

Отдаленные результаты радикальных и условно радикальных резекций при воротной холангиокарциноме

Вишневецкий В.А.¹, Ефанов М.Г.¹, Икрамов Р.З.¹,
Назаренко Н.А.¹, Шевченко Т.В.¹, Ионкин Д.А.¹, Чжао А.В.²

¹ Отделение хирургии печени и поджелудочной железы (руководитель – проф. В.А. Вишневецкий),

² Отдел абдоминальной хирургии (руководитель – проф. А.В. Чжао)

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневецкого» (директор – акад. РАМН В.А. Кубышкин)
Министерства здравоохранения России, Москва, Российская Федерация

Цель. Анализ зависимости результатов радикальных и условно радикальных операций от различных факторов, влияющих на выживаемость, а также современного состояния проблемы радикальных вмешательств при опухоли Клацкина.

Материал и методы. Резекции протоков в изолированном варианте, а также в сочетании с сегментарными и обширными резекциями печени с 1979 по 2012 г. выполнены 132 пациентам с опухолью Клацкина. Условно радикальными считали вынужденные операции в объеме R1. Результаты радикальных и условно радикальных операций анализировали в зависимости от периода: до 2003 г. – 81 наблюдение, с 2004 г. – 51. Большинство (95%) изолированных резекций внепеченочных желчных протоков выполнено до 2003 г. С 2004 г. увеличилась доля обширных резекций печени по сравнению с предыдущими годами (67% и 37% соответственно). Изучены результаты обширных резекций печени в сравнении с результатами резекций протоков в изолированном виде, или в сочетании с сегментарными резекциями печени.

Результаты. Отдаленные результаты удалось проследить у 104 (79%) пациентов. Срок наблюдения варьировал от 6 мес до 12,5 лет. Общая пятилетняя выживаемость после радикальных и условно радикальных операций по поводу опухоли Клацкина составила 23%. При сравнении выживаемости до и после 2003 г. достоверных отличий не выявлено, но отмечена тенденция к лучшей пятилетней выживаемости после 2003 г. (19% и 37% соответственно). При многофакторном регрессионном анализе достоверное влияние на выживаемость оказали три фактора: возраст больных, состояние края резекции (R0 и R1), стадия заболевания I–II и III–IV по классификации TNM (UICC, 2010). Обширную резекцию достоверно чаще выполняли при III–IV стадии заболевания по сравнению с изолированными резекциями протоков, в том числе в сочетании с сегментарной резекцией (73% и 49% соответственно).

Заключение. Основным условием достижения продолжительной выживаемости после резекционных вмешательств у больных опухолью Клацкина остается достижение показателя R0, что затруднительно при III–IV стадии и требует выполнения обширной резекции печени с резекцией I сегмента. Выбор объема резекции должен быть обоснован типом и стадией опухоли.

Ключевые слова: холангиокарцинома, опухоль Клацкина, резекция печени, желчные протоки, отдаленные результаты.

Long-term Results after R0 and R1 Resections in Patients with Hilar Cholangiocarcinoma

Vishnevsky V.A.¹, Efanov M.G.¹, Ikramov R.Z.¹,
Nazarenko N.A.¹, Shevchenko T.V.¹, Ionkin D.A.¹, Zhao A.V.²

¹ Department of Hepatopancreatobiliary Surgery (Head – prof. V.A. Vishnevsky), ² Department of Abdominal Surgery (Head – prof. A.V. Zhao), A.V. Vishnevsky Institute of Surgery (Director – academician of RAMSci V.A. Kubyshkin), Moscow, Russian Federation

Aim. Influence of different factors affecting survival on results of the curative and relatively curative surgery and modern state of curative treatment of Klatskin tumor is analyzed.

Material and methods. 132 Klatskin tumor patients underwent isolated ductal and associated with segmental or extended liver resections during 1979–2012. Obligated surgical R1 operations considered as relatively curative. Results of curative and relatively curative surgery analyzed depending on period before 2003 year – 81 patient and since 2004 year – 51. The majority (95%) of isolated ductal resections provided before 2003 year. Since 2004 year increased the rate of extended liver resections in comparison to previous years (67% vs 37% correspondingly). Results of extended liver resections studied in comparison with isolated ductal resections or in combination with segmental resections.

Results. Remote results evaluated in 104 (79%) patients. Terms of study varied from 6 months to 12,5 year. Total 5-years survival of curative surgery for Klatskin tumors came to 23%. Comparing survivals before and since 2003 year no significant difference was revealed, but tendency to better survival was noticed since 2003 (19% vs 37%, correspondingly). Multivariate regression analysis three factors influenced survival: patient's age, margin state (R0 vs R1) and disease grade I–II or III–IV according TNF (UICC, 2010) classification. Extended resection provided significantly more often in III–IV grade of disease in comparison with isolated ductal resections, including in combination with segmental resections (73% vs 49%, correspondingly).

Conclusion. The main requirement for the longer survival after resection interventions in Klatskin tumor patients is management of R0 margin state. It is quite complicated in cases of III–IV grade and requires extended liver resection with caudatectomy. Choice of the resection extend should be confirmed with substantiated with type and grade of the tumor.

Key words: *cholangiocarcinoma, Klatskin tumor, liver resection, bile ducts, remote results.*

● Введение

Заболееваемость раком проксимального отдела желчных протоков не имеет тенденции к уменьшению. Тем не менее эволюция взглядов на лечение воротной холангиокарциномы, описанной Д. Клацкиным в 1965 г., происходит сравнительно медленно ввиду малой распространенности опухоли по сравнению с другими злокачественными опухолями органов брюшной полости. В США ежегодно регистрируется 5 тыс. новых заболевших холангиокарциномой и 150 тыс. новых наблюдений заболевания раком толстой кишки. Проксимальные внепеченочные желчные протоки поражаются раком чаще, чем другие отделы билиарного тракта (60–70%), тем не менее холангиокарциномы составляют только 3% всех опухолей ЖКТ. В связи с этим опыт большинства специализированных клиник в лечении опухоли Клацкина, как правило, органичен 100–200 наблюдениями, собранными за 20–30-летний период, и поэтому достаточно неоднороден в отношении применявшейся на различных временных этапах диагностической и лечебной тактики.

С 1999 г. пристальный интерес вызывает предельно радикальный способ резекции, предложенный профессором P. Neuhaus, имеющий немало сторонников [1]. Тем не менее, несмотря на

популярность методов с высокой степенью хирургической агрессии, оценка опыта ведущих мировых клиник, специализирующихся в лечении опухоли Клацкина, в частности клиники университета в Nagoyo, показывает целесообразность строгого отбора пациентов, у которых оправдано применение травматичных вмешательств, в том числе на основании скрупулезного изучения индивидуальных особенностей нормальной и патологической анатомии [2]. Снижение функционального резерва и необходимость достижения гипертрофии печени у пациента с механической желтухой, нередко в сочетании с холангитом, трудности предоперационной оценки истинной распространенности опухоли по протокам и степени вовлечения в опухоль афферентных магистральных сосудов представляют неполный перечень взаимосвязанных проблем. Рациональное их решение не всегда возможно на предоперационном этапе, что нередко приводит к вынужденному отказу от попытки радикальной операции, в том числе по результатам интраоперационной ревизии. В связи с этим представляется необходимой оценка результатов радикальных и условно радикальных операций в зависимости от хирургической тактики и раз-

Вишневецкий Владимир Александрович – доктор мед. наук, проф., руководитель отделения хирургии печени и поджелудочной железы Института хирургии им. А.В. Вишневецкого, заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии РФ и премии Правительства РФ. *Ефанов Михаил Германович* – доктор мед. наук, вед. науч. сотр. того же отделения. *Икрамов Равшанбек Зияевич* – доктор мед. наук, гл. науч. сотр. того же отделения. *Назаренко Нина Александровна* – доктор мед. наук, ст. науч. сотр. того же отделения. *Шевченко Татьяна Валентиновна* – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. того же отделения. *Ионкин Дмитрий Анатольевич* – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. того же отделения. *Чжао Алексей Владимирович* – доктор мед. наук, проф., руководитель отдела абдоминальной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневецкого.

Для корреспонденции: Ефанов Михаил Германович – 115093 Москва, ул. Б. Серпуховская, 27, ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневецкого” Министерства здравоохранения РФ. Тел.: 8-499-236-92-26. E-mail: efanov@ixv.ru

Vishnevsky Vladimir Aleksandrovich – professor, Head of Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow. *Efanov Mikhail Germanovich* – doct. of med. sci., leading research fellow of the same department. *Ikramov Ravshanbek Ziyaevich* – doct. of med. sci., chief research fellow of the same department. *Nazarenko Nina Aleksandrovna* – doct. of med. sci., senior research fellow of the same department. *Shevchenko Tat'yana Valentinovna* – cand. of med. sci., senior research fellow of the same department. *Ionkin Dmitriy Anatol'yevich* – cand. of med. sci., senior research fellow of the same department. *Zhao Aleksey Vladimirovich* – professor, Head of Department of Abdominal Surgery, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow.

For correspondence: Efanov Mikhail Germanovich – 27, Bol'shaya Serpukhovskaya Str., A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, 119053, Russian Federation. Phone: +7-499-236-92-26. E-mail: efanov@ixv.ru

личных факторов, влияющих на выживаемость пациентов с опухолью Клацкина.

Цель работы – анализ зависимости результатов радикальных и условно радикальных операций от различных факторов, влияющих на выживаемость, а также анализ современного состояния проблемы радикальных резекционных вмешательств при опухоли Клацкина.

● Материал и методы

Изучены результаты резекций протоков в изолированном варианте, а также в сочетании с сегментарными и обширными резекциями печени у 132 пациентов с опухолью Клацкина, оперированных с 1979 по 2012 г. Все операции выполняли с намерением радикального удаления опухоли. Окончательная оценка радикальности складывалась из срочного и планового гистологического изучения срезов протоков и удаленной печени, а также лимфатических узлов и выявленных интраоперационно внепеченочных очагов, подозрительных на метастатические. Условно радикальными считали операции, выполненные вынужденно в объеме R1 вследствие протяженности местного распространения опухоли. Возможность применения термина “условно радикальный” к операциям с объемом резекции R1, с нашей точки зрения, оправдана медленным ростом опухоли у большинства пациентов, а также невозможностью гарантировать объем резекции R0 даже при гистологически подтвержденной чистоте края резекции протоков за счет сложности контроля чистоты циркулярного края резекции при инвазии опухоли в окружающую паренхиму печени и фиброзные футляры сосудисто-секреторных элементов.

Предоперационное обследование проводилось с использованием стандартного протокола, включающего МСКТ органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастным усилением, УЗИ брюшной полости с дуплексным сканированием сосудов, МР-холангиографии. При желтухе первым этапом выполняли декомпрессию желчных протоков, как правило, при помощи ЧЧХС, что позволяло одновременно получать объективную информацию о проксимальном уровне опухолевого блока. МСКТ является основным методом оценки объема остающейся паренхимы печени при показаниях к правосторонней гемигепатэктомии (ПГГЭ) и расширенной гемигепатэктомии. Показаниями к интраоперационному УЗИ считали необходимость поиска внутривисцеральных метастазов и (или) холангиогенных абсцессов, их дифференциальную диагностику, определение степени вовлечения в опухоль магистральных сосудов и изменений кровотока в них до и после резекции печени.

Возраст оперированных пациентов варьировал от 18 до 74 лет (средний возраст 53 ± 12 лет),

Таблица 1. Распределение пациентов по виду резекции печени

Вид ОРП	Число наблюдений, абс.		
	1979–2003 г.	2004–2012 г.	Всего
ЛГГЭ	23	19	42
ПГГЭ	5	10	14
рЛГГЭ	2	5	7
Итого	30	34	64

в связи с чем все пациенты были разделены на 3 возрастные группы (ВОЗ): 1-я группа – больные молодого возраста, до 40 лет ($n = 19$), 2-я группа – больные зрелого возраста, 41–59 лет ($n = 64$), 3-я группа – пациенты пожилого возраста, 60–74 лет ($n = 49$).

Результаты радикальных и условно радикальных операций при опухоли Клацкина анализировали отдельно, в зависимости от периода выполнения операций: до 2003 г. ($n = 81$) и с 2004 г. ($n = 51$). Выбор 2003 г. связан с первым анализом накопленного опыта хирургического лечения больных опухолью Клацкина, который показал преимущества сочетания резекции протоков с резекцией печени (табл. 1, 2) [3]. С 2004 г. увеличилась доля обширных резекций печени (ОРП) по сравнению с предыдущими годами (67 и 37% соответственно). Принимая во внимание тот факт, что ОРП в сочетании с резекцией протоков считается наиболее радикальной операцией по сравнению с другими объемами резекций при опухоли Клацкина, в этой работе изучили результаты ОРП в сравнении с результатами резекций протоков в изолированном виде или в сочетании с сегментарными резекциями печени (СРП). До 2003 г. всех пациентов, перенесших резекцию протоков в сочетании с резекцией печени, анализировали в одной группе без учета объема резекции печени.

Среди ОРП чаще выполняли левостороннюю гемигепатэктомию (ЛГГЭ), что было обусловлено, прежде всего, более частой локализацией опухоли в протоках левой доли печени. Тип Шв опухоль по классификации Bismuth–Corlette¹ выявлен у 43% пациентов, перенесших ОРП. Из 64 пациентов, перенесших ОРП, ЛГГЭ выполнена 42 (65%) пациентам. ЛГГЭ преимущественно выполнена больным с Шв типом опухоли (67%). Расширенную ЛГГЭ (рЛГГЭ) и ПГГЭ выполняли в основном пациентам с IIIа и IV типами опухоли (89%). Тем не менее после 2003 г. доля ЛГГЭ уменьшилась с 77 до 55%. Это обусловлено увеличением с 2004 г. доли пациентов с IIIа и IV типами опухоли с 39 до 68%. Распределение пациентов по виду ОРП представлено в табл. 1.

¹ Классификация использована здесь и далее.

Таблица 2. Распределение пациентов, перенесших резекции внепеченочных желчных протоков, по наличию и виду СРП

Объем СРП	Число наблюдений, абс.		
	1979–2003 гг.	2004–2012 гг.	Всего
Без резекции печени	43	2	45
Резекция IV сегмента	3	15	18
Сегментэктомия II, III	5	0	5
Итого	51	17	68

Большинство (95%) изолированных резекций внепеченочных желчных протоков выполнено до 2003 г. Объем резекции внепеченочных желчных протоков включал удаление конfluence, общего печеночного протока (ОПП) и общего желчного протока (ОЖП) на уровне супрадуоденального отдела. При изолированных резекциях протоков для обеспечения лучшего доступа к конfluence при закрытых воротах печени выполняли частичное рассечение паренхимы печени по срединной портальной фиссуре. С 2004 г. резекции протоков без ОРП выполняли преимущественно при I–II типе опухоли и I–II стадии заболевания (TNM), поскольку анализ результатов радикальных и условно радикальных операций, выполненных до 2003 г., показал, что лучшая выживаемость была достигнута при I–II стадии заболевания независимо от объема резекции печени. С 2004 г. только двум пациентам выполнена изолированная резекция протоков. У 15 больных резекция протоков была дополнена резекцией IV сегмента печени для обеспечения лучшей экспозиции правых секторальных протоков и достижения чистого края резекции по правым протокам (табл. 2).

Все сегментэктомии II, III ($n = 5$) выполнены в 90-е годы у пациентов с IIIb типом опухоли. Эти операции выполняли вынужденно. Показанием к ним служили холангиогенные осложнения с локализацией в левой доле печени у пациентов со сниженным на фоне исходной механической желтухи и холангита функциональным резервом печени (абсцедирование во II, III сегментах печени, наружный гнойный желчный свищ левой доли, гемобилия из протоков левой доли). Циркулярные резекции воротной вены выполнены 4 пациентам, краевые – 7 пациентам. Резекцию печеночной артерии не выполняли.

Выживаемость удалось проследить на разных сроках у 104 (79%) пациентов, включая данные по госпитальной летальности. Трудности в сборе данных по выживаемости были обусловлены длительным периодом наблюдения и изменением адресных данных у большинства больных в течение прошедших 33 лет. Поэтому данные о выживаемости некоторых больных были включены в анализ на сроках их выбывания из-под наблюдения. Пациенты были прослежены в сроки от 6 мес до 12,5 лет.

При статистической обработке данных применяли программу Statistica 7. Расчет и сравнение выживаемости проводили по кривым Kaplan–Meier, а также регрессионным одно- и многофакторным анализом. Выживаемость рассчитывали от даты операции, включая данные по госпитальной летальности. Для сравнения однородности групп использовали метод χ^2 . Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

● Результаты

Общая пятилетняя выживаемость после радикальных и условно радикальных операций по поводу опухоли Клацкина за весь период наблюдения составила 23% (рис. 1). При сравнении выживаемости до и после 2003 г. достоверных отличий не выявлено, но отмечена тенденция к лучшей выживаемости после 2003 г. (рис. 2, табл. 3). Тем не менее сравнение выживаемости после резекции протоков в сочетании с ОРП и после резекций протоков, в том числе в сочетании с СРП, вопреки ожидаемым результатам, не выявило достоверной разницы в выживаемости ($p > 0,05$). Кроме того, четко обозначилась очевидная тенденция к лучшей выживаемости после резекции протоков в сочетании с СРП (рис. 3, табл. 4). Сравнение проведено без учета периода выполнения операций (1979–2012).

Для того чтобы найти объяснение полученным различиям в выживаемости в зависимости от объема резекции печени, проанализировали зависимость выживаемости от других факторов с целью последующего сравнения однородности групп ОРП и резекций меньшего объема по другим факторам, имевшим независимое влияние на выживаемость. Для этого была проведена оценка выживаемости по кривым Kaplan–Meier и в регрессионном анализе. Изучено влияние на выживаемость 10 факторов: пола, возраста, типа опухоли, объема операции (резекцию протоков в сочетании с ОРП сравнивали с изолированной резекцией протоков или в сочетании с СРП), периода выполнения операций (1979–2003 и 2004–2012), состояния края резекции (R0 и R1–R2), значения фактора T по TNM (T1–2 и T3–4), значения фактора N (N0 и N1–2), значения фактора M (M0 и M1), стадии заболевания TNM, UICC 2010 (T1–2 и T3–4). Влияние стадии заболевания и отдельных факторов TNM

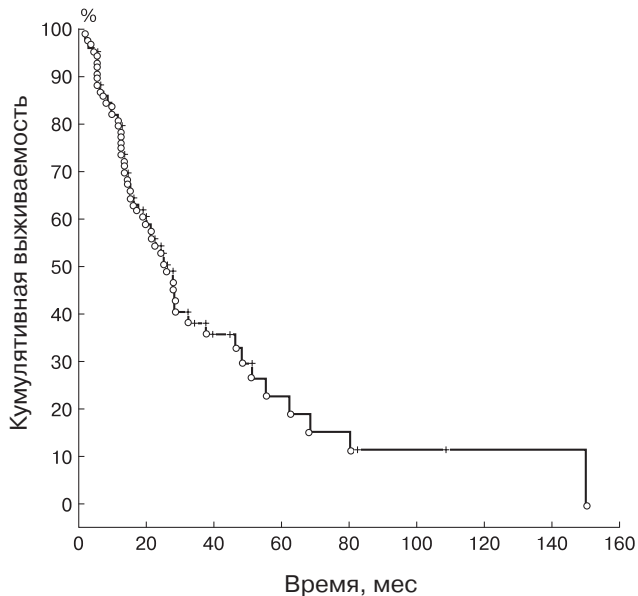


Рис. 1. Диаграмма. Общая пятилетняя выживаемость после радикальных и условно радикальных операций.

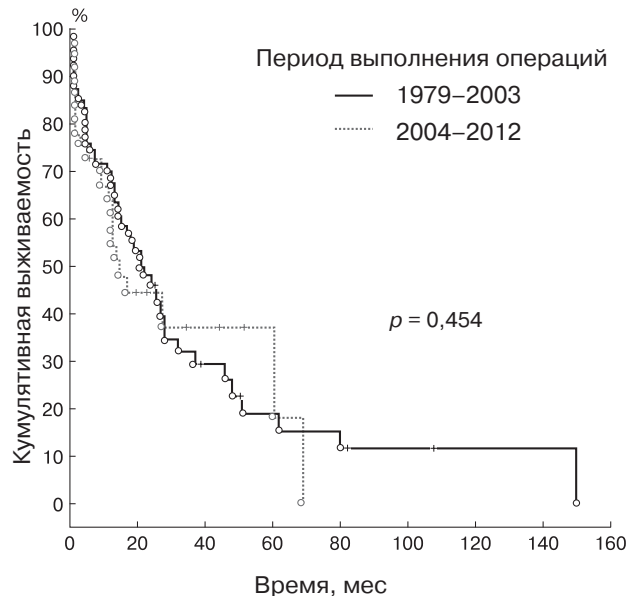


Рис. 2. Диаграмма. Общая пятилетняя выживаемость после радикальных и условно радикальных операций в зависимости от периода лечения

Таблица 3. Выживаемость пациентов после радикальных и условно радикальных операций

Период лечения, годы	Число больных, абс.	Выживаемость, %		
		однолетняя	трехлетняя	пятилетняя
1979–2003	45	68	33	19
2003–2012	41	63	37	37

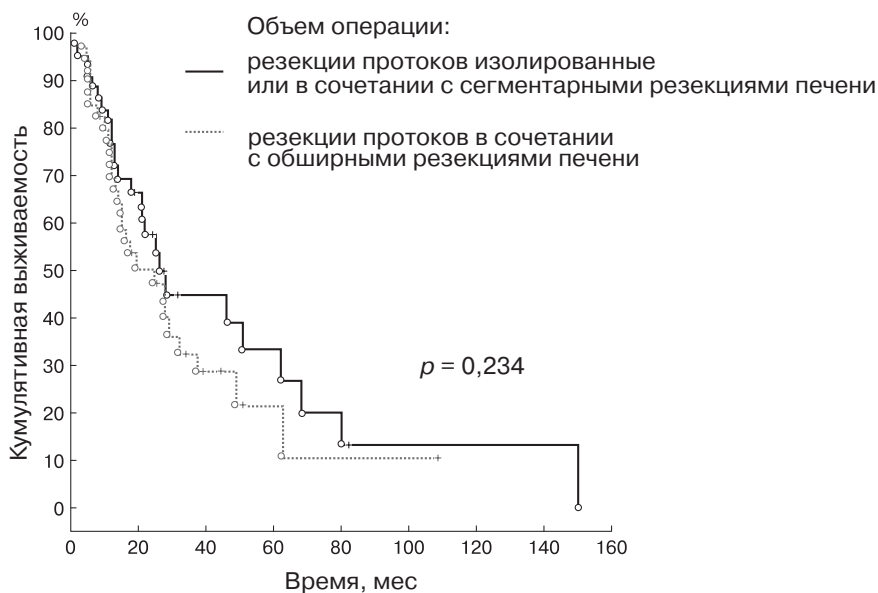


Рис. 3. Диаграмма. Сравнение выживаемости после резекций протоков с ОРП и изолированных резекций протоков, в том числе в сочетании с СРП.

Таблица 4. Зависимость выживаемости пациентов от объема операции

Объем операции	Число больных, абс.	Выживаемость, %		
		однолетняя	трехлетняя	пятилетняя
Резекция протоков с ОРП	45	67	33	22
Резекция протоков с (без) СРП	41	77	45	34

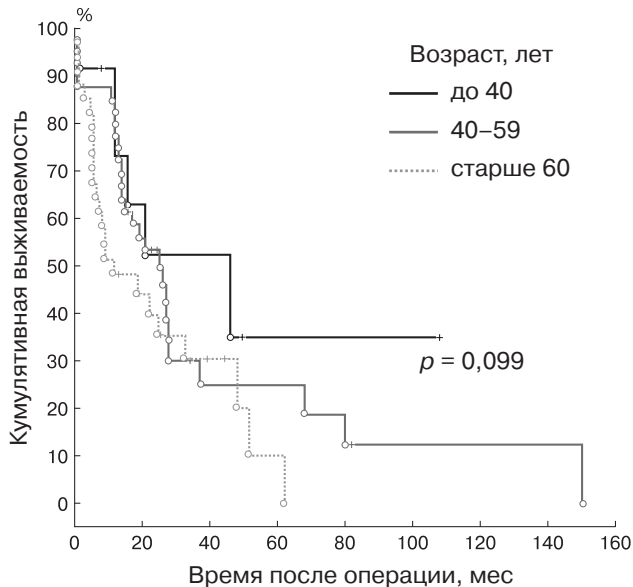


Рис. 4. Диаграмма. Зависимость выживаемости после радикальных и условно радикальных операций от возраста.

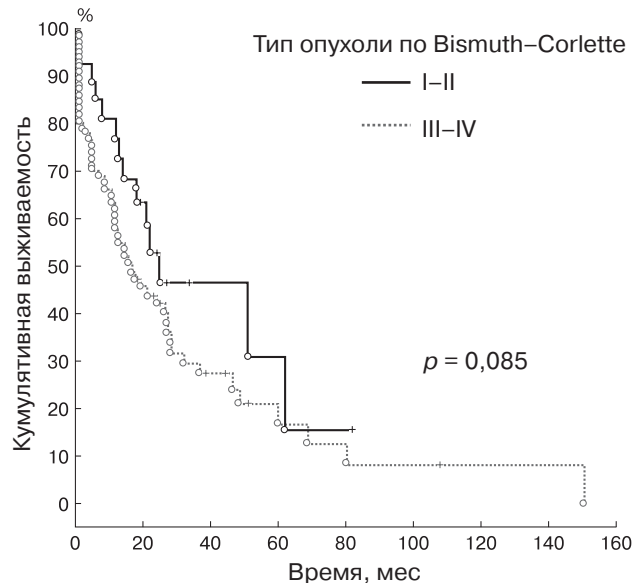


Рис. 5. Диаграмма. Зависимость выживаемости после радикальных и условно радикальных операций от типа опухоли.

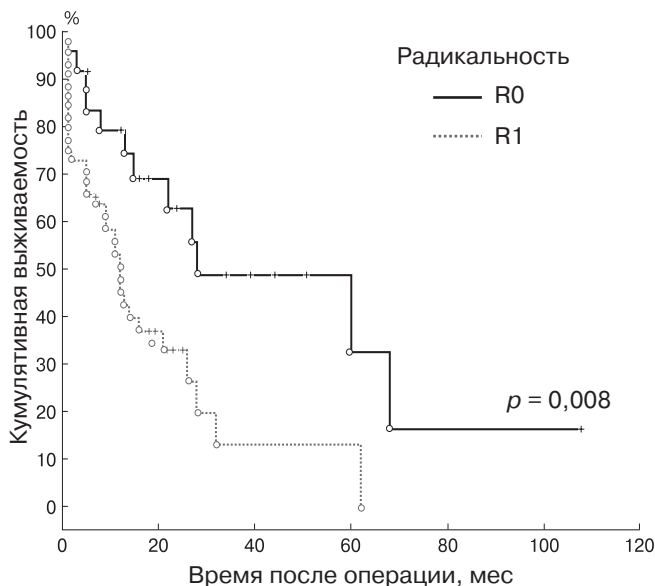


Рис. 6. Диаграмма. Зависимость выживаемости после радикальных и условно радикальных операций от показателя R.

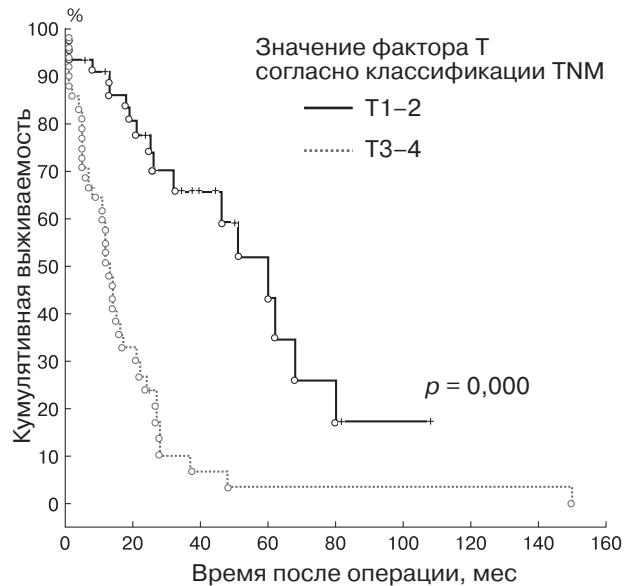


Рис. 7. Диаграмма. Зависимость выживаемости после радикальных и условно радикальных операций от значения T (UICC, 2010).

оценивали в многофакторном регрессионном анализе отдельно ввиду наличия положительной корреляции стадии с отдельными факторами TNM.

При однофакторном регрессионном анализе достоверное влияние на выживаемость оказали 4 фактора: возраст больных (рис. 4), тип опухоли по классификации Bismuth–Corlette (рис. 5), состояние края резекции (R0 и R1; рис. 6), значение фактора T по классификации TNM (T1–2 и T3–4; рис. 7). Факторы N и M по классификации TNM не оказали достоверного влияния на выживаемость, хотя различия в пятилетней выживаемости были достаточно наглядными:

40 и 8% для N0 и N1 и 30 и 0% для M0 и M1 соответственно (рис. 8, 9). При многофакторном регрессионном анализе из этих 4 факторов достоверное влияние на выживаемость оказали 3 фактора: возраст больных; состояние края резекции (R0 и R1); значение фактора T по классификации TNM (T1–2 и T3–4; табл. 5).

Фактором, оказавшим наиболее сильное и независимое влияние на выживаемость, оказалась стадия опухоли по TNM (I–II и III–IV) (рис. 10, табл. 6).

Необходимо было установить, почему выживаемость после ОРП была меньше, хотя и без достоверных отличий, по сравнению с выжива-

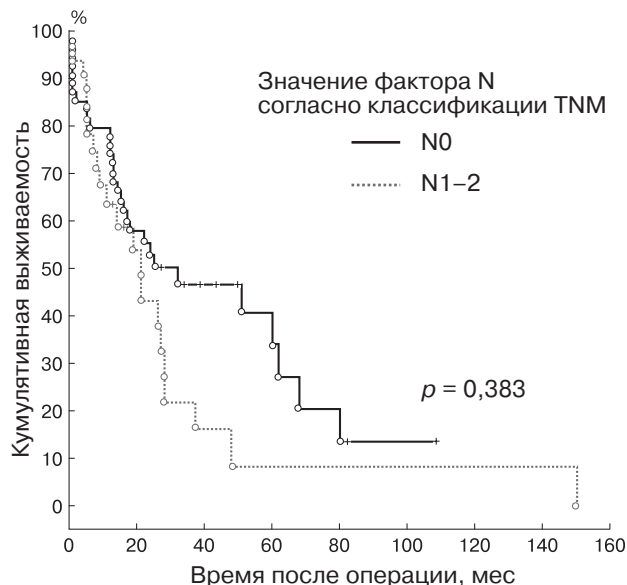


Рис. 8. Диаграмма. Зависимость выживаемости после радикальных и условно радикальных операций от значения N (UICC, 2010).

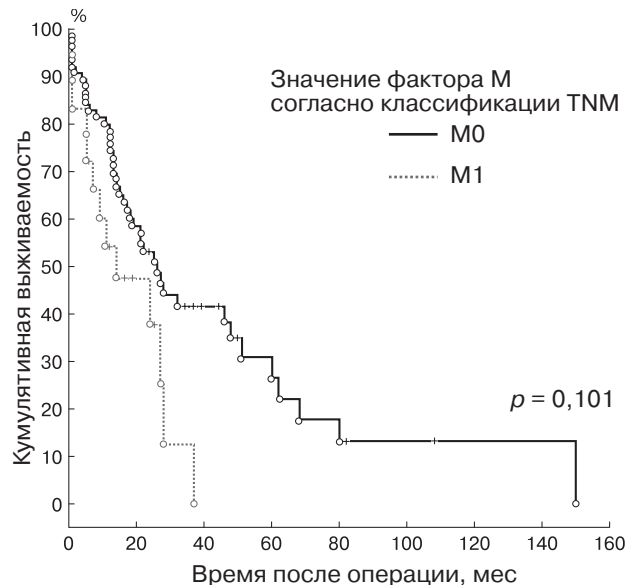


Рис. 9. Диаграмма. Зависимость выживаемости после радикальных и условно радикальных операций от значения M (UICC, 2010).

емостью после меньших по объему резекций. Для этого группу резекций протоков в сочетании с ОРП и группу резекций протоков изолированных или в сочетании с СРП сравнили на однородность по факторам, имевшим достоверное и независимое влияние на выживаемость по результатам многофакторного регрессионного анализа: возраст, радикальность R, стадия заболевания по TNM (однородность по фактору T не оценивали, поскольку он коррелировал с фактором стадии по TNM). Не было выявлено различий между группой ОРП и группой резекций протоков, в том числе с СРП, по возрастному составу. Доли пациентов молодого, зрелого и пожилого возрастов в этих группах составили 15,

52, 33% и 13, 45, 42% соответственно ($p > 0,05$). Следовательно, при сравнении выживаемости в группе ОРП и группе резекций протоков с СРП влияние возраста было исключено.

При сравнении группы ОРП и группы резекций протоков, в том числе с СРП, частота резекций в объеме R0 составила 31 и 40% соответственно, различий не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, группы были однородны по показателю R, имевшему независимое достоверное влияние на выживаемость.

Достоверные отличия между группами обнаружены по частоте пациентов с I–II и III–IV стадиями заболевания по TNM: I–II стадии заболевания в группе пациентов, перенесших изолиро-

Таблица 5. Влияние на выживаемость различных факторов

Фактор	Число пациентов, абс.	Kaplan–Meier, p	Регрессионный анализ	
			однофакторный, p	многофакторный, p
Пол	104	0,716	0,884	
Возраст	104	0,099	0,029	0,023
Тип опухоли по классификации Bismuth–Corlette	104	0,085	0,043	0,576
Объем операции (резекция протоков в сочетании с ОРП по сравнению с изолированными резекциями протоков или в сочетании с СРП)	104	0,231	0,059	
Период выполнения операций (1979–2003 и 2004–2012)	104	0,445	0,297	
Состояние края резекции (R0 и R1)	85	0,008	0,002	0,029
Значение фактора T (T1–2 и T3–4)	104	<0,001	<0,001	<0,001
Значение фактора N (N0 и N1–2)	100	0,383	0,130	
Значение фактора M (M0 и M1)	104	0,101	0,063	
Стадия заболевания по TNM (I–II и III–IV)*	100	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: * – влияние на выживаемость стадии заболевания и отдельных факторов TNM оценивали в многофакторном регрессионном анализе отдельно ввиду положительной корреляции.

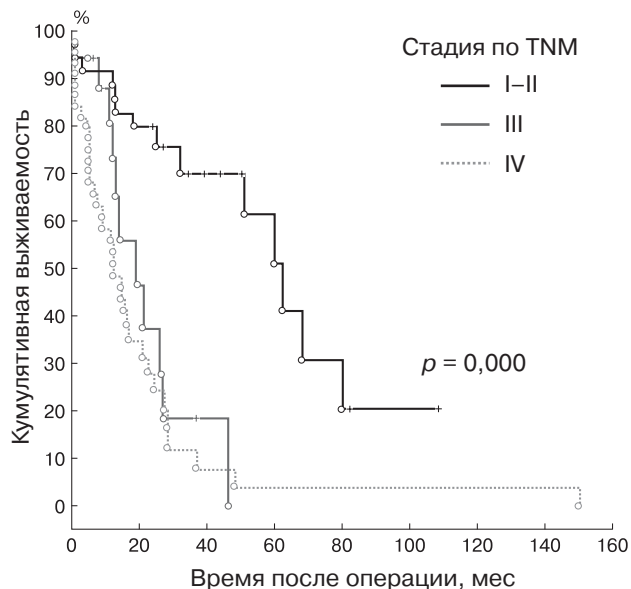


Рис. 10. Диаграмма. Зависимость выживаемости после радикальных и условно радикальных операций от стадии по TNM (UICC, 2010).

Таблица 6. Зависимость выживаемости пациентов от объема операции

Стадия опухоли по TNM	Число больных, абс.	Выживаемость, %		
		одно-летняя	трех-летняя	пяти-летняя
I–II	34	92	70	62
IIIa, IIIb	14	58	12	4
IVa и IVb	38	88	18	0

ванные резекции протоков, в том числе в сочетании с СРП, выявлены в 51% наблюдений, в то время как в группе больных, перенесших резекции протоков с ОРП, частота I–II стадии составила только 27% ($p < 0,05$). Этим может объясняться недостоверно лучшая выживаемость пациентов, перенесших изолированные резекции протоков, в том числе в сочетании с СРП.

Для того чтобы определить истинное влияние ОРП на выживаемость, сравнение выживаемости после ОРП и резекций меньшего объема было проведено в группах, выравненных по стадии заболевания и возрасту больных. В группах с благоприятными прогностическими факторами, т.е. при I–II стадии заболевания у больных молодого и зрелого возраста, пятилетняя выживаемость после ОРП составила 75%, после резекций протоков и СРП – 46%. Медиана выживаемости составила 34 и 25 мес соответственно. Достоверные отличия ввиду малой численности групп не получены. В группах с неблагоприятными прогностическими факторами, т.е. при III–IV стадии заболевания у пожилых пациентов, пятилетняя выживаемость отсутствовала, а медиана выживаемости составила 6 мес после ОРП и 5 мес после резекций меньшего объема.

Мы умышленно не уравнили сравниваемые группы по третьему прогностическому фактору – частоте резекции R0, для того чтобы оценить, каково будет соотношение выживаемости и частоты резекции R0 в этих группах, поскольку очевидно, что увеличение объема резекции преследует, прежде всего, достижение большей частоты резекции R0. Достоверных отличий частоты R0 не получено, но при I–II стадии у пациентов до 60 лет ОРП позволили выполнить радикальные операции у 75% больных, резекции меньшего объема – у 67% больных. При III–IV стадии заболевания у пациентов старше 60 лет частота радикальных обширных резекций составила 43%, при резекциях меньшего объема радикальность R0 была достигнута у 25% больных. Таким образом, ОРП демонстрировала несколько лучшую частоту R0 и, соответственно, несколько лучшую выживаемость без достижения достоверных отличий ввиду уменьшения численности групп. Полученные данные по частоте резекции R0 приобретают дополнительный вес, если учесть, что ОРП выполняли только при III и IV типах опухоли (100%), а частота III и IV типов опухоли при резекциях протоков в сочетании с СРП составила 51%. Можно предположить, что увеличение объема резекции до обширной при I–II типе опухоли должно привести к увеличению частоты достижения R0 и, соответственно, к улучшению выживаемости по сравнению с резекциями меньшего объема при тех же типах опухоли. Но при I–II типе ОРП не выполняли. Резекция I сегмента была выполнена 44% больных, перенесших ОРП, и не оказала достоверного влияния на выживаемость.

При сравнении выживаемости больных после изолированных резекций протоков и больных после резекции протоков в сочетании с СРП пятилетняя выживаемость составила 28 и 40% соответственно, хотя достоверных отличий также не было выявлено ($p > 0,05$).

● Обсуждение

Анализ работ, опубликованных в течение последних 2–3 лет, показывает, что опыт радикальных резекций в отдельных клиниках редко превышает 100–200 операций за несколько десятков лет (табл. 7).

Наиболее крупным опытом располагает клиника университета в Nagoya (Япония), представившая в 2012 г. анализ ближайших и отдаленных результатов 574 последовательно выполненных в течение 34 лет резекций [2]. Во многих публикациях авторы связывают перспективы улучшения выживаемости после радикальных операций с увеличением степени хирургической агрессии за счет включения в объем операции резекции сосудов, а также расширения объема вмешательства за счет ПДР [1, 2, 9]. Безусловно, улуч-

Таблица 7. Результаты радикальных операций при опухоли Клацкина

Автор	Период	Год публикации	Число больных, абс.	Пятилетняя выживаемость, %	Летальность, %	Частота R0, %
Neuhaus P. [1]	1988–1998	1999	95	22	8	61
Jarnagin W.R. [4]	1991–2000	2001	80	27	10	78
Rocha F.G. [5]	2001–2008	2010	60	–	5	80
Li H. [6]	1990–2009	2011	215	29,7	–	65,6
Van Gulik T.M. [7]	2008–2010	2011	41	–	7	92
Young A.L. [8]	1994–2008	2011	83	20	–	–
Neuhaus P.* [9]	1990–2004	2012	50	58	–	–
Nagino M. [2]	1977–2000	2012	188	23	10,1	30
	2001–2005	2012	168	–	3	–
	2006–2010	2012	218	38	1,4	45
De Jong M.C. [10]	1984–2010	2012	305	20,2	10,6	64,2
Lee J.H. [11]	2000–2009	2012	162	44,5	–	52,1
Ratti F. [12]	2004–2012	2013	80	29	6,2	–
Собственные данные [3]	1979–2003	2003	81	19	11	20
	2004–2012	2013	51	34	14	32

Примечание: * – оценивали выживаемость после резекций en block.

шение непосредственных результатов подобных операций является основным условием достижения улучшения выживаемости. Во многих статьях отмечается эффект накопления опыта, отражающего улучшение ближайших и отдаленных результатов радикальных операций по истечении достаточно длительных периодов времени, требовавшихся для накопления опыта и материала, освоения и применения новых технологий, отказа от ряда недостаточно эффективных методов. Приоритет хирургии продиктован малой эффективностью лекарственной и лучевой терапии, которые, тем не менее, являются обязательными составляющими протоколов при трансплантации печени, применяемой на ранних стадиях заболевания. Лучшего понимания условий повышения выживаемости позволяет достичь определение прогностически значимых факторов, чему также посвящены некоторые публикации [2, 13].

Первые результаты анализа опыта хирургического лечения опухоли Клацкина в Институте хирургии были опубликованы в 2003–2004 гг. [3]. При сравнительном анализе резекции протоков, дополненные различного объема резекциями печени, показали лучшую выживаемость по сравнению с изолированными резекциями протоков. Учитывая это обстоятельство, в последующем изолированные резекции протоков выполнены только двум пациентам (при I и II типах опухоли). В остальных наблюдениях резекции протоков дополнялись резекциями печени, причем доля ОРП возросла с 37% до 2003 г. до 67% с 2004 г. Число резекционных вмешательств на протоках и печени за оба периода оказалось сопоставимым: 81 и 51 пациент, при почти одинаковом числе ОРП: 30 и 34 до 2003 г. и с 2004 г. соответственно. Расчет и сравнение показателей выжива-

емости, основанные на оценке кривых Kaplan–Meier, для настоящей публикации проводили с включением госпитальной летальности. Кроме того, особенность распределения пациентов по группам в настоящем исследовании состояла в объединении пациентов по принципу наличия или отсутствия ОРП, дополняющей резекции желчных протоков. Такой порядок формирования групп был продиктован необходимостью изучения влияния на выживаемость объема резекции печени после 2004 г., поскольку почти всем пациентам в этот период выполняли резекции печени различного объема, а также тем обстоятельством, что в современной хирургической гепатологии ОРП практически постулирована как операция выбора при опухоли Клацкина. В связи с этим были пересчитаны показатели пятилетней выживаемости до 2003 г., которые после резекций различного объема составили 19%. С 2004 г. отмечено существенное возрастание общей пятилетней выживаемости после всех резекционных вмешательств на желчных протоках и печени до 34%. Поскольку в период после 2003 г. существенно возросла доля ОРП, мы ожидали обнаружить, что увеличение совокупной общей выживаемости после всех резекций произошло за счет увеличения выживаемости после ОРП. Тем не менее дальнейший анализ показал, что резекции протоков, дополненные ОРП, уступали по продолжительности жизни пациентам изолированным резекциям протоков и резекциям протоков, дополненным СРП. Многофакторный регрессионный анализ позволил установить, что основным фактором, искажившим влияние объема резекции на выживаемость, оказалась стадия заболевания по TNM, имевшая самостоятельное независимое достоверное влияние на выживаемость. ОРП достоверно чаще выполнялись при

неблагоприятных для прогноза III–IV стадиях. Выравнивание групп по показателям, оказывавшим независимое влияние на выживаемость, позволило установить, что пациенты, перенесшие резекцию внепеченочных желчных протоков в сочетании с ОРП, имели показатели пятилетней выживаемости, достигавшие 75% при I–II стадии, по сравнению с 46%-ной пятилетней выживаемостью при той же стадии после изолированных резекций протоков, в том числе с СРП. Как и следовало ожидать, обозначилась тенденция к повышению частоты R0 при увеличении объема резекции печени до обширной, за счет чего и реализовывался положительный эффект влияния операции на выживаемость, поскольку резекция в объеме R0 также показала независимое самостоятельное достоверное влияние на выживаемость. Отмечено увеличение частоты достижения чистоты R0 края резекции с 2004 г. с 20% до 32%, что почти совпало с данными пятилетней выживаемости за эти периоды.

Увеличение вероятности R0 может быть достигнуто при выполнении ОРП при I–II типе опухоли. Мы не выполняли ОРП у пациентов с такими типами опухоли. По данным J.H. Lim и соавт. (2013), у пациентов с I и II типами опухоли выживаемость была лучше после резекции печени и протоков по сравнению с изолированной резекцией протоков [14].

Прогностически значимыми факторами, влиявшими на выживаемость наших пациентов, были: возраст больных, стадия заболевания по TNM (критерий T), радикальность операции. Полученные результаты не противоречат данным других авторов. M. Nagino и соавт. (2012) при многофакторном анализе установили, что к прогностически значимым факторам, достоверно влиявшим на выживаемость больных после резекции печени и желчных протоков при опухоли Клацкина, относились комбинированная резекция воротной вены и печеночной артерии, гемотрансфузия, гистологическое строение опухоли (высоко-, умеренно- и низкодифференцированная аденокарцинома), метастазы в лимфатические узлы и степень радикальности операции [2]. По данным публикации из клиники университета в Эссене, многофакторный анализ результатов резекций у 96 пациентов позволил авторам установить, что прогностическое значение имели возраст до и после 62 лет, pT1 и pT2, R0 и R1, химиолучевая терапия [13].

В нашем исследовании возраст пациентов также оказывал независимое прогностически значимое влияние на выживаемость. Худшие показатели пятилетней выживаемости отмечены в группе пациентов пожилого возраста (60–74 года) – они составили 10% по сравнению с 25%-ной и 35%-ной пятилетней выживаемостью у пациентов зрелого и молодого возраста соответствен-

но. Это не было связано с показателями госпитальной летальности, которая не отличалась в возрастных группах. Возросшая госпитальная летальность с 2004 г. наблюдалась за счет увеличения числа пациентов с гнойным холангитом на фоне механической желтухи, который послужил причиной развития септического шока или прогрессирующей полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде как основной причины смерти. За последние три года послеоперационная летальность после радикальных операций уменьшилась до 4%.

Говоря о выборе объема ОРП, мы остаемся сторонниками индивидуального подхода к обоснованию объема операции. Большинство ОРП составили ЛГГЭ, что было обусловлено преобладанием пациентов с IIIb типом опухоли. Увеличение частоты ПГГЭ и рЛГГЭ с 2004 г. было обусловлено увеличением доли пациентов с IIIa и IV типами опухоли. Показанием к рЛГГЭ или левосторонней трисекционэктомии, согласно классификации Brisbane (2000), является переход опухоли на протоки передней секции правой доли, т.е. IV тип опухоли по классификации Bismuth–Corlette [15]. Такая тактика не расходится с рекомендациями и опытом ведущих мировых клиник [16].

Достоверных отличий в выживаемости между пациентами, перенесшими ЛГГЭ, и пациентами, перенесшими ПГГЭ или рЛГГЭ, не получено. Мы не выполняли расширенных ПГГЭ (рПГГЭ), поскольку считаем, что показанием к этой операции должен являться IV тип опухоли с распространением на проток IV сегмента печени или инвазией опухоли в паренхиму IV сегмента, что требует удаления IV сегмента. Такой локализации и распространения опухоли среди оперированных пациентов не было. Выполнение рПГГЭ при IIIb и IV типах опухоли без вовлечения паренхимы или протока IV сегмента, с нашей точки зрения, не является онкологически и анатомически обоснованным объемом операции. В этом также убеждает опыт клиники университета в Nagoyo, где рПГГЭ выполнялись только у 7,5–10% пациентов в различные периоды накопления опыта радикальных операций у больных с опухолью Клацкина [2]. В связи с этим обоснованность предложенной авторами из клиники Charite–Virchow популярной концепции правосторонней трисекционэктомии, дополненной резекцией воротной вены, вызывает сомнения [1]. Кроме того, такая операция несет в себе повышенный риск пострезекционной печеночной недостаточности у больных со сниженным функциональным резервом печени на фоне механической желтухи и, нередко, холангита. Выполнение портоэмболизации перед рПГГЭ требует эффективного выключения из воротного кровотока IV сегмента, что не всегда оказывает

ся технически возможным. Необходимо принимать во внимание и сниженную способность печени к регенерации у пациентов с механической желтухой. В связи с этим при расширении показаний к рПГГЭ у пациентов с механической желтухой возникает реальная угроза прогрессирования заболевания и выхода его за рамки резектабельности в течение времени, необходимого для снижения уровня билирубина до приемлемых 80–100 мкмоль/л после дренирующих процедур, а также достижения адекватного объема будущего остатка печени после воротной эмболизации.

Выполнение циркулярных резекций воротной вены и печеночной артерии является рутинной практикой немногих ведущих мировых центров, специализирующихся в хирургии опухоли Клацкина. Поразительные показатели пятилетней выживаемости в 65% после резекции печени и воротной вены, опубликованные коллективом авторов из клиники Charité–Virchow в 1999 г., в последующем не были достигнуты ни в одной из мировых клиник [1]. Те же авторы опубликовали в 2012 г. данные о 58%-ной пятилетней выживаемости 50 пациентов, оперированных по предложенной проф. P. Neuhaus методике *potouch*, или *hilar en bloc resection*, предполагающей выполнение правосторонней трисекционэктомии с *en bloc* резекцией воротной вены [9]. Особенностью предложенной авторами тактики является применение операции без учета стадии заболевания, т.е. не только при рТ4 (IVa стадия), но и при I–III стадиях, предполагающих отсутствие инвазии в ствол или бифуркацию воротной вены. Необходимо отметить, что при расчете выживаемости авторы не учитывали периоперационную летальность.

В связи с этим весьма примечательным является анализ результатов резекций воротной вены и (или) печеночной артерии, проведенный в рамках изучения результатов резекций различного объема у 574 пациентов, опубликованный профессором M. Nagino и соавт. в 2012 г. Пятилетняя выживаемость после резекции магистральных афферентных сосудов у 169 пациентов составила 26,8%. Хотя она была достоверно меньше, чем выживаемость больных без резекции магистральных сосудов, – 46,6% ($p < 0,05$), тем не менее была достигнута у пациентов с IVa стадией заболевания [2].

В настоящее время резекция I сегмента является обязательной составляющей резекционных вмешательств при II–IV типе опухоли, что обосновано необходимостью удаления коллектора лимфогенного метастазирования опухоли по системе протоков воротной пластинки [17]. Резекция I сегмента была выполнена у 44% из оперированных нами больных, перенесших ОРП. При объеме резекции R0 пятилетняя выживаемость этих пациентов после удаления I сегмента

составила 60%, без удаления I сегмента – 42%. Несмотря на отсутствие достоверных отличий в связи с малыми объемами выборок, полученные данные убеждают в целесообразности удаления I сегмента.

● Заключение

Основным условием достижения высоких показателей выживаемости после резекционных вмешательств у больных опухолью Клацкина остается достижение края резекции R0, что затруднительно при III–IV стадии заболевания и требует выполнения ОРП, дополненных резекцией I сегмента печени. Выбор объема резекции печени должен быть обоснован типом и стадией опухоли. Перспективы улучшения выживаемости связаны с более широким внедрением резекций афферентных сосудов.

● Список литературы

1. Neuhaus P., Jonas S., Bechstein W.O., Lohmann R., Radke C., Kling N., Wex C., Lobeck H., Hintze R. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 1999; 230 (6): 808–819.
2. Nagino M., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Sugawara G., Takahashi Y., Nimura Y. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann. Surg.* 2012; 10: 1–12.
3. Вишневецкий В.А., Тарасюк Т.И. Диагностика и хирургическое лечение рака проксимальных печеночных протоков (опухоль Клацкина). *Практ. онкол.* 2004; 5 (2): 126–134.
4. Jarnagin W.R., Fong Y., DeMatteo R.P., Gonen M., Burke E.C., Bodniewicz J., Youssef M., Klimstra D., Blumgart L.H. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 2001; 234 (4): 507–519.
5. Rocha F.G., Matsuo K., Blumgart L.H., Jarnagin W.R. Hilar cholangiocarcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2010; 17 (4): 490–496.
6. Li H., Qin Y., Cui Y., Chen H., Hao X., Li Q. Analysis of the surgical outcome and prognostic factors for hilar cholangiocarcinoma: a Chinese experience. *Dig. Surg.* 2011; 28 (3): 226–231.
7. Van Gulik T.M., Ruys A.T., Busch O.R., Raus E.A., Gouma D.J. Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): how much is enough? *Dig. Surg.* 2011; 28 (2): 141–147.
8. Young A.L., Igami T., Senda Y., Adair R., Farid S., Toogood G.J., Prasad K.R., Lodge J.P. Evolution of the surgical management of perihilar cholangiocarcinoma in a Western centre demonstrates improved survival with endoscopic biliary drainage and reduced use of blood transfusion. *HPB (Oxford)*. 2011; 13 (7): 483–493.
9. Neuhaus P., Thelen A., Jonas S., Puhl G., Denecke T., Veltzke-Schlieker W., Seehofer D. Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19 (5): 1602–1608.
10. De Jong M.C., Marques H., Clary B.M., Bauer T.W., Marsh J.W., Ribero D., Majno P., Hatzaras I., Walters D.M., Barbas A.S., Mega R., Schulick R.D., Choti M.A., Geller D.A., Barroso E., Mentha G., Capussotti L., Pawlik T.M. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 305 cases. *Cancer*. 2012; 118 (19): 4737–4747.

11. Lee J.H., Hwang D.W., Lee S.Y., Park K.M., Lee Y.J. The proximal margin of resected hilar cholangiocarcinoma: the effect of microscopic positive margin on long-term survival. *Am. Surg.* 2012; 78 (4): 471–477.
12. Ratti F., Cipriani F., Ferla F., Catena M., Paganelli M., Aldrighetti L.A. Hilar cholangiocarcinoma: preoperative liver optimization with multidisciplinary approach. Toward a better outcome. *Wld J. Surg.* 2013; 15 [Epub ahead of print].
13. Kaiser G.M., Paul A., Sgourakis G., Molmenti E.P., Dechene A., Trarbach T., Stuschke M., Baba H.A., Gerken G., Sotiropoulos G.C. Novel prognostic scoring system after surgery for Klatskin tumor. *Am. Surg.* 2013; 79 (1): 90–95.
14. Lim J.H., Choi G.H., Choi S.H., Kim K.S., Choi J.S., Lee W.J. Liver resection for Bismuth type I and type II hilar cholangiocarcinoma. *Wld J. Surg.* 2013; 37 (4): 829–837.
15. The Terminology Committee of the IHPBA: the Brisbane 2000 terminology of hepatic anatomy and resections. *HPB.* 2000; 2: 333–339.
16. Nimura Y. Radical surgery of left-sided Klatskin tumors. *HPB.* 2008; 10 (3): 168–170.
17. Kawarada Y., Das B.C., Taoka H. Anatomy of the hepatic hilar area: the plate system. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2000; 7 (6): 580–586.
6. Li H., Qin Y., Cui Y., Chen H., Hao X., Li Q. Analysis of the surgical outcome and prognostic factors for hilar cholangiocarcinoma: a Chinese experience. *Dig. Surg.* 2011; 28 (3): 226–231.
7. Van Gulik T.M., Ruys A.T., Busch O.R., Raus E.A., Gouma D.J. Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): how much is enough? *Dig. Surg.* 2011; 28 (2): 141–147.
8. Young A.L., Igami T., Senda Y., Adair R., Farid S., Toogood G.J., Prasad K.R., Lodge J.P. Evolution of the surgical management of perihilar cholangiocarcinoma in a Western centre demonstrates improved survival with endoscopic biliary drainage and reduced use of blood transfusion. *HPB (Oxford).* 2011; 13 (7): 483–493.
9. Neuhaus P., Thelen A., Jonas S., Puhl G., Denecke T., Veltzke-Schlieker W., Seehofer D. Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19 (5): 1602–1608.
10. De Jong M.C., Marques H., Clary B.M., Bauer T.W., Marsh J.W., Ribero D., Majno P., Hatzaras I., Walters D.M., Barbas A.S., Mega R., Schulick R.D., Choti M.A., Geller D.A., Barroso E., Mentha G., Capussotti L., Pawlik T.M. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 305 cases. *Cancer.* 2012; 118 (19): 4737–4747.
11. Lee J.H., Hwang D.W., Lee S.Y., Park K.M., Lee Y.J. The proximal margin of resected hilar cholangiocarcinoma: the effect of microscopic positive margin on long-term survival. *Am. Surg.* 2012; 78 (4): 471–477.
12. Ratti F., Cipriani F., Ferla F., Catena M., Paganelli M., Aldrighetti L.A. Hilar cholangiocarcinoma: preoperative liver optimization with multidisciplinary approach. Toward a better outcome. *Wld J. Surg.* 2013; 15 [Epub ahead of print].
13. Kaiser G.M., Paul A., Sgourakis G., Molmenti E.P., Dechene A., Trarbach T., Stuschke M., Baba H.A., Gerken G., Sotiropoulos G.C. Novel prognostic scoring system after surgery for Klatskin tumor. *Am. Surg.* 2013; 79 (1): 90–95.
14. Lim J.H., Choi G.H., Choi S.H., Kim K.S., Choi J.S., Lee W.J. Liver resection for Bismuth type I and type II hilar cholangiocarcinoma. *Wld J. Surg.* 2013; 37 (4): 829–837.
15. The Terminology Committee of the IHPBA: the Brisbane 2000 terminology of hepatic anatomy and resections. *HPB.* 2000; 2: 333–339.
16. Nimura Y. Radical surgery of left-sided Klatskin tumors. *HPB.* 2008; 10 (3): 168–170.
17. Kawarada Y., Das B.C., Taoka H. Anatomy of the hepatic hilar area: the plate system. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2000; 7 (6): 580–586.

● References

1. Neuhaus P., Jonas S., Bechstein W.O., Lohmann R., Radke C., Kling N., Wex C., Lobeck H., Hintze R. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 1999; 230 (6): 808–819.
2. Nagino M., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Sugawara G., Takahashi Y., Nimura Y. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann. Surg.* 2012; 10: 1–12.
3. Vishnevsky V.A., Tarasyuk T.I. Diagnostics and management of proximal extrahepatic bile duct carcinoma (Klatskin tumors). *Prakticheskaya onkologiya.* 2004; 5 (2): 126–134. (in Russian)
4. Jarnagin W.R., Fong Y., DeMatteo R.P., Gonen M., Burke E.C., Bodniewicz J., Youssef M., Klimstra D., Blumgart L.H. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 2001; 234 (4): 507–519.
5. Rocha F.G., Matsuo K., Blumgart L.H., Jarnagin W.R. Hilar cholangiocarcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2010; 17 (4): 490–496.