

TRATAMENTUL CHIRURGICAL RADICAL AL COLANGIOCARCINOMULUI HILAR - PREZENTARE DE CAZ

V. Gavrilovici¹, F. Grecu², A. Lăpușneanu², D. Ferariu³ Cr. Dragomir²

1. Spitalul „Sf. Ioan cel Nou” Suceava, Secția Chirurgie generală,
doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa” Iași

2. Clinica III Chirurgie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa” Iași

3. Departamentul de Anatomie Patologică, Sp. „Sf Spiridon”, Iași

RADICAL SURGICAL TREATMENT FOR HILAR CHOLANGIOCARCINOMA. CASE REPORT

(ABSTRACT): The surgical approach to hilar cholangiocarcinoma has changed during last decades from local and non-radical resection to aggressive surgery, including extended liver resections, with low morbidity and mortality rate and better survival. We present the case of a patient with hilar cholangiocarcinoma (classified type IIIb Bismuth-Corlette) treated by left hepatectomy and segment I resection, en bloc with extrahepatic bile duct and periarterial lymphadenectomy. Patient received postoperatively partial adjuvant treatment and is alive three years later.

KEY WORDS: HILAR CHOLANGIOCARCINOMA, AGGRESSIVE SURGERY, LEFT HEPATECTOMY, SEGMENT I RESECTION

Corespondență: Dr. Valeriu Gavrilovici, Secția Chirurgie generală, Spitalul „Sf. Ioan cel Nou” Suceava, B-dul 1 Decembrie 1918, nr.21, Suceava*.

INTRODUCERE

Colangiocarcinoamele sunt tumori dezvoltate din epiteliul ductal biliar. Ele pot apărea în orice segment al ductelor intrahepatice (colangiocarcinoame intrahepatice, CCI) sau extrahepatice, de la ficat până la ampula Vater.

Colangiocarcinoamele hilare (CCH) sunt cele care interesează confluența biliară și au fost descrise de Gerald Klatskin în 1965 [1]. Înainte de anii șaptezeci majoritatea pacienților nu erau supuși intervențiilor chirurgicale cu viză curativă iar în rarele cazuri de excizie tumorală locală, aceasta se făcea cu radicalitate redusă și supraviețuire precară [2]. Ulterior rata de rezecabilitate în CCH a crescut prin adoptarea unei atitudini mai agresive în rezecția convergenței biliare, cu sau fără rezecție hepatică asociată. [3,4], chirurgii hepatobiliari cu experiență în acest tip de patologie demonstrând că o abordare agresivă în rezecarea CCH este posibilă, cu rate de mortalitate scăzută și cu șanse curative mai mari [5-7].

PREZENTARE DE CAZ

Pacientul B.G. în vârstă de 49 de ani, fără antecedente personale semnificative a fost internat în Clinica III Chirurgie a Universității de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași în noiembrie 2008 pentru icter sclero-tegumentar cu debut insidios,

* received date: 10.11.2010

accepted date: 10.12.2010

relativ recent și evoluție progresivă, indolor, afebril, însoțit de prurit și semne de impregnare neoplazică - astenie fizică și scădere ponderală (aproximativ 5 kg în două săptămâni), scaune acolice.

Examenul clinic a evidențiat icter sclerotegumentar intens, abdomen ușor mărit de volum pe seama panicului adipos, dureros difuz la palparea profundă la nivelul etajului abdominal superior, cu maximum de intensitate în hipocondrul drept, fără semne de iritație peritoneală. Bilanțul biochimic și hematologic au relevat sindrom anemic (hemoglobină 12,5 g/dl, hematocrit 36,9%), trombocitoză (467000/mm³), sindrom de coleastăză (bilirubină totală 5,2 mg/dl, bilirubină directă 3,54 %, fosfatază alcalină 1279 UI/L) și transaminaze mărite (TGO 234 UI/L; TGP 365 UI/L), fără modificări ale probelor de coagulare. Examenul ecografic abdominal a arătat colecist cu dimensiuni obișnuite, conținut lichidian, fără calculi, căile biliare intrahepatice dilatate, convergența canalelor hepatice nevizualizată, calea biliară principală de 4 mm, ficat cu structura omogenă, vena portă normală ca dimensiuni, permeabilă.

Examinarea colangiografică prin rezonanță magnetică (MRCP) a depistat o formațiune expansivă în 1/3 proximală a coledocului, cu invazia canalului hepatic drept și stâng și dilatația căilor biliare intrahepatice, adenopatii în hilul hepatic, cu diametrul maxim de 10 mm (Fig.1).

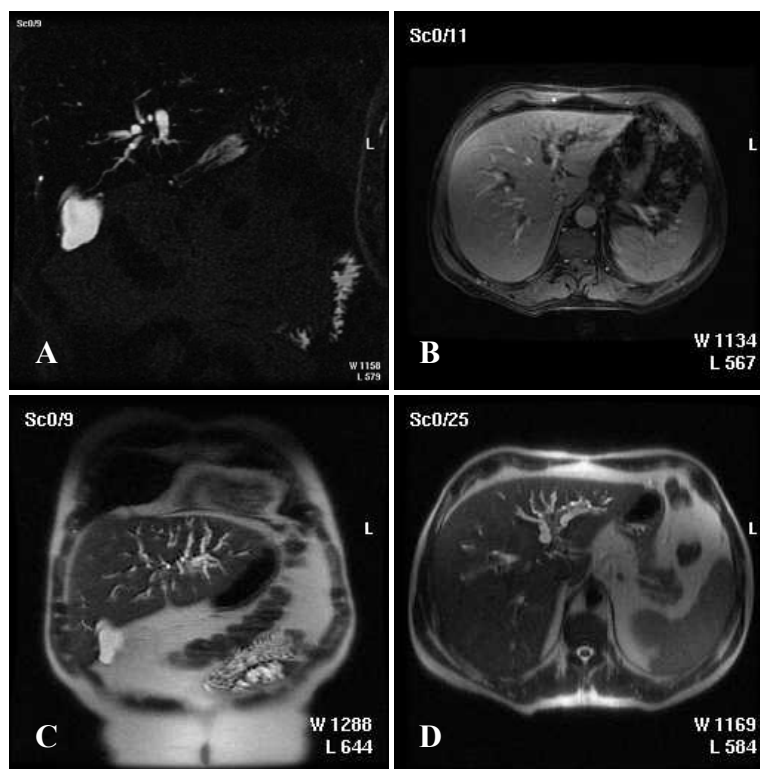


Fig. 1 MRCP

A. aspect lacunar la nivelul confluentului biliar superior; B. absenta metastazelor hepatice; C., D. dilatația cailor biliare intrahepatice predominant la nivelul lobului hepatic stang.

Diagnosticul stabilit fiind de tumoră de convergență (tumoră Klatskin) s-a decis realizarea unei intervenții chirurgicale cu intenție radicală.

S-a efectuat laparotomie subcostală dreaptă, branșată la stînga și cranial către apendicele xifoid. După colecistectomie, explorarea intraoperatorie a pediculului hepatic și a ficatului a identificat tumora la nivelul convergenței canalelor hepatice drept și stîng, avînd dimensiuni de aproximativ 3/4 cm, de consistență dură, cu extensie nivelul canalului hepatic stîng.

S-a practicat decolare duodenopancreatică pentru explorare limfogaglionară, constatîndu-se adenopatii pediculare. Examenul histopatologic extemporaneu a doi ganglioni pericoledocieni (distal și retroduodenopancreatic) nu a evidențiat diseminare tumorală. În urma inventarului lezional locoregional și general care nu atestă diseminare la distanță, s-a decis efectuarea unei rezecții cu viză radicală.

După mobilizarea ficatului stîng, prin secțiunea ligamentelor de susținere, s-a efectuat ecografie intraoperatorie (Doppler) care a apreciat rapoartele tumorii cu ramurile portale și canalele biliare la nivelul plăcii hilare. Tumora obstrua cvasicomplet canalul hepatic stîng determinînd dilatarea importantă a căilor biliare intrahepatice pe partea stîngă, fără invazia venei porte.

S-a continuat cu disecția pediculului hepatic, evidențindu-se o distribuție vasculară arterială modală cu bifurcația arterei hepatice proprii la distanță de tumora hilară, procesul tumoral înglobînd doar ramul stîng al acesteia (Fig. 2A).

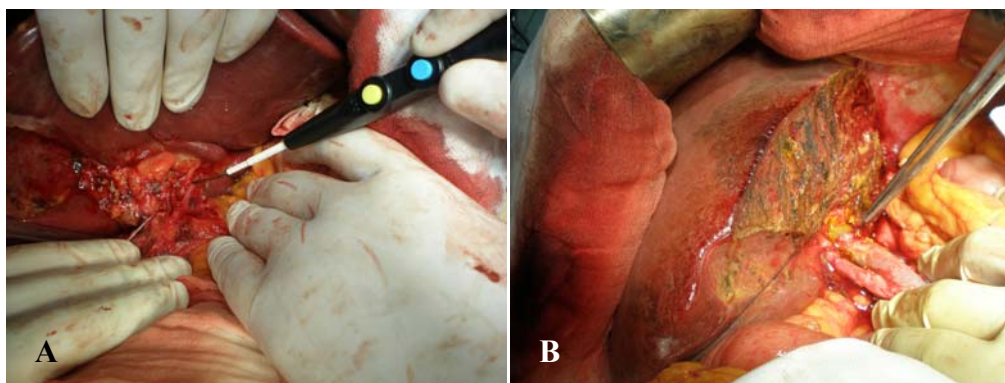


Fig. 2 *Aspect intraoperator*
 A. *Disecția elementelor hilului hepatic*
 B. *Tranșa de rezecție după hepatectomie stângă*

Ramul stîng al venei porte nu prezenta invazie tumorală. După ligatura ramului stîng al arterei hepatice și secționarea distală în segmentul retroduodenal al coledocului, s-a reclinat cranial calea biliară și s-a continuat disecția și separarea acesteia de planul venei porte și ramurilor drept și stîng, la nivelul plăcii hilare. S-a clampat și secționat ramul stîng al venei porte, urmînd sutura bontului portal. Disecția canalului hepatic drept s-a efectuat la distanță de convergență și de limita macroscopică a tumorii, în grosimea parenchimului hepatic; s-a identificat astfel un canal hepatic drept cu traiect scurt (aproximativ 5 mm) cu o convergență a canalelor sectoriale paramedian (anterior) și lateral (posterior) apropiată de limita macroscopică a tumorii. Intervenția a continuat cu transecția parenchimului hepatic prin abord anterior la nivelul marginii stîngi a fosetei veziculare (Fig. 2B), vizînd o rezecție a segmentelor hepatice IV, III, II și I (nomenclatura Couinaud) [8].

Planul de transecție a parenchimului hepatic trece pe flancul stîng al venei hepatice medii. Abordul mixt al pediculului glissonian drept, prin disecția inițială

intraglissoniană, și apoi abordul transparenchimatous permit identificarea nivelului optim de secțiune a căii biliare pentru ficatul drept la nivelul canalelor sectoriale.

Pe tranșa de rezecție rămân două canale cu diametrul de aproximativ 2-3 mm fiecare, situate la o distanță de aproximativ 10 mm unul de celălalt. Intervenția a continuat cu disecția, ligatura și secționarea ramurilor arteriale și portale ale lobului Spiegel aflate în relație cu ramul drept al arterei hepatice și al venei porte. S-au ligaturat și secționat venele spiegelene, ligamentul venos Arantius și ligamentul hepatocav stâng, acordându-se atenție deosebită flancului drept al venei cave pentru conservarea a două vene accesorii ale segmentului VII. Acest gest încheie tehnica rezecției lobului stâng anatomic suprimat în bloc cu calea biliară extrahepatică până la nivel retroduodenal.

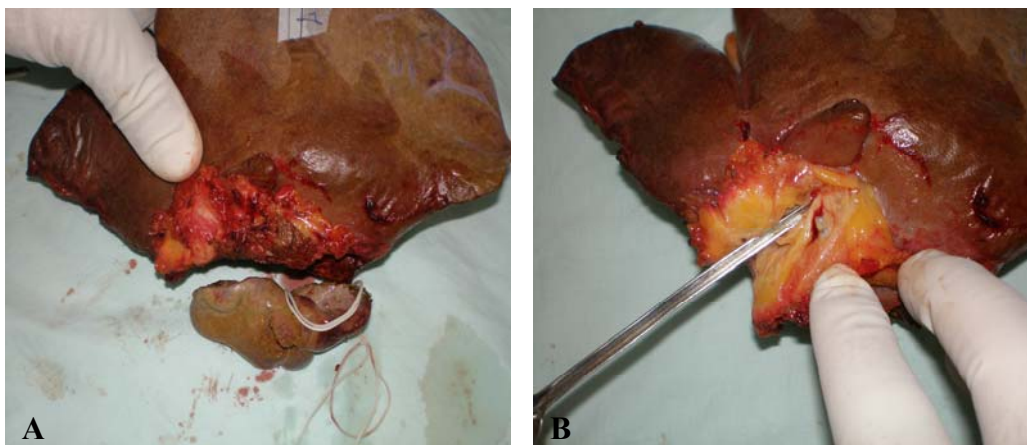


Fig. 3 Aspect macroscopic al piesei de rezecție și pe secțiune

În completarea rezecției hepatice s-a efectuat limfadenectomie la nivelul arterei hepatice comune până la nivelul trifurcației trunchiului celiac.

Tratarea tranșei restante după rezecție s-a realizat prin tehnici combinate de coagulare bipolară și sigilare vasculară (Ligasure), completate de hemostază cu fir sprijinit.

Etapa reconstructivă a constat în confecționarea unei anse jejunale „în Y” à la Roux cu capăt închis. După ascensiunea ansei transmezocolic, s-a procedat la adosarea ansei la tranșa hepatică în plan posterior, secționarea planului seros și muscular corespunzător bonturilor canalelor biliare segmentare și deschiderea punctiformă a mucoasei jejunale. A urmat anastomoza colangiojejunală cu fire separate 5/0, a fiecărui canal biliar sectorial cu mucoasa jejunală și plasarea de stenturi anastomotice (6 French) cu capatul distal pierdut în ansa jejunală. Colangiojejunoanastomoza s-a încheiat cu adosarea unui plan anterior al seroasei ansei jejunale la tranșa hepatică. Plasarea tuburilor de dren juxtaanastomotice, subfrenic stâng și în fundul de sac Douglas a încheiat intervenția chirurgicală.

Disecția piesei confirmă stadiul tumoral IIIb după clasificarea Bismuth-Corlette [9] (Fig. 3A). Canalul hepatic comun, confluentul biliar superior și canalul hepatic stâng sunt incluse într-o masă de țesut galben sidefiu, de consistență crescută (Fig. 3B).

Fragmente din canalul hepatic comun și canalul hepatic stâng examinate microscopic au evidențiat infiltrare de adenocarcinom moderat diferențiat, cu abundență stromă sclero-hialină abundentă și infiltrat inflamator și infiltrarea tecii unor filete nervoase. Rezultatul final al examinării ganglionilor limfatici a relevat arhitectura pastrată, fără metastaze (pT3N0MxG2).

Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, cu reluarea progresivă a tranzitului intestinal și alimentației orale și cu toleranță digestivă bună, pacientul fiind externat la 13 zile după operație.

Pacientul a urmat 3 cure de chimioterapie sistemică cu Gemcitabină, cu toleranță scăzută datorită toxicității digestive și hematologice care au determinat refuzul pacientului de a continua terapia adjuvantă.

La aproximativ un an de la intervenție s-a evidențiat icter moderat. Ecografia hepatică și examinarea computer-tomografică au evidențiat absența unuia din stenturile biliare plasate intraoperator, fără a identifica recidivă tumorală. S-a observat dilatarea căilor biliare ale segmentelor VI și VII și stenoza acestora la nivelul tranșei hepatice. S-a recurs la plasarea unui drenaj biliar transparietohepatic care să depășească zona stenotică la nivelul tranșei, având capătul pierdut în ansa jejunală.

Pacientul s-a prezentat ulterior la control în stare generală bună și aparent fără semne de recidivă tumorală.

DISCUȚII

Tratamentul chirurgical al CCH are trei obiective [10,11]: excizia tumorală completă cu margini histologice negative, înlăturarea simptomatologiei legată de obstrucția biliară și refacerea continuității bilioenterale.

Opțiunile chirurgicale curative în tratamentul CCH sunt următoarele: rezecția căii biliare; rezecție de ficat și de cale biliară, rezecție combinată de ficat și vasculară; hepatopancreatoduodenectomie; transplant hepatic [5].

D'Angelica a arătat că la toți pacienții cu CCH potențial rezecabil chirurgical trebuie să fie totdeauna pregătit pentru a realiza o hepatectomie parțială [12].

Câteva studii au raportat supraviețuiri semnificativ mai bune după rezecțiile hepatice asociate.

În 1990 Boerma constata într-o revistă a rezultatelor pe 581 de pacienți din literatură o supraviețuire mai mică la 5 ani pentru cei supuși doar rezecției locale decât cei cu operații extinse: 7% versus 17% [13].

Un studiu publicat în 2000 a prezentat diferențele de abordare și rezultatele din două centre, unul american - Lahey Clinic Medical Center, Burlington, Massachusetts și celălalt din Japonia - Nagoya University School of Medicine, pe baza schimburilor de experiență între colectivele celor două clinici și vizitelor reciproce [14].

Cele două cohorte au fost similare în privința numărului pacienților tratați pe an per perioada de studiu, datelor demografice, tipului tumoral și expertizei chirurgicale. Astfel, cohorta Lahey a cuprins 100 de pacienți tratați în clinica respectivă între 1980 și 1995 (62 de bărbați, 38 de femei) în timp ce cohorta de la Nagoya a cuprins 155 de pacienți (100 bărbați, 55 femei) tratați între 1977 și 1995.

Diferențe semnificative au existat în privința criteriilor de rezecabilitate, staging-ul preoperator, extensia rezecției, rata marginilor negative și supraviețuirea pe termen lung. Criteriile de rezecabilitate la Lahey Clinic au fost: 1) absența adenopatiilor, metastazelor peritoneale și hepatice discontigue, 2) absența invaziei vasculare (portale sau arteriale hepatice) și 3) absența invaziei organelor extrahepatice adiacente.

Pentru chirurgii de la Nagoya criteriile au fost mult mai liberale, singura contraindicație absolută pentru rezecție fiind invazia arterială hepatică bilaterală sau invazia portală bilaterală, detectate preoperator prin angiografie. Rata rezecabilității a fost de 25% în cohorta Lahey în timp ce pentru cohorta japoneză a fost de 79% [14].

În 2001 Jarnagin, analizând rezultatele a 80 de pacienți consecutivi, găsește supraviețuire la 5 ani de 37% la pacienții cu rezecție hepatică și 0% la cei fără astfel de rezecții. Pentru a exclude posibilitatea ca diferențele de supraviețuire să se datoreze ratei de radicalitate, analiza a fost repetată incluzând numai pacienții R0 și rezultatele au fost confirmate [15].

În studiul publicat de Kondo în 2004 pe 40 de pacienți consecutivi cu rezecție R0, cei 9 pacienți cu rezecție izolată de cale biliară au avut o supraviețuire semnificativ redusă comparativ cu cei 17 pacienți la care s-a asociat hepatectomie dreaptă [16] iar Launois a arătat că rezecabilitatea crește proporțional cu rata hepatectomiei [17].

Cancerul convergenței hepatice se extinde nu numai către canalele hepatice drept și stâng dar și de-a lungul canaliculilor biliari mici de la nivelul hilului, în direcție cranială și dorsală, Seyama și Makuuchi arătând că există *două puncte-cheie pentru a putea obține rezecția radicală a CCH* [18].

Primul constă în îndepărtarea parenchimului hepatic adiacent hilului hepatic împreună cu placa hilară iar hepatectomia dreaptă extinsă sau hepatectomia stângă sunt preferabile pentru a îndepărta infiltrarea neoplazică a canalelor hepatice.

Al doilea punct-cheie este rezecția lobului caudat (segmentul I din nomenclatura Couinaud) și rezecția părții inferioare a segmentului 4 pentru a reuși extirparea infiltrării neoplazice a canalelor biliare mici perihilare [18].

Prima descriere a unei rezecții de lob caudat a fost făcută de Blumgart în 1979 [19], acesta efectuând o rezecție hepatică unui bărbat de 51 de ani cu CCH. Lobul caudat, hemificatul stâng și un segment al hemificatului drept au fost rezecate en-bloc.

Necesitatea rezecției lobului caudat a fost descrisă de autorii japonezi [20,21], Nimura fiind primul dintre aceștia.

Astfel, în 1983 Tsuzuki [20] a raportat 16 cazuri de rezecție hepatică pentru cancer al căii biliare proximale, lobul caudat fiind rezecat împreună cu hemificatul stâng la 8 pacienți și cu hemificatul drept la 1 pacient. Mizumoto [22] a raportat în 1986 8 cazuri de rezecție de lob caudat la 13 cazuri de hepatectomie pentru CCH. Iwasaki [23] a descris rezecții parțiale de lob caudat în 9 hepatectomii. Nimura [21] a găsit invazie neoplazică microscopică a canaliculelor biliare ale lobului caudat la 44 din 46 de pacienți care au avut rezecție curativă de lob caudat.

Eficacitatea rezecției lobului caudat a fost publicată pentru prima dată de Sugiura [24], rata de supraviețuire la 5 ani fiind în studiul lor retrospectiv de 46% cu lobectomie de caudat și de 12% fără rezecția segmentului 1.

Rezecția lobului caudat în timpul hepatectomiilor pentru CCH presupune o bună cunoaștere a anatomiei și relațiilor dintre vascularizația hepatică și sistemul ductal biliar. Lobul caudat este divizat în trei subsegmente. La dreapta venei cave inferioare și structurilor portale se situează *procesul caudat* în timp ce la stânga acestora și frecvent vizibil prin micul epiploon se află *lobul Spiegel sau procesul papilar* al lobului caudat. Porțiunea paracavală se află între cele două subsegmente menționate și acoperă vena cavă [25].

Este recomandat ca rezecția procesului caudat și lobului paracaval să fie realizată în toate hepatectomiile pentru CCH întrucât acestea sunt în strânsă proximitate a convergenței hepatice.

Kosuge consideră lobectomia caudată drept o componentă esențială a chirurgiei radicale pentru CCH și o consideră responsabilă pentru bunele rezultate pe termen lung obținute la pacienții tratați prin chirurgie rezecțională, fiind încorporată în 92,6% din rezecțiile hepatice majore [26-28] .

CONCLUZII

Tratamentul chirurgical al colangiocarcinomului hilar a cunoscut modificări semnificative în cursul ultimelor decenii. Indicațiile pentru rezecție au sporit progresiv și rezecțiile hepatice au fost asociate rezecției căii biliare pentru a se mări radicalitatea și a obține rezultate mai bune în privința supraviețuirii.

Rezecția radicală reprezintă singura șansă curativă și pare să ofere singura șansă pentru supraviețuire îndelungată pacienților cu colangiocarcinoame hilare.

BIBLIOGRAFIE

1. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatic. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological feature. *Am J Med* 1965; 32: 241-256.
2. Launois B, Campion JP, Brissot P, Gosselin M. Carcinoma of the hepatic hilus: surgical management and the case for resection. *Ann Surg* 1979; 190(2): 151-157.
3. Longmire WP, MacArthur MS, Bastounis EA, Hiatt J. Carcinoma of the extrahepatic biliary duct. *Ann Surg* 1973; 178(3): 333-345.
4. Blumgart LH, Drury JK, Wood CB. Hepatic resection for trauma, tumor and biliary obstruction. *Br J Surg* 1979; 66(11): 762-769.
5. Nimura Y, Kamiya J, Nagino M, Kanai M, Uesaka K, Kondo S, Hayakawa N. Aggressive surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *J Hep Bil Pancr Surg* 1998; 5(1): 52-61.
6. Hadjis NS, Blenkham JI, Alexander N, Benjamin IS, Blumgart LH. Outcome of radical surgery in hilar cholangiocarcinoma . *Surgery* 1990; 107(6): 597-604.
7. Su CH, Tsay SH, Wu CC, Shyr YM, King KL, Lee CH, Lui WY, Liu TJ, P'eng FK. Factors influencing postoperative morbidity, mortality and survival after liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1996; 223(4):384-394.
8. Couinaud C. Le foie: Etudes anatomiques et chirurgicales. Paris, Ed. Masson; 1957. p.13-33.
9. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140(2): 170-178.
10. Chamberlain RS, Blumgart LH. Hilar cholangiocarcinoma: a review and a comentary. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(1): 55-66.
11. Parikh AA, Abdalla EK, Vauthey JN. Operative considerations in resection of hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2005; 7(4):254-258.
12. D'Angelica MI, Jarnagin WR, Blumgart LH. Resectable hilar cholangiocarcinoma: surgical treatment and long-term outcome. *Surg Today* 2004; 34(11): 885-890.
13. Boerma, EJ. Research into the results of resection of hilar bile duct cancer. *Surgery* 1990; 108(3): 572-580.
14. Tsao JI, Nimura Y, Kamiya J, Hayakawa N, Kondo S, Nagino M, Miyachi M, Kanai M, Uesaka K, Oda K, Rossi RL, Braasch JW, Dugan JM. Management of hilar cholangiocarcinoma: comparison of an American and a Japanese experience. *Ann Surg.* 2000; 232(2): 166-174.
15. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz J, Zoussef M, Klimstra D, Blumgart LH. Staging, resectability and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001; 234(4): 507-517.
16. Kondo S, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Okushiba S, Morikawa T, Katoh H. Forty consecutive resections of hilar cholangiocarcinoma with no postoperative mortality and no positive ductal margins: results of a prospective study. *Ann Surg* 2004; 240(1): 95-101.
17. Launois B, Terblanche J, Lakehal M, Catheline JM, Bardaxoglou E, Landen S, Campion JP, Sutherland F, Meunier B. Proximal bile duct cancer: high resectability rate and 5-year survival. *Ann Surg* 1999; 230(2): 266-275.
18. Seyama Y, Makuuchi M. Current surgical treatment for bile duct cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13(10): 1505-1515.

19. Blumgart LH, Drury JK, Wood CB. Hepatic resection for trauma, tumor and biliary obstruction. *Br J Surg* 1979; 66(11): 762-769.
20. Tsuzuki T, Ogata Y, Iida S, Nakanishi I, Takenaka Y. Carcinoma of the bifurcation of the hepatic ducts. *Arch Surg* 1983; 118(10): 1147-1151.
21. Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Shionoya S. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. *World J Surg* 1990; 14(4): 535-544.
22. Mizumoto R, Kawarada Y, Suzuki H. Surgical treatment of hilar carcinoma of the bile duct. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162:153-158.
23. Iwasaki Y, Okamura T, Ozaki A, Todoroki T, Takase Y et al. Surgical treatment for carcinoma at the confluence of the major hepatic ducts: *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162(2): 457-464.
24. Sugiura Y, Nakamura S, Iida S, Hosoda Y, Ikeuchi S, Mori S, Sugioka A, Tsuzuki T. Extensive resection of the bile ducts combined with liver resection for cancer of the main hepatic duct junction: a cooperative study of the Keio Bile Duct cancer Group. *Surgery* 1994; 115(4): 445-451.
25. Blumgart LH, Hadjis NS, Benjamin IS, Beazley RM. Surgical approaches to cholangiocarcinoma at the confluence of the hepatic ducts. *Lancet* 1984; 1(8368):66-70.
26. Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S, Makuuchi M. Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg*. 1999; 230(5): 663–671.
27. Silva MA, Tekin K, Aytakin F, Bramhall SR, Buckels JAC, Mirza DF. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: a 10 year experience of a tertiary referral centre in the UK. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(5):533-539.
28. Capussotti L, Vigano A, Ferrero A, Muratore A. Local surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: is there still a place? *HPB*, 2008; 10(3):174-178.