужно дифференцировать с камнем, не дающим акустической тени, сгустком крови, билиарным сладжем или гноем. Изменение формы и расположения в просвете ЖП таких структур при изменении положения тела свидетельствует против РЖП [44].

В спорных случаях дополнительные сведения, полученные при КТ, позволяют определить плотность содержимого ЖП (мягкотканная структура, желчь, гной). При этом необходимо учитывать тот факт, что плотность определенных опухолей может быть довольно низкой, а плотность некоторых абсцессов – довольно высокой, таким образом, плотности могут частично совпадать. Кроме того, встречаются случаи, когда плотность при КТ может соответствовать как солидному образованию, так и эмпиеме [52].

МРХГ при РЖП позволяет выявить дефект наполнения органа, имеющий связь со стенкой, четко оценить соотношение выявленного образования с печенью и желчными протоками, определить минимальное количество жидкости внутри образования (признак распада), визуализировать дефекты наполнения желчного пузыря и протоков, а также диагностировать присоединившийся холангит. Наиболее специфичным по данным МРХГ симптомом РЖП является изменение формы органа в сочетании с дефектом наполнения пузыря, широким основанием связанным со стенкой ЖП на фоне высокоинтенсивного сигнала от желчи. При подозрении на опухоль ЖП МРХГ толстым блоком и тонкими срезами целесообразно выполнять в аксиальной проекции и вдоль ЖП, что повышает возможности дифференциальной диагностики заболевания. Общая точность комплексного магнитно-резонансного исследования в выявлении РЖП находится в пределах 90–94%, при этом чувствительность МРХГ составляет 81–90%, специфичность – 85–95%, общая точность – 89–92% [53].

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) может использоваться при дифференциальной диагностике полипов ЖП. Т. Коh и соавт. сообщают о возможностях точной предоперационной дифференциальной диагностики злокачественного образования от доброкачественного при использовании ПЭТ с ФДГ у пациентов с полиповидными образованиями ЖП малых размеров [54].

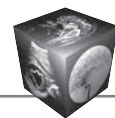
3. Замещение опухолью полости ЖП. Это наиболее распространенная форма РЖП. Опухолевые массы занимают весь просвет ЖП. Это выглядит

как неоднородное образование, расположенное в подпеченочном пространстве, а нормальный ЖП не визуализируется [36, 43].

Отсутствие ЖП без холецистэктомии в анамнезе должно вызвать подозрение, однако невозможность визуализировать нормальный ЖП может иметь место и при других состояниях, таких как хронический холецистит, как правило, нормальный сокращенный ЖП, перфорация ЖП, а также врожденное его отсутствие. Гиперэхогенные очаги и акустические тени, присутствующие при опухолевом поражении, могут быть связаны с сосуществующими желчными камнями, кальцификацией стенки ЖП, с наличием внутрипросветного воздуха или некротического детрита [44].

Современные технологии существенно расширяют возможности ультразвукового исследования. К ним можно отнести высокоразрешающую двухмерную эхографию на основе использования широкого диапазона частот [55], гармонического изображения (в основе получения гармонических изображений лежат эффект нелинейного взаимодействия ультразвуковой волны с тканями организма и использование нелинейных сигналов от тканей в качестве основных при построении изображения), которые позволяют увеличить разрешающую способность ультразвуковой системы, редуцировать артефакты и потери информации, обусловленные глубиной залегания объекта исследования в теле, повысить контрастное разрешение и минимизировать реверберации. Тем самым повышается качество диагностики и снижаются затраты на проведение ультразвуковых исследований в целом [56, 57].

Важным подспорьем в дифференциации злокачественного поражения ЖП является дуплексное сканирование в режимах цветового доплеровского картирования (ЦДК), энергии отраженного доплеровского сигнала (ЭОДС) и импульсной доплерографии (ИД), позволяющее выявить аномальный кровоток в структурах, располагающихся в полости ЖП, чего не бывает, скажем, при исследовании замазкообразной желчи [37]. Еще Y. Hirooka и соавт. в 1996 г. была отмечена высокая значимость исследований в режимах ЦДК и ЭОДС для получения дополнительной диагностической информации с целью дифференциации внутриполостных образований ЖП [58]. Одним из характерных особенностей цветовой визуализации является обнаружение элементов сосудистой сети в зоне расположения образований (в стенке ЖП) и, самое главное, в структуре внутриполостных образований. По данным H. Ishida и соавт., было отмечено наличие питающего отводящего сосуда и дренирующего объемное образование при ЦДК [59].



Регистрация высокой скорости кровотока в пределах пораженного участка ЖП в режиме ЦДК является признаком злокачественного процесса в отличие от индекса резистентности, который не отличается существенно при доброкачественных изменениях и РЖП [60]. Первичные карциномы ЖП в опухолевых массах показывают высокую скорость артериального кровотока. В случаях метастатического рака в режиме ЦДК кровотоков в стенке ЖП и в метастазах не определялся. В доброкачественных новообразованиях определяется низкоскоростной кровотоков. Таким образом, аномально высокая скорость артериального кровотока, наблюдаемого в опухолевых массах ЖП или в его стенке, является существенной характеристикой первичного РЖП и помогает дифференцировать его от метастатических и доброкачественных поражений ЖП [61, 62].

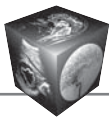
Трехмерную ультразвуковую визуализацию в режиме ангиографии применяют в клинической практике в качестве методики, дающей возможность в ряде случаев отказаться от контрастной ангиографии, с учетом неинвазивности первой. А. Szebeni отмечает высокую информативность данной методики при исследовании нарушений архитектоники сосудистого русла в паренхиматозных органах и при объемных или инвазивных опухолевых процессах в брюшной полости и забрюшинном пространстве [63]. Успешное применение трехмерной реконструкции для уточненного изучения васкуляризации новообразований, дающее высокоинформативное изображение наподобие результатов ангиографии, отмечено в работах Y. Hasuike и соавт. и Н. Ohishi и соавт. [64, 65]. Кроме того, трехмерное УЗИ хоть и не добавляет никаких преимуществ для диагностики камней в ЖП, но имеет преимущество перед двухмерным УЗИ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных полипов ЖП, уточнении локализации патологического процесса и в диагностике РЖП [66].

Таким образом, диагностика РЖП является трудной задачей. Новые технологии и режимы ультразвуковой визуализации органов и тканей получают все большее распространение. В абдоминальной диагностике применение комплекса этих технологий является оправданным. В частности, значительный интерес может представлять их использование для проведения ранней диагностики и дифференциальной диагностики злокачественных новообразований ЖП и некоторых видов доброкачественных холецистопатий, таких как полипоз ЖП (полипозный холестероз, аденоматозный полипоз), очаговый или локальный аденомиоматоз и некоторые другие редкие формы [62].

В исследовании Т.Ю. Данзановой и соавт. специфичность и точность методов УЗИ, КТ и МРТ при оценке информативности методов обследования в диагностике карциномы ЖП достоверно не отличаются (в пределах от 65 до 74%). Чувствительность методов УЗИ и МРТ в диагностике распространения его на паренхиму печени достоверно выше показателей чувствительности при ангиографии ($p < 0,02$), при этом чувствительность недостоверно отличается от хирургической оценки. Точность ангиографии также достоверно ниже точности методов УЗИ и МРТ ($p < 0,05$), которые соответствуют в свою очередь точности хирургической оценки. Чувствительность и точность метода УЗИ при выявлении метастатических лимфатических узлов достоверно выше КТ-диагностики и МРТ ($p < 0,05$). При значительной чувствительности УЗИ в обнаружении образований в полости ЖП (73,7%) специфичность его очень низкая (16,7%). Оценка хирургической ситуации во время операции имеет самые высокие диагностические показатели чувствительности и точности, однако небольшая специфичность УЗИ в 50% объясняется выраженными воспалительными изменениями в ЖП, которые были приняты за опухолевые [33].

Встречаются ложноположительные и ложноотрицательные случаи диагностики РЖП. Ложноположительные результаты обследования главным образом связаны с гипердиагностикой при доброкачественных изменениях [67]. Например, дооперационная дифференциальная диагностика карциномы ЖП и ксантогранулематозного холецистита фактически невозможна [68, 69]. Такие же диагностические сложности бывают с обострением хронического холецистита в связи с размытостью границ между ЖП и печенью и признаками перихолецистита и перигепатита при гистологическом исследовании, а билиарный сладж был принят за злокачественное поражение у 2 больных (при доплеровском кодировании в обоих случаях регистрировался цветовой сигнал, который, по всей видимости, был артефактом, но и при МРТ с внутривенным контрастированием в одном случае также отмечали накопление контрастного препарата. Ложноотрицательные результаты являются следствием того, что при обследовании в центральных отделах печени определяли образования больших размеров, которые трактовались специалистами как первичный рак печени с вовлечением ЖП, так как рак печени встречается в 3 раза чаще, чем РЖП [33].

С появлением новой аппаратуры и высококачественных датчиков для проведения эндоскопического, лапароскопического, интраоперационного и внутрисосудистого УЗИ удалось расширить гра-



ницы применения ультразвуковой методики и внедрить данные исследования в повседневную работу крупных медицинских институтов и центров [70]. К примеру, интраоперационное УЗИ может помочь хирургам в том случае, когда опухолевый конгломерат вокруг ЖП не пальпируется, поэтому с помощью УЗИ возможно определить границы опухоли и произвести разметку границ резекции [33].

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндо-УЗИ), выполняемое в предоперационном периоде, позволяет провести диагностику степени поражения ЖП и оценить опухолевую инвазию по классификации TNM, выявить метастазы в лимфатические узлы [71].

УЗИ с контрастным усилением может отражать разные характеристики перфузии злокачественных и доброкачественных поражений ЖП, что позволяет дать более уверенное заключение, чем обычное УЗИ. Такой метод ультразвуковой визуализации может показать наличие и степень инвазии РЖП в его стенки, прилегающую печеночную паренхиму и прочие структуры [72, 73]. К. Numata и соавт. предложили в качестве диагностических критериев РЖП накопление контраста опухолью и извитой тип строения опухолевых сосудов при УЗИ с контрастным усилением, при этом чувствительность, специфичность и точность данного исследования были 75, 100 и 91% соответственно. Исследователи пришли к выводу, что оценка сосудов опухоли при УЗИ с контрастным усилением может быть полезной для дифференциального диагноза карциномы с другими поражениями ЖП [74].

Ж.М. Хи и соавт. выделили диагностические критерии для злокачественного утолщения стенки ЖП при сонографии с контрастом: локальное утолщение стенки, прерывание внутреннего или наружного контура стенки ЖП [75].

Комплексная эластография (эластография в режиме ручной компрессии и акустическая импульсно-волновая эластография (ARFI)) – это новый развивающийся метод, в котором используется высокая интенсивность сфокусированного ультразвука для оценки жесткости тканей, разработанный для дифференцирования доброкачественных и злокачественных образований в различных органах. Этот метод основан на том, что злокачественные ткани имеют гораздо большую жесткость из-за увеличения плотности клеток по сравнению с тканями при хроническом воспалении или фиброзе [76].

Ожирение является существенным препятствием для ультразвука. Следовательно, УЗИ имеет ограничения, связанные с анатомическими особенностями пациента [77].

Для точной ультразвуковой диагностики требуется достаточный опыт, но даже УЗИ высокого разрешения может быть ограничено в оценке структуры шейки ЖП у пациентов с ожирением и в оценке дна ЖП у больных с высоким стоянием диафрагмы за счет значительных артефактов реверберации, которые могут привести к ошибочному диагнозу [78].

Оценка распространенности патологического процесса и метастазирование. Метастазирование РЖП наступает рано, протекает бурно, осуществляется лимфогенными и гематогенными путями. По лимфатическим путям оно идет в регионарные лимфатические узлы ворот печени, перипортальные, перихоледохеальные и отдаленные забрюшинные лимфатические узлы. Метастазирование в печень происходит последовательно: вначале появляются мелкие узлы в непосредственной близости от ложа пузыря, затем поражаются метастазами правая доля, а потом происходит множественное метастазирование по всей печени. Гематогенное метастазирование осуществляется в поджелудочную железу, брюшину, легкие, плевру, сальник. Реже может быть гематогенное метастазирование в почки, селезенку, надпочечники, головной мозг [79].

Из дооперационных методов исследования УЗИ имеет самые большие значения чувствительности, точности и специфичности в определении распространения РЖП на паренхиму печени, что может быть связано с интервалом более 1 мес от проведения КТ и МРТ от даты операции – 8,7 и 27,8% соответственно, а также с исследованиями, выполненными без внутривенного контрастирования, – 8,7 и 16,7% соответственно [33].

УЗИ позволяет поставить правильный диагноз в 70–80% при запущенных стадиях и в 20–30% при ранних стадиях РЖП [80, 81].

Оценка поражения регионарных лимфатических узлов метастазами с помощью эндо-УЗИ имеет чувствительность 81,8% и специфичность 92,9%, общую точность 89,7% [82].

В неясных ситуациях или если при УЗИ диагностируется резектабельная опухоль, такие методы, как КТ, МРТ с МРХПГ, ЭУЗИ, ПЭТ/КТ, часто предоставляют дополнительную информацию для установления стадии заболевания [83, 84]. Хотя КТ уступает УЗИ в визуализации изменения слизистой стенки ЖП, утолщения стенки и желчно-каменной болезни, она превосходит в оценке локального утолщения стенки, которое при УЗИ затеняют желчные камни или кальцификация стенок. Кроме того, КТ может обнаружить местную инвазию, метастазы и лимфаденопатию. Чувствительность, специфичность, точность КТ в диаг-



ности данной патологии составляют 88, 87 и 87% соответственно. КТ с контрастированием может определять гемодинамику РЖП и быть полезной для дифференциальной диагностики в случаях, когда имеется образование, замещающее ЖП, и утолщение стенок [86–88]. Результаты Т.Ю. Данзановой по чувствительности, точности, специфичности КТ в выявлении РЖП составили 73,7, 60 и 16,7% соответственно [33].

КТ позволяет легко определить даже небольшую инвазию опухоли за пределы стенки ЖП [46]. При КТ по сравнению с УЗИ более четко определяются вовлечение в патологический процесс прилежащих органов и инфильтрация прилежащих мягких тканей и жира [85].

КТ-артериопортография с введением контрастного препарата через катетер, установленный в пузырной артерии, позволяет определить путь венозного оттока крови от ЖП, с которым напрямую связано метастазирование РЖП в печень, и тем самым играет важную роль в определении потенциальных участков нахождения микроскопических метастазов в печени. Приблизительно в 20% случаев отток венозной крови от ЖП происходит помимо IV и V сегментов печени в другие сегменты и зависит от индивидуальных особенностей пациента. Данный метод позволяет предсказать возможную локализацию микроскопических метастазов и тем самым повлиять на ход оперативного вмешательства [86].

Поражение лимфатических узлов при РЖП может возникнуть и в отсутствие инвазии соседних органов. В патологический процесс вовлекаются регионарные лимфатические узлы пузырного и общего желчного протоков, лимфатические узлы в области печеночно-двенадцатиперстной связки, перипанкреатические и брыжеечные узлы или через желудочно-печеночную связку процесс распространяется на чревные лимфатические узлы. При невозможности оценить данные изменения используют возможности КТ. Дополнительные сведения, которые могут быть получены при КТ, включают утолщение гепатодуоденальной связки, обструкцию внепеченочных желчных путей, вызванную метастазами в панкреатодуоденальные лимфатические узлы и лимфатические узлы, расположенные вдоль холедоха, а в дальнейшем вовлечение в процесс общего печеночного протока. При РЖП часто встречается расширение желчных протоков. Инвазия рака в прилежащие к ЖП участки печени и двенадцатиперстную кишку хорошо визуализируется при КТ. КТ позволяет определить метастазы в печень, лимфатические узлы и в другие органы (мочеточник, головной мозг, яичник, миокард), а также позволяет выявить холелитиаз,

кальцинированную стенку ЖП, иногда встречающееся выпячивание квадратной доли печени при инвазии паренхимы печени. Хотя вышеперечисленные данные могут помочь в дифференциальной диагностике РЖП и осложненного холецистита, они встречаются и при других заболеваниях [87].

КТ имеет ограничения в определении метастазов по брюшине. Чувствительность мультиспиральной КТ в определении перитонеальных метастазов выше (85–93%) по сравнению со спиральной КТ (63–93%) [48].

МРТ, дополненная холангиопанкреатографией, имеет 100% чувствительность в определении инвазии желчных протоков и сосудов, но чувствительность падает до 67% в оценке инвазии печени. Чувствительность в выявлении метастатического поражения лимфатических узлов составляет около 56% [85].

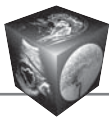
Чувствительность и специфичность динамической МРТ в сочетании с диффузно-взвешенной МРТ (ДВМРТ) достигает 97,2 и 92,2% соответственно, поэтому ДВМРТ может повысить точность диагностики для дифференциации доброкачественных и злокачественных поражений ЖП [88, 89]. По данным Т.Ю. Данзановой, результаты чувствительности МРТ в выявлении РЖП составили 69,2%, что автор объясняет большим интервалом от проведения МРТ до даты операции в 27,8%, исследованием без использования контрастного препарата в 16,7% случаев, а также описанием опухоли печени, а не ЖП при наличии больших образований в печени [33].

Диагностическая точность ПЭТ/КТ для определения первичного поражения составляет 83,3%, для метастатических лимфоузлов – 88,9 и 85,1% для оценки метастазов [90, 91].

В сложных диагностических случаях для дифференциации патологического процесса целесообразно применение тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии образований ЖП под ультразвуковым контролем. Также возможна биопсия визуально измененных лимфатических узлов, структура которых однозначно не позволяет отнести их к метастатически пораженным. Цитологическое исследование материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем, является простым, быстрым, экономически эффективным и высококачественным методом обнаружения РЖП с чувствительностью и специфичностью 72,9 и 100% соответственно [92, 93].

Заключение

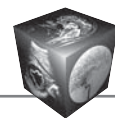
УЗИ является методом выбора для скрининга заболевания ЖП. Диагностическая точность УЗИ



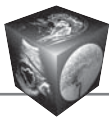
для выявления заболевания ЖП высока, однако ложноположительные и ложноотрицательные диагнозы нередки в повседневной практике. Тем не менее применение эхографии позволяет в кратчайшие сроки поставить правильный диагноз, определить последующую лечебную тактику, начать своевременное консервативное или хирургическое лечение.

Список литературы / References

1. Lazcano-Ponce E.C., Miquel J.F., Muñoz N. et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA: Cancer J. Clin.* 2001; 51 (6): 349–364.
2. Hundal R., Shaffer E.A. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol.* 2014; 6: 99–109.
3. Levy A.D., Murakata L.A., Rohrmann C.A. Jr. Gallbladder carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics.* 2001; 21 (2): 295–314.
4. Randi G., Franceschi S., La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int. J. Cancer.* 2006; 118 (7): 1591–1602.
5. Konstantinidis I.T., Deshpande V., Genevay M. et al. Trends in presentation and survival for gallbladder cancer during a period of more than 4 decades: a single-institution experience. *Arch. Surg.* 2009; 144 (5): 441–447.
6. Zhang L.Q., Xu X.S., Wan Y. et al. Prognostic implications of estrogen receptor 1 and vascular endothelial growth factor. A expression in primary gallbladder carcinoma. *Wld J. Gastroenterol.* 2015; 21 (4): 1243–1250.
7. Duffy A., Capanu M., Abou-Alfa G.K. et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J. Surg. Oncol.* 2008; 98 (7): 485–489.
8. Surveillance, Epidemiology and End-Results Program (SEER) The Four Most Common Cancers for Different Ethnic Populations 2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2013. <http://www.google.ru/url?url=http://seer.cancer.gov/> (дата обращения 3.09.2015 г.).
9. Lee T.Y., Ko S.F., Huang C.C. et al. Intraluminal versus infiltrating gallbladder carcinoma: clinical presentation, ultrasound and computed tomography. *Wld J. Gastroenterol.* 2009 7; 15 (45): 5662–5668
10. Albores-Saavedra J., Alcantra-Vazquez A., Cruz-Ortiz H., Herra-Goepfert R. The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma: hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ. *Cancer.* 1980; 45: 919–927.
11. Cariati A., Piomalli E., Cetta F. Gallbladder cancers: associated conditions, histological types, prognosis, and prevention. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 26 (5): 562–569.
12. Misra S., Chaturvedi A., Misra N.C., Sharma I.D. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol.* 2003; 4 (3): 167–176.
13. Stephen A.E., Berger D.L. Carcinoma in the porcelain gallbladder: a relationship revisited. *Surgery.* 2001; 129: 699–703.
14. Kang C.M., Kim K.S., Choi J.S. et al. Gallbladder carcinoma associated with anomalous pancreaticobiliary duct junction. *Can. J. Gastroenterol.* 2007; 21: 383–387.
15. Kumar S., Kumar S., Kumar S. Infection as a risk factor for gallbladder cancer. *J. Surg. Oncol.* 2006; 93: 633–639.
16. Nath G., Gulati A.K., Shukla V.K. et al. Role of bacteria in carcinogenesis, with special reference to carcinoma of the gallbladder. *Wld J. Gastroenterol.* 2010; 16 (43): 5395–5404.
17. Scanu T., Spaapen R.M., Bakker J.M. et al. Salmonella Manipulation of Host Signaling Pathways Provokes Cellular Transformation Associated with Gallbladder Carcinoma. *Cell. Host. Microbe.* 2015; 17 (6): 763–774.
18. Murata H., Tsuji S., Tsujii M. et al. Helicobacter bilis infection in biliary tract cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 20 (Suppl. 1): 90–94.
19. Kim Y.H. Carcinoma of the gallbladder associated with clonorchiasis: clinicopathologic and CT evaluation. *Abdom. Imaging* 2003; 28: 83–86.
20. Larsson S.C., Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *Br. J. Cancer.* 2007; 96: 1457–1461.
21. Руководство по хирургии желчных путей; Под ред. Э.И. Гальперина, П.С. Ветшева. М.: ВИДАР-М, 2006. 558 с. Manual of Bile Duct Surgery. Eds by E.I. Galperin and P.S. Vetshev. M.: VIDAR-M., 2006. 558 p. (In Russian)
22. Черенков В.Г. Клиническая онкология (учебное пособие). Изд. 3-е, испр. и доп. М.: Медицинская книга, 2010. 432 с. Sherenkov V.G. Clinical oncology (tutorial). 3-d ed., fixed and completed. M.: Medical book, 2010. 432 p. (In Russian)
23. Степанова Ю.А. Ультразвуковая диагностика заболеваний билиарной системы (учебное пособие). Под ред. Л.С. Кокова. Изд. 2-е, доп. и перераб. М.: 11-й формат, 2013. 100 с. Stepanova Yu.A. Ultrasound diagnostic diseases of billiard tract (tutorial). Ed. by L.S. Kokov. 2d ed., completed and processed. M.: 11 format, 2013. 100 p. (In Russian)
24. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: GEOTAP-Мед, 2001. 264 с. Leyshner U. Practical manual of billiard tract diseases. M.: GEOTAR-Med, 2001. 264 p. (In Russian)
25. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Орел: Новое время, 2011. 878 с. Ilchenko A.A. Diseases of gallbladder and billiard tract. Orel: Novoe vremya, 2011. 878 p. (In Russian)
26. Sons H.U., Borchard F., Joel B.S. Carcinoma of the gallbladder: autopsy findings in 287 cases and review of the literature. *J. Surg. Oncol.* 1985; 28: 199–206.
27. Soyer P., Gouhiri M., Boudiaf M. et al. Carcinoma of the gallbladder: imaging features with surgical correlation. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 169: 781–784.
28. Pathology and genetics of tumours of the digestive system; Eds S.R. Hamilton, L.A. Aaltonen. Lyon: IARC Press, 2000. 320 p.
29. Щёголев А.И., Дубова Е.А. Классификация и морфологическая характеристика рака желчного пузыря (лекция). Медицинская визуализация. 2008; 3: 94–104. Shegolev A.I., Dubova E.A. Classification and morphological characteristics of gallbladder cancer (lecture). *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2008; 3: 94–104 (In Russian)
30. Vinogradov V.V., Lapkin K.V., Aun A.A. Cancer of the gallbladder. *Khirurgiia (Mosk.).* 1980; 10: 50–54.
31. Shirai Y., Wakai T., Sakata J. Regional lymphadenectomy for gallbladder cancer: rational extent, technical details, and patient outcomes. *Wld J. Gastroenterol.* 2012; 18 (22): 2775–2783.
32. Eckel F., Brunner T., Jelic S. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при



- раке желчного пузыря и желчных протоков 2008: Пер. с англ. Д.А. Решетник. М.: Усия, 2008: 103–109.
- Eckel F., Brunner T., Jelic S. ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and surveillance for cancer of the gallbladder and bile ducts 2008. Transl. from english D.A. Reshetnik. M.:Usiya, 2008: 103–109. (In Russian)
33. Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Патютко Ю.И. и др. Ошибки диагностики рака желчного пузыря. Медицинская визуализация. 2014; 4: 57–71. Danzanova T. J., Sinyukov G. T., Patyutko, Y. I. et al. Fault diagnosis of gallbladder cancer. Meditsinskaya visualizatsiya. 2014; 4: 57–71. (In Russian)
 34. Лучевая диагностика и терапия в гастроэнтерологии: Национальное руководство. Гл. ред. тома Г.Г. Кармазановский. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 292–294. Radiology diagnosis and therapy in gastroenterology: national manual. Edited by G.G. Karmazanovsky. M.: GEOTAR-Media, 2014: 292–294. (In Russian)
 35. Abdominal Ultrasound: A Practitioner's Guide. Ed. Gill K.A. W.B. Saunders, 2001. 474 p.
 36. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика; Под ред. В.В. Митькова. М.: Видар-М, 2005. 698 с. A practical guide to ultrasound diagnostics. General ultrasound diagnosis. Ed. by V.V. Mitkov. M.: Vidar-M, 2005. 698 p. (In Russian)
 37. Okada K., Kijima H., Imaizumi T. Clinical significance of wall invasion pattern of subserosa-invasive gallbladder carcinoma. *Oncol. Rep.* 2012; 28 (5): 1531–1536.
 38. Abdominal Ultrasound for Surgeons. Eds Hagopian E.J., Machi J. New York: Springer, 2014. 311 p.
 39. Kim S.J., Lee J.M., Lee J.Y. Analysis of enhancement pattern of flat gallbladder wall thickening on MDCT to differentiate gallbladder cancer from cholecystitis. *Am. J. Roentgenol.* 2008; 191 (3): 765–771.
 40. Donald G., Sunjaya D., Donahue T., Hines O.J. Polyp on ultrasound: now what? The association between gallbladder polyps and cancer. *Am. Surg.* 2013; 79 (10): 1005–1008.
 41. Babu B.I., Dennison A.R., Garcea G. Management and diagnosis of gallbladder polyps: a systematic review. *Langenbecks Arch. Surg.* 2015; 400 (4): 455–462.
 42. Rana S., Jairajpuri Z.S., Khan S. et al. Gall bladder lymphoid hyperplasia: masquerading as lymphoma. *J. Cancer Res. Ther.* 2014; 10 (3): 749–751.
 43. Дергачев А.И., Котляров П.М. Абдоминальная эхография. Справочник. М.: ЭликсКом, 2003; 148–149. Dergachev A.I., Kotlyarov P.M. Abdominal sonography. Guide. M.: AlikKom, 2003: 148–149. (In Russian)
 44. Learning Ultrasound Imaging. Eds Jose Lu sdel Cura, Pedro Segu , Carlos Nicolau. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2012. 244 p.
 45. Zemour J., Marty M., Lapuyade B. Gallbladder tumor and pseudotumor: Diagnosis and management. *J. Visc. Surg.* 2014; 151 (4): 289–300.
 46. Пугачева О.Г., Кармазановский Г.Г., Вишневецкий В.А. Лучевая диагностика рака желчного пузыря. Медицинская визуализация. 2008; 1: 33–45. Pugacheva O.G., Karmazanovsky G.G., Vishnevsky V.A. Radiology diagnosis of gallbladder cancer. Meditsinskaya visualizatsiya. 2008; 1: 33–45. (In Russian)
 47. Ching B.H., Yeh B.M., Westphalen A.C. et al. CT Differentiation of Adenomyomatosis and Gallbladder Cancer. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 189: 62–66.
 48. Levy A.D., Murakata L.A., Abbott R.M., Rohrmann Ch.A. From the Archives of the AFIP. Benign Tumors and Tumorlike Lesions of the Gallbladder and Extrahepatic Bile Ducts: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics.* 2002; 22: 387–413.
 49. Haradome H., Ichikawa T., Sou H. et al. The Pearl Necklace Sign: An Imaging Sign of Adenomyomatosis of the Gallbladder at MR Cholangiopancreatography. *Radiology.* 2003; 227: 80–88.
 50. ÅkeAndrén-Sandberg. Diagnosis and Management of Gallbladder Polyps. *N. Am. J. Med. Sci.* 2012; 4 (5): 203–211.
 51. Lim K.S., Peters C.C., Kow A., Tan C.H. The varying faces of gall bladder carcinoma: pictorial essay. *Acta Radiol.* 2012; 53 (5): 494–500.
 52. Roobolamini S.A., Tebrani N.S., Razavi M.K. et al. Imaging of the Gallbladder Carcinoma. *RadioGraphics.* 1994; 14: 291–306.
 53. Васильев А.Ю., Ратников В.А. Магнитно-резонансная холангиография в диагностике заболеваний желчевыводящих путей. М.: Медицина, 2006: 120–124. Vasilyev A.Yu., Ratnikov V.A. Magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of diseases of the biliary tract. M.: Meditsina, 2006: 120–124. (In Russian)
 54. Koh T., Taniguchi H., Kunishima S., Yamagishi H. Possibility of differential diagnosis of small polypoid lesions in the gallbladder using FDG-PET. *Clin. Positron. Imaging.* 2000; 3: 213–218.
 55. Kim J.H., Lee J.Y., Baek J.H. et al. High-resolution sonography for distinguishing neoplastic gallbladder polyps and staging gallbladder cancer. *Am. J. Roentgenol.* 2015; 204 (2): W150–W159.
 56. Shapiro R.S., Wagreeich J., Parsons R.B. et al. Tissue harmonic imaging sonography: evaluation of image quality compared with conventional sonography. *Am. J. Roentgenol.* 1998; 171: 1203–1206.
 57. Oktar S.O., Yucel C., Ozdemir H. et al. Comparison of conventional sonography, real-time compound sonography, tissue harmonic sonography, and tissue harmonic compound sonography of abdominal and pelvic lesions. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 181: 1341–1347.
 58. Hirooka Y., Naitoh Y., Goto H. Differential diagnosis of gallbladder masses using colour Doppler ultrasonography. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996; 11 (9): 840–846.
 59. Ishida H., Konno K., Naganuma H. et al. Sonographic and color Doppler findings of gastrointestinal myogenic tumors with a marked extraluminal growth. *Abdom. Imaging.* 1998; 23 (5): 496–501.
 60. Komatsuda T., Ishida H., Konno K. et al. Gallbladder carcinoma: color Doppler sonography. *Abdom. Imaging.* 2000; 25 (2): 194–197.
 61. Доплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов; Под ред. В.В. Митькова. М.: Видар-М, 2000. 52 с. Dopplerography in the diagnosis of diseases of the liver, gallbladder, pancreas and vessels. Ed. by V.V. Mitkov. M.: Vidar-M, 2000. 52 p. (In Russian)
 62. Кондратова Г.М. Трехмерное ультразвуковое исследование желчного пузыря. Вестник РНЦРР МЗ РФ. 2001; 7: 150–157.



- Kondratova M.G. Three-Dimensional ultrasound of the gallbladder. *Vestnik RNCRRMZ RF.* 2001; 7: 150–157. (In Russian)
63. Szebeni A. Possibilities of 3D ultrasonography in patients with liver diseases. VII Congress of World Federation for US in Med. & Biol., Buenos Aires, 1997. *Ultrasound Med. Biol.* 1997; 23 (1): 16.
64. Hasuike Y., Mochizuki T., Yoshikawa N. Development of intraoperative three dimensional using power flow. *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* 1997; 98 (9): 796–801.
65. Ohishi H., Hirai T., Yamada R. et al. Three-dimensional power Doppler sonography of tumor vascularity. *J. Ultrasound Med.* 1998; 17 (10): 619–622.
66. Xu H.X., Yin X.Y., Lu M.D. Comparison of three- and two-dimensional sonography in diagnosis of gallbladder diseases: preliminary experience. *J. Ultrasound Med.* 2003; 22 (2): 181–191.
67. Giang T.H., Ngoc T.T., Hassell L.A. Carcinoma involving the gallbladder: a retrospective review of 23 cases – pitfalls in diagnosis of gallbladder carcinoma. *Diagn. Pathol.* 2012; 27: 7–10.
68. van Breda Vriesman A.C., Engelbrecht M.R., Smithuis R.H., Puylaert J.B. Diffuse gallbladder wall thickening: differential diagnosis. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 188 (2): 495–501.
69. Alvi A.R., Jalbani I., Murtaza G., Hameed A. Outcomes of Xanthogranulomatous cholecystitis in laparoscopic era: A retrospective Cohort study. *J. Minim. Access. Surg.* 2013; 9 (3): 109–115.
70. Ветшева Н.Н., Степанова Ю.А. Оценка сосудистой инвазии при опухолях головки поджелудочной железы по данным ультразвукового исследования. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2014; 6: 100–107.
- Vetsheva N.N., Stepanova Yu.A. Assessment of vascular invasion by tumors of the pancreatic head on ultrasound. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika.* 2014; 6: 100–107. (in Russian)
71. Jenssen C., Alvarez-Sanchez M.V., Napolon B. et al. Diagnostic endoscopic ultrasonography: Assessment of safety and prevention of complications. *Wld J. Gastroenterol.* 2012; 18 (34): 4659–4676.
72. Inui K., Nakazawa S. Diagnosis of depth of invasion of gallbladder carcinoma with endosonography. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1998; 99: 696–699.
73. Hui-Xiong Xu. Contrast-enhanced ultrasound in the biliary system: Potential uses and indications. *Wld J. Radiol.* 2009; 1 (1): 37–44.
74. Numata K., Oka H., Morimoto M. et al. Differential diagnosis of gallbladder diseases with contrast-enhanced harmonic gray scale ultrasonography. *J. Ultrasound Med.* 2007; 26 (6): 763–774.
75. Xu J.M., Guo L.H., Xu H.X. et al. Differential diagnosis of gallbladder wall thickening: the usefulness of contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 2014; 40 (12): 2794–804.
76. Vijayakumar A., Vijayakumar A., Patil V. et al. Early diagnosis of gallbladder carcinoma: an algorithm approach. *ISRN Radiol.* 2012; 18; 2013: Article ID 239424 (6 p).
77. Oria H.E. Pitfalls in the diagnosis of gallbladder disease in clinically severe obesity. *Obes. Surg.* 1998; 8 (4): 444–451.
78. Bang S.H., Lee J.Y., Woo H. Differentiating between Adenomyomatosis and Gallbladder Cancer: Revisiting a Comparative Study of High-Resolution Ultrasound, Multidetector CT, and MR Imaging. *Korean J. Radiol.* 2014; 15 (2): 226–234.
79. Алиев М.А., Поташов Л.В., Седов В.М., Нурмаков А.Ж. Рак желчного пузыря. *Алма-Ата: Казахстан,* 1986. 136 с.
- Aliyev M.A., Potashov L.V., Sedov V.M., Nurmakov A.Zh. *Gallbladder Cancer.- Alma-Ata: Kazakhstan,* 1986. 136 p. (In Russian)
80. Gore R.M., Yaghamai V., Newmark G.M. et al. Imaging benign and malignant disease of the gallbladder. *Radiol. Clin. N. Am.* 2002; 40: 1307–1023.
81. Jin W., Zhang C., He X. et al. Differences between images of large adenoma and protruding type of gallbladder carcinoma. *Oncol. Lett.* 2013; 5 (5): 1629–1632.
82. Mitake M., Nakazawa S., Naitoh Y. et al. Endoscopic ultrasonography in diagnosis of the extent of gallbladder carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 1990; 36 (6): 562–566.
83. Gore R.M., Shelhamer R.P. Biliary tract neoplasms: Diagnosis and staging. *Cancer Imaging.* 2007; 7: 15–23.
84. Andren-Sandberg A. Diagnosis and management of gallbladder cancer. *N. Am. J. Med. Sci.* 2012; 4 (7): 293–299.
85. Furlan A., Ferris J.V., Hosseinzadeh K., Borhani A.A. Gallbladder carcinoma update: Multimodality imaging evaluation, staging, and treatment options. *Am. J. Roentgenol.* 2008; 191: 1440–1447.
86. Yoshimitsu K., Honda H., Kuroiwa T. et al. Liver Metastasis from Gallbladder Carcinoma. Anatomic Correlation with Cholecystic Venous Drainage Demonstrated by Helical Computed Tomography during Injection of Contrast Medium into the Cholecystic Artery. *Am. Cancer Soc.* 2001; 92 (2): 340–348.
87. Inui K., Yoshino J., Miyoshi H. Diagnosis of gallbladder tumors. *Intern. Med.* 2011; 50 (11): 1133–1136.
88. Yoshimitsu K., Nishihara Y., Okamoto D. et al. Magnetic resonance differentiation between T2 and T1 gallbladder carcinoma: significance of subserosal enhancement on the delayed phase dynamic study. *Magn. Reson. Imaging.* 2012; 30 (6): 854–859.
89. Lee N.K., Kim S., Kim T.U. et al. Diffusion-weighted MRI for differentiation of benign from malignant lesions in the gallbladder. *Clin. Radiol.* 2014; 69 (2): e78–e85.
90. Nishiyama Y., Yamamoto Y., Fukunaga K. et al. Dual-time point 18F-FDG PET for the evaluation of gallbladder carcinoma. *J. Nucl. Med.* 2006; 47: 633–638.
91. Ramos-Font C., Gomez-Rio M., Rodriguez-Fernandez A. et al. Ability of FDG-PET/CT in the detection of gallbladder cancer. *J. Surg. Oncol.* 2014; 109 (3): 218–224.
92. Iqbal M., Gondal K.M., Qureshi A.U., Tayyab M. Comparative study of ultrasound guided fine needle aspiration cytology with open/laparoscopic biopsy for diagnosis of carcinoma gallbladder. *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.* 2009; 19: 17–20.
93. Barbhuiya M., Bhunia S., Kakkar M. et al. Fine needle aspiration cytology of lesions of liver and gallbladder: An analysis of 400 consecutive aspirations. *J. Cytol.* 2014; 31 (1): 20–24.