

## **Редкие злокачественные опухоли печени у детей**

*Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии*

Представлены результаты лечения 10 детей с редкими злокачественными опухолями печени в период с 1996 по 2007 г. Диагностический комплекс включал: клиническое, лабораторное обследование, определение уровня  $\alpha$ -фетопротеина (АФП) в сыворотке крови, ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию с контрастным усилением (КТ), пункционную биопсию или диагностическую лапаротомию с биопсией новообразования. За исключением одного больного с нейробластомой IV S стадии и двух с неходжкинскими В-клеточными лимфомами, всем остальным было проведено комбинированное лечение, включающее полихимиотерапию (ПХТ) и операцию. Положительный результат получен у одного пациента с экстраренальной нефробластомой с изолированным поражением печени, срок наблюдения составил 6 лет; у одного больного с нейробластомой IV S стадии с изолированным поражением печени, срок наблюдения-10 лет; у больной с недифференцированной эмбриональной саркомой печени, срок наблюдения-6 лет и у двух детей с В-клеточными неходжкинскими лимфомами с изолированным поражением печени срок наблюдения-9 и 1 год. Ключевые слова: редкие злокачественные опухоли печени у детей, недифференцированная эмбриональная саркома, опухоль эндодермального синуса, экстраренальная нефробластома, нейробластома, неходжкинская лимфома, холангиокарцинома.

В детском возрасте наиболее часто среди первичных злокачественных опухолей печени встречаются гепатобластома (ГБ) и гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) [4]. Другие злокачественные опухоли печени относятся к категории редких. Согласно Международной классификации ВОЗ, наиболее типичными среди них являются опухоли мезенхимальной и герминогенной природы [2,3,5]. Очень редко отмечается изолированное поражение печени при экстраренальной нефробластоме, нейробластоме и В-клеточной неходжкинской лимфоме [7,8,10].

Недифференцированная эмбриональная саркома печени относится к наиболее часто встречающимся мезенхимальным злокачественным опухолям печени у детей [3]. Обычно опухоль диагностируется в возрасте от 6 до 15 лет с одинаковой частотой у мальчиков и девочек [3,13]. Во время установления диагноза, чаще всего опухоль имеет значительные размеры, что затрудняет выполнение оперативного вмешательства. Вследствие кистозного строения с некрозами и кровоизлияниями, опухоль склонна к самопроизвольному разрыву с массивной кровопотерей [11]. В литературе имеются данные о возможности развития недифференцированной эмбриональной саркомы печени в мезенхимальной гамартоме [6]. Опухоль чувствительна к ПХТ, однако, в настоящее время, ввиду редкости патологии, нет единого подхода в выборе адекватных схем лечения [3]. Описан случай успешного лечения рецидива недифференцированной эмбриональной саркомы печени с помощью радиочастотной абляции у беременной женщины [15]. Прогноз при недифференцированной эмбриональной саркоме печени неблагоприятный. Медиана

выживаемости в среднем при этой патологии составляет 12 месяцев [13]. Выявление заболевания на ранних стадиях с последующим проведением комбинированного лечения значительно улучшает прогноз у этой группы пациентов [3,6,19].

Опухоль эндодермального синуса принадлежит к категории герминогенных злокачественных опухолей печени, встречается крайне редко [3]. В литературе имеются данные о возможности синхронного развития этого новообразования с ГБ [3]. Для обеих опухолей характерно повышение уровня АФП в сыворотке крови, что может затруднять проведение дифференциального диагноза [3]. Данные о выборе тактики лечения и результатах при этом заболевании немногочисленны.

Экстраренальная нефробластома-опухоль, которая может локализоваться в подвздошных и паховых областях, яичниках, грудной полости, забрюшинном пространстве и печени [7, 14]. Объективные методы диагностики не позволяют до операции правильно предположить морфологический диагноз новообразования. Окончательный диагноз обычно устанавливается после оперативного лечения. Проведение в послеоперационном периоде ПХТ согласно протоколам лечения принятым для нефробластомы-эффективно [7,14].

Изолированное поражение печени отмечается при нейробластоме IV S стадии. Опухоль диагностируется у детей до года и обычно не требует проведения специального лечения, однако гистологическое исследование с определением хромосомной аномалии N-MIS амплификации считается необходимым для выделения группы детей с неблагоприятным прогнозом и определения дальнейшей тактики лечения [8]. При выраженной гепатомегалии с нарушением дыхания при этой патологии предложен способ создания вентральной грыжи для увеличения экскурсии легких [12].

Очень редко встречается изолированное поражение печени при неходжкинской В – клеточной лимфоме [10,18]. Предрасполагающим фактором к развитию опухоли может быть синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) и хронический вирусный гепатит С [10,18]. Систематизированные данные о правильном выборе методов лечения при этом заболевании в литературе так же отсутствуют. При выборе тактики лечения обычно используется ПХТ, в основе которой лежит применение высокодозного метотрексата.

Холангиокарцинома (внутрипеченочная холангиокарцинома, периферическая холангиокарцинома) встречается у детей старшего возраста [5,16]. Дифференциальный диагноз этой опухоли с ГЦР может быть проведен с помощью определения АФП в сыворотке крови. При ГЦР отмечается повышение АФП в 35-73 % случаев, при холангиокарциноме никогда, однако, у 80-90 % пациентов при этой патологии отмечено повышение раковых антигенов [9]. Очень часто при холангиокарциноме печени отмечается поражение лимфатических узлов [16]. Опухоль отличается агрессивным течением и очень плохим прогнозом, вне зависимости от проводимой терапии [20].

Таким образом, в литературе нет общепринятых подходов к диагностике и лечению редких злокачественных опухолей печени у детей, это и послужило поводом к проведению нашей работы. Возможно, создание международных исследовательских групп в дальнейшем позволит систематизировать знания и выработать врачебную тактику в отношении этих заболеваний.



Диагноз	Всего больных	Ло-кализация процесса		
		Правая доля	Левая доля	Обе доли
Холангиокарцинома	1	1	-	
Нейробластома	1		-	1
Неходжкинская лимфома	2	1	-	1
Опухоль эндодермального синуса	1		-	1
Экстраренальная нефробластома	1	1	-	
Эмбриональная саркома	4	3	-	1
Всего	10(100%)	6(60%)	-	4(40%)

Как видно из таблицы, наиболее часто поражается правая доля печени – у 6 (60 %) пациентов, поражение обеих долей печени было отмечено у 4 (40 %) детей.

Лабораторные исследования при редких злокачественных опухолях печени у детей не обладают специфичностью. В плане дифференциальной диагностики мы считаем обоснованным определение уровня АФП в сыворотке крови у всех больных детей с новообразованиями печени. В нашем исследовании достоверное повышение АФП до 7650 ng/мл было отмечено при опухоли эндодермального синуса. Определение раково-эмбрионального антигена (РЭА) может быть информативным в трудных для диагностики случаях, так у больной с холангиокарциномой уровень его составил 8960 ng/мл. Учитывая большую редкость развития у детей холангиокарциномы, включение РЭА в стандарт комплексного обследования детей с подозрением на наличие опухоли печени нецелесообразно. Для нейробластомы характерно повышение нейроспецифической энolahзы (НСЭ) в сыворотке крови, у больного в нашем исследовании уровень ее составил 92 ng/мл.

Больные с редкими злокачественными опухолями печени в виду быстрого роста новообразования и ошибок в диагностике, обычно, поступают в специализированный стационар на поздних стадиях заболевания, а иногда после уже проведенных диагностических операций. В связи с этим, для подтверждения морфологического диагноза мы применяли пункционную биопсию, диагностическую лапаротомию и в одном случае при холангиокарциноме, диагноз был поставлен при исследовании метастаза (MTS) опухоли в надключичный лимфатический узел. Проведение диагностической лапароскопии с биопсией новообразования возможно при ранних стадиях опухолевого процесса, однако в нашем исследовании большие размеры опухолей, сопровождающиеся выраженной сердечно – легочной недостаточностью, в большинстве случаев не позволяли использовать этот метод. Информативность инструментальных методов диагностики представлена в таблице 3.

Таблица 3

Инструментальные методы диагностики и их информативность при редких злокачественных опухолях печени у детей

Диагноз	Всего больных	Метод диагностики					
		Лапаротомия		Пункционная биопсия		Биопсия MTS	
		А	Б	А	Б	А	Б
Холангиокарцинома	1					1	1
Нейробластома	1			1	1		
Неходжкинская лимфома	2	1	1	1	1		
Опухоль эндодермального синуса	1	1	1				
Экстраренальная нефробластома	1	1	1	1	0		
Недифференцированная эмбриональная саркома	4	4	3	3	0		
Всего	10	7	6	6	2	1	1

А-количество исследований

Б – количество правильно поставленного диагноза

Из таблицы видно, что из всех методов инструментальной диагностики при редких злокачественных опухолях печени предпочтение следует отдавать диагностической лапаротомии. Пункционная биопсия не всегда позволяет поставить правильный диагноз. Так, при первичной диагностике, в одном случае-экстраренальная нефробластома и в другом – недифференцированная эмбриональная саркома печени были приняты за нейробластому. У одного ребенка недифференцированная эмбриональная саркома печени при пункционной биопсии и диагностической лапаротомии была расценена как ГБ, окончательный диагноз был поставлен при повторной операции направленной на попытку частичного удаления опухоли. Наиболее часто встречаемый характер поражения при редких злокачественных опухолях печени в виде множественных очагов небольших размеров (нейробластома, холангиокарцинома, неходжкинская лимфома) или кистозных полостей (недифференцированная эмбриональная саркома) затрудняет получение информативного материала при пункционной биопсии. У больного с холангиокарциномой морфологический диагноз нами был поставлен при исследовании пораженного надключичного лимфатического узла. Объективные методы диагностики в этом случае позволили выявить опухоль на ранней стадии заболевания, в то время когда она имела размеры до 1 см. в диаметре. В связи с расположением новообразования в области I сегмента печени вблизи печеночных вен и отсутствием другой патологии, после комплексного обследования, решено было провести динамическое наблюдение больного с повторным УЗИ контролем через одну неделю, так как риск биопсии при этой локализации был достаточно высокий и дифференциальный диагноз проводился с гемангиомой. В установленный срок больная для обследования не явилась. Через 2 месяца при повторном поступлении определялось поражение печени в виде множественных узлов, так же имелись множественные МТС в обоих легких и надключичном л/у слева. Учитывая анамнез заболевания и распространенность процесса, а так же тяжесть состояния, проведение биопсии опухоли печени у этого больного было признано нецелесообразным.

Результаты и обсуждение

Выбор оптимальной тактики лечения детей с редкими злокачественными опухолями печени на сегодняшний день является сложной задачей. Редкость патологии, не всегда правильная первичная диагностика, применение различных методов и отсутствие опыта в большинстве случаев не позволяют выработать правильную стратегию не только в диагностике, но и в лечении этой группы больных. Учитывая наш опыт в диагностике и лечении детей с доброкачественными и злокачественными новообразованиями печени, в отношении редких злокачественных опухолей печени мы разработали не только диагностический алгоритм, но и выработали принципиальные подходы в выборе методов лечения. При подозрении у ребенка редкой злокачественной опухоли печени в результате проведения комплексного обследования включающего определение АФП и в сомнительных случаях РЭА, наиболее целесообразно для биопсии новообразования использовать диагностическую лапаротомию. Вопрос о возможности применения

пункционной биопсии и диагностической лапароскопии с биопсией опухоли должен решаться индивидуально, основываясь на данных лабораторных и объективных методов исследования, а так же на личном опыте врача. Только правильный морфологический диагноз при этой патологии позволяет в дальнейшем определить тактику лечения. Так, комбинированный метод с использованием ПХТ и операции не применим при лечении В-клеточных неходжкинских лимфом, для которых проведение ПХТ в большинстве случаев приводит к полному выздоровлению. При нейробластоме IV S стадии с изолированным поражением печени у детей до года динамическое наблюдение позволяет избежать не всегда обоснованного проведения ПХТ и операции.

Данные о проведении нами хирургического лечения (удаления опухолей в пределах здоровых тканей) у больных с редкими злокачественными опухолями печени представлены в таблице 4.

Таблица 4

Характер оперативных вмешательств при редких злокачественных опухолях печени у детей

Объем операции	Диагноз		Всего
	ЭРНФ	НЭС	
Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия		1	1
Правосторонняя гемигепатэктомия		1	1
Атипичная резекция правой доли	1	1	2
Всего	1	3	4

ЭРНФ-экстраренальная нефробластома

НЭС – недифференцированная эмбриональная саркома печени

Как видно из таблицы, только у 4 больных было выполнено удаление опухоли. Положительный результат получен у больного с экстраренальной нефробластомой и у одного пациента с недифференцированной эмбриональной саркомой печени. Один ребенок с недифференцированной эмбриональной саркомой печени умер во время операции после расширенной правосторонней гемигепатэктомии в результате остро развившейся сердечно-легочной недостаточности. У одного пациента с недифференцированной эмбриональной саркомой печени после правосторонней гемигепатэктомии через 4 года после окончания лечения был диагностирован местный рецидив.

Приводим наши результаты лечения детей с редкими злокачественными опухолями печени.

Лечение больной с холангиокарциномой с помощью различных схем ПХТ, включающих препараты: цисплатин, 5-фторурацил, лейковарин, адриамицин, вепезид, оказалось неэффективным. Возможно сочетание ПХТ, проводимой в условиях общей гипертермии (ОГ), и иммунотерапии с использованием интрона – А может улучшить прогноз у этой группы пациентов. Данное положение основано на разработанном нами методе и опыте лечения первичных неоперабельных злокачественных опухолей печени у детей [1]. Проведение радикального хирургического лечения при этой патологии в настоящее время является фактором, определяющим прогноз заболевания.

У больного с нейробластомой IV S стадии мы отказались от проведения ПХТ. Проводилось динамическое наблюдение включающее: УЗИ, КТ с контрастным

усилением, определение НСЭ. Спустя 10 лет ребенок здоров. По данным объективных методов исследования патологических очагов в паренхиме печени не определяется.

В – клеточная неходжкинская лимфома с изолированным поражением печени – опухоль, при которой проведение ПХТ является основным методом лечения. Вопрос о необходимости операции в случае остаточной опухоли должен решаться индивидуально, однако, исходя из наших наблюдений, не всегда остаточная опухоль требует проведения ее удаления. Приводим наше наблюдение лечения больного К., (история болезни № 8188 – 1997).

Мальчик поступил в онкологическое отделение РНПЦДОГ с жалобами на увеличение живота, наличие пальпируемой опухоли в животе, слабость, субфебрильную температуру. После проведения стандартного обследования была выявлена больших размеров опухоль правой доли печени (рис. 1).

Морфологический диагноз – неходжкинская лимфома, В – клеточный иммунофенотип, был поставлен после проведения пункционной биопсии. Лечение проводилось согласно протоколу ВФМ – 90, в основе которого лежит использование блоков ПХТ с высокодозным метотрексатом – 1 г/м<sup>2</sup>. После проведения программного лечения включающего 6 блоков ПХТ, у ребенка по данным УЗИ и КТ сохранялась остаточная опухоль в правой доле печени 30 x 15 x 10 мм (рис. 2).

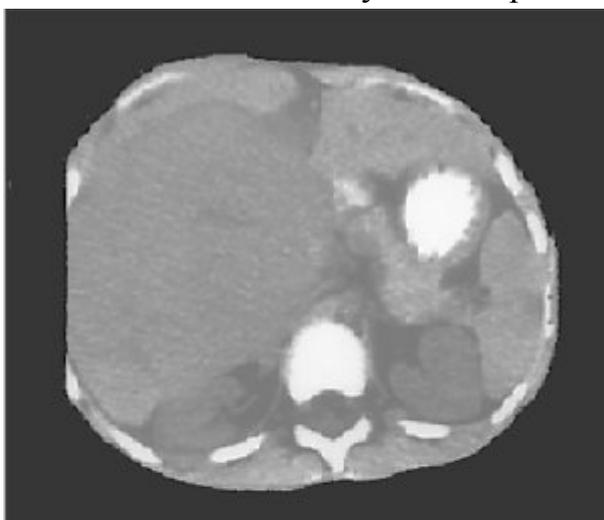


Рис. 1. В-клеточная неходжкинская лимфома с поражением правой доли печени у ребенка К., 7 лет

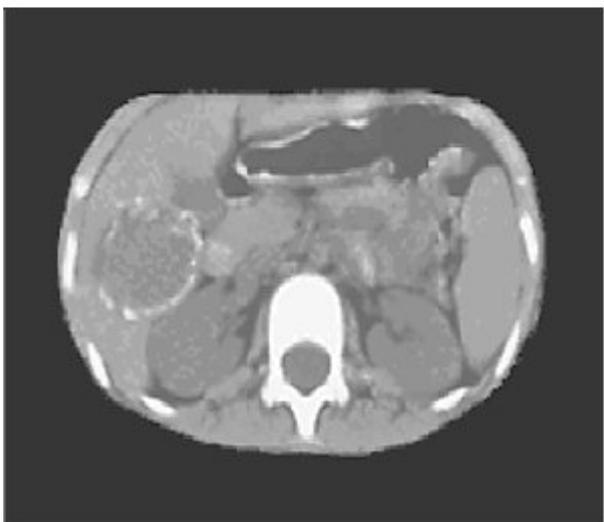


Рис. 2. Остаточная опухоль в правой доле печени после проведения программной ПХТ согласно протоколу ВФМ-90 при В-клеточной неходжкинской лимфоме у больного К., 7 лет

При проведении пункционной биопсии жизнеспособных тканей в остаточной опухоли выявлено не было. Учитывая небольшие размеры образования, оперативное лечение не проводилось. Спустя 9 лет ребенок здоров. По данным УЗИ, со стороны бывшей остаточной опухоли отмечена полная кальцинация.

Таким образом, проведение ПХТ в данном случае оказалось эффективным, правильная тактика с использованием пункционной биопсии позволила определить нежизнеспособность тканей остаточной опухоли и избежать хирургического лечения.

У второго больного с изолированным диффузным поражением печени В-клеточной неходжкинской лимфомой, лечение проводилось согласно протоколу ВФМ-95. Спустя 1 год ребенок здоров.

Проведение ПХТ согласно протоколу МАКЕИ-96 у ребенка с изолированным поражением печени опухолью эндодермального синуса оказалось неэффективным. Неудача в лечении, возможно была связана с большими размерами опухоли на момент поступления в клинику. Со стороны опухоли отмечалось прогрессирующее заболевание на фоне проводимой ПХТ

Проведение программной ПХТ согласно протоколу СИОР-93 и удаление опухоли при экстраренальной нефробластоме с изолированным поражением печени в объеме атипичной резекции правой доли печени позволило получить хороший результат со сроком наблюдения 6 лет.

Лечение недифференцированных эмбриональных сарком печени у детей на сегодняшний день является сложной проблемой. В нашем исследовании только в одном случае достигнут положительный результат. Приводим наблюдение успешного лечения недифференцированной эмбриональной саркомы печени, используя только хирургический метод.

Больная М., 8 лет (история болезни № 196 – 2000) поступила в онкологическое отделение РНПЦДОГ с жалобами на увеличение в объеме живота, наличие болей и пальпируемой опухоли в животе. Со стороны стандартных лабораторных исследований и уровня АФП в сыворотке крови изменений не отмечалось. Применение объективных методов исследования позволило выявить опухоль, исходящую из правой доли печени объемом до 400 мл. Проведение пункционной биопсии оказалось неинформативным. Во время операции, предпринятой для уточнения диагноза, выявлена опухоль кистозно-солидной структуры исходящая из 6 сегмента печени, опухоль располагалась на ножке. Произведено удаление опухоли в объеме атипичной резекции правой доли печени. От предложенной ПХТ, в послеоперационном периоде родители ребенка отказались. Спустя 6 лет девочка здорова.

Наблюдение демонстрирует трудность получения информативного гистологического материала при пункционной биопсии и возможность достижения положительного результата при недифференцированной эмбриональной саркоме печени только с помощью оперативного лечения. Исходя из данных литературы и нашего случая вероятнее всего девочки при этой патологии имеют более благоприятный прогноз.

Комбинированное лечение, в основе которого лежит использование предоперационной и послеоперационной ПХТ согласно протоколу ММТ – 95, а так

же удаление опухоли в объеме анатомических резекций печени является методом выбора у детей с недифференцированной эмбриональной саркомой печени. Наш опыт использования ПХТ, проводимой в условиях общей гипертермии (ОГ), и иммунотерапии с применением интрона – А позволил добиться минимальной регрессии у одного ребенка при местном рецидиве недифференцированной эмбриональной саркомы печени [1].

Таким образом, тактика лечения при редких злокачественных опухолях печени у детей определяется морфологическим диагнозом. Прогноз заболевания зависит в первую очередь от своевременной диагностики.

#### **Выводы**

1. Редкие злокачественные опухоли печени могут проявляться у детей в любом возрасте, обычно дети поступают в запущенных стадиях заболевания или после неудачных попыток диагностики и лечения в неспециализированных стационарах.

2. УЗИ – как скрининг – метод и КТ, обладают высокой информативностью в выявлении редких злокачественных опухолей печени у детей.

3. Лабораторная диагностика при редких злокачественных опухолях печени у детей не обладает специфичностью, однако определение уровня АФП и РЭА в сыворотке крови позволяет выделить первичные (ГБ, ГЦР) и герминогенные злокачественные опухоли печени, а так же в трудных для диагностики случаях исключить или подтвердить холангиокарциному.

4. Подтверждение морфологического диагноза необходимо всем больным с редкими злокачественными опухолями печени для определения дальнейшей тактики лечения. Методом выбора в инструментальной диагностике является диагностическая лапаротомия с биопсией новообразования.

5. Основным методом лечения редких злокачественных опухолей печени у детей является комбинированный, включающий ПХТ и операцию в зависимости от гистологического типа опухоли. При нейробластоме IV S стадии целесообразно придерживаться выжидательной тактики. Только оперативное лечение при недифференцированной эмбриональной саркоме печени у девочек в подростковом возрасте может оказаться эффективным.

#### **Литература**

1. Исмаил – заде, Р.С., Шиманский, А.Т., Шавликов, А.Р. Общая управляемая гипертермия в лечении химиорезистентных злокачественных опухолей печени у детей. – Белорусский медицинский журнал, 2005, № 2, с. 44 – 46.

2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. – 10-й пересмотр, 1-4 том / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 1998. – М.: Медицина, 1998.

3. Черствой, Е.Д. Опухоли и опухолеподобные процессы у детей / Е.Д.Черствой, Г.И.Кравцова, А.В.Фурманчук. – Минск: Асар, 2002. – С. 289-308.

4. Шиманский, А.Т., Исмаил – заде, Р.С., Никифоров, А.Н., Кочубинский, Д.В. Комбинированное лечение первичных злокачественных опухолей печени у детей. – Белорусский медицинский журнал, 2005, № 3, с. 114-116.

5. Albores-Saavedra, J. Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts / J. Albores-Saavedra, D.E. Henson // Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts / DS:

Armed Forces Institute of Pathology; In: J.P. Craig, R.L. Peters, H.A. Edwardson. – Washington, 1989. – Fascicles 22 and 26.

6. DNA sequence of the translocation breakpoints in undifferentiated embryonal sarcoma arising in mesenchymal hamartoma of the liver harboring the t (11;19)(q11;q13.4) translocation / V. Rajaram [et al.] // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2007. – Vol. 46, №5. – P. 508-513.

7. Extrarenal Wilms' tumor / K. Rasheed [et al.] // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 1993. – Vol. 3, №2. – P. 121-123.

8. Hachitanda, Y. Stage IVS neuroblastoma: a clinical, histological, and biological analysis of 45 cases / Y. Hachitanda, J. Hata // *Hum. Pathol.* – 1996. – Vol. 27, №11. – P. 1135-1138.

9. Haglund, C. Difference in tissue expression of tumor markers CA 19-9 and CA 50 in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma / C. Haglund [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 1991. – Vol. 63, № 3. – P. 386-389.

10. Hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma: the roles of HIV, hepatitis C infection, and alcohol abuse / K.A. McGinnis [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, №31. – P. 5005-5009.

11. Hung, T.Y. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver complicated with rupture in a child / T.Y. Hung, D. Lu, M.C. Liu // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2007. – Vol. 29, №1. – P.63-65.

12. Lee, E.W. Abdominal expansion as a bridging technique in stage IV-S neuroblastoma with massive hepatomegaly / E.W. Lee, H. Applebaum // *J. Pediatr. Surg.* – 1994. – Vol. 29, №2. – P. 1470-1471.

13. Leuschner, I. Undifferentiated sarcoma of the liver in childhood: Morphology, flow cytometry, and literature review / I. Leuschner, D. Schmidt, D. Harms // *Hum. Pathol.* – 1990. – Vol. 21, № 1. – P. 68-76.

14. Lumbosacral extrarenal Wilms' tumour: a case report and literature review / I.S. Arda [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2001. – Vol. 160, №10. – P. 617-619.

15. McCarthy, F.P. Management of undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in pregnancy / F.P. McCarthy, M. Harris, L. Kornman // *Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 109, № 2 (Pt2). – P. 558-560.

16. Nakajima, T. A histopathologic study of 102 cases of intrahepatic cholangiocarcinoma: Histologic classification and modes of spreading / T. Nakajima [et al.] // *Hum. Pathol.* – 1988. – Vol. 19. – P. 1228-1234.

17. Ottow, R.T. Treatment of proximal biliary tract carcinoma: An overview of techniques and results / R.T. Ottow, D.A. August, P.H. Sugarbaker // *Surgery*. – 1985. – Vol. 97. – P. 251-262.

18. Primary liver AIDS-related lymphoma / M.F. Villafane [et al.] // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. – 2006. – Vol. 48, №4. – P. 229-231.

19. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: pathologic basis of imaging findings in 28 cases / P.C. Buetow [et al.] // *Radiology*. – 1997. – Vol. 203, №3. – P. 779-783.

20. Vaittinen, E. Carcinoma of the gallbladder: A study of 390 cases diagnosed in Finland 1953-1967 / E. Vaittinen // *Ann. Chir. Gynaecol. Fenn.* – 1970. – Vol. 59. – P. 7-31.

