

Ошибки диагностики рака желчного пузыря

Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Патютко Ю.И., Лепэдату П.И., Медведева Б.М.

ФГБУ "Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина" РАМН, Москва, Россия

Mistakes in the Diagnosis of Gallbladder Cancer

Danzanova T.Y., Sinyukova G.T., Patyutko Ju.I., Lepedatu P.I., Medvedeva B.M.

N.N. Blokhin Russian Oncological Centre of Russian academy of medical sciences, Moscow, Russia

Цель исследования: определить причины ошибок диагностики рака желчного пузыря (РЖП).

Материал и методы. Проанализированы результаты обследования и лечения 34 больных РЖП.

Результаты. РЖП диагностирован у большинства больных (92,8%) при стадии T4, распространение на печень имелось у 78,9%, метастазы в печени – у 32,1%, метастазы в лимфоузлах – у 39,2% больных.

Чувствительность и специфичность в диагностике РЖП при УЗИ составили 73,7 и 16,7%, при РКТ – 64,3 и 33,3%, при МРТ – 69,2 и 0%, при СА 19-9 – 71,4 и 66,7%, при хирургической оценке – 94,1 и 50% соответственно. Отсутствие истинно отрицательных результатов при МРТ не позволило рассчитать специфичность. Низкая специфичность методов обусловлена большим числом ошибочных результатов – у 10 (29,4%) больных. Ложноположительные заключения связаны с выраженными воспалительными изменениями в желчном пузыре с перихолециститом и перигепатитом. Ложноотрицательные результаты связаны с быстрым распространением РЖП на печень, которое принимается за первичный рак печени с вовлечением желчного пузыря.

Выводы. Диагностика РЖП является трудной задачей, даже при запущенных стадиях. Тем не менее требуется комплексная диагностика с применением УЗИ, РКТ, МРТ, определением уровня СА 19-9 и выполнением функциональной биопсии.

Ключевые слова: рак желчного пузыря, диагностика, новообразования желчного пузыря.

Objective. To determine the causes of misdiagnosis of gallbladder cancer (GBC).

Materials and Methods. The results of examination and treatment of 34 patients GBC.

Results. GBC was diagnosed in the majority of patients (92,8%) with stage T4, had spread to the liver from 78.9%, the liver metastases in 32.1%, the metastases in the lymph nodes in 39.2%. Sensitivity and specificity in the diagnosis GBC were 73.7% and 16.7% for ultrasound; 64.3% and 33.3% for X-ray CT; 69.2% and 0% for MRI; 71.4 % and 66.7% for CA – 199; 94.1 % and 50% for the surgical evaluation. Lack of true positive MRI results are not possible to calculate the specificity. Low specificity of the methods due to the large number of false positives results – in 10

Для корреспонденции: Данзанова Татьяна Юрьевна – 115478, Москва Каширское шоссе, 23, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина. Тел.: 8-903-199-07-22. E-mail: danzanova@yandex.ru

Данзанова Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии ФГБУ "РОНЦ им. Н.Н. Блохина" РАМН; **Синюкова Галина Тимофеевна** – доктор мед. наук, профессор, заведующая отделением ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии ФГБУ "РОНЦ им. Н.Н. Блохина" РАМН; **Патютко Юрий Иванович** – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ "РОНЦ им. Н.Н. Блохина" РАМН; **Лепэдату Павел Иванович** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии ФГБУ "РОНЦ им. Н.Н. Блохина" РАМН; **Медведева Бэла Михайловна** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии ФГБУ "РОНЦ им. Н.Н. Блохина" РАМН.

Contact: Danzanova Tatiana Yurevna – 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478. N.N. Blokhin Russian Oncological Centre. Phone: +7-903-199-07-22. E-mail: danzanova@yandex.ru

Danzanova Tatiana Yurevna – cand. of med. sci., senior researcher of department of ultrasound diagnostics in department of radiology and interventional radiology, Federal state budgetary institution "N.N. Blokhin Russian Oncological Centre" Russian academy of medical sciences; **Sinyukova Galina Timofeevna** – doct. of med. sci., professor, Head of department of ultrasound diagnostics in department of radiology and interventional radiology, Federal state budgetary institution "N.N. Blokhin Russian Oncological Centre" Russian academy of medical sciences; **Patyutko Yuriy Ivanovich** – doct. of med. sci., professor, Head of the Department of tumors of the liver and pancreas, Federal state budgetary institution "N.N. Blokhin Russian Oncological Centre" Russian academy of medical sciences; **Lepedatu Pavel Ivanovich** – cand. of med. sci., senior researcher of department of ultrasound diagnostics in department of radiology and interventional radiology, Federal state budgetary institution "N.N. Blokhin Russian Oncological Centre" Russian academy of medical sciences; **Medvedeva Bela Mihajlovna** – cand. of med. sci., senior researcher of department of radiology and interventional radiology, Federal state budgetary institution "N.N. Blokhin Russian Oncological Centre" Russian academy of medical sciences.



(29.4%) patients. False positive results associated with inflammatory changes in the gallbladder and surrounding liver. False-negative results associated with the rapid spread of GBC on the liver, which is taken as primary liver cancer involving the gallbladder.

Conclusion. Diagnosis GBC is a difficult task, even in advanced stages. Nevertheless, requires a comprehensive diagnosis using ultrasound, X-ray CT, MRI, determination of the level of CA 19-9 and biopsy.

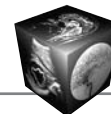
Key words: gallbladder cancer, diagnosis, neoplasms of the gallbladder, gall bladder polyps.

Введение

Рак желчного пузыря (РЖП) является инвазивной аденокарциномой, которая возникает из эпителиальной выстилки желчного пузыря и занимает шестое место в мире среди злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта после рака толстой кишки, поджелудочной железы, желудка, печени и пищевода [1]. Частота РЖП очень вариабельна и достигает уровня эпидемии в некоторых регионах и этнических группах. Причинами таких различий являются воздействие окружающей среды и генетическая предрасположенность к канцерогенезу. РЖП наиболее часто встречается в Чили, Японии и северной Индии. Заболеваемость неуклонно увеличивается с возрастом, женщины болеют чаще, чем мужчины [2]. Некоторые состояния, связанные с хроническим воспалением, считаются факторами риска развития РЖП. К данным процессам, по мнению ряда авторов, следует отнести желчнокаменную болезнь, фарфоровый желчный пузырь, полипы желчного пузыря, хроническую инфекцию, вызванную сальмонеллами, врожденные желчные кисты и врожденные аномалии желчевыводящих путей [3]. В большинстве случаев РЖП развивается в течение 5–15 лет, когда метаплазия прогрессирует в дисплазию, рак *in situ*, а затем инвазивную карциному [4].

РЖП характеризуется местным распространением, быстрым метастазированием в регионарные лимфоузлы и наличием отдаленных метастазов, поэтому когда появляются клинические симптомы, обычно наблюдается поздняя стадия. В общем РЖП является агрессивным новообразованием с пятилетней выживаемостью 5%. Большинство случаев РЖП обнаруживается при холецистэктомии (ХЭ) по другим поводам. К сожалению, из-за поздней стадии заболевания на момент постановки диагноза, даже несмотря на хирургические вмешательства, высока вероятность рецидива. Удовлетворительные результаты зависят от ранней диагностики и хирургической резекции, но лишь у 10% пациентов обнаруживаются резектабельные опухоли, а у 50% имеются метастазы в лимфоузлах [5].

Увеличение рутинного использования УЗИ брюшной полости привело к параллельному увеличению выявления полиповидных образований в желчном пузыре. Полипы желчного пузыря представлены образованиями, выступающими из слизистой оболочки желчного пузыря. Они обнаруживаются у 0,3–12% здоровых людей [6]. Клинические проявления полипов, как правило, отсутствуют, поэтому они диагностируются случайно при исследованиях, проведенных по другим причинам. Полипы подразделяются на псевдополипы и истинные полипы. К псевдополипам относят холестериновые полипы, аденомиоматоз, воспалительные и гиперпластические полипы; все они являются доброкачественными образованиями. Истинные полипы сгруппированы в доброкачественные (аденомы), предраковые (диспластические полипы) и злокачественные (аденокарциномы) [7]. Холестириновые полипы являются самыми частыми полиповидными образованиями, а значит, большинство визуализируемых полипов имеет доброкачественную природу. Тем не менее ранняя стадия РЖП может быть представлена полиповидным образованием. Частота злокачественных новообразований среди полипов желчного пузыря может достигать 27% [8]. У пациентов старше 50 лет наличие полипов размером более 10 мм, согласно сообщениям, является фактором риска развития злокачественных новообразований [9]. Наиболее частым методом диагностики является УЗИ из-за достаточно простой эхографической визуализации образований. Тем не менее УЗИ не в состоянии дифференцировать доброкачественные и злокачественные полипы. Дополнительный диагностический ряд включает РКТ, МРТ и эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ) [10]. Имеются расхождения в мнении авторов по поводу показаний к операции при обнаружении солидных образований в желчном пузыре, в том числе и в качестве профилактической ХЭ. Ведутся дискуссии о тактике ведения пациентов с образованиями в желчном пузыре малых размеров. С одной стороны, имеется большое количество больных с выявленными при УЗИ полиповидными образованиями в печени (0,3–12%), большинству из которых операция не показана. С другой стороны, имеется информация о весьма агрессивном течении РЖП и есть необходимость в его ранней диагностике. Поскольку РЖП редко встречается, клинически имитирует доброкачественные заболевания желчного пузыря, зачастую развивается на фоне желчнокаменной болезни и хронического воспаления, его диагностика остается проблематичной во многих ситуациях. Мы попытались выявить патологические особенности, которые приводят к ошибкам диагностики РЖП.



Материал и методы

В исследовании приняли участие 34 больных, получивших лечение в ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” РАМН за период 2003–2014 гг. Всего мужчин – 12 (35,3%), женщин – 22 (64,7%). Средний возраст – 57 лет (мужчины – 54 года, женщины – 59 лет). Минимальный возраст составил 35 лет, максимальный – 76 лет; от 31 года до 40 лет – 1 (2,9%), 41–50 лет – 10 (29,4%), 51–60 лет – 9 (26,5%), 61–70 лет – 9 (26,5%), старше 70 лет – 5 (14,7%). Манифестация заболеваний желчного пузыря чаще возникает у женщин после 50 лет.

Больным проводили обследование в объеме: УЗИ, РКТ, МРТ, ангиография, интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ), эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), эндоскопическое и внутрипротоковое УЗИ, определение уровня онкомаркеров, таких как раковый эмбриональный антиген (РЭА), альфа-фетопротеин (АФП), СА 19-9. Распределение больных в зависимости от метода диагностики показано на диаграмме 1.

Как видно на диаграмме 1, УЗИ, РКТ и МРТ выполняли больным чаще всего – 100, 70,6 и 58,8% соответственно. Реже проводили эндоскопическое и внутрипротоковое УЗИ, выполненные во время эндоскопического исследования двенадцатиперстной кишки, и ЭРХПГ – по 5,9%. Позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) не проводили ни одному больному.

В результате выборки из историй болезни, амбулаторных карт пациентов, страдающих РЖП, была сформирована база исследования с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 7,0 для Windows 2007. Статистическая обработка результатов и построение диаграмм проводились с помощью программного пакета Statistica

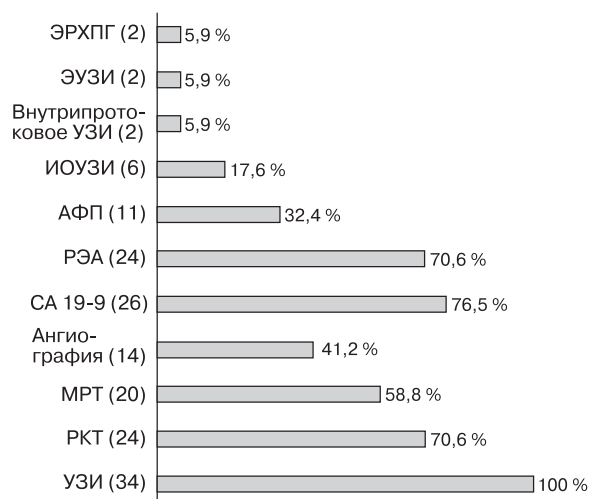


Диаграмма 1. Число обследований в зависимости от метода диагностики.

8 фирмы StatSoft Inc. Использованы непараметрические статистические методы для малых выборок: ранговая корреляция Спирмана с использованием t-теста – критерия Стьюдента, рассчитывался критерий Фишера (достоверным считались различия с вероятностью не менее 95% или $p < 0,05$).

Результаты

РЖП был выявлен у 28 больных, из них у 9 больных до обращения в ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” РАМН был удален желчный пузырь. Стадия Т4, когда опухоль прорастает в печень более 2 см или в соседние органы (желудок, двенадцатиперстную кишку, толстую кишку, поджелудочную железу, сальник, внепеченочные желчные протоки), наблюдалась у 26 больных и лишь у 2 имелась стадия 1–2, когда пациенты поступали на профилактическую резекцию печени после ХЭ, при случайно обнаруженном РЖП.

Расхождение диагноза выявлено у 10 (29,4%) больных, из них у 6 (17,6%) – из-за доброкачественных заболеваний желчного пузыря. У 6 больных обнаружены доброкачественные заболевания желчного пузыря, которые во всех случаях были выявлены во время операции и/или после гистологического исследования. У 4 пациентов с первоначальным диагнозом рак печени диагноз изменен на РЖП, из них у 1 на первично-множественное заболевание – РЖП и рак желчных протоков. У 1 пациента с холангиоцеллюлярным раком диагноз изменен на РЖП. У 7 больных была недооценена распространенность опухолевого процесса – не диагностированы метастазы в печени, в лимфоузлы ворот печени, метастазы по диафрагме, в сальнике.

До обращения в ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” РАМН 15 (44,1%) больным проводили лечение в следующем объеме: ХЭ выполнена 9 больным (26,4%), диагностическая лапаротомия – 3 (8,8%), чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС) – 2 (5,9%), химиотерапия – 1 (2,9%). У 9 пациентов, которым до обращения в ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” РАМН была выполнена ХЭ, РЖП выявлен случайно. При поступлении у 7 из них выявили продолженный рост остаточной опухоли или рецидив заболевания, а 2 больных поступили на профилактическую резекцию IV–V сегментов печени. Из этих 9 больных у 5 в дальнейшем выполнена резекция печени, у 2 – диагностическая лапаротомия и у 2 – ЧЧХС. Всем остальным 25 больным проводили хирургическое лечение в различном объеме: ХЭ, в том числе с резекцией печени, – 18 (52,9%), лапароскопическая ХЭ – 2 (5,9%), диагностическая лапароскопия и лапаротомия – 2 (5,9%), ЧЧХС – 2 (5,9%), формирование обходных анастомозов – 1 (2,9%).

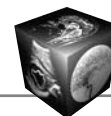
**Таблица 1.** Основные ультразвуковые характеристики пациентов с различными заболеваниями желчного пузыря

Характеристика	Злокачественные образования		Доброкачественные образования	
	первичный РЖП (19)	после ХЭ (9)	хронический холецистит (4)	билиарный сладж (2)
Пол (муж/жен.)	10/18		2/4	
Возраст, годы	35–75 (средний 56)		56–76 (средний 62)	
Одиночное образование	17 (89,5%)		4 (100%)	1 (50%)
Множественные образования	2 (10,5%)		0	1 (50%)
Размеры, см:				
< 1	0		1 (25%)	0
1,1–2,0	6 (31,6%)		1 (25%)	1 (50%)
2,1–3,0	1 (5,3%)		–	–
> 3	12 (63,1%)		2 (50%)	1 (50%)
Локализация:				
частичное поражение	3 (15,8%)		2 (50%)	2 (100%)
весь пузырь	16 (84,2%)		2 (50%)	0
Морфологический тип:				
полиповидный	3 (15,8%)		–	2 (100%)
утолщение стенок	4 (21,1%)		2 (50%)	–
замещающий	12 (63,1%)		2 (50%)	–
желчный пузырь				
Распространение на печень:				
есть	15 (78,9%)		2 (50%)	0
нет	4 (21,1%)		2 (50%)	2 (100%)
Метастазы в печени:				
есть	3 (15,8%)	6 (66,7%)	0	0
нет	16 (84,2%)	3 (33,3%)	4 (100%)	2 (100%)
Лимфоузлы:				
есть	9 (47,4%)	2 (22,2%)	1 (25%)	0
нет	10 (52,6%)	7 (77,8%)	3 (75%)	2 (100%)
Механическая желтуха:				
есть	6 (31,6%)	3 (33,3%)	1 (25%)	2 (100%)
нет	13 (68,4%)	6 (66,7%)	3 (75%)	2 (100%)
Конкременты:				
есть	7 (36,9%)	0	3 (75%)	1 (50%)
нет	12 (63,1%)		1 (25%)	1 (50%)

На дооперационном этапе обследования 27 (79,4%) из 34 больных РЖП проводили верификацию диагноза путем проведения цитологического исследования, биопсии (гистологическое исследование), браш-цитологии: диагностический материал взят из печени при подозрении на инвазию в 15 случаях, из желчных протоков при манипуляциях, связанных с купированием механической желтухи, – в 6, из желчного пузыря после ХЭ, проведенной до обращения в наше учреждение, – в 6. Цитологическое исследование выполнили у 18 пациентов, из них с помощью тонкоигольной аспирационной пункции под ультразвуковой навигацией – у 13, во время операций, проведенных до обращения в ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” РАМН, – у 4, при проведении холангиостомии (ЧЧХС) – у 1. У 5 больных гистологическое исследование выполнено в результате получения материала во время операций, проведенных до обращения в ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” РАМН. Браш-цитология получена при холанги-

ографии у 4 больных (ЧЧХС и ЭРХПГ). Верификацию диагноза не проводили 7 пациентам. По результатам проводимых процедур заключение “рак” получено в 24 случаях, материал представлен гепатоцитами, детритом или был “не информативен” в 3 случаях. Поскольку пункция желчного пузыря не проводилась из-за угрозы желчеистечения, то забор клеток для диагностики проводили во время пункции образования печени, что еще раз свидетельствует о том, что РЖП выявляется на поздних стадиях, когда процесс распространяется на паренхиму печени. Информативность цитологического исследования при тонкоигольной пункции печени составила: чувствительность – 91,6%, точность – 92,3%. Следует отметить, что в заключениях цитологического исследования были предоставлены сведения о наличии раковых клеток без уточнения, о каком раке идет речь – желчного пузыря или печени.

Результаты УЗИ представлены в табл. 1, где распределение на доброкачественные и злокаче-



ственные новообразования было составлено в зависимости от полученного гистологического заключения.

Как видно из табл. 1, для злокачественных новообразований было характерно преобладание женщин, средний возраст которых составил 56 лет. Чаще других (по данным УЗИ) выявлялись одиночные образования в желчном пузыре размером более 3 см, с признаками распространения на печень и лимфоузлы. Также РЖП было свойственно поражение всего пузыря, что соответствовало морфологическим типам, связанными с диффузным утолщением стенок и масс-формирующими образованиями, замещающими желчный пузырь. У половины больных, которым проведена ХЭ до обращения в наше учреждение, была обнаружена механическая желтуха, а в большинстве случаев выявлена остаточная либо рецидивная опухоль. На рис. 1 представлены три морфологических типа РЖП.

Для доброкачественных заболеваний было характерно равное количество женщин и мужчин, средний возраст 62 года. Хронический холецистит сопровождался наличием одиночного образования размером до 2 см, с конкрементами в большинстве случаев. Морфологические типы с утолщением стенок и образованием, замещающим желчный пузырь, встречались в равных пропорциях. При этом распространение на печень наблюдалось в половине случаев, а метастазы в печени не определялись ни разу.

Было проведено сравнение результатов дооперационных методов исследования и хирургической оценки с данными гистологического исследования. В табл. 2 представлены показатели информативности в определении РЖП у 25 больных, так как 9 больным ранее проведена ХЭ. РЖП был подтвержден у 19 пациентов.

Как видно из табл. 2, при значительной чувствительности УЗИ в обнаружении образований в полости желчного пузыря (73,7%) специфичность ее очень низкая (16,7%). Отсутствие истинно отрицательных результатов при МРТ не позволило рассчитать специфичность и отрицательную прогностическую значимость. Оценка хирургической ситуации во время операции имеет самые высокие диагностические показатели чувствительности и точности, но специфичность в 50% объясняется выраженными воспалительными изменениями в желчном пузыре, которые были приняты за опухолевые.

Чтобы оценить значимость показателей онкомаркеров в выявлении РЖП, были рассмотрены показатели РЭА более 5 нг/мл, АФП более 15 МЕ/мл и СА 19-9 более 40 ЕД/мл. АФП не может помочь в диагностике РЖП, так как его ложноотрицательные результаты наблюдались в 10 случаях из 11. Бо-

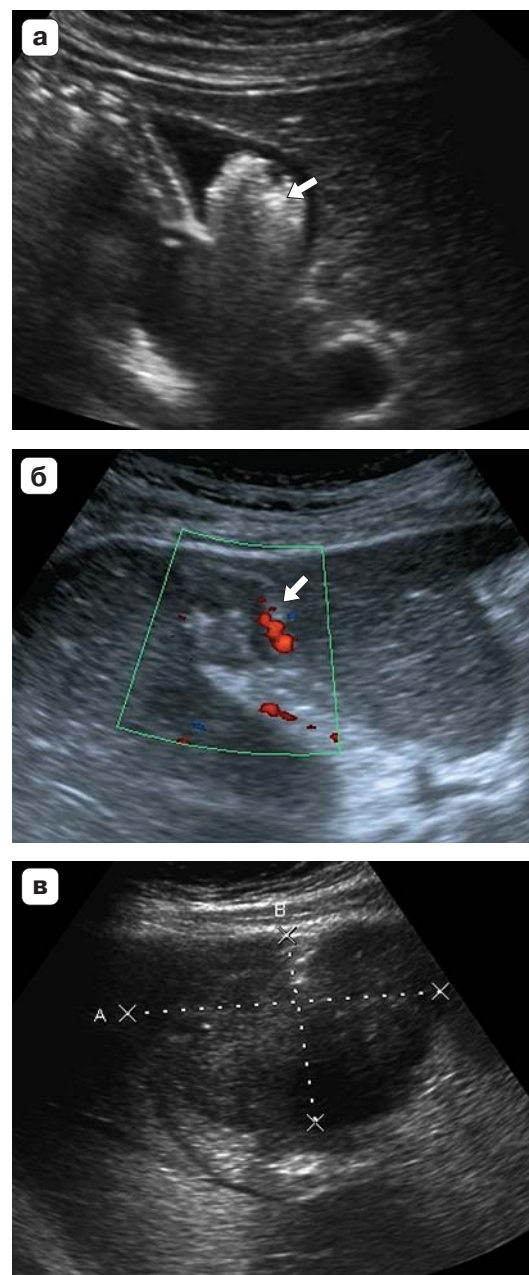


Рис. 1. УЗ-изображения трех морфологических типов РЖП. а – полиповидный тип (стрелка); б – с утолщением стенок (стрелка); в – в виде образования, замещающего желчный пузырь (обозначено метками).

лее чувствителен для диагностики СА 19-9, истинно положительные результаты колебались от 89 до 76,955 ЕД/мл. Поскольку повышенные значения СА 19-9 наблюдаются при холецистите и желчно-каменной болезни, можно было ожидать большое количество ложноположительных результатов, однако наблюдался единственный ложноположительный результат с уровнем СА 19-9 474 ЕД/мл. То есть для диагностики РЖП следует использовать определение онкомаркера СА 19-9 с повы-

**Таблица 2.** Информативность методов обследования в диагностике РЖП

Показатель	УЗИ	РКТ	МРТ	АГ	РЭА	СА 19-9	Хирургическая оценка	p
Число больных	25	17	17	12	19	20	23	
Чувствительность, %	73,7*	64,3*	69,2*	40,0	50,0	71,4	94,1*	<0,05
Специфичность, %	16,7	33,3	-	50,0	100,0	66,7	50,0	
Точность, %	60,0*	58,8*	52,9*	41,7	63,2	70,0	82,6*	<0,05
ППЗ, %	73,7	81,8	69,2	80,0	100,0	83,3	84,2	
ОПЗ, %	16,7	16,7	-	14,3	41,7	50,0	75,0	

* Специфичность и точность трех методов УЗИ, РКТ и МРТ достоверно не отличаются (в пределах от 65 до 74%). Есть достоверная разница чувствительности и точности в сравнении с хирургической оценкой ($p < 0,05$). Здесь и в табл. 3, 4: АГ – ангиография, ППЗ, ОПЗ – положительная и отрицательная прогностическая значимость соответственно.

Таблица 3. Информативность методов обследования в диагностике распространения РЖП на паренхиму печени

Показатель	УЗИ	РКТ	МРТ	АГ	Хирургическая оценка	p
Число больных	34	25	20	14	30	
Чувствительность, %	95,8*	88,9	92,8	66,7*	100,0	<0,02
Специфичность, %	80,0	57,1	83,3	100,0	66,7	
Точность, %	91,2*	80,0	90,0*	71,4*	90,0	<0,05
ППЗ, %	92,0	84,2	92,6	100,0	87,5	
ОПЗ, %	88,9	66,7	83,3	33,3	100,0	

*Чувствительность методов УЗИ и МРТ достоверно выше показателей чувствительности по АГ ($p < 0,02$), при этом чувствительность недостоверно отличается от хирургической оценки. Точность АГ также достоверно ниже точности методов УЗИ и МРТ ($p < 0,05$), которые соответствуют в свою очередь точности хирургической оценки.

Таблица 4. Информативность методов обследования в диагностике метастатических лимфоузлов при РЖП

Показатель	УЗИ	РКТ	МРТ	АГ	Хирургическая оценка	p
Число больных	20	12	12	9	20	
Чувствительность, %	80,0*	50,0*	50,0*	50,0	80,0	<0,05
Специфичность, %	80,0	83,3	100,0	100,0	60,0	
Точность, %	80,0*	66,7*	75,0	77,8	70,0	<0,05
ППЗ, %	80,0	75,0	100,0	100,0	66,7	
ОПЗ, %	80,0	62,5	66,7	71,4	75	

*Чувствительность и точность метода УЗИ при выявлении метастатических лимфоузлов достоверно выше РКТ-диагностики и МРТ ($p < 0,05$).

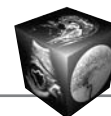
шенной чувствительностью и точностью – 70 и 70,8% соответственно, а в случае обнаружения высоких значений РЭА вероятность заболевания очень большая, учитывая специфичность 100%.

Внутрипротоковое УЗИ выполнено 2 больным, и у них обнаружено вовлечение в опухолевый процесс общего печеночного протока. ЭУЗИ проведено также 2 пациентам, у одного выявлен РЖП с вовлечением общего желчного протока, у другого установлен рецидив РЖП в проекции культи пузырного протока. ИОУЗИ было применено в 5 случаях, причем осматривалась только паренхима печени для определения метастазов, которые обнаружили в 4 случаях. В 1 случае опухолевый конгломерат вокруг желчного пузыря хирургами не пальпировался, поэтому с помощью ИОУЗИ определены границы опухоли и произведена разметка границ резекции. При ЭРХПГ в 2 случаях обнаружен блок на уровне общего печеночного и пузырного протоков. Информативность методов ви-

зуализации в определении распространения опухоли желчного пузыря на печень показана в табл. 3. Учитывались все образования в печени, включая инвазию из желчного пузыря, метастазы, остаточные опухоли и рецидивы после ХЭ.

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 РКТ 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.

При гистологическом исследовании метастатические лимфоузлы были обнаружены у 11 (32,3%) больных, в лимфоузлах опухолевые клетки не выявлены у 9 (26,5%) больных, лимфоузлы не удаляли у 14 (41,2%), поэтому информативность рассчитывали на 20 случаев. В табл. 4 определены



возможности методов визуализации в диагностике метастатических лимфоузлов.

УЗИ более точно диагностировало метастазы в лимфоузлах. 100% специфичность, положительная прогностическая значимость МРТ и ангиографии объясняется отсутствием ложноположительных результатов. Более низкая специфичность хирургической оценки (60%), чем УЗИ (80%), может объясняться наличием увеличенных гиперплазированных лимфоузлов.

Анализ ошибок диагностики РЖП

У 6 больных после проведения оперативного лечения был выставлен диагноз хронического холецистита, причем в 2 случаях солидные образования в просвете желчного пузыря не были обнаружены при хирургическом и гистологическом исследованиях, поэтому данные образования были расценены нами как билиарный сладж. В обоих случаях стенки желчного пузыря не были утолщены, конкременты определялись в одном случае, а образования выглядели как полиповидный морфологический тип РЖП.

Клиническое наблюдение 1. Больная 31 года, получает лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН по поводу рака молочной железы. При плановом обследовании случайно обнаружено солидное образование в желчном пузыре размером до 6 см с единичными сосудами (рис. 2). Стенки пузыря не утолщены, в просвете также визуализируются конкременты. Проведена лапароскопическая ХЭ со срочным гистологическим исследованием. При гистологическом исследовании: в стенке желчного пузыря склероз, атрофия слизистой оболочки, лимфоидная инфильтрация. В просвете камни. **Заключение:** хронический калькулезный холецистит.

Клиническое наблюдение 2. Больная 34 лет, поступила с диагнозом РЖП. При УЗИ, КТ и МРТ, выполненных с внутривенным контрастированием, стенки желчного пузыря не утолщены, в дне определяется солидное образование размером 1,5 см, накапливающее контрастный препарат (рис. 3, а, 4). Также при УЗИ в теле желчного пузыря были выявлены мелкие солидные образования размером по 0,3 см (рис. 3, б). При лапаротомии желчный пузырь был удален. При вскрытии пузыря в области дна образование не обнаружено, на слизистой оболочке 2 мелких образования размером по 0,3 см. Гистологическое заключение: хронический холецистит с очаговой гиперплазией слизистой оболочки.

Четыре ложноположительных результата, связанные с хроническим холециститом без билиарного сладжа, отличались выраженными изменениями желчного пузыря с наличием образований, сходными с третьим морфологическим типом РЖП.

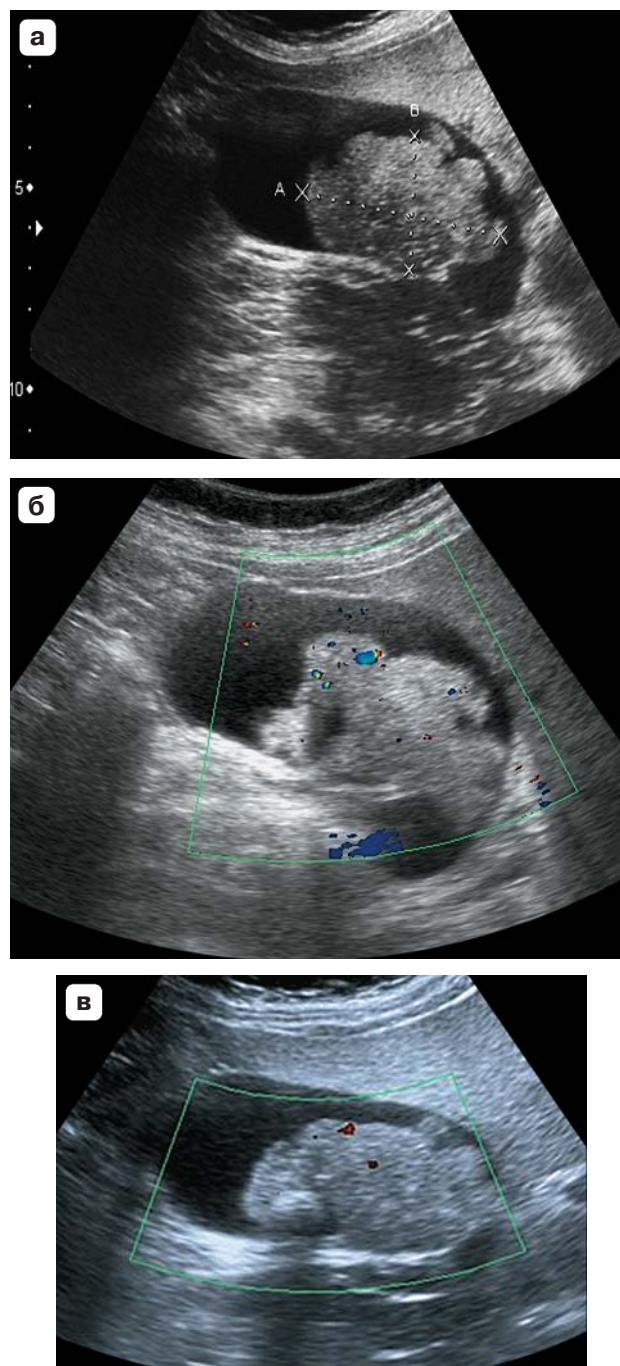


Рис. 2. УЗ-изображения сладжа в желчном пузыре, который был принят за РЖП. а – в В-режиме (сладж обозначен метками); б – в режиме ЦДК (цветовые сигналы в сладже); в – в режиме ЭДК (цветовые сигналы в сладже).

Клиническое наблюдение 3. Больной 62 лет, поступил с диагнозом РЖП. При УЗИ стенки желчного пузыря утолщены до 0,9 см. В шейке солидное образование размером 3,0 см, нельзя исключить инвазию в печень. В воротах гиперплазированные лимфоузлы 2,0 см (рис. 5). МРТ без внутривенного контрастирования, ДВ-МРТ и МРХПГ: стенки желчного пузыря утолщены до

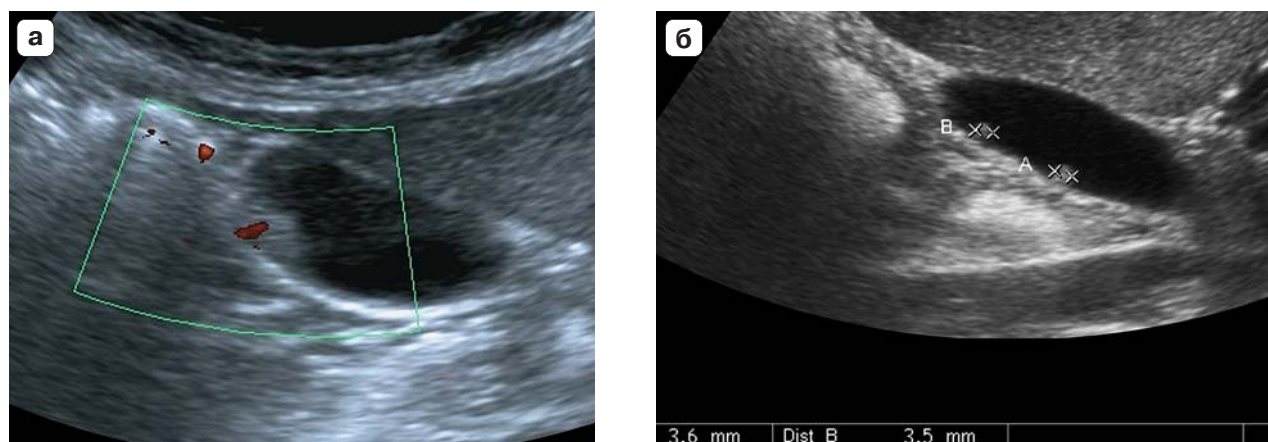


Рис. 3. УЗ-изображения желчного пузыря с неоднородным содержимым полости. а – билиарный сладж, который был принят за РЖП (в режиме ЭДК); б – образования малых размеров (обозначены метками), которые при гистологическом исследовании оказались очаговой гиперплазией слизистой оболочки.

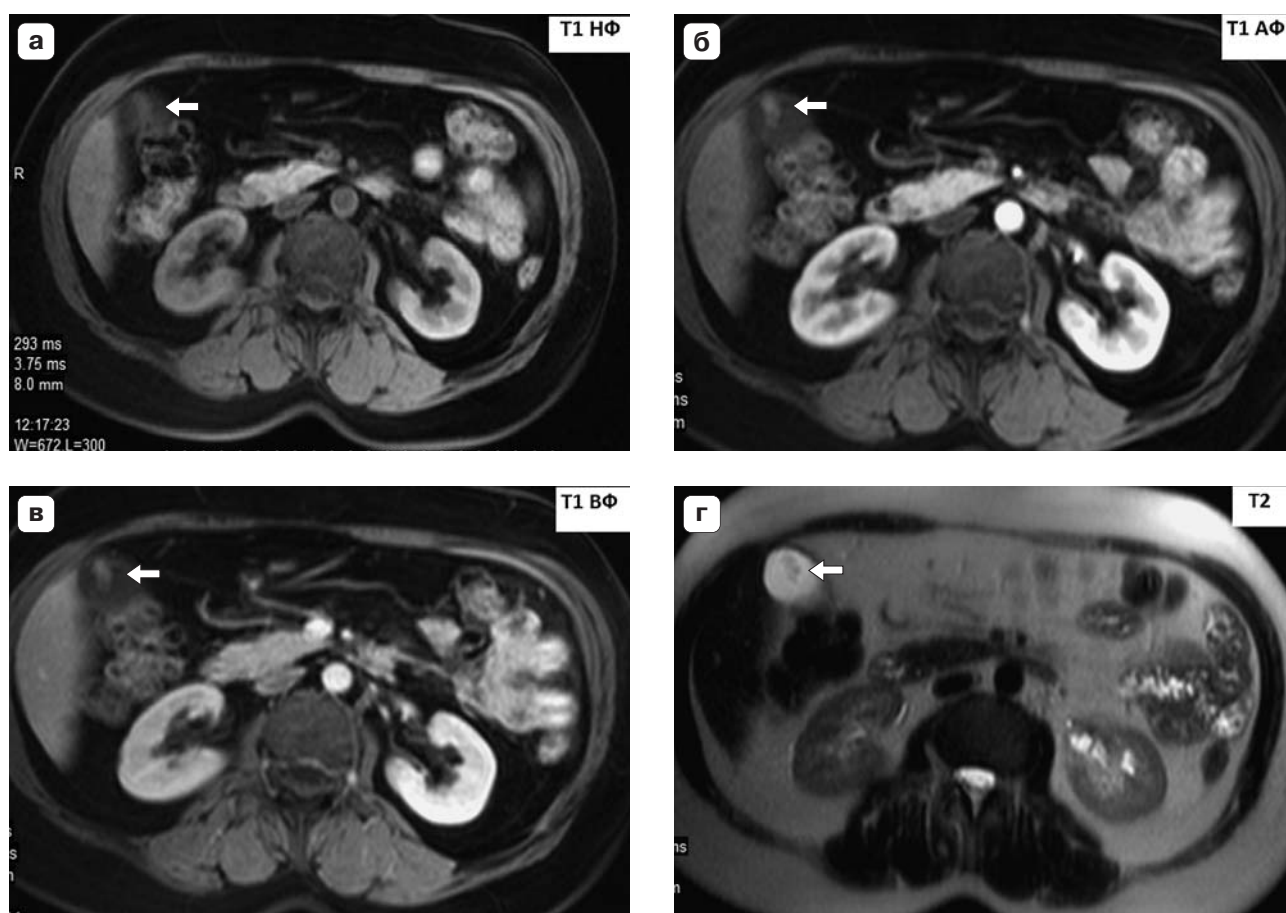


Рис. 4. МР-изображения билиарного сладжа (указано стрелкой), который был принят за новообразование. а – в просвете желчного пузыря определяется образование, практически изоинтенсивное в T1; б – с признаками аккумуляции контрастного препарата в артериальную фазу; в – с признаками аккумуляции контрастного препарата в венозную фазу; г – изоинтенсивное образование желчного пузыря в T2.

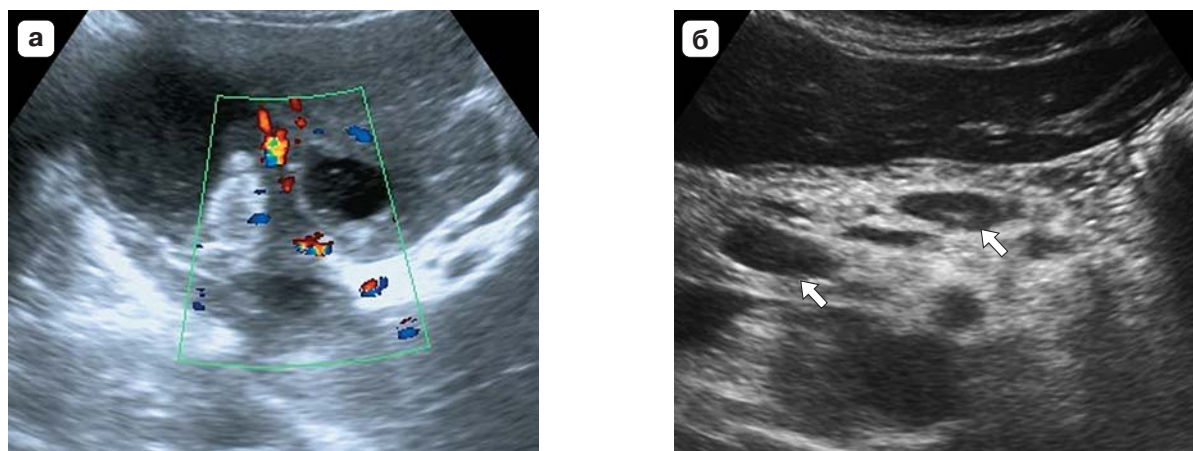
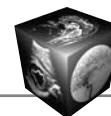


Рис. 5. УЗ-изображения образования желчного пузыря и лимфоузлов в воротах печени. а – образование в шейке желчного пузыря – ксантогранулематозный холецистит, который был принят за РЖП (в режиме ЦДК); б – гиперплазированные плоские лимфоузлы (указаны стрелками) в воротах печени.

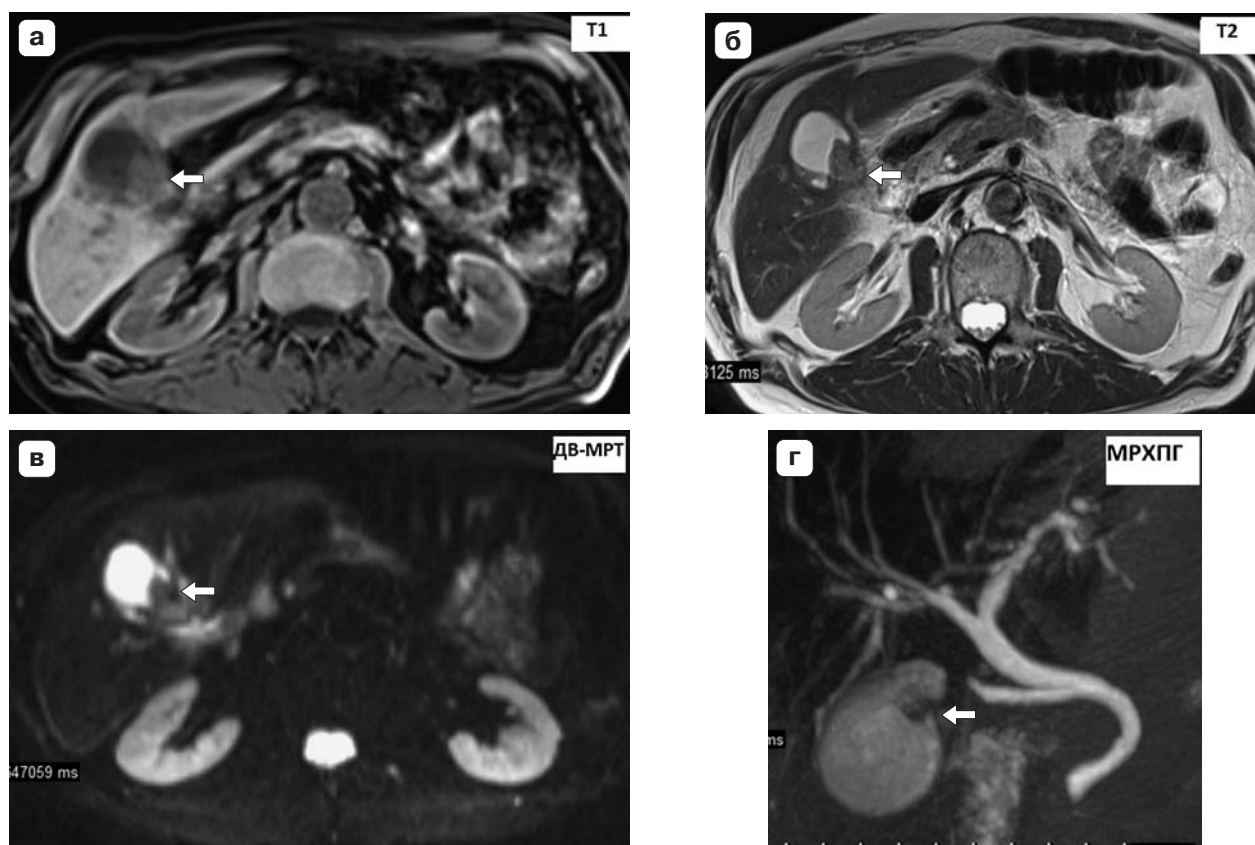


Рис. 6. МР-изображения ксантогранулематозного холецистита (стрелка), который был принят за РЖП. В шейке желчного пузыря определяется образование с четкими неровными контурами. а – гиперинтенсивное в T1; б – гипоинтенсивное в T2; в – при ДВ-МРТ; г – при МРХПГ.

0,4 см, в шейке образование размером 1,5 см, без признаков инвазии (рис. 6). На операции желчный пузырь увеличен, расположен внутрипеченочно. В воротах плотные лимфоузлы до 2,0 см. При пункции получены клетки с элементами воспаления. Произведена ХЭ с ре-

зекцией IV–V сегментов и лимфодиссекцией. Гистологическое заключение: стенки утолщены до 1,0 см, признаки ксантогранулематозного холецистита с перихолециститом и перигепатитом. В лимфоузлах элементов опухоли не выявлено.

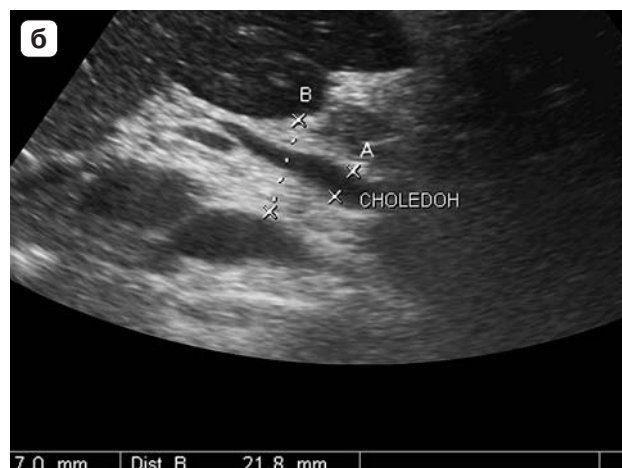
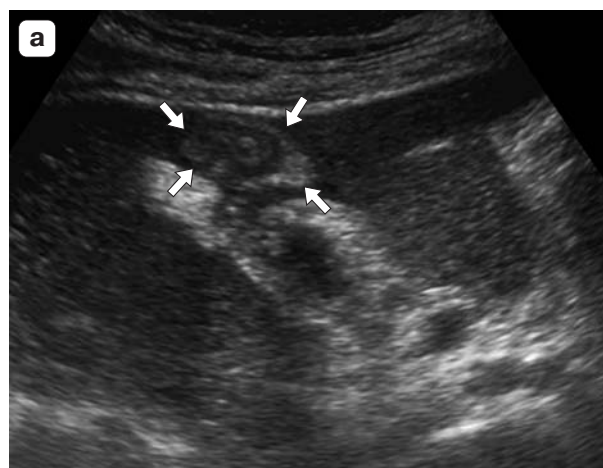


Рис. 7. УЗИ-изображения образования желчного пузыря и воспалительной инфильтрации желчного протока. а – образование желчного пузыря с признаками инвазии в печень (стрелки) – хронический холецистит, который был принят за РЖП; б – воспалительный инфильтрат гиперэхогенной структуры вокруг холедоха (CHOLEDOH) толщиной 2,1 см (обозначен меткой В), холедох расширен до 0,7 см (обозначен меткой А).

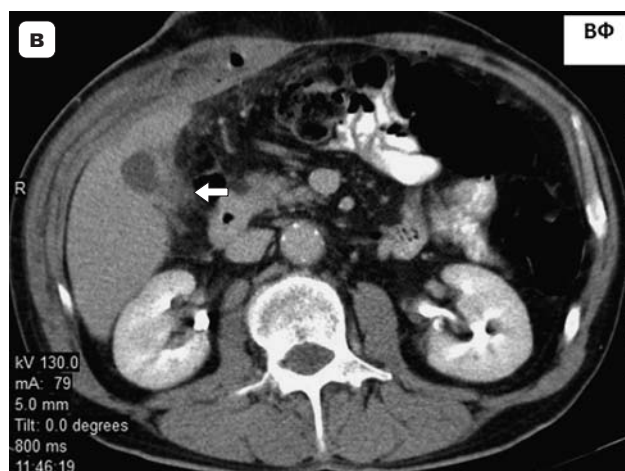
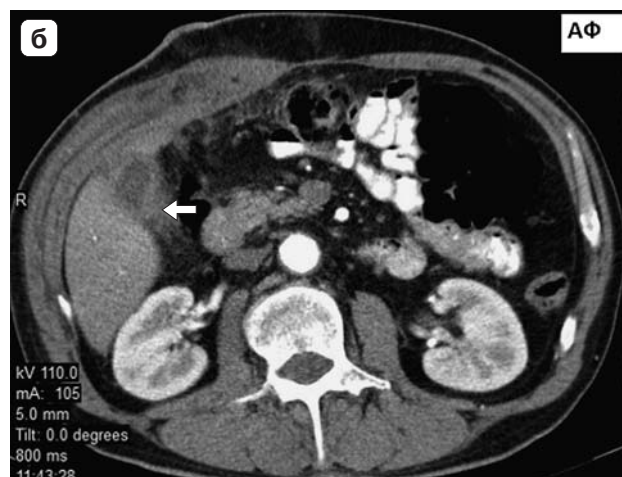


Рис. 8. КТ-изображения хронического холецистита с перихолециститом (стрелка), который был принят за РЖП. В области желчного пузыря определяется объемное образование. а – практически изоденное при нативном исследовании; б – незначительно накапливающее контрастный препарат в артериальную фазу; в – незначительно накапливающее контрастный препарат в венозную фазу.

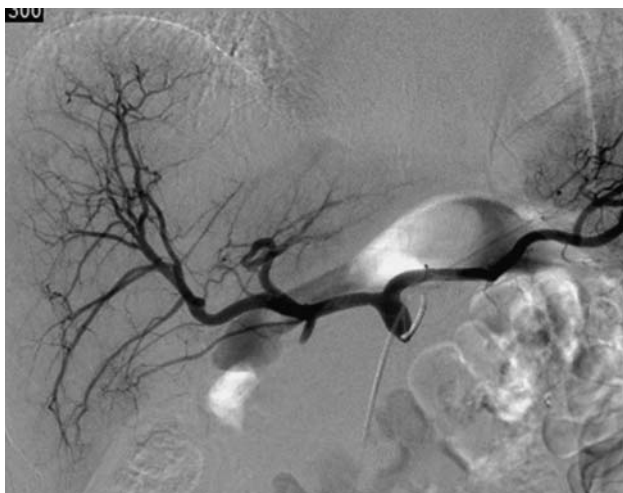
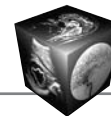


Рис. 9. Ангиограмма, гиповаскулярная опухоль желчного пузыря.

Клиническое наблюдение 4. Больной 62 лет, поступил с диагнозом РЖП. При УЗИ в желчном пузыре образование размером 7 см с распространением на паренхиму печени до 3 см в V сегменте, на общий желчный проток. Внутривенные протоки расширены до 0,4 см, вокруг холедоха гиперэхогенный инфильтрат толщиной 2,1 см, холедох расширен до 0,9 см. В воротах печени измененные лимфоузлы до 1,5 см (рис. 7). КТ: инфильтрат в проекции желчного пузыря, накапливающий контрастный препарат (рис. 8). Ангиография: гиповаскулярная опухоль желчного пузыря (рис. 9). На операции: РЖП с распространением на паренхиму печени. В воротах плотные лимфоузлы до 2,0 см. Произведена ХЭ с резекцией IV–V сегментов и лимфодиссекцией. Гистологическое заключение: хронический холецистит. В печени лимфоидная инфильтрация – перихолецистит. В лимфоузлах элементов опухоли не выявлено.

Также расхождение диагноза у 4 больных (ложноотрицательные результаты) связано с поздней стадией РЖП, когда в проекции IV–V–VI сегментов определялось массивное образование размерами от 5 до 8 см, которое принимали за первичный рак печени. Всем больным проведено хирургическое лечение в объеме правосторонней гемигепатэктомии с резекцией протоков и лимфодиссекцией.

Обсуждение

РЖП – редкое новообразование с агрессивным течением, протекающее без яркой клинической картины, поэтому диагностируется на поздних стадиях. Для него характерны: местная инвазия, быстрое распространение на лимфоузлы и появление отдаленных метастазов, высокая частота рецидивирования [11, 12]. В литературе указыва-

ется, что инвазию в печень имеют 34–89% пациентов, а метастазы в лимфоузлах определяются в 46% случаев даже при стадии T2 [13–15]. В нашем исследовании у 26 (92,8%) из 28 больных диагностирована 4-я стадия РЖП, когда опухоль прорастает в печень более 2 см или в соседние органы (желудок, двенадцатиперстную кишку, толстую кишку, поджелудочную железу, сальник, внепеченочные желчные протоки). Распространение на печень имело у 78,9%, метастазы в печени – у 32,1%, метастазы в лимфоузлах – у 39,2% больных.

Эпидемиологические исследования показали, что женский пол, возраст, камни в желчном пузыре являются наиболее известными факторами риска для развития РЖП [1, 16]. В настоящем исследовании женщины болели почти в два раза чаще, средний возраст составлял 56 лет, а камни в желчном пузыре были выявлены в 36,9% случаев, с более низкой частотой, чем в предыдущих сообщениях (64–98%) [17, 18].

Абдоминальное УЗИ, РКТ и МРТ являются наиболее частыми методами исследования при подозрении на злокачественные новообразования желчного пузыря. УЗИ – хороший метод для начального обследования больных, так как легко может определить изменение толщины стенки желчного пузыря, конкременты, образования, расширение протоков при желтухе. Имеется три морфологических типа РЖП, которые при УЗИ могут выглядеть как полиповидное образование, или утолщение стенки, или образование, замещающее полость пузыря [19–21]. Образование, замещающее полость пузыря, может присутствовать у 40–65% пациентов с РЖП при первоначальном обнаружении. Наличие большого образования в желчном пузыре, которое почти заполняет или заменяет просвет, часто распространяется на окружающую паренхиму печени, должно наводить на мысль о РЖП [22]. По нашим данным, полиповидный тип РЖП встречался в 15,8%, тип с утолщением стенок – в 21,8%, тип в виде образования, замещающего желчный пузырь, – в 63,1%. Мы смогли визуализировать даже небольшие участки очаговой гиперплазии размером 0,2 см, которые хорошо выделяются на тонкой и ровной стенке желчного пузыря и были доказаны гистологически.

УЗИ позволяет поставить правильный диагноз в 70–80% при запущенных стадиях и в 20–30% при ранних стадиях РЖП [23, 24]. По нашим данным, чувствительность УЗИ в выявлении РЖП составила 73,7%, но специфичность весьма низкая – 16,7%. Низкая специфичность связана с большим количеством ложноположительных и ложноотрицательных результатов – 10 (40%).



В неясных ситуациях или если по УЗИ диагностируется резектабельная опухоль, такие методы, как РКТ, МРТ с МРХПГ, ЭУЗИ, ПЭТ/КТ, часто предоставляют дополнительную информацию для установления стадии заболевания [11, 20]. Хотя РКТ уступает УЗИ в визуализации изменения слизистой стенки желчного пузыря, утолщения стенки и желчнокаменной болезни, она превосходит в оценке локального утолщения стенки, которое при УЗИ затеняют желчные камни или кальцификация стенок. Кроме того, РКТ может обнаружить местную инвазию, метастазы и лимфаденопатию. Чувствительность, специфичность, точность РКТ в диагностике РЖП составляют 88, 87 и 87% соответственно. Кроме того, контрастная РКТ может определять гемодинамику РЖП и быть полезной для дифференциальной диагностики в случаях, когда имеется образование, замещающее желчный пузырь и утолщение стенок [22, 25, 26]. Наши результаты чувствительности, точности, специфичности РКТ в выявлении РЖП составили 73,7, 60, 16,7% соответственно.

МРТ, дополненное 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 лимфоузлов составляет около 56% [22]. Динамическая МРТ в сочетании с МРХПГ и ДВ-МРТ являются точными и надежными методами оценки РЖП на местном и региональном уровне как часть предоперационной оценки. Чувствительность и специфичность динамической МРТ в сочетании с ДВ-МРТ достигает 97,2 и 92,2% соответственно, поэтому ДВ-МРТ может повысить точность диагностики для дифференциации доброкачественных и злокачественных поражений желчного пузыря [27, 28]. Наши результаты чувствительности МРТ в выявлении РЖП составили 69,2%, что связано с большим интервалом (более 1 мес) от проведения МРТ до даты операции в 27,8%, с исследованием без использования контрастного препарата в 16,7% случаев, а также с описанием опухоли печени, а не желчного пузыря при наличии больших образований в печени.

Последние гибридные системы ПЭТ/КТ обеспечивают структурную и функциональную информацию одновременно, поэтому могут предложить раннюю и точную диагностику с улучшенной специфичностью. Диагностическая точность ПЭТ/КТ для определения первичного поражения составляет 83,3%, для метастатических лимфоузлов – 88,9 и 85,1% для оценки метастазов [29, 30].

ЭУЗИ эффективно в дифференциальной диагностике ранней и поздней стадии РЖП с точ-

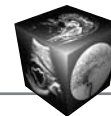
ностью 79,5% и глубины опухолевой инвазии с точностью 76,9%. Эндоскопическая ультрасонография также может помочь в диагностике холестериновых полипов и аденомиоматоза, которые представляют собой наиболее распространенные типы полипов желчного пузыря [31].

Y.F. Wang и соавт. [32] сравнили онкомаркеры, такие как СА 242, СА 125, СА 19-9, РЭА, в диагностике РЖП. Чувствительность СА 19-9 была самой высокой (71,7%) с наибольшей специфичностью СА 242 (98,7%). Чувствительность СА 19-9 и СА 242 увеличивается с прогрессированием РЖП и метастазированием в лимфоузлы ($p < 0,05$). Наши результаты были схожи, но сравнивались СА 19-9, АФП и РЭА, самым чувствительным оказалось определение СА 19-9 – 71,4% при повышении показателей выше 40 ЕД/мл.

Цитологическое исследование материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем, является простым, быстрым и высококачественным методом обнаружения РЖП с чувствительностью и специфичностью 72,9 и 100% соответственно [33]. Однако надо помнить, что из-за опасности желчеистечения биопсию следует производить только через паренхиму печени в области ложа желчного пузыря, а не через внутрибрюшную часть и обязательным условием должно быть отсутствие признаков билиарной гипертензии. В нашем учреждении пункция производилась только в месте распространения РЖП на паренхиму печени с чувствительностью 91,6%, точностью 92,3%, но без уточнения идентификации рака, т.е. имелось наличие клеток рака, но неизвестным оставалась его первичная локализация – рак печени или РЖП.

РЖП может проявляться как локальное или диффузное асимметричное утолщение стенки, которое может иметь обширный дифференциальный диапазон, в том числе острый и хронический холецистит, ксантогранулематозный холецистит и аденомиоматоз. Кроме того, РЖП может возникнуть на фоне хронического холецистита, желчнокаменной болезни, которые могут затруднить постановку диагноза [22]. На первом месте по потенциальным ловушкам, которые могут встречаться в диагностике РЖП, находятся случаи гипердиагностики при доброкачественных изменениях [34].

По данным настоящего исследования ошибочно РЖП был заподозрен у 6 больных (4 – хронический холецистит, 2 – билиарный сладж). При рассмотрении ситуации с 6 ложноположительными результатами (17,6%) выяснено, что ошибочные заключения о наличии опухолевого образования в желчном пузыре в 3 случаях также подтвердили



хирурги при осмотре во время операции, с чем связано расширение объема операции до резекции IV–V сегментов печени и лимфодиссекции. Один из ошибочных случаев был обусловлен ксантогранулематозным холециститом.

Ксантогранулематозный холецистит – необычная форма хронического холецистита, который может имитировать РЖП. Характеризуется длительным воспалением, утолщением стенок, инфильтрирующим процессом с вовлечением печени, толстой или двенадцатиперстной кишки, камни присутствуют у большинства пациентов, может развиваться перфорация желчного пузыря в местах разрыва пазух Рокитанского–Ашоффа, что приводит к формированию наружных и холецистодуоденальных свищей, абсцессов, развитию воспалительных процессов в печени, кишке, мягких тканях. Пазухи Рокитанского–Ашоффа – втяжение слизистой оболочки желчного пузыря между мышечными пучками его стенки; может служить местом локализации возбудителей инфекции [35]. При обследовании отличительным признаком является ограниченное или диффузное утолщение стенок от 3 до 25 мм. На УЗ-томограммах в стенках желчного пузыря визуализируются гипэхогенные образования, границы стенок желчного пузыря и печени могут быть нечеткими, в полости конкременты, вокруг пузыря жидкостные прослойки, расширенные протоки. На РК-томограммах в утолщенной стенке определяются очаги, не накапливающие контрастный препарат, которые соответствуют гипэхогенным участкам на УЗ-томограммах. РКТ эффективнее показывает вовлечение в воспалительный процесс смежных органов и тканей. Дооперационная дифференциальная диагностика РЖП и ксантогранулематозного холецистита фактически невозможна [36, 37].

Хронический холецистит при обострении на томограммах демонстрирует утолщение стенок, внутрипросветные образования, но без признаков распространения на окружающие органы и ткани, что является отличительным критерием в дифференциальной диагностике РЖП [11, 38]. Тем не менее в настоящем исследовании при хроническом холецистите в половине случаев отмечалось распространение предполагаемого опухолевого процесса на печень, так как границы между желчным пузырем и печенью были размыты, а при гистологическом исследовании отмечались признаки перихолецистита и перигепатита.

Иногда неподвижный билиарный сладж в желчном пузыре бывает похож на полип или рак при трансабдоминальном УЗИ. Правильный диагноз помогают установить оценка васкуляризации методом доплеровского кодирования и изменение

положения тела [39]. По данным ряда авторов, методы диагностики, связанные с контрастированием, такие как УЗИ, РКТ, МРТ, легко дифференцируют застойный билиарный сладж с опухолью [40]. По нашим результатам билиарный сладж был принят за РЖП у 2 больных. При доплеровском кодировании в обоих случаях регистрировался цветовой сигнал, который, по всей видимости, был артефактом. Интересно, что и при МРТ с внутривенным контрастированием в одном случае также отмечалось накопление контрастного препарата.

При подозрении на новообразование желчного пузыря рекомендуется не лапароскопическая, а открытая ХЭ со срочным гистологическим исследованием [41]. Если диагноз подтверждается и имеется стадия T1b, то следует провести резекцию печени с лимфаденэктомией с возможной резекцией желчных протоков [42]. У 50% больных РЖП диагноз устанавливается случайно после проведения лапароскопической ХЭ. В этих случаях больные должны быть направлены в центр специализированной медицинской помощи для обследования и добавочной радикальной хирургической резекции, что значительно повышает выживаемость [43]. По нашим данным, лапароскопическая ХЭ до поступления проведена 9 (26,5%) больным, но для добавочной резекции в наш центр поступили только 2 пациента, остальные 7 обратились за помощью гораздо позже, когда имелись большие по объему опухолевые образования, которые являлись либо рецидивами заболевания, либо продолженным ростом остаточной опухоли. В то же время лапароскопическая ХЭ в нашем центре выполнена только 2 больным и в обоих случаях РЖП не подтвердился. Поэтому если имеется подозрение на новообразование желчного пузыря, но нет признаков инвазии, то целесообразнее проведение лапароскопической ХЭ со срочным гистологическим исследованием удаленного материала. В случае подтверждения диагноза следует выполнить резекцию печени с лимфодиссекцией.

Заключение

РЖП диагностирован у большинства больных (92,8%) при стадии T4, когда опухоль прорастает в печень более 2 см или в соседние органы (желудок, двенадцатиперстную кишку, толстую кишку, поджелудочную железу, сальник, внепеченочные желчные протоки). Распространение на печень имело у 78,9%, метастазы в печени – у 32,1%, метастазы в лимфоузлах – у 39,2% больных.

При подозрении на РЖП, которое в дальнейшем не подтвердилось, в 5 случаях из 6 ошибочный диагноз установлен с помощью комплексного обследования, которое включало УЗИ, РКТ, МРТ.



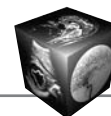
УЗИ позволяет визуализировать образования в желчном пузыре размером от 0,2 см, но не всегда в состоянии дифференцировать сладжи и выраженные воспалительные изменения при хроническом холецистите, особенно при ксантогранулематозном холецистите. При УЗИ, РКТ и МРТ предполагаемая инвазия в печень обусловлена лимфоидной инфильтрацией с развитием перигепатита, а визуализируемые увеличенные лимфоузлы являлись реактивными, гиперплазированными.

Ложноотрицательные результаты объясняются тем, что при обследовании в центральных отделах печени определялись образования больших размеров, которые трактовались специалистами как первичный рак печени с вовлечением желчного пузыря, так как рак печени встречается в 3 раза чаще, чем РЖП.

Таким образом, диагностика РЖП является трудной задачей, даже при запущенных стадиях. Тем не менее требуется комплексная диагностика с применением УЗИ, РКТ, МРТ, определением уровня СА 19-9, выполнением пункции. А для того, чтобы избежать ненужных объемных хирургических вмешательств, при отсутствии признаков инвазии в печень, следует выполнять лапароскопическую ХЭ со срочным гистологическим исследованием и при подтверждении диагноза увеличить объем операции на добавочную резекцию печени с лимфодиссекцией.

Список литературы / References

1. 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.
2. Stinton L.M., Shaffer E.A. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver.* 2012; 6 (2): 172–187.
3. Zhu A.X., Hong T.S., Hezel A.F., Kooby D.A. Current management of gallbladder carcinoma. *Oncologist.* 2010; 15 (2): 168–181.
4. Lazcano-Ponce E.C., Miquel J.F., Munoz N. et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA: Cancer J. Clin.* 2001; 51 (6): 349–364.
5. Sheth S., Bedford A., Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95 (6): 1402–1410.
6. Cha B.H., Hwang J.H., Lee S.H. et al. Pre-operative factors that can predict neoplastic polypoid lesions of the gallbladder. *Wld J. Gastroenterol.* 2011; 17: 2216–2222.
7. Zielinski M.D., Atwell T.D., Davis P.W. et al. Comparison of surgically resected polypoid lesions of the gallbladder to their pre-operative ultrasound characteristics. *J. Gastrointest. Surg.* 2009; 13: 19–25.
8. Lee K.F., Wong J., Li J.C., Lai P.B. Polypoid lesions of the gallbladder. *Am. J. Surg.* 2004; 188: 186–190.
9. Yang H.L., Kong L., Hou L.L. et al. Analysis of risk factors for polypoid lesions of gallbladder among health examinees. *Wld J. Gastroenterol.* 2012; 18: 3015–3019.
10. Sarkut P., Kilicturgay S., Ozer A. et al. Gallbladder polyps: factors affecting surgical decision. *Wld J. Gastroenterol.* 2013; 19 (28): 4526–430.
11. Andren-Sandberg A. Diagnosis and management of gallbladder cancer. *N. Am. J. Med. Sci.* 2012; 4 (7): 293–299.
12. Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Лепэдату П.И. Диагностика новообразований желчного пузыря. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.* 2013; 24 (3–4): 12–16. Danzanova T.Yu., Sinjukova G.T., Lepedatu P.I. Diagnosis of the gallbladder tumors. *Vestnik RONC im. N. N. Blohina RAMN.* 2013; 24 (3–4): 12–16. (In Russian)
13. Wanebo H.J., Vezeridis M.P. Carcinoma of the gallbladder. *J. Surg. Oncol.* 1993; 3: 134–139.
14. Ogura Y., Mizumoto R., Isaji S. et al. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan. *Wld J. Surg.* 1991; 15: 337–343.
15. Singh S., Agarwal A.K. Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. *Ann. Surg.* 2009; 250 (3): 494–495.
16. Levy A.D., Murakata L.A., Rohrmann C.A. Jr. Gallbladder carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics.* 2001; 21:295–314; questionnaire, 549–555.
17. Diehl A.K. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *J.A.M.A.* 1983; 250: 2323–2326.
18. Csendes A., Becerra M., Rojas J., Medina E. Number and size of stones in patients with asymptomatic and symptomatic gallstones and gallbladder carcinoma: a prospective study of 592 cases. *J. Gastrointest. Surg.* 2000; 4: 481–485.
19. Samad A. Gall bladder carcinoma in patients undergoing cholecystectomy for cholelithiasis. *J. Pak. Med. Assoc.* 2005; 55: 497–499.
20. Gore R.M., Shelhamer R.P. Biliary tract neoplasms: Diagnosis and staging. *Cancer Imaging.* 2007; 7: S15–S23.
21. Пугачева О.Г., Кармазановский Г.Г., Вишневский В.А. Лучевая диагностика рака желчного пузыря. *Медицинская визуализация.* 2008; 1: 33–45. Pugacheva O.G., Karmazanovskiy G.G., Vishnevskiy V.A. Radiation diagnosis of gallbladder cancer. *Meditinskaja vizualizatsija.* 2008; 1: 33–45. (In Russian)
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Yun E.J., Cho S.G., Park S. et al. Gallbladder carcinoma and chronic cholecystitis: differentiation with two-phase spiral CT. *Abdom. Imaging.* 2004; 29: 102–108.
26. Inui K., Yoshino J., Miyoshi H. Diagnosis of gallbladder tumors. *Intern. Med.* 2011; 50 (11): 1133–1136.
27. 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.
28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. Park J.H., Park D.I., Cho Y.K. et al. Clinical usefulness of endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of gallbladder wall thickening. *Dig. Dis. Sci*. 2012; 57 (2): 508–515.
 32. Wang Y.F., Feng F.L., Zhao X.H. et al. Combined detection tumor markers for diagnosis and prognosis of gallbladder cancer. *Wld J. Gastroenterol*. 2014; 20 (14): 4085–4092.
 33. 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.
 34. 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; 7: 10.
 35. Levy A.D., Murakat L.A., Abbott R.M., Rohrmann C.A. Benign tumors and tumorlike lesions of the gallbladder and extrahepatic bile ducts: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2002; 22: 387–413.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Liang J.L., Chen M.C., Huang H.Y. et al. Gallbladder carcinoma manifesting as acute cholecystitis: Clinical and computed tomographic features. *Surgery*. 2009; 146: 861–868.
 39. Anastasi B., Sutherland G.R. Biliary sludge-ultrasonic appearance simulating neoplasm. *Br. J. Radiol*. 1981; 54: 679–681.
 40. Liu L.N., Xu H.X., Lu M.D. et al. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of gallbladder diseases: a multi-center experience. *PLoS One*. 2012; 7 (10): e48371.
 41. Kondo S., Takada T., Miyazaki M. et al. Guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas: surgical treatment. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg*. 2008; 15 (1): 41–54.
 42. Shukla P.J., Barreto S.G. Gallbladder cancer: we need to do better! *Ann. Surg. Oncol*. 2009; 16 (8): 2084–2085.
 43. Shih S.P., Schulick R.D., Cameron J.L. et al. Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. *Ann. Surg*. 2007; 245 (6): 893–901.