

УДК 616.37-007.415

Первичная панкреатическая лимфома

И.В. Маев¹, А.С. Трухманов², В.А. Доронин³, Ю.А. Кучерявый¹¹Московский государственный медико-стоматологический университет,²Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова,³Отделение гематологии ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»)

Primary pancreatic lymphoma

I.V. Maev, A.S. Trukhmanov, V.A. Doronin, Yu.A. Kucheryavy

Цель обзора. Представить данные по эпидемиологии, этиологии и патогенезу, диагностике и лечению редкой разновидности лимфомы – первичной панкреатической лимфоме.

Последние данные литературы. Лимфоцитарные лимфомы (неходжкинские лимфомы) имеют лимфоретикулярное происхождение и включают большое количество типов, отличающихся по клеточному происхождению, клинике, локализации и распространенности, реакции на лечение. Внеузловые неходжкинские лимфомы встречаются с частотой, достигающей 30–40% от всех случаев лимфоцитарных лимфом, при этом опухолевое поражение органов желудочно-кишечного тракта регистрируется примерно в половине таких наблюдений. Среди органов пищеварения наиболее часто поражаются желудок и тонкая кишка. Поражение *поджелудочной железы* (ПЖ) может быть как изолированным (первичным), так и за счет опухолевой инфильтрации, распространяющейся со стороны смежных, вовлеченных в опухолевый процесс органов, а также лимфатических узлов. Клинические симптомы, данные лабораторно-инструментального исследования при *первичной панкреатической лимфоме* (ППЛ) неспецифичны. Диагностика базируется на морфологическом исследовании костного мозга и опухолевой ткани. Особые трудности отмечаются при разграничении с раком ПЖ. Своевременное обнаружение ППЛ дает возможность избежать чрезвычайно инвазивного оперативного лечения, поскольку опухоль высокочувствительна к химиотерапии.

Заключение. Первичные панкреатические лимфомы составляют всего 0,5–0,9% от всех опухолей ПЖ и, как правило, представляют собой объемное образование, которое следует дифференцировать с раком ПЖ. Ранняя их диагностика позволяет прибегнуть к химиотерапии с хорошим прогнозом.

Ключевые слова: первичная панкреатическая лимфома, диагностика, лечение.

Aim of the review. To present data on epidemiology, etiology and pathogenesis, diagnostics and treatment of rare type of lymphoma: primary lymphoma of the pancreas.

The recent literature data. Lymphocytic lymphomas (non-Hodgkin's lymphomas) have lymphoreticular origin and include plenty of types distinguished by cellular origin, clinical presentation, localization and prevalence, response to treatment. Extranodal non-Hodgkin's lymphomas have frequency of 30 to 40% of all lymphocytic lymphomas cases, gastro-intestinal neoplasms are diagnosed approximately in half of these cases. The stomach and small intestine are the most frequently affected of digestive organs. Lesion of the pancreas can be both solitary (primary), and due to neoplastic infiltration from adjacent organs involved in neoplastic process, as well as from the lymph nodes. Clinical signs, data of laboratory and instrumental investigation at *primary pancreatic lymphoma* (PPL) are non-specific. Diagnostics is based on morphological study of bone marrow and neoplastic tissue. The special difficulties occur at differentiation with pancreatic cancer. Well-timed detection of PPL helps to avoid extremely invasive surgery as the tumor is highly sensitive to chemotherapy.

Conclusion. Primary pancreatic lymphomas are responsible for only 0,5–0,9% of all pancreatic tumors and, as a rule, present themselves as a focal lesion which should be differentiated with pancreatic cancer. Their early diagnostics allows to resort to chemotherapy with favorable prognosis.

Key words: primary pancreatic lymphoma, diagnostics, treatment.

Первичная панкреатическая лимфома (ППЛ) – достаточно редкая разновидность внеузловых лимфоцитарных лимфом [27, 41, 48]. Как правило, ППЛ представляет собой объемное образование, напоминающее рак *подже-*

лудочной железы (ПЖ), лишь за тем основным отличием, что лимфомы заметно чаще поддаются консервативному лечению [3, 41] и характеризуются значительно лучшим прогнозом.

Эпидемиология

ППЛ является чрезвычайно редким заболеванием: частота встречаемости 0,4–2,0% от всех внеузловых злокачественных лимфом, 0,5–0,9% от всех опухолей ПЖ [2, 5, 15, 18, 22, 48, 49, 62] и до 2% от всех ее злокачественных новообразований [47]. Распространенность среди ВИЧ-инфицированных больных возрастает до 5% [17, 28, 45].

До настоящего времени в англоязычной медицинской литературе описано не более 150 случаев ППЛ [48]. Соотношение вторичной и первичной лимфомы ПЖ составляет примерно 10:1 [4].

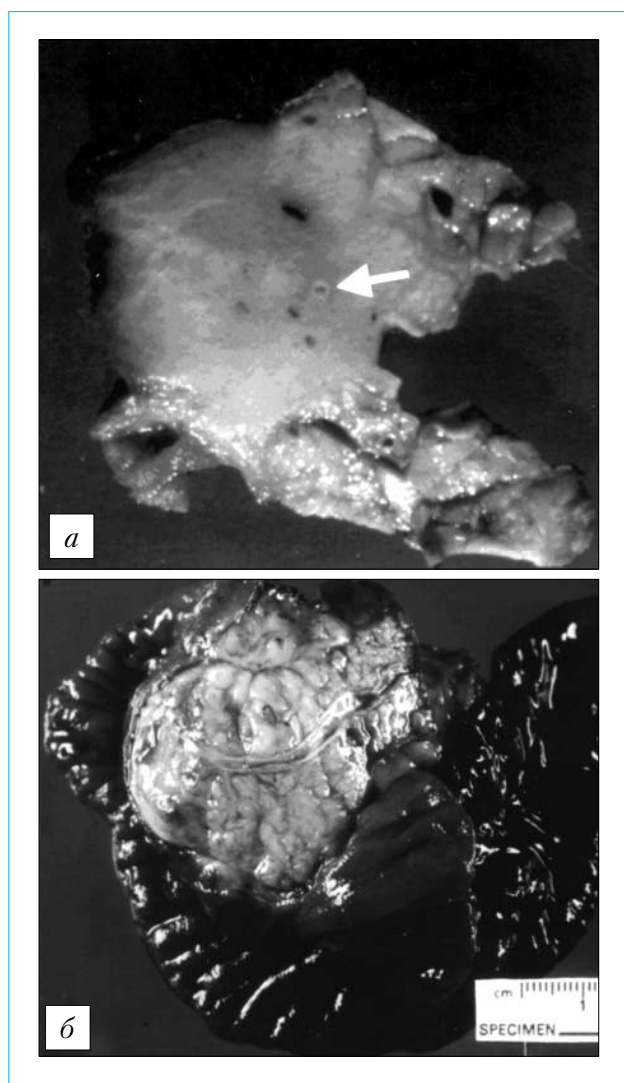


Рис. 1. Макропрепарат. Первичная панкреатическая лимфома (послеоперационный материал). Морфологически опухоль представлена В-клеточной лимфоцитарной лимфомой — по Е.М. Merkle и соавт., 2000 [35]:

а — в проекции головки ПЖ четко визуализируется однородное образование больших размеров, располагающееся вокруг общего желчного протока (отмечен стрелкой), но не прорастающее его;

б — бугристая крупная опухоль головки ПЖ, интимно спаянная с двенадцатиперстной кишкой

Ввиду редкой встречаемости этого заболевания данные относительно половых и возрастных различий существенно варьируют. В большинстве исследований, включающих от 5 до 85 описанных клинических случаев, демонстрируется преобладание мужчин. Так, по сообщению Н. Naeyer и соавт. мужчины заболевают ППЛ значительно чаще, чем женщины (соотношение 7:1), возраст пациентов 35–75 лет (средний 55 лет) [37]. В исследованиях А. Arcaqi и соавт. отмечено преобладание мужчин в соотношении 4:1, средний возраст составил 65 лет [2]. Анализом, проведенным R. Nishimura и соавт., установлено соотношение 2:1 (возрастной интервал 46–84 года, в среднем 62 года) [40]. В работе Е.М. Merkle и соавт. соотношение мужчин и женщин примерно 1,5:1, возрастной диапазон 23–89 лет (в среднем 56 лет) [35]. Среди больных, наблюдавшихся J.A. James и соавт., напротив, преобладали женщины в соотношении 5:2, возраст значительно выше — 60–86 лет (средний 68 лет) [24]. Имеются описания развития лимфом в детском возрасте — от 6 до 13 лет [1, 21, 34, 39, 46].

Этиология

Причина возникновения первичных лимфом ПЖ, родственных большинству неходжкинских лимфом, неизвестна. Считается, что лимфомы, с большей степенью вероятности, развиваются у иммунокомпрометированных людей: после трансплантации органов, у ВИЧ-инфицированных или больных СПИДом [17, 25, 28, 45, 46]. Существует мнение, что некоторые вирусы, поражающие лимфатические узлы, в частности вирус Эпштейна–Барра, могут рассматриваться в качестве этиотропного или триггерного фактора развития лимфом. Это мнение основано на наблюдении, что у лиц, перенесших инфекционный мононуклеоз, по прошествии длительного времени увеличивается частота заболевания лимфомами по сравнению с контрольной группой. В кандидаты, приводящие к развитию лимфом, зачислены также вирус человеческой Т-клеточной лимфомы, вирус коровьей В-клеточной лимфомы, герпесподобный ДНК-содержащий вирус, вызывающий болезнь Марекка. Следует отметить, что до сих пор убедительно доказана этиологическая роль только одного бактериального агента — *Helicobacter pylori*, приводящего к формированию MALT-лимфомы желудка.

Значение генетических факторов в развитии лимфом подчеркивается повышенной частотой заболеваемости среди лиц с наследственными формами иммунной недостаточности и незначительным увеличением заболеваемости среди членов семей больных с иммунными нарушениями. В пользу генетической природы первичной панкреатической лимфомы свидетельствуют случаи

Патоморфология, классификация и стадирование

Наиболее часто ППЛ локализуется в головке ПЖ (более 80%), значительно реже — в теле и хвосте [23, 37, 40, 55]. Существуют единичные описания, когда ППЛ представляла собой не солитарный узел, а состояла из нескольких первичных опухолевых узлов [22, 41]. Размеры опухоли варьируют в пределах 2–21 см, средний размер достигает 8,0 см [15, 23, 35, 37, 40, 55]. Как правило, опухоль имеет округлую форму, четкие границы, реже — бугристая с инфильтрирующим ростом (рис. 1).

Практически все ППЛ, о которых было сообщено до настоящего времени в западных странах, имеют В-клеточный тип, только несколько случаев Т-клеточной лимфомы были описаны в Японии [40], Тунисе [1], Италии [42] (рис. 2).

Нами найдены описания всего 5 случаев анапластической крупноклеточной лимфомы ПЖ [11, 13, 21, 32, 49] и несколько случаев лимфомы Беркитта [34, 58].

Крайне редко ППЛ ассоциируется с первичной лимфомой других органов, в частности почек [41]. Как правило, выявленное новообразование не прогрессирует до генерализации опухолевого процесса, имеются наблюдения с вовлечением парапанкреатических, парааортальных, паранефральных лимфатических узлов. Очень редко встречаются описания, когда у больных с ППЛ вторично отмечено поражение подмышечных лимфатических узлов [5], легких [51].

Современная классификация лимфом осуществляется согласно системе ВОЗ 2001 г.

Как и при других злокачественных новообразованиях стадия устанавливается в зависимости от распространенности опухолевого процесса [28]. Система стадийности неходжкинских лимфом Ann Arbor в настоящее время является самой популярной (табл. 1).

Дополнительные обозначения (применимые к любой стадии злокачественных лимфом):

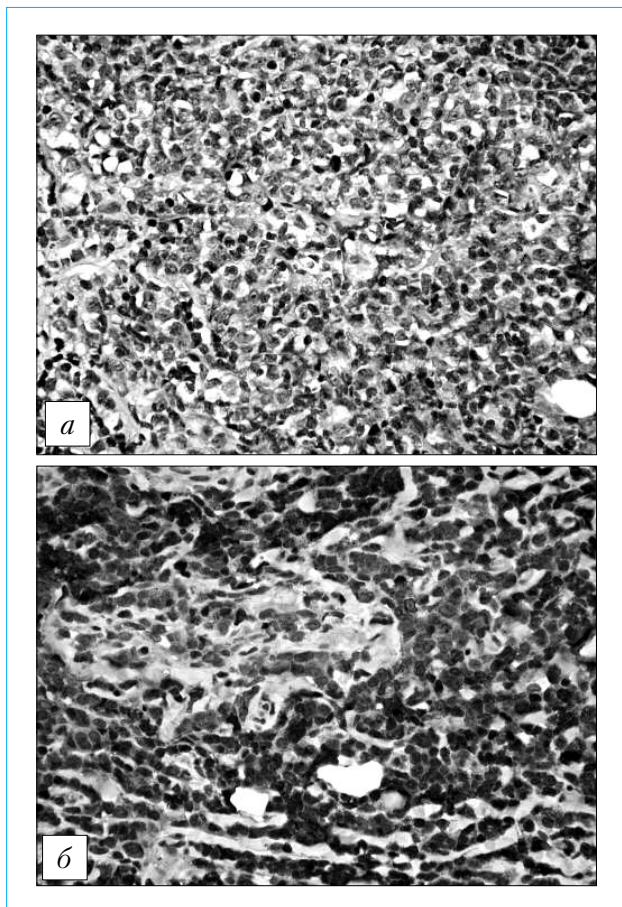


Рис. 2. Первичная Т-клеточная лимфома ПЖ — по R. Pezzilli и соавт., 2004 [42]:
а — световая микроскопия, окраска гематоксилином и эозином;
б — иммуногистохимия

семейной патологии [24], а также относительно частая (10%) ассоциация лимфом с длительно текущим синдромом Шегрена.

Таблица 1

Стадирование лимфоцитарных лимфом (система Ann Arbor, включающая ППЛ)

Стадия	Отличительные особенности
1-я	Лимфома, ограниченная поражением одной группы лимфатических узлов выше или ниже диафрагмы, или внутри-, или внеорганный лимфома (экстранодальная), не распространяющаяся на соседние органы и не поражающая лимфатические узлы
2-я	Лимфома, ограниченная поражением двух групп лимфатических узлов по одну сторону от диафрагмы (выше или ниже), или лимфома, ограниченная одним экстранодальным органом с распространением в одной или более группах лимфатических узлов по ту же сторону от диафрагмы
3-я	Лимфома, ограниченная поражением двух групп лимфатических узлов по обе стороны от диафрагмы (выше и ниже) с экстранодальным поражением или без такового
4-я	Диффузное поражение органа с местным распространением на соседние органы и ткани, с/без поражения отдаленных лимфатических узлов

Таблица 2
Клинические проявления первичной
лимфомы поджелудочной железы
(по Е.М. Merkle и соавт., 2000 [35];
M.W. Saif, 2006 [48])

Симптом	Частота, %
Абдоминальная боль	73–83
Пальпируемая опухоль в брюшной полости	58
Потеря массы тела	50
Желтуха	37–42
Тошнота	34
Рвота	18
Диарея	2–12
Панкреатит	12
Кишечная непроходимость	12
Слабость	9
Лихорадка, озноб, ночные поты	2–7
Желудочно-кишечное кровотечение	2
Стеноз выходного отдела желудка или двенадцатиперстной кишки	2

А — симптомы отсутствуют;

В — присутствие любого из следующих симптомов: лихорадка (выше 38,6 °С), ночная потливость, необъяснимая потеря массы тела на 10% или более в течение последних 6 мес, выраженный кожный зуд;

Е — поражение одного экстранодального органа, непосредственно примыкающего к вовлеченной в патологический процесс группе лимфатических узлов;

Х — наличие узлового образования размерами свыше 10 см и/или распространяющегося на органы средостения более чем на одну треть;

CS — клиническая стадия, установленная по результатам физикального обследования и тестов;

PS — стадия патологического процесса, установленная при диагностической лапаротомии.

Клиническая картина

Клинические проявления ППЛ неспецифичны, однако знание ряда симптомов может быть полезно при проведении дифференциальной диагностики между лимфомой и раком ПЖ [48].

Наиболее часто ППЛ проявляется болями в животе, похуданием, желтухой, диареей, общей слабостью, а в ряде случаев может манифестировать симптомокомплексом острого панкреатита, кишечной непроходимости, желудочно-кишечного кровотечения или стеноза выходного отдела желудка (табл. 2) [2, 24, 37, 40, 41, 49]. В литературе имеются даже описания манифестации

ППЛ клинической картиной острого деструктивного панкреатита [36]. К ранним симптомам относят также анорексию и чувство раннего насыщения [48, 49]. Механическая желтуха встречается реже, чем при аденокарциноме ПЖ [24, 26, 40]. Сообщается об отдельных случаях безболевого желтухи при ППЛ, локализующейся в головке ПЖ [38]. Такие классические симптомы узловой неходжкинской лимфомы, как лихорадка, озноб и вечерние поты, для ППЛ несвойственны и обнаруживаются только у 2–7% пациентов [2, 35, 40, 48]. Известен случай, когда ППЛ манифестировала повторными эпизодами потери сознания [5], которые были обусловлены гиперинсулинизмом, развившимся в результате «раздражения» растущей опухолевой тканью островков Лангерганса. Напротив, имеются описания манифестации этого заболевания симптомами сахарного диабета и экзокринной недостаточности ПЖ [34].

Поскольку опухоль нередко достигает крупных размеров, она может пальпироваться в верхних отделах живота в виде неподвижного болезненного округлого плотноэластического образования [42, 43, 60]. У больных с желтухой может определяться положительный симптом Курвуазье. На поздних стадиях могут выявляться увеличенные периферические лимфатические узлы [5]. Крайне редко обнаруживается асцит [46].

Длительность персистирования симптомов до момента обращения за медицинской помощью и установления диагноза невелика и составляет в среднем 5 нед (диапазон 3–8 нед), что меньше, чем при раке ПЖ (4 мес и более) [35]. Возможно, это объясняется более интенсивным ростом лимфомы и достижением ею более крупных размеров, чем при аденокарциноме ПЖ, — типичном в обоих случаях инфильтрирующем росте.

Диагностика

Клинические и биохимические тесты. Большинство больных с ППЛ не имеют отклонений в клиническом анализе крови. Микроскопия мазка периферической крови не выявляет атипичных лимфоцитов [7, 37, 40]. Существуют единичные описания, когда у больных отмечались анемия [49], умеренный лейкоцитоз [42].

Помимо анализа периферической крови всем больным с подозрением на ППЛ необходимо проводить **стерильную пункцию** или **трепанобиопсию костного мозга**. Эти тесты самостоятельного диагностического значения не имеют, но являются обязательными для комплексной оценки опухолевого процесса.

Существуют данные, что у пациентов с ППЛ нередко повышаются уровни лактатдегидрогеназы и β_2 -микроглобулина [6, 10, 49]. При этом увеличение содержания β_2 -микроглобулина выше 2 мг/л и лактатдегидрогеназы выше нормы



Рис. 3. Ангиография у больного с лимфомой ПЖ. Хорошо видна вовлеченность перипанкреатических сосудов без явного их смещения — по Е.М. Merkle и соавт., 2000 [35]

считается неблагоприятными прогностическими признаками [10]. Характерным при вовлечении билиарного тракта является умеренное повышение активности аминотрансфераз, значительное повышение активности щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы и содержания прямого билирубина [46]. В ряде случаев отмечается повышение уровня панкреатических ферментов [42], что может свидетельствовать о развитии обструктивного панкреатита.

Сывороточные опухолевые маркеры. Уровень опухолевого маркера СА 19-9, нередко повышающегося при раке ПЖ, в случае ППЛ находится в пределах нормы. Нам встретились лишь единичные наблюдения, когда у больного лимфомой ПЖ был отмечен повышенный плазменный уровень СА 19-9 [22, 29, 38, 58]. Эти случаи скорее следует признать артефактом либо объяснить уменьшением молекулярного клиренса опухолевого маркера за счет потенциально возможного вторичного нарушения функции печени. Кроме того, поскольку СА 19-9 выделяется с желчью, даже небольшой холестаза, типичный для ППЛ (как это имело место в одном наблюдении [58]), может привести к повышению уровня онкомаркера в сыворотке крови. В любом случае повышение СА 19-9 более 10 норм при наличии объемного образования ПЖ и отсутствии механической желтухи скорее указывает на рак ПЖ, чем на лимфому. Однако следует помнить, что ПЖ может поражаться вторично метастазами рака желудка, толстой кишки, холангиогенной карциномы, при которых также повышается уровень СА 19-9. Это определяет необходимость обязательного исследования желудка, толстой кишки, печени и внепеченочных желчных протоков во всех случаях

обнаружения изолированного опухолевого поражения ПЖ или диссеминированного опухолевого процесса с вовлечением ПЖ, ассоциирующихся с повышенным уровнем онкомаркеров. Вторым по частоте маркером, уровень которого повышается в сыворотке крови при раке ПЖ, является *кальциноэмбриональный антиген* (КЭА). Повышение этого маркера при лимфоме не описано.

Методики визуализации. Первичный диагностический скрининг включает проведение *ультразвукового исследования* (УЗИ) и *компьютерной томографии* (КТ) органов брюшной полости. С уточняющей целью могут быть применены *эндоскопическая ультрасонография* (ЭУС), *магнитно-резонансная томография* (МРТ), *позитронно-эмиссионная томография* (ПЭТ) и другие методы. С помощью всех методик визуализации, как и при раке ПЖ, можно лишь предполагать

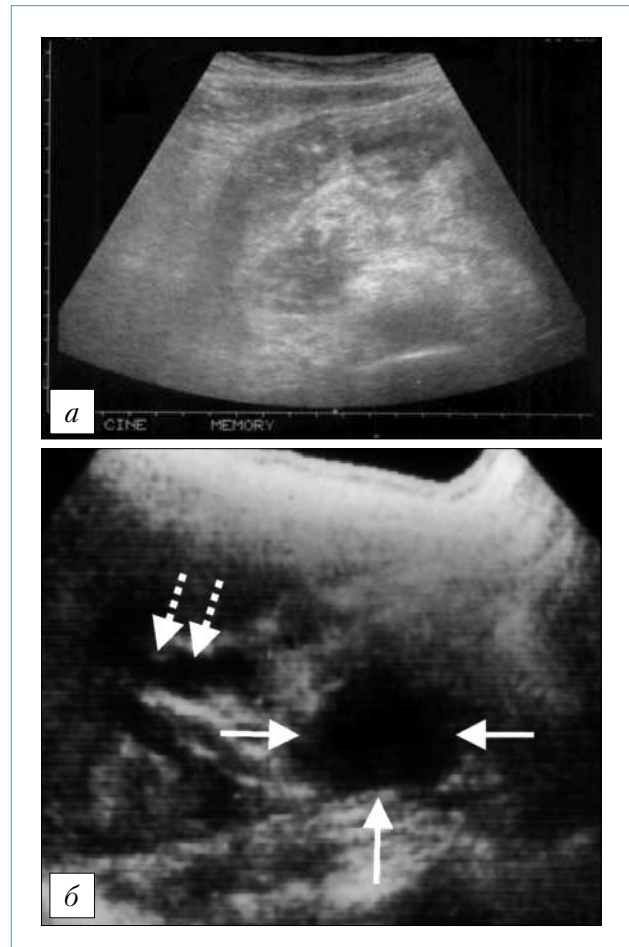


Рис. 4. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование у больного с лимфомой ПЖ: а — визуализируется гипоехогенное забрюшинное образование, включающее головку железы — по R. Pezzilli и соавт., 2004 [42]; б — в проекции головки железы визуализируется гипоехогенное образование (показано сплошными стрелками), отмечается дилатация холедоха (показано прерывистыми стрелками) — по Е.М. Merkle и соавт., 2000 [35]

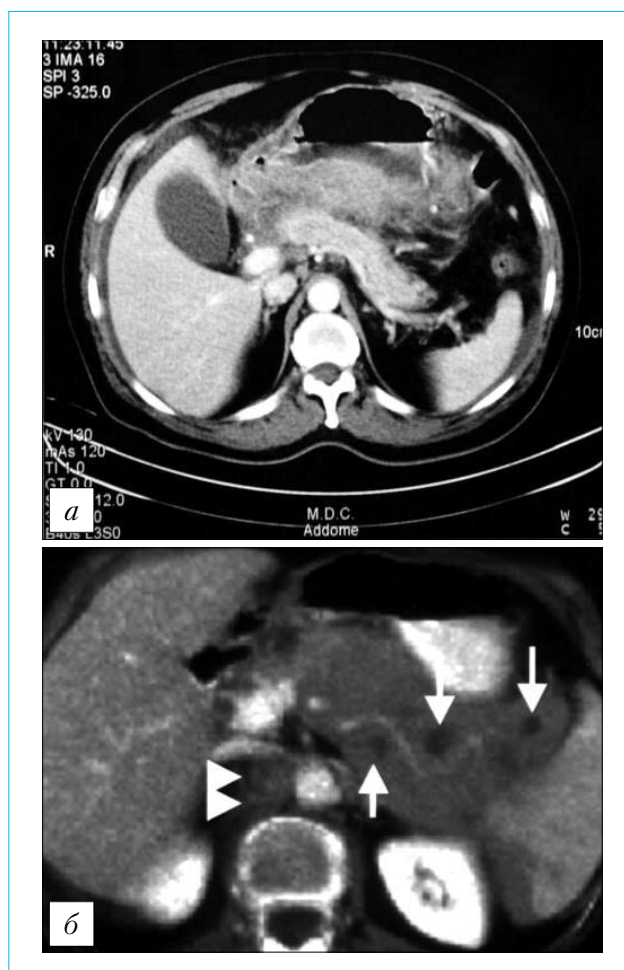


Рис. 5. Компьютерная томография у больного с первичной лимфомой ПЖ:

а – визуализируется гипоехогенное забрюшинное образование, включающее головку железы – по R. Pezzilli и соавт., 2004 [42];

б – при внутривенном контрастировании визуализируется диффузно увеличенная железа, преимущественно в области тела и хвоста с очагами пониженной плотности (показано белыми стрелками), хорошо видны увеличенные ретрокавальные лимфатические узлы (показано наконечниками стрел) – по Е.М. Merkle и соавт., 2000 [35]

наличие ППЛ по ряду условноспецифичных признаков, окончательно диагноз устанавливается только при морфологическом исследовании. Именно методики визуализации обеспечивают надежный контроль проведения тонкоигольной биопсии ПЖ [19, 55].

При **рентгенологическом исследовании** для нелеченной ППЛ не характерна кальцификация в ее структуре, поэтому обзорная рентгенограмма органов брюшной полости имеет небольшую диагностическую ценность. Вместе с тем рентгеноконтрастное исследование верхнего отдела желудочно-кишечного тракта с барием может выявить смещение или сдавление двенадцатиперстной кишки, обусловленное компрессией опухолью железы [35, 44, 56].

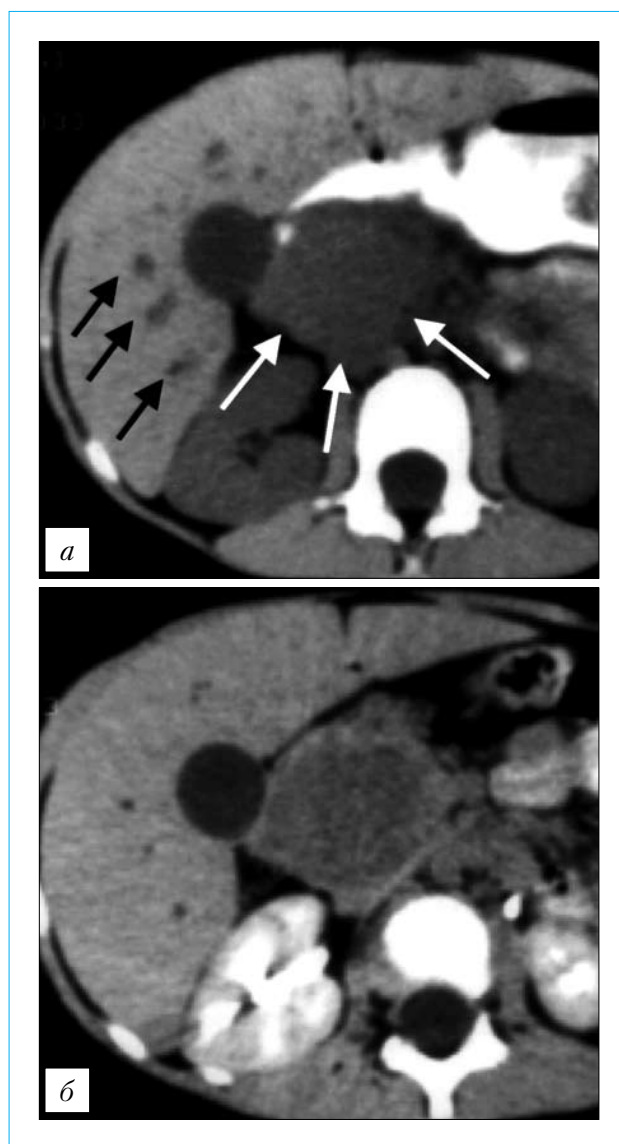


Рис. 6. Компьютерная томография у ребенка 5 лет с первичной лимфомой ПЖ – по Е.М. Merkle и соавт., 2000 [35]:

а – визуализируются диффузное гипоехогенное новообразование, замещающее головку железы (показано белыми стрелками), дилатация внутрипеченочных желчных протоков (черные стрелки);

б – после внутривенного контрастирования опухоль представляется чуть больших размеров, с более четкими границами; при сравнении с томограммой до введения контраста хорошо видно, что последний накапливается слабо, но равномерно

Ангиография не нашла широкого применения в диагностике лимфом ПЖ. У пациентов с ППЛ при ангиографии могут быть обнаружены следующие изменения: сужение в проксимальном отделе верхней брыжеечной артерии (встречается у 12% пациентов), стеноз верхней брыжеечной вены или места слияния воротной и верхних брыжеечных вен (5%), окклюзия селезеночной вены (4%) [35]. Результаты ангиографии отличаются от таковых при раке ПЖ, поскольку в последнем случае вов-

леченность сосудов в опухолевый процесс выявляется значительно чаще и является признаком нерезектабельности опухоли (рис. 3).

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование и компьютерная томография — методики выбора при диагностике лимфом. Как и при УЗИ, большинство лимфом при КТ выглядят в ПЖ как гомогенный очаг низкой плотности [44, 48] (рис. 4 и 5). Только в отдельных случаях очаги носили характер гетерогенных, что, безусловно, затрудняет проведение дифференциальной диагностики с раком ПЖ [35, 53, 56]. По мнению L. Prager и соавт., гомогенный очаг в ПЖ низкой плотности более 7 см в одном из измерений делает диагноз ППЛ весьма вероятным [44].

Необходимо помнить, что существуют два типа ППЛ, заметно различающиеся по данным УЗИ и КТ (см. рис. 5) [35]:

1-й — локализованная округлой формы опухоль с четкими границами;

2-й — диффузная опухолевая инфильтрация без четких границ или замещение большей части ПЖ.

Для проведения адекватной дифференциальной диагностики ППЛ с раком ПЖ выделены определенные ультразвуковые и рентгенологические признаки, комбинация которых в значительной степени повышает вероятность выявления лимфомы [35, 48, 56]:

— больших размеров опухоль головки ПЖ, как правило, с четкими границами (особенно после контрастного усиления), без существенного расширения главного панкреатического протока;

— низкая плотность опухоли в сочетании с умеренным накоплением контрастного вещества;

— увеличенные лимфатические узлы ниже уровня почечных вен;

— инвазивный рост опухоли с распространением на забрюшинное пространство или органы верхнего этажа брюшной полости;

— отсутствие признаков распада (некроза) опухоли и кальцификации (для нелеченных лимфом).

Ряд этих признаков демонстрируется на рис. 6.

Надо помнить, что в процессе адекватного химиолучевого лечения достигается некроз опухолевой ткани, в зоне исходной локализации новообразования может определяться участок фиброза, реже формируется киста ПЖ [51].

При УЗИ и КТ у больных с ППЛ можно выявить расширение вне- и внутрипеченочных желчных протоков, увеличение перипанкреатических, парааортальных и других групп забрюшинных лимфатических узлов.

В последние годы **эндоскопическая ультрасонография** все чаще стала применяться для диагностики ППЛ, что обусловлено возможностью обнаружить новообразование в пределах паренхимы ПЖ и осуществить точную биопсию [8, 20,

52]. M. Flamenbaum и соавт. описали типичные сонографические признаки ППЛ [20]:

— солитарный или множественные гипоэхогенные участки в ПЖ;

— гипертрофия всех отделов железы;

— гиперэхогенная стенка главного панкреатического протока, контрастирующая с окружающей паренхимой;

— множественные изоэхогенные перипанкреатические лимфатические узлы.

По мнению авторов, совокупность этих признаков позволяет достаточно точно диагностировать ППЛ и проводить дифференциальную диагностику с другими опухолями ПЖ, аутоиммунным панкреатитом. Однако небольшое количество наблюдений с применением ЭУС при ППЛ, на наш взгляд, все же не позволяет категорично высказаться даже об относительной специфичности этих признаков.

Магнитно-резонансная томография по информативности и диагностической ценности в целом аналогична КТ. E.M. Merkle и соавт. сообщили о двух наиболее часто встречающихся вариантах МР-изображения ППЛ [35].

1-й вариант включает ограниченную опухолевую ткань, характеризующуюся сигналом низкой интенсивности, который исходит из гомогенной массы, представляющей ткань ПЖ на T_1 -взвешенных изображениях с небольшим усилением после введения гадолинийсодержащей контрастной среды. На T_2 -взвешенных изображениях опухолевая ткань представляется более гетерогенной и характеризуется сигналом преимущественно низкой интенсивности, которая немного выше, чем интенсивность сигнала неизменной ПЖ, но намного ниже, чем интенсивность жидкостного сигнала (рис. 7);

2-й вариант характеризуется диффузной инфильтрацией ПЖ, которая выглядит преимущественно как гомогенные участки низкой интенсивности на T_1 - и T_2 -взвешенных изображениях с небольшим увеличением этих зон после введения гадолиния. Следует отметить, что в контрастированных зонах могут встречаться и участки слабого накопления контраста, а также неконтрастированные вовсе.

В ходе исследования могут также визуализироваться расширенный вирусунгов проток, внепеченочные желчные протоки. Максимум информации о состоянии протоковой системы печени и ПЖ можно получить при использовании магнитно-резонансной холангиопанкреатографии. МРТ по информативности эквивалентна КТ относительно выявления увеличенных лимфатических узлов. Для оценки состояния сосудов железы, а также инвазии опухоли в расположенные рядом сосуды разработана методика МР-ангиографии.

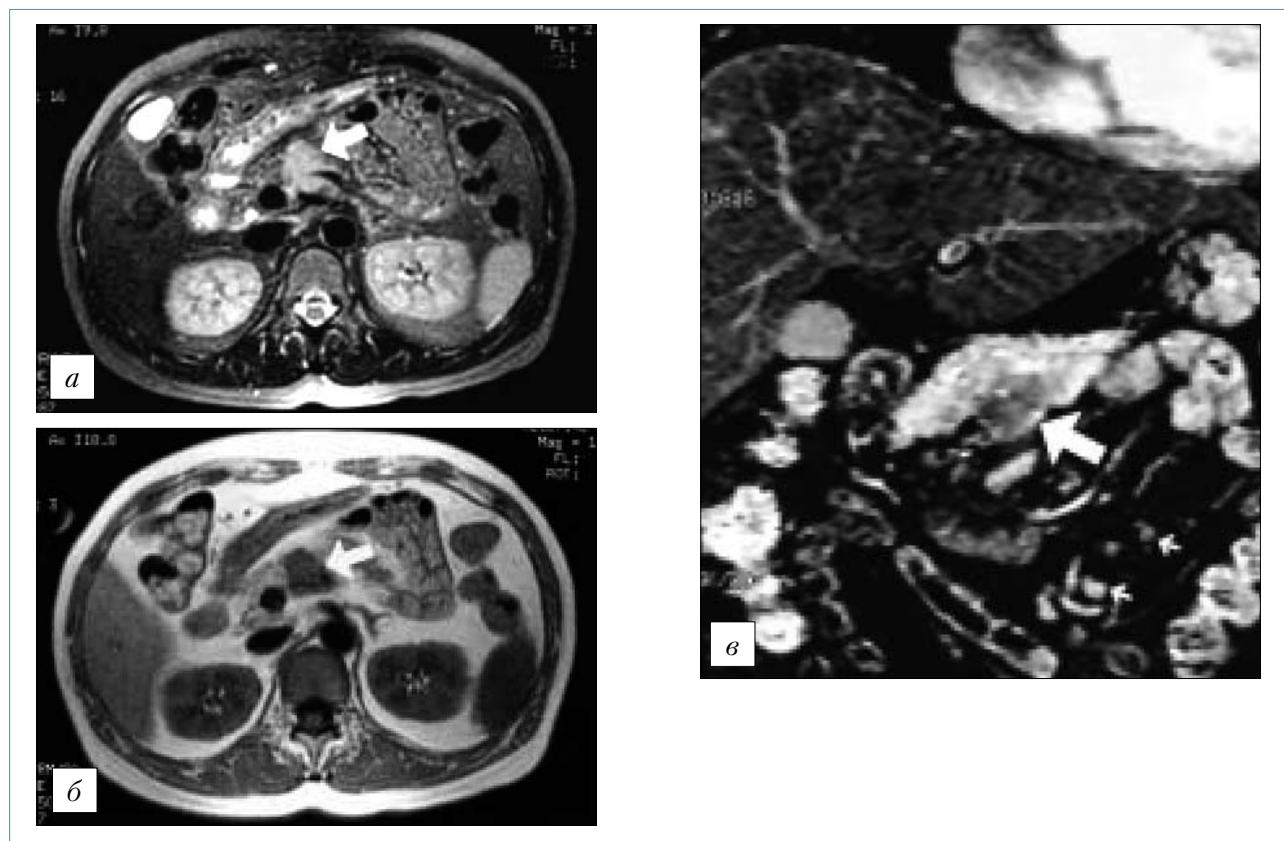


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости у больного с первичной лимфомой ПЖ — по Т. Masui и соавт., 2005 [33]:

а — T_2 -взвешенное МР-изображение. Видно гомогенное объемное образование в теле железы, характеризующееся сигналом высокой интенсивности (показано стрелкой). Новообразование частично окружает селезеночную вену;

б — T_1 -взвешенное МР-изображение. Видно гомогенное объемное образование в теле железы, характеризующееся сигналом низкой интенсивности (показано стрелкой);

в — 3D МР-изображение после введения контрастного вещества. Видно накапливающее контраст объемное образование, исходящее из нижней части тела железы (показано большой стрелкой). Видны увеличенные забрюшинные лимфатические узлы

Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРХПГ) и чрескожная чреспеченочная холангиография. При лимфоме, локализующейся в головке ПЖ, с помощью чрескожной чреспеченочной холангиографии можно выявить зону сужения, определить ее протяженность, оценить степень дилатации общего желчного и внутрипеченочных желчных протоков (рис. 8*а*).

В патологический процесс при ППЛ нередко вовлекается вирсунгов проток, что регистрируется при ЭРХПГ. Варианты выявляемых при этом изменений и частота их регистрации представлены ниже [48]:

- умеренный стеноз вирсунгова протока (50%);
- стриктура вирсунгова протока (10%);
- смещение (оттеснение) вирсунгова протока (10%);
- нормальный вирсунгов проток (30%) — рис. 8*б*;
- незначительное расширение дистального отдела вирсунгова протока (редко).

Таким образом, ЭРХПГ может иметь значение в дифференциальной диагностике ППЛ, поскольку при раке ПЖ, напротив, одним из важнейших маркеров заболевания является значительное расширение главного панкреатического протока [7, 55]. Частота регистрации дилатации внепеченочных желчных протоков вследствие их обструкции опухолью при ППЛ достигает 42% [48].

Данных о применении **позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)** в диагностике ППЛ недостаточно для выделения каких-либо условно-специфических признаков. В литературе описаны лишь отдельные случаи, когда лимфома обнаруживалась с помощью ПЭТ [61].

Биопсия ПЖ под УЗ- и КТ-контролем. Тонкоигольная аспирационная биопсия ранее не считалась хорошим диагностическим методом, однако успехи в распознавании заболеваний ПЖ, достигнутые за последние 10–15 лет, существенно изменили взгляд на его ценность. В настоящее время это высокоточный малоинвазивный метод обнаружения ППЛ [35, 57], что связано с улуч-

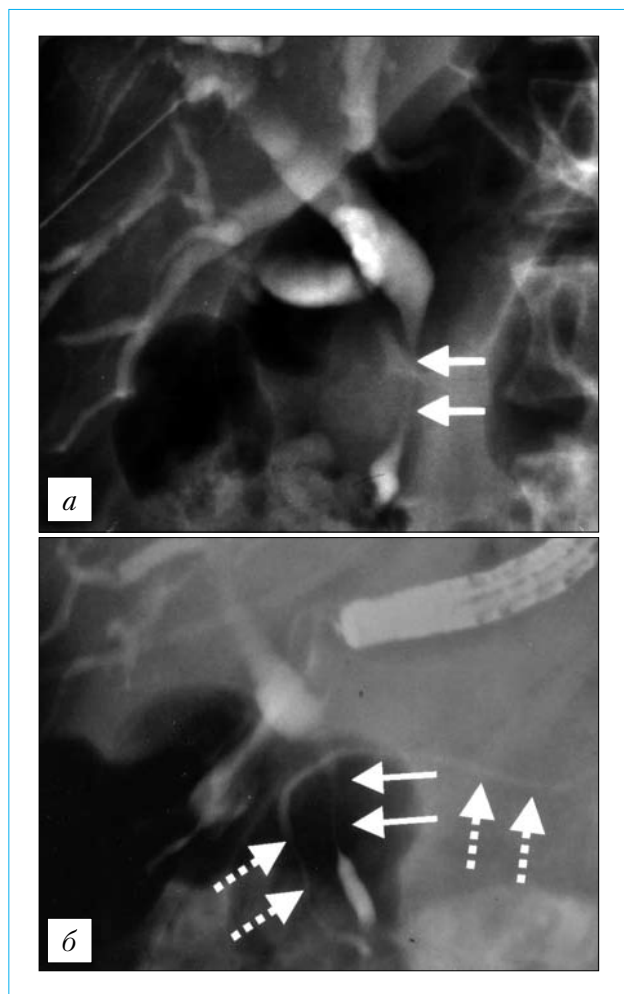


Рис. 8. Холангиограммы при первичной панкреатической лимфоме ПЖ — по Е.М. Merkle и соавт., 2000 [35]:

а — чрескожная чреспеченочная холангиография у 70-летнего пациента с первичной лимфомой железы. Исследование выполнено через 3 нед после появления желтухи. Хорошо видны зона стеноза холедоха (показано стрелкой), супрастенотическое расширение желчных протоков;

б — ЭРХПГ у 51-летнего мужчины с первичной лимфомой железы. Исследование выполнено спустя 2 мес после появления желтухи. Хорошо видны зона стеноза холедоха в проекции головки железы (показано сплошной стрелкой), супрастенотическое расширение желчных протоков. Вирсунгов проток контрастирован практически на всем протяжении, не расширен

шением визуального контроля в процессе забора материала и возможностью получения его большего (достаточного для диагностики) количества [7, 8, 12, 19, 35, 55]. Как правило, проведение тонкоигольной аспирационной биопсии позволяет избежать оперативного лечения у таких больных, в том числе диагностической лапаротомии [48]. Большинство авторов этот метод признается относительно безопасным и легко воспроизводимым. Обычно выполняется чрескожная биопсия под контролем традиционных УЗИ или КТ,

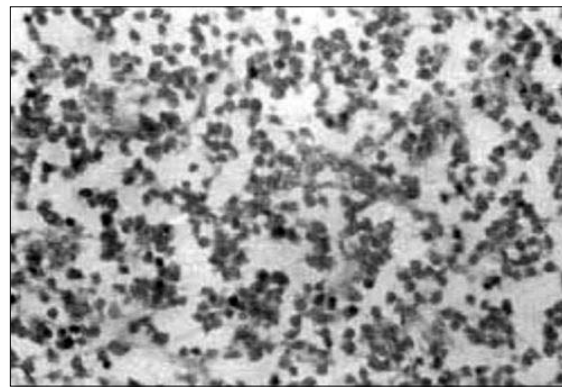


Рис. 9. Тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли ПЖ. Цитологическая картина, типичная для первичной лимфомы железы — по M.W. Saif, 2006 [48]

реже — эндоскопическая под контролем ЭУС. Получение достаточного количества материала нередко требует повторных манипуляций — от 1 до 8, в среднем 3,9 [57].

В мазках могут быть представлены различные клетки, включая неизмененные, разрушенные и поврежденные клетки ПЖ, элементы соединительной ткани, эритроциты и лейкоциты, а также опухолевые клетки. Типичным для ППЛ являются лимфоциты с крупными ядрами, в 3–4 раза превышающими ядра нормальных лимфоцитов, с одним или несколькими заметными ядрышками [37]. На фоне зон некрозов и кариорексиса крупные ядра опухолевых клеток ярко выделяются (рис. 9).

Потоковая цитометрия значительно увеличила диагностическую роль тонкоигольной аспирационной биопсии. Этот метод основан на обнаружении в биоптате определенных антигенов и позволяет установить диагноз даже при небольшом клоне в нем опухолевых клеток [35, 37, 59].

Цитогенетическое исследование и флуоресцентная гибридизация *in situ* дают возможность выявить определенные генетические изменения в клеточном геноме опухолевых клеток. Давно известно, что хромосомные изменения свойственны практически всем формам лимфом, причем в процесс транслокации чаще всего вовлекаются 2, 5, 8 и 14-я хромосомы [9].

Хирургические методы. Согласно вышеизложенному, в настоящее время имеется достаточное количество не- и малоинвазивных методов, помогающих с высокой точностью диагностировать ППЛ. Только в том случае, если чрескожная или эндоскопическая биопсия оказывается неинформативной, а совокупность данных, полученных с помощью методик визуализации, не позволяет однозначно их трактовать, выбор остается за диагностической лапаротомией с биопсией объемного образования ПЖ и измененных лимфатических узлов. Кроме того, предусматривается выбор хирургического метода в случае развития механи-

Таблица 3

Дифференциальная диагностика первичной лимфомы поджелудочной железы
(по M.W. Saif, 2006 [48], с изм., доп.)

Диагноз	Дифференциальные особенности
Вторичная лимфома	Наличие внепанкреатической крупной опухоли, верифицированной как лимфома, обычно с увеличенными лимфатическими узлами, в том числе парапанкреатическими. Новообразование в ПЖ небольших размеров, часто наблюдается инвазивный рост лимфомы в ПЖ из рядом расположенного лимфатического узла
Хронический псевдотуморозный панкреатит	Наличие кальцификации, вирсунголитиаза, псевдокист ПЖ, зон фиброза — надежные признаки, позволяющие исключить диагноз лимфомы железы
Аутоиммунный панкреатит (очаговая форма)	Диффузное или сегментарное иррегулярное сужение вирсунгова протока, повышенный уровень IgG и/или IgG4, наличие аутоантител, фиброз, лимфоплазмочитарная инфильтрация, связь с другими аутоиммунными заболеваниями. Клинический ответ на стероиды позволяет исключить диагноз первичной лимфомы ПЖ
Нейроэндокринные опухоли ПЖ	Убедительных клинических маркеров нет. Более характерны опухоли небольших размеров. Дифференциальная диагностика основана на применении методик цитоморфологии, потоковой флоуметрии, иммунохимии

ческой желтухи, дистального обструктивного панкреатита, когда прогноз определяется, в первую очередь, возникшими осложнениями лимфомы.

Как установлено, лимфомы относительно хорошо поддаются химиолучевому лечению (по сравнению с раком ПЖ) и поэтому отличаются значительно лучшим прогнозом. При развитии механической желтухи, тяжелого обструктивного панкреатита проведение специализированного лечения невозможно. В этом случае предпочтение следует отдавать оперативному вмешательству, дающему возможность не только взять материал для гистологического исследования, но и выполнить хирургическую коррекцию имеющихся нарушений — холецистоэнтеростомии, наложить гепатикоэнтероанастомоз и др. [60]. В то же время бурное развитие в последние годы эндоскопии и малоинвазивной эндоскопической хирургии с применением новых технологий позволяет избежать в ряде случаев лапаротомии, о чем будет сказано далее.

Диагностические критерии ППЛ. Были определены в середине прошлого века I.M. Dawson и соавт. [16] и включают комбинацию следующих признаков:

- отсутствие увеличенных периферических лимфатических узлов (по результатам физического обследования) и лимфатических узлов средостения (по данным рентгенографии органов грудной клетки);
- нормальное содержание лейкоцитов в периферической крови;
- наличие новообразования в ПЖ, которое может сочетаться с увеличением перипанкреатических лимфатических узлов;
- отсутствие признаков вовлечения в опухолевый процесс печени и селезенки.

Дифференциальная диагностика

Прогрессирующая желтуха, особенно при отсутствии болевого абдоминального синдрома на фоне инвазивной опухоли ПЖ, требует первоочередного исключения злокачественного новообразования. Наличие увеличенных забрюшинных лимфатических узлов не является строгим диагностическим маркером ППЛ, поскольку и при раке ПЖ отмечается увеличение регионарных лимфатических узлов, обусловленное их метастатическим поражением [23]. Существует несколько признаков, позволяющих до морфологического исследования опухоли предполагать наличие лимфомы. Так, для ППЛ в отличие от рака характерно объемное образование больших размеров (5–15 см), как правило, гомогенной структуры с внепанкреатическим распространением, с или без сочетанного увеличения лимфатических узлов. Аденокарцинома ПЖ редко превышает в размерах 5–6 см, рано метастазирует. При раке железы таких размеров, как правило, имеется выраженный интоксикационный синдром, в опухоли определяются очаги распада (негомогенность). Диффузный опухолевый процесс, когда поражается практически весь орган, более характерен для ППЛ, чем для рака. Дополнительным скрининговым методом, позволяющим исключить диагноз рака, является определение опухолевых маркеров — СА 19-9 и КЭА, о чем было сказано выше.

Помимо рака в круг дифференциальной диагностики ППЛ следует включить вторичную лимфому ПЖ, вторичные (метастатические), соединительнотканые и нейроэндокринные опухоли железы, псевдотуморозный и аутоиммунный (очаговая форма) хронический панкреатит (табл. 3).

Таблица 4

Лечение первичной лимфомы поджелудочной железы
(по M.W. Saif, 2006 [48], с изм., доп.)

Выбор метода лечения	Показания	Пояснения
Химиотерапия	Первичное лечение после морфологической верификации диагноза Дополнение к хирургическому лечению (адьювантная химиотерапия)	Первичное лечение
Хирургический	1-я или 2-я стадия заболевания Отсутствие морфологической верификации диагноза после выполненных биопсии и потоковой флоуметрии Осложненное течение (стеноз двенадцатиперстной кишки, механическая желтуха, обструктивный панкреатит)	Ограниченное применение При верифицированном диагнозе предпочтение отдают эндоскопическим методам (стентирование холедоха, вирсунгова протока) с последующим проведением химиотерапии
Лучевая терапия	Дополнение к химиотерапевтическому и/или хирургическому методам	Недостаточный эффект химиотерапии, невозможность радикального оперативного лечения, с паллиативной целью при запущенных формах
Симптоматическое лечение	Дезинтоксикационная терапия Купирование боли Купирование тошноты и рвоты (особенно на фоне химиотерапии) Заместительная ферментная терапия Гепатопротективная терапия Коррекция гликемии Нутритивная поддержка	Посиндромная терапия, выбор определяется конкретной клинической ситуацией

Лечение

Тактика лечения ППЛ определяется локализацией, размером опухоли, ее распространенностью, гистологической структурой, иммунофенотипом и развившимися осложнениями (табл. 4) [2, 37]. Основные подходы к специфическому лечению предусматривают оперативные вмешательства, химио- и лучевую терапию или комбинацию этих методов. Немаловажную роль играют дополнительные лечебные подходы, включающие заместительную ферментную терапию, коррекцию углеводного обмена, купирование боли, дезинтоксикационную терапию, что в целом значительно улучшает качество жизни больных. Большинство пациентов характеризуются неосложненным течением ППЛ и хорошим ответом на химиотерапию, который заключается в полном обратном развитии объемного образования и увеличенных лимфатических узлов [35, 60].

Как было отмечено выше, размер опухоли служит важным критерием для выбора тактики специализированного лечения. Он определяет — отдать предпочтение хирургическому вмешательству, химиотерапии, лучевой терапии, комбинации этих методов или реализовать комплексный

подход. К сожалению, лимфомы более 5–8 см в одном из измерений, как правило, инфильтрируют парапанкреатические ткани, врастают в соседние органы. Поэтому понятие о радикальной резектабельности ППЛ является весьма относительным.

К хирургическим методам прибегают, если имеется осложненное течение лимфомы (сдавление двенадцатиперстной кишки, холедоха, дистального отдела главного панкреатического протока), а также в случае невозможности морфологической верификации диагноза при использовании малоинвазивных методов исследования [60].

Хирургические методы. Тотальная панкреатэктомия не влияет на выживаемость пациентов с ППЛ и при этом заболевании обычно не показана [55]. В ряде научных публикаций отмечен хороший эффект от применения различных (в зависимости от локализации лимфомы) методик резекции ПЖ при 1-й или 2-й стадиях заболевания [30] — радикальность оперативного вмешательства достигает 94%. Между тем небольшое количество случаев, описанных в литературе, не позволяет провести сравнительный анализ между эффективностью хирургического и химиолучевого лечения. Многие авторы, занимающиеся проблемой ППЛ,

Таблица 5

Самые распространенные режимы химиотерапевтического лечения первичной лимфомы поджелудочной железы (по M.W. Saif, 2006 [48])

Режим	Действующее вещество
CVP	С – циклофосфамид; V – винкристин; P – преднизолон
СНОР	С – циклофосфамид; Н – доксорубин; О – винкристин; P – преднизолон
МАСОР-В	М – метотрексат; А – адриамицин; С – циклофосфамид; О – винкристин; P – преднизолон; В – блеомицин

считают, что оперативные вмешательства при этом заболевании не должны выходить за рамки эксплоративной лапаротомии в случае отсутствия морфологической верификации процесса при использовании малоинвазивных методов терапии [4, 48, 60]. Однако имеются отдельные работы, в которых отдается предпочтение хирургическому лечению в объеме панкреатодуоденальной резекции или панкреатэктомии независимо от стадии заболевания с решением вопроса о дальнейшей химиолучевой терапии [6]. Нам сложно согласиться с данной точкой зрения, поскольку радикальность такого чрезвычайно травматичного оперативного вмешательства при опухолях более 5 см в диаметре весьма сомнительна, прогноз соответственно вряд ли лучше, чем при химиолучевом лечении, а качество жизни значительно ниже.

При развитии осложнений и верифицированном диагнозе предпочтение отдают эндоскопическим методам (стентирование холедоха, главного панкреатического протока, назоинтестинальная интубация) с последующим проведением химиотерапии. Значительно реже приходится прибегать к хирургическим методам коррекции имеющихся нарушений – холецистостомии, холедохоэнтеростомии, гастроэнтеростомии [31].

Адьювантная химиотерапия. После применения панкреатэктомии, панкреатодуоденальной резекции, дистальной резекции ПЖ, региональной лимфодиссекции плановое гистологическое исследование далеко не всегда признает выполненный объем операций радикальным. Это обусловлено инфильтрирующим ростом опухоли, сложностью самого вмешательства. Поэтому большая часть больных, перенесших «радикальное» оперативное лечение по поводу ППЛ, нуждается в химиотерапевтическом лечении.

Химиотерапия. Химиотерапия является методом выбора при лечении большинства пациентов с лимфомой ПЖ. Наиболее распространенными режимами лечения являются схемы CVP, СНОР и МАСОР-В [7, 14, 35, 49] (табл. 5).

Имеются данные о том, что новый препарат ритаксимаб (моноклональное антитело к CD20-антигену В-лимфоцитов) эффективен при диффузных формах В-клеточных лимфом, экспрессирующих этот антиген. Введение ритаксимаба

в схему СНОР увеличивает частоту случаев полного излечения, удлиняет период ремиссии без клинически значимого увеличения токсичности [22, 42].

Эффективность **лучевой терапии** и ее значение в комплексном лечении ППЛ до сих пор не определены [35, 37]. В опубликованных к настоящему моменту клинических случаях использовалась локальная лучевая терапия со средней суммарно-очаговой дозой 40 Гр в качестве дополнительной методики для закрепления эффекта после хирургического или химиотерапевтического лечения [50].

Существует единственное описание применения аутологичной трансплантации стволовых клеток периферической крови у больного с ППЛ. Как указывают авторы, после пересадки костного мозга в течение 7 мес наблюдалась ремиссия заболевания [37].

Прогноз

Миланский институт онкологии сообщает, что масса опухоли и уровень лактатдегидрогеназы являются наиболее важными прогностическими показателями, влияющими на исход первичной неходжкинской лимфомы [54].

Полного излечения у пациентов с ППЛ при комплексном подходе удается достичь более чем в 30% случаев [35]. В исследовании с участием 10 больных средняя выживаемость у получавших только химиотерапию ($n=2$) составила 13 мес, только лучевую терапию ($n=5$) – 22 мес, а у получавших химиолучевое лечение ($n=3$) – 26 мес.

В сообщении А. Агсаги и соавт. у 3 из 5 пациентов ППЛ была диагностирована при помощи чрескожной биопсии. Этим больным в качестве терапии первой линии проведен курс химиотерапевтического лечения. Установлено: один пациент был излечен – наблюдение в течение 69 мес (на момент публикации) не выявило рецидива, один погиб через 67 мес от заболевания, не связанного с лимфомой, третий скончался через 88 мес от рецидива лимфомы. Двое остальных больных были подвергнуты панкреатодуоденальной резекции с последующей адьювантной химиотерапией. Один из них умер через 8 мес после операции от рецидивирующего холангита, не связанно-

го с лимфомой, второй находится в состоянии ремиссии на протяжении более 160 мес [2].

Первичная лимфома ПЖ — заболевание, склонное к рецидивированию. Поэтому полная редукция выявленного объемного образования и признаков опухолевого поражения забрюшинных лимфатических узлов, к сожалению, не всегда является гарантом выздоровления. Имеются данные о рецидиве ППЛ через 18 лет после «излечения» опухоли [43].

Как показали исследования, проведенные в Японии, прогноз определяют иммунофенотипические отличия опухоли. Было обнаружено, что однолетняя выживаемость при В-клеточных лимфомах достигает 51,9%, в то время как при Т-клеточных лимфомах она равна 0% [40]. Эти результаты не соответствуют таковым, полученным в странах Западной Европы и США, и, возможно, объясняются значительно большей частотой встречаемости Т-клеточных лимфом в Японии.

Список литературы

1. *Aloui-Kasbi N., Mbarek S., Bellagha I., Hammou A.* Primary T-cell lymphoma of the pancreas in children // *Tunis. Med.* — 2005. — Vol. 83, N 2. — P. 114–116.
2. *Arcari A., Anselmi E., Bernuzzi P.* et al. Primary pancreatic lymphoma. Report of five cases // *Haematologica.* — 2005. — Vol. 90. — P. 9.
3. *Baylor S.M., Berg J.W.* Cross classification and survival characteristics of 5,000 cases of cancer of the pancreas // *J. Surg. Oncol.* — 1973. — Vol. 5. — P. 335–338.
4. *Behrns K.E., Sarr M.G., Strickler J.G.* Pancreatic lymphoma: is it a surgical disease? // *Pancreas.* — 1994. — Vol. 9. — P. 662–667.
5. *Boni L., Benevento A., Dionigi G.* et al. Primary pancreatic lymphoma // *Surg. Endosc.* — 2002. — Vol. 16. — P. 1107–1108.
6. *Bouwet M., Staerckel G.A., Spitz F.R.* et al. Primary pancreatic lymphoma // *Surgery.* — 1998. — Vol. 123, N 4. — P. 382–390.
7. *Brown P.C., Hart M.J., White T.T.* Pancreatic lymphoma, diagnosis and management // *Int. J. Pancreatol.* — 1987. — Vol. 2. — P. 93–99.
8. *Buscarini L., Cavanna L.* Ultrasound and ultrasonically guided biopsy in oncohematology // *Haematologica.* — 1991. — Vol. 76. — P. 53–64.
9. *Campbell L.J.* Cytogenetics of lymphomas // *Pathology.* — 2005. — Vol. 37. — P. 493–507.
10. *Chen W., Luo R.C., Fan W.W., Ma S.D.* Clinical value of combined detection of LDH, TPS, CEA and beta2-MG in patients with non-Hodgkin's lymphoma // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* — 2006. — Vol. 26. — P. 227–230.
11. *Chim C.S., Ho J., Ooi G.C.* et al. Primary anaplastic large cell lymphoma of the pancreas // *Leuk. Lymphoma.* — 2005. — Vol. 46. — P. 457–459.
12. *Civardi G., Vallisa D., Berte R.* et al. Ultrasound-guided fine needle biopsy of the spleen: high clinical efficacy and low risk in a multicenter Italian study // *Am. J. Hematol.* — 2001. — Vol. 67. — P. 93–99.
13. *Cohen Y., Libster D., Amir G.* et al. Primary ALK positive anaplastic large cell lymphoma of the pancreas // *Leuk. Lymphoma.* — 2003. — Vol. 44. — P. 205–207.

Следует отметить, что для ППЛ в отличие от других опухолей ПЖ типична полная или частичная редукция функциональных нарушений — вторичного (панкреатогенного) сахарного диабета и экзокринной недостаточности железы [34].

Заключение

ППЛ является редкой формой узловых лимфом, частота ее встречаемости не превышает 0,5% от всех опухолей ПЖ. Тактика ведения больных при этом заболевании отлична от таковой при других новообразованиях ПЖ. Отмечается лучший, чем при раке ПЖ, прогноз. Клинические симптомы ППЛ и признаки опухоли, полученные при помощи методов лучевой диагностики, не являются строго патогномичными, диагноз может быть установлен только при морфологическом исследовании биоптата или операционного материала. Поэтому пункционная биопсия опухоли ПЖ является обязательным методом исследования при подозрении на ППЛ.

14. *Coiffier B., Lepage E., Briere J.* et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 235–242.
15. *Colovic N., Cemerikic V., Colovic R., Grubor N.* Primary pancreatic non-Hodgkin's lymphoma // *Srp. Arh. Celok. Lek.* — 2005. — Vol. 133, N 5–6. — P. 276–279.
16. *Dawson I.M., Cornes J.S., Morson B.C.* Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis // *Br. J. Surg.* — 1961. — Vol. 4. — P. 80–89.
17. *Dodd G.D., Greenler D.P., Confer S.R.* Thoracic and abdominal manifestations of lymphoma occurring in the immunocompromised patient // *Radiol. Clin. North Am.* — 1992. — Vol. 30. — P. 597–610.
18. *Ezzat A., Jamshed A., Khafaga Y.* et al. Primary pancreatic non-Hodgkin's lymphomas // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 23. — P. 109–112.
19. *Faulkner J.E., Gaba C.E., Powers J.D., Yam L.T.* Diagnosis of primary pancreatic lymphoma by fine needle aspiration // *Acta Cytol.* — 1998. — Vol. 42. — P. 834–836.
20. *Flamenbaum M., Pujol B., Souquet J.C., Cassan P.* Endoscopic ultrasonography of a pancreatic lymphoma // *Endoscopy.* — 1998. — Vol. 30. — P. 43.
21. *Fraser C.J., Chan Y.F., Heath J.A.* Anaplastic large cell lymphoma of the pancreas: a pediatric case and literature review // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2004. — Vol. 26, N 12. — P. 840–842.
22. *Grimison P.S., Chin M.T., Harrison M.L., Goldstein D.* Primary pancreatic lymphoma — pancreatic tumours that are potentially curable without resection, a retrospective review of four cases // *BMC Cancer.* — 2006. — Vol. 6. — P. 117.
23. *Islam S., Callery M.P.* Primary pancreatic lymphoma — a diagnosis to remember // *Surgery.* — 2001. — Vol. 129. — P. 380–383.
24. *James J.A., Milligan D.W., Morgan G.J., Crocker J.* Familial pancreatic lymphoma // *J. Clin. Pathol.* — 1998. — Vol. 51. — P. 80–82.
25. *Jamshed A., Rahal M., Khafaga Y.* et al. Primary

- pancreatic non-Hodgkin's lymphoma in a renal transplant recipient // *Clin. Nephrol.* – 1997. – Vol. 48, N 2. – P. 129–131.
26. *Ji Y., Kuang T.T., Tan Y.S.* et al. Pancreatic primary lymphoma: a case report and review of the literature // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2005. – Vol. 4, N 4. – P. 622–626.
 27. *Joly I., David A., Payan M.J.* et al. A case of primary non-Hodgkin's lymphoma of the pancreas // *Pancreas.* – 1992. – Vol. 7. – P. 118–120.
 28. *Jones W.F., Sheikh M.Y., McClave S.A.* AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma of the pancreas // *Am. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 92. – P. 335–358.
 29. *Kawakami K., Nomura H., Watanabe Y., Momma F.* Primary pancreatic lymphoma with elevated serum CA19-9 level // *Rinsho Ketsueki.* – 2002. – Vol. 43. – P. 292–297.
 30. *Koniaris L.G., Lillemoe K.D., Yeo C.J.* et al. Is there a role for surgical resection in the treatment of early stage pancreatic lymphoma? // *J. Am. Coll. Surg.* – 2000. – Vol. 190. – P. 319–330.
 31. *Mansour G.M., Cucchiario G., Niotis M.T.* et al. Surgical management of pancreatic lymphoma // *Arch. Surg.* – 1989. – Vol. 124. – P. 1287–1289.
 32. *Maruyama H., Nakatsuji N., Sugihara S.* et al. Anaplastic Ki-1-positive large cell lymphoma of the pancreas: a case report and review of the literature // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 27. – P. 51–57.
 33. *Masui T., Katayama M., Kobayashi S., Shimizu S.* MR imaging of primary malignant lymphoma of the pancreas // *Radiat. Med.* – 2005. – Vol. 23, N 3. – P. 213–215.
 34. *Meier C., Kapellen T., Trobs R.B.* et al. Temporary diabetes mellitus secondary to a primary pancreatic Burkitt lymphoma // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2006. – Vol. 47, N 1. – P. 94–96.
 35. *Merkle E.M., Bender G.N., Brambs H.J.* Imaging findings in pancreatic lymphoma: differential aspects // *AJR. Am. J. Roentgenol.* – 2000. – Vol. 174. – P. 671–675.
 36. *Mofredj A., Cadranel J.F., Cazier A.* et al. Malignant pancreatic non-Hodgkin's lymphoma manifesting as severe acute pancreatitis // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1999. – Vol. 23, N 4. – P. 528–531.
 37. *Nayer H., Weir E.G., Sheth S., Ali S.Z.* Primary pancreatic lymphomas: a cytopathologic analysis of a rare malignancy // *Cancer.* – 2004. – Vol. 102, N 5. – P. 315–321.
 38. *Neef B., Kunzig B., Sinn I.* et al. Primary pancreatic lymphoma. A rare cause of pain-free icterus // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1997. – Vol. 122, N 1–2. – P. 12–17.
 39. *Ng Y.Y., Healy J.C., Vincent J.M.* et al. The radiology of non-Hodgkin's lymphoma in childhood: a review of 80 cases // *Clin. Radiol.* – 1994. – Vol. 49, N 9. – P. 594–600.
 40. *Nishimura R., Takakuwa T., Hoshida Y.* et al. Primary pancreatic lymphoma: clinicopathological analysis of 19 cases from Japan and review of the literature // *Oncology.* – 2001. – Vol. 60. – P. 322–329.
 41. *Peeters E., Op de Beeck B., Osteaux M.* Primary pancreatic and renal non-Hodgkin's lymphoma: CT and MR findings // *JBR-BTR.* – 2001. – Vol. 84, N 3. – P. 108–110.
 42. *Pezzilli R., de Giorgio R., Ceciliato R.* et al. A case of primary pancreatic lymphoma // *JOP. J. Pancreas (Online).* – 2004. – Vol. 5. – P. 105–106.
 43. *Popescu R.A., Wotherspoon A.C., Cunningham D.* Local recurrence of primary pancreatic lymphoma 18 years after complete remission // *Hematol. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 29–32.
 44. *Prayer L., Schurawitzki H., Mallek R., Mostbeck G.* CT in pancreatic involvement of non-Hodgkin's lymphoma // *Acta Radiol.* – 1992. – Vol. 33. – P. 123–127.
 45. *Radin D.R., Esplin J.A., Levine A.M., Ralls P.W.* AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: abdominal CT findings in 112 patients // *AJR. Am. J. Roentgenol.* – 1993. – Vol. 160. – P. 1133–1139.
 46. *Ramos G., Muraio M., de Oliveira B.M.* et al. Primary hepatic non-Hodgkin's lymphoma in children: a case report and review of the literature // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1997. – Vol. 28, N 5. – P. 370–372.
 47. *Reed K., Vose P.C., Jarstfer B.S.* Pancreatic cancer: 30 year review (1947 to 1977) // *Am. J. Surg.* – 1979. – Vol. 138. – P. 929–933.
 48. *Saif M.W.* Primary pancreatic lymphomas // *JOP. J. Pancreas (Online).* – 2006. – Vol. 7, N 3. – P. 262–273.
 49. *Savopoulos C.G., Tsesmeli N.E., Kaiafa G.D.* et al. Primary pancreatic anaplastic large cell lymphoma, ALK negative: a case report // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11. – P. 6221–6224.
 50. *Shahar K.H., Carpenter L.S., Jorgensen J.* et al. Role of radiation therapy in a patient with primary pancreatic lymphoma // *Clin. Lymphoma Myeloma.* – 2005. – Vol. 6. – P. 143–145.
 51. *Shtamler B., Bickel A., Manor E.* et al. Primary lymphoma of the head of the pancreas // *J. Surg. Oncol.* – 1988. – Vol. 38, N 1. – P. 48–51.
 52. *Soria M.T., Gines A., Miquel R.* et al. Follow-up of a large-B-cell pancreatic lymphoma by endoscopic ultrasonography // *Endoscopy.* – 2003. – Vol. 35, N 4. – P. 360–362.
 53. *Teefey S.A., Stephens D.H., Sheedy P.F.* 2nd. CT appearance of primary pancreatic lymphoma // *Gastrointest. Radiol.* – 1986. – Vol. 11. – P. 41–43.
 54. *Tondini C., Giardini R., Bozzetti F.* et al. Combined modality treatment for primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: the Milan Cancer Institute experience // *Ann. Oncol.* – 1993. – Vol. 4. – P. 831–837.
 55. *Tuchek J.M., de Jong S.A., Pickleman J.* Diagnosis, surgical intervention, and prognosis of primary pancreatic lymphoma // *Am. Surg.* – 1993. – Vol. 59. – P. 513–518.
 56. *Van Beers B., Lalonde L., Soyer P.* et al. Dynamic CT in pancreatic lymphoma // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 1993. – Vol. 17. – P. 94–97.
 57. *Volmar K.E., Routbort M.J., Jones C.K., Xie H.B.* Primary pancreatic lymphoma evaluated by fine-needle aspiration: findings in 14 cases // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2004. – Vol. 121, N 6. – P. 898–903.
 58. *Wang Y.J., Jeng C.M., Wang Y.C.* et al. Primary pancreatic Burkitt's lymphoma mimicking carcinoma with obstructive jaundice and very high CA 19-9 // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 18, N 5. – P. 537–540.
 59. *Ward M.* The use of flow cytometry in the diagnosis and monitoring of malignant hematological disorders // *Pathology.* – 1999. – Vol. 31. – P. 382–392.
 60. *Webb T.H., Lillemoe K.D., Pitt H.A.* et al. Pancreatic lymphoma. Is surgery mandatory for diagnosis or treatment? // *Ann. Surg.* – 1989. – Vol. 209. – P. 25–30.
 61. *Yoon S.N., Lee M.H., Yoon J.K.* F-18 FDG positron emission tomography findings in primary pancreatic lymphoma // *Clin. Nucl. Med.* – 2004. – Vol. 29, N 9. – P. 574–575.
 62. *Zucca E., Roggero E., Bertoni F., Cavalli F.* Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas // *Ann. Oncol.* – 1997. – Vol. 8. – P. 727–737.