

# Presiones de la vía biliar en pacientes con y sin colelitiasis

Marcelo A. Beltrán S.<sup>1</sup>, Fernanda Häberle O.<sup>1</sup>, Francisco J. Rodríguez V.<sup>1</sup>,  
Nicolás Figueroa M.<sup>2</sup>, Andrea A. Beltrán C.<sup>3</sup>

## Common bile duct pressure in patients with and without cholelithiasis

**Background:** The reflux of pancreatic enzymes into the bile duct and the gallbladder is an abnormal phenomenon that plays a role in lithogenesis and carcinogenesis. Because the pressure of the common bile duct depends on the pressures of the sphincter of Oddi, its dysfunction would be reflected in an increase in the pressure of the common bile duct in patients with cholelithiasis. **Aim:** The objective of this study was to measure the pressures of the common bile duct in patients with and without cholelithiasis and to relate them to the presence of pancreatobiliary reflux. **Material and Method:** A prospective case-control study was designed. The universe was constituted by all patients undergoing total gastrectomy for gastric cancer stages I and II during 30 months. The primary outcome measure was to establish differences between common bile duct pressures in patients with and without cholelithiasis. **Results:** Common bile duct pressures in patients with gallstones showed a significant elevation (16.9 mmHg) compared to patients without gallstones (3.3 mmHg) ( $p < 0.0001$ ). These pressures correlated with the levels of amylase and lipase in gallbladder bile; higher levels were found in patients with gallstones compared to patients without gallstones ( $p < 0.0001$ ). **Conclusions:** Common bile duct pressure in patients with cholelithiasis was significantly higher compared to patients without cholelithiasis leading to pancreatobiliary reflux.

**Key words:** cholelithiasis; choledocholithiasis; common bile duct pressure; sphincter of Oddi.

<sup>1</sup>Equipo de Cirugía Digestiva  
Servicio de Cirugía, Hospital  
San Juan de Dios de La  
Serena. La Serena, Chile.  
<sup>2</sup>Facultad de Medicina  
Universidad de Chile.  
Santiago, Chile.  
<sup>3</sup>Facultad de Medicina,  
Universidad de Santiago.  
Santiago, Chile.

Recibido el 2022-06-21 y  
aceptado para publicación el  
2022-08-24

**Correspondencia a:**  
Dr. Marcelo A. Beltrán S.  
[beltran\\_01@yahoo.com](mailto:beltran_01@yahoo.com)

## Resumen

**Introducción:** El reflujo de enzimas pancreáticas hacia la vía biliar extra-hepática y la vesícula biliar es un fenómeno anormal que tiene un rol en la litogénesis y carcinogénesis. Debido a que la presión de la vía biliar depende entre otros factores, de las presiones del esfínter de Oddi. La disfunción de éste se vería reflejada en presiones elevadas de la vía biliar en pacientes con colelitiasis. **Objetivo:** El objetivo de este estudio es el de medir las presiones de la vía biliar extra-hepática en pacientes con y sin colelitiasis y relacionarlas con la presencia de reflujo pancreatobiliar. **Material y Método:** Se diseñó un estudio prospectivo de casos y controles. La muestra está constituida por todos los pacientes operados con gastrectomía total por cáncer gástrico estadios I y II durante 30 meses. La medida de resultado primaria fue establecer diferencias en las presiones de la vía biliar entre pacientes con y sin colelitiasis. **Resultados:** Las presiones de la vía biliar extra-hepática en pacientes con colelitiasis fueron más elevadas (16,9 mmHg) que en los pacientes sin colelitiasis (3,3 mmHg) ( $p < 0,0001$ ). Estas presiones se correlacionan con la presencia de amilasa y lipasa en la bilis de la vesícula; se encontraron niveles elevados de enzimas pancreáticas en pacientes con colelitiasis ( $p < 0,0001$ ). **Conclusiones:** Las presiones de la vía biliar en pacientes con colelitiasis fueron, significativamente, mayores comparadas con las presiones de la vía biliar en pacientes sin colelitiasis. En los pacientes con colelitiasis, la presión elevada de la vía biliar se asocia a la presencia de reflujo pancreatobiliar.

**Palabras clave:** colelitiasis; colédoco; presión de la vía biliar; esfínter de Oddi.

## Introducción

El reflujo de enzimas pancreáticas hacia la vesícula biliar es un fenómeno anormal que juega un rol en la carcinogénesis y, potencialmente, en la litogénesis al dañar el epitelio vesicular induciendo cambios moleculares y mutaciones<sup>1-6</sup>. El reflujo pancreático-biliar (RPB) se presenta en pacientes con unión pancreático-biliar anómala fuera de la pared duodenal y también se ha descrito en pacientes con unión pancreático-biliar normal, sugiriéndose a la disfunción del esfínter de Oddi (EO) como la causa potencial de esta anomalía<sup>1-3</sup>. Ambas condiciones clínicas se asocian a carcinogénesis vesicular<sup>6,7</sup>. La vía biliar extra-hepática (VBE) no tiene peristaltismo y, consecuentemente, no produce presión sobre su contenido, por lo tanto, la presión intraluminal de la VBE depende, exclusivamente, de la función del EO y su contenido<sup>8,9</sup>. Las presiones de la VBE han sido medidas mediante diferentes métodos y en el contexto de obstrucción por cálculos biliares y colangitis. Entre los métodos utilizados tenemos la manometría con infusión de solución salina en cirugía abierta y la manometría durante la colangiografía endoscópica; estos estudios sugirieron que la presión normal de la VBE varía entre 10,2 a 14,8 cmH<sub>2</sub>O o entre 6,1 a 11,4 mmHg<sup>9-15</sup>. Estudios endoscópicos demostraron que la presión del EO es, significativamente, mayor en pacientes con colelitiasis, comparados con controles sanos, sugiriendo el rol de la disfunción del EO como cofactor en la estasis biliar y el dolor cólico<sup>16</sup>. Todos estos estudios sugieren que la disfunción del EO tiene un papel determinante en la etiología de la patología litiasica biliar y debido a que la presión de la VBE depende, en gran medida, de la presión del EO. La disfunción de este esfínter debería reflejarse en un incremento en la presión de la VBE. No existen estudios recientes comparando las presiones de la VBE en pacientes con y sin colelitiasis. Tampoco existen estudios recientes estableciendo los valores normales de la presión de la VBE o la existencia de diferencias entre las presiones de la VBE en pacientes con y sin colelitiasis. El objetivo de este estudio fue la medición de las presiones de la VBE en pacientes con y sin colelitiasis, relacionando estas presiones con la presencia de RPB y estableciendo las diferencias que puedan existir en ambos contextos y su relación con la posible disfunción del EO.

## Pacientes y Método

Se diseñó un estudio prospectivo de casos y controles, utilizando un modelo previamente validado

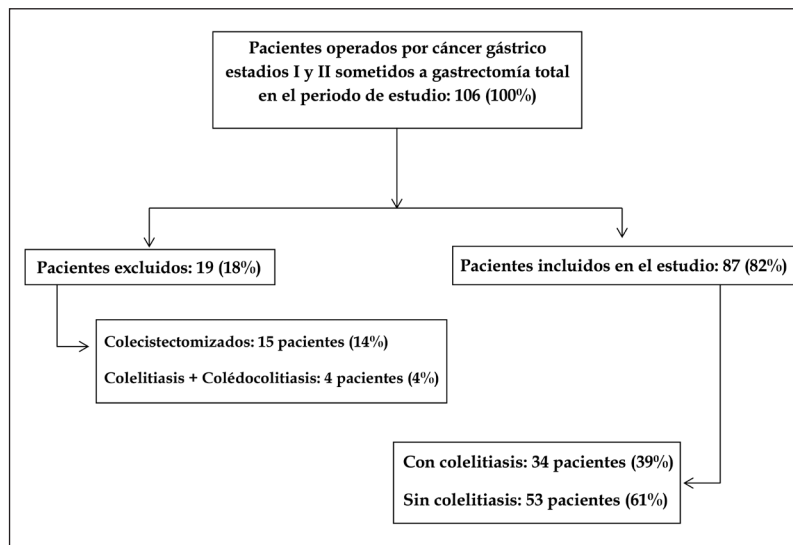
para el estudio del RPB en pacientes sometidos a gastrectomía por cáncer gástrico<sup>2,3</sup>. El universo de estudio está constituido por una muestra de todos los pacientes consecutivos sometidos a gastrectomía total por cáncer gástrico estadios I y II en nuestra Institución durante el período comprendido entre enero del año 2015 y junio del año 2017.

### Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los pacientes con valores séricos normales de amilasa, lipasa y pruebas de función hepática las que fueron medidas 24 horas antes de la cirugía, con el objetivo de excluir pacientes con pancreatitis, colecistitis aguda, colangitis, ictericia obstructiva u otras condiciones patológicas que podrían alterar los resultados. Fueron excluidos del estudio todos los pacientes previamente colecistectomizados o con evidencia clínica, radiológica y de laboratorio de colédocolitiasis y con VBE dilatada mayor a 5 mm (Figura 1).

### Procedimiento

La colecistectomía se efectuó en todos los pacientes después de la sección del duodeno. Previamente a la manipulación y disección del triángulo de Calot se tomó una muestra de 5 a 10 cc de bilis directamente desde la vesícula. La muestra se guardó en un tubo estéril a temperatura ambiente y fue inmediatamente enviada para su procesamiento. Los técnicos del laboratorio Institucional que procesaron la muestra desconocían los detalles del estudio. A continuación se procedió con la colecistectomía hasta llegar al cístico el cual fue seccionado lo más



**Figura 1.** Selección de pacientes.

## ARTÍCULO ORIGINAL

proximal posible a la vesícula. A través del conducto cístico se introdujo hasta llegar a una distancia aproximada de 3 cm distal a la unión cístico-coledociana, una sonda de alimentación 4 French que equivale a 1,35 mm de diámetro (Well Lead®, Hamburg, Germany). Una vez comprobada su permeabilidad, esta sonda fue conectada a un transductor de presión estándar utilizado, habitualmente, para medir la presión intra-arterial (*Edwards Lifesciences*™, Irvine, California, USA) y este se conectó a un monitor B40 (*General Electric*® *Medical Systems*, Milwaukee, WI, USA) con la capacidad entre otras funciones, de realizar mediciones de presión en milímetros de mercurio. Se tomó como punto cero el nivel de la unión cístico-coledociana según se encuentra previamente descrito<sup>12</sup>. Una vez irrigado todo el sistema con solución fisiológica al 0,9% y establecido el punto cero en el monitor con el sistema cerrado, se abrió el sistema y se midieron las presiones. Se registraron la presión mínima, máxima y el promedio durante un minuto. Concluido el procedimiento se procedió con la cirugía.

#### Definiciones y valores normales

Los valores de la amilasa y lipasa se midieron con el método colorimétrico, utilizando un analizador Roche/Hitachi 917® (Mannheim, Germany). Los valores normales con este sistema para la amilasa sérica son de 28 a 100 UI/dL y para la lipasa es de 13 a 60 UI/dL. De acuerdo con estudios previos se definió que los valores de amilasa y lipasa en bilis tendrían que ser iguales o menores a los valores séricos para ser considerados normales<sup>1-3</sup>. Los valores normales de las pruebas de función hepática son los siguientes, bilirrubina total de 0,05 a 1,0 mg/dL; bilirrubina directa de 0,0 a 0,25 mg/dL;  $\gamma$ -glutamyl transferasa de 11 a 49 UI/dL; y fosfatasa alcalina de 40 a 129 UI/dL. Se definió como posible presión normal de la vía biliar a un valor promedio igual o menor a 10,2 mm Hg<sup>10</sup>.

#### Medidas de resultado

La principal medida de resultado fue la de establecer diferencias entre las presiones del colédoco en pacientes con y sin colelitiasis. La medida de resultado secundaria fue la de establecer la relación entre estas diferencias de presión y la presencia de reflujo pancreatocobiliar en pacientes con y sin colelitiasis.

#### Estadística

Las variables categóricas y dicotómicas se expresaron como proporciones y se presentan con estadística descriptiva y análisis comparativo con Chi2. Las variables continuas se expresaron como promedios, desviación estándar y rango y se analizaron con el *test* de análisis de varianza (ANOVA). Se utilizó el análisis bivariado de Pearson para correlacionar los valores de amilasa y lipasa en bilis con las presiones de la vía biliar. Un valor de probabilidad de 0,5 fue considerado significativo. La base de datos se construyó y analizó con el software estadístico SSPS versión 11.0 (Chicago, Illinois, USA).

#### Resultados

Se incluyeron 87 pacientes en el estudio. La mayoría de los pacientes incluidos no tenían colelitiasis (53 casos, 61%) y la mayoría fueron hombres (61 casos, 71%). Los pacientes con colelitiasis representan el 39% del total (34 casos), la mayoría de ellos fueron mujeres (22 casos, 64%). En el grupo sin colelitiasis (53 casos, 61%), la mayoría fueron hombres (40 casos, 76%). El promedio de edad fue 65,7 años, similar en ambos grupos ( $p = 0,293$ ). El análisis de la amilasa y lipasa en la bilis de la vesícula, muestra que los pacientes con colelitiasis tenían niveles de estas enzimas pancreáticas compatibles con RPB y, por el contrario, los pacientes sin colelitiasis tenían valores

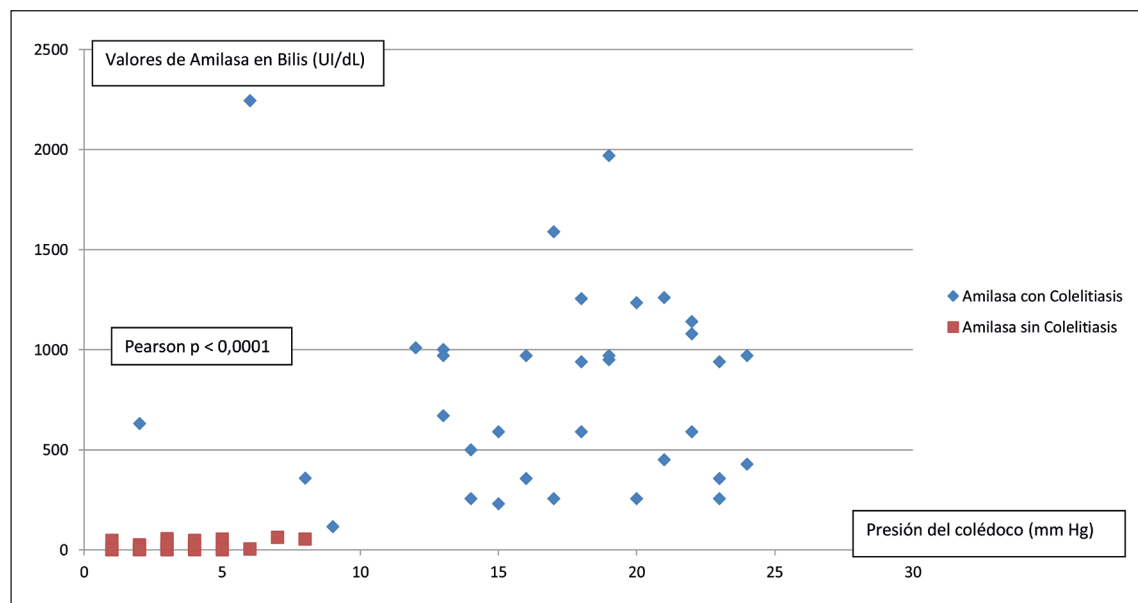
Tabla 1. Enzimas pancreáticas en la bilis de la vesícula y presiones de la vía biliar

Enzimas pancreáticas en bilis	Colelitiasis	Vesícula normal	P*
Amilasa (28-100 UI/dL)	805,2 $\pm$ 499,7 (116-2.244)	11,8 $\pm$ 17,2 (0-60)	< 0,0001
Lipasa (13-60 UI/dL)	700,85 $\pm$ 387,7 (128-1.637)	30,7 $\pm$ 15,8 (3-72)	< 0,0001
Presiones de la vía biliar extra-hepática			
Mínima (mmHg)	13,6 $\pm$ 2,9 (4-18)	2,4 $\pm$ 1,5 (0-6)	< 0,0001
Máxima (mmHg)	37,5 $\pm$ 10,6 (21-68)	7,4 $\pm$ 2,4 (2-13)	< 0,0001
Promedio (mmHg)	16,9 $\pm$ 5,3 (7-24)	3,3 $\pm$ 1,5 (1-5)	< 0,0001

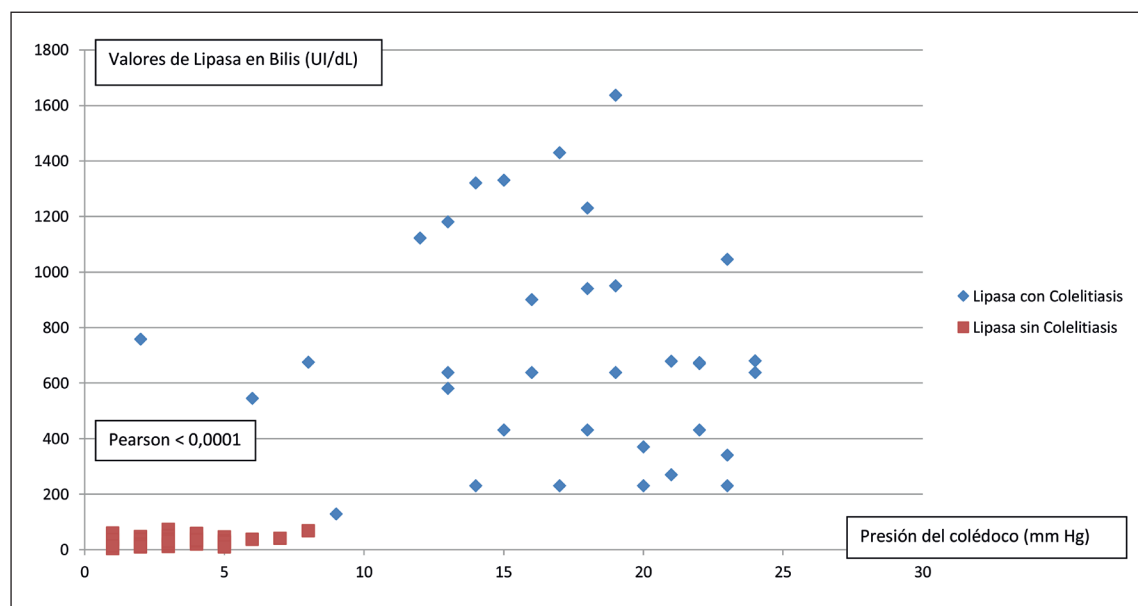
\*ANOVA.

considerados normales (Tabla 1). Las presiones de la VBE se encontraban, significativamente, elevadas comparadas con las presiones de los pacientes sin coledolitiasis (Tabla 1). La presión mínima promedio de la VBE en pacientes con coledolitiasis fue 13,6 mmHg, significativamente mayor comparada a la presión promedio en pacientes sin coledolitiasis (2,4 mmHg,  $p < 0,0001$ ). Respecto a la presión máxima promedio, en pacientes con coledolitiasis fue 37,5 mmHg y en pacientes sin coledolitiasis

7,4 mmHg ( $p < 0,0001$ ). Finalmente, la presión media de la VBE observada durante 1 minuto fue de 16,9 mmHg para pacientes con coledolitiasis y 3,3 mmHg para pacientes sin coledolitiasis ( $p < 0,0001$ ). La Figura 2 muestra la relación de la amilasa en bilis con la presión de la VBE, puede verse que cuando las presiones son mayores los niveles de amilasa son también mayores ( $p < 0,0001$ ). El mismo fenómeno se observa con los valores de lipasa en bilis y las presiones de la VBE (Figura 3).



**Figura 2.** Comparación de los valores de amilasa en bilis y su relación con las presiones del colédoco.



**Figura 3.** Comparación de los valores de lipasa en bilis y su relación con las presiones del colédoco.

## Discusión

Estudios previos establecieron los valores de la presión normal de la VBE entre 6,1 y 11,4 mmHg<sup>9-16</sup>. Habitualmente, estos valores se reportaron en centímetros de agua debido a la tecnología utilizada<sup>8,10-13,15,18,19</sup>. En 1984, Gregg y Carr-Locke reportaron valores inferiores a 7 mmHg en pacientes sin patología biliar estudiados con manometría endoscópica<sup>13</sup>, los valores que encontramos en nuestros pacientes son similares a los reportados en ese estudio. Nuestros resultados establecieron que la presión normal de la VBE en nuestros pacientes sin coledocitis varía entre 1 y 5 mmHg, con un valor promedio de 3,3 mmHg. En pacientes con coledocitis sometidos a colecistectomía se han reportado presiones que varían entre 6,1 y 13 mmHg<sup>9,10,12,15</sup>, en nuestros pacientes con coledocitis encontramos presiones superiores a 16 mmHg. Estas diferencias podrían deberse a los diferentes métodos de estudio y registro, utilizados para medir las presiones de la VBE. Creemos que nuestros registros medidos, directamente, dentro de la VBE mediante un transductor computarizado representan valores reales.

Estudios sobre las presiones del EO mostraron que en pacientes con coledocitis, la presión promedio de este esfínter es de 23,1 mmHg, siendo mucho mayor comparada a la presión promedio del EO en pacientes sin coledocitis (14,3 mmHg). Por estas razones y debido a que la presión de la VBE depende, principalmente, de la función y presión del EO, inferimos que la presión de la VBE en pacientes sin coledocitis tendría que ser baja. Esta noción coincide con nuestros resultados, estableciendo además, que pacientes con coledocitis tienen elevadas presiones de la VEB.

La unión pancreatocobiliar normal se localiza dentro la pared duodenal, donde los fascículos musculares del EO influyen el flujo anterógrado normal de la bilis y del jugo pancreático. El EO está constituido por un sistema complejo de 3 diferentes grupos musculares que constituyen esfínteres diferentes para cada conducto. El conducto, pancreático y el colédoco tienen cada uno un esfínter individual y existe un esfínter común para ambos que regula el flujo del canal común hacia el duodeno<sup>19</sup>. Esta es la base anatómica sobre la cual postulamos a la disfunción de uno o todos los componentes del EO como la causa del RPB. Recientemente, Fukuzawa publicó los resultados de un estudio experimental en el que demostró que la presión del EO es constante y que es posible observar RPB cuando la presión del EO se eleva significativamente sobre la presión de la VBE, este fenómeno no se observó con presiones

bajas del EO<sup>20</sup>. El estudio de Fukuzawa constituye nueva evidencia que apoya nuestros resultados. La VBE humana no tiene una capa muscular contráctil<sup>8,9,19,21-24</sup>. Consecuentemente, el flujo de bilis y jugo pancreático hacia el duodeno es una consecuencia de la actividad de la vesícula biliar y de las presiones intraductales de la VBE y del conducto pancreático reguladas por el EO y que además dependen de la producción de bilis y jugo pancreático<sup>19-28</sup>.

Anderson determinó la concentración de enzimas pancreáticas en bilis de 70 vesículas con coledocitis y encontró niveles de amilasa elevados en 87% y lipasa en 66% de los casos, concluyendo que el reflujo de enzimas pancreáticas jugaría un rol en la formación de cálculos y en la patogénesis de la coledocitis aguda<sup>29</sup>. La mezcla de ácidos biliares y de enzimas pancreáticas presentes en RPB produce daño al ADN celular que muestra patrones aneuploides y poliploides, acelerando el ciclo celular del epitelio biliar en pacientes con RPB<sup>5,30-38</sup>. Se encuentra una prevalencia elevada de mutaciones K-ras en el cáncer de vesícula biliar en pacientes con RPB<sup>5,29,31,35,36</sup>. Las mutaciones K-ras y la sobreexpresión del p53 están presentes en el tracto biliar crónicamente inflamado con cambios precancerosos displásicos de pacientes con quistes de colédoco y unión pancreatocobiliar anómala, sugiriendo que el reflujo de enzimas pancreáticas produce estas alteraciones moleculares y celulares y que el epitelio biliar de pacientes con RPB debe ser considerado como un epitelio con un elevado potencial carcinogénico<sup>1,5,29-38</sup>. Estas anomalías producidas por el RPB dañarían el mecanismo de homeostasis de la mucosa vesicular, llevando a la precipitación de las sales biliares y lecitina, incrementando las concentraciones de colesterol y, finalmente, llevando a la formación de cálculos y en algunos casos a cáncer vesicular, el que tiene también una alta asociación con los cálculos vesiculares.

Este estudio ha demostrado que el RPB hacia la vesícula es un fenómeno presente en pacientes con coledocitis, postulando que la inflamación crónica causada por estas enzimas lleva a cambios en el epitelio de la vesícula y tendrían un rol en la litogénesis y en la carcinogénesis<sup>1-6,25-40</sup>. Los niveles de amilasa y lipasa en pacientes con coledocitis fueron, significativamente, mayores en pacientes con coledocitis comparados con los pacientes sin coledocitis. La correlación de los niveles de las enzimas pancreáticas con las presiones de la VBE muestra que en los pacientes con coledocitis las presiones elevadas se correlacionan con niveles elevados de amilasa y lipasa. Estas observaciones constituyen



evidencia indirecta del rol de la disfunción del EO en el desarrollo de la patología biliar. La principal limitación de este estudio es la falta de confirmación objetiva de la disfunción del EO mediante manometría endoscópica. Los autores recomiendan la realización de estudios manométricos del EO en pacientes con y sin colelitiasis y la correlación de los hallazgos con el reflujo de enzimas pancreáticas hacia el tracto biliar.

## Conclusiones

Las presiones de la vía biliar en pacientes con colelitiasis fueron, significativamente, mayores comparadas con las presiones de la vía biliar en pacientes sin colelitiasis. El reflujo de enzimas pancreáticas hacia la vesícula se asocia a presiones elevadas de la vía biliar en pacientes con colelitiasis. Este fenómeno asociado a anomalías mecánicas, bioquímicas y

moleculares podría llevar a la formación de cálculos biliares.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Financiación:** Ninguna.

**Conflictos de interés:** Ninguno.

El presente estudio cuenta con el consentimiento informado de todos los pacientes incluidos y la evaluación del Comité de Ética Institucional.

## Bibliografía

- Beltrán MA, Vracko J, Cumsille MA, Cruces KS, Almonacid J, Danilova T. Occult pancreatobiliary reflux in gallbladder cancer and benign gallbladder diseases. *J Surg Oncol.* 2007;96:26-31
- Beltrán MA, Contreras MA, Cruces KS. Pancreatobiliary reflux in patients with and without cholelithiasis: is it a normal phenomenon? *World J Surg.* 2010;34:2915-21.
- Beltrán MA, Jaramillo LI, López N, Méndez PE, Oliva JS, et al. Reflujo pancreatobiliar en pacientes con colelitiasis y sin colelitiasis: Estudio comparativo. *Rev Chil Cir.* 2011;63:28-35.
- Beltrán MA. Pancreatobiliary reflux in patients with a normal pancreatobiliary junction: Pathologic implications. *World J Gastroenterol.* 2011;17:953-62.
- Beltrán MA. Current knowledge on pancreatobiliary reflux in normal pancreatobiliary junction. *Int J Surg.* 2012;10:190-3.
- Muraki T, Memis B, Reid MD, Uehara T, Ito T, Hasebe O, et al. Reflux-associated cholecystopathy: Analysis of 76 gallbladders from patients with supra-Oddi union of the pancreatic duct and common bile duct (Pancreatobiliary maljunction) elucidates a specific diagnostic pattern of mucosal hyperplasia as a prelude to carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2017;41:1167-77.
- Sugita R. Pancreatobiliary reflux as a high-risk factor for biliary malignancy: Clinical features and diagnostic advancements. *World J Hepatology* 2015;7:1735-41.
- Funch-Jensen P, Csendes A, Kruse A, Oster MJ, Amdrup E. Common bile duct and Oddi sphincter pressure before and after papillotomy in patients with common bile duct stones. *Ann Surg.* 1979;190:176-8.
- Cuschieri A, Howell-Hughes J, Cohen M. Manometric choledochography during biliary surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 1971;48:5.
- Oster MJ, Csendes A, Funch-Jensen P, Skjoldborg H. Intraoperative pressure measurement of the choledochoduodenal junction, common bile duct, cysticocholedochal junction and gallbladder in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1980;150:385-9.
- Csendes A, Sepúlveda A, Burdiles P, Braghetto I, Bastias J, Schütte H, et al. Common bile duct pressure in patients with common bile duct stones with or without acute suppurative cholangitis. *Arch Surg.* 1988;123:697-9.
- Csendes A, Kruse A, Funch-Jensen P, Oster MJ, Ornholt J, Amdrup E. Pressure measurements in the biliary and pancreatic duct systems in controls and in patients with gallstones, previous cholecystectomy, or common bile duct stones. *Gastroenterology* 1979;77:1203-10.
- Gregg JA, Carr-Locke DL. Endoscopic pancreatic and biliary manometry in pancreatic, biliary, and papillary disease, and after endoscopic sphincterotomy and surgical sphincteroplasty. *Gut* 1984;25:1247-54.
- Guelrud M, Mendoza S, Rossiter G, Villegas MI. Sphincter of Oddi manometry in healthy volunteers. *Dig Dis Sci.* 1990;35:38-46.
- Wong HN, Frey CF, Gagic NM. Intraoperative common duct pressure and flow measurements. *Am J Surg.* 1980;139:691-5.
- Cicala M, Habib FI, Fiocca F, Pallotta N, Corazziari. Increased sphincter of Oddi basal pressure in patients affected by gallstone disease: A role for biliary stasis and colicky pain? *Gut* 2001;48:414-7.
- Grace PA, Poston GJ, Williamson RC. Biliary motility. *Gut* 1990;31:571-82.
- Wung Ch, Kim HW, Yi SW. Common bile duct stones associates

## ARTÍCULO ORIGINAL

- with pancreatobiliary reflux and disproportionate bile duct dilatation. *Medicine* 2017;96:34.
19. Bosch A, Peña LR. The sphincter of Oddi. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1211-8.
  20. Fukuzawa H, Kajihara K, Tajikawa T, Aoki K, Ajiki T, Maeda K. Mechanism of pancreatic juice reflux in pancreatobiliary maljunction: A fluid dynamics model experiment. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2020;27:265-72.
  21. Ko CW, Schulte SJ, Lee SP. Biliary sludge is formed by modification of hepatic bile gallbladder mucosa. *Clin Gastroenterology Hepatol.* 2005;3:672-8.
  22. Kamisawa T, Suyama M, Fujita N, Maguchi H, Hanada K, Ikeda S, et al. The Committee of Diagnostic Criteria of the Japanese Study Group on Pancreatobiliary Maljunction. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17:865-70.
  23. Kamisawa T, Amemiya K, Tu Y, Egawa N, Sakaki N, Tsuruta K, et al. Clinical significance of a long common channel. *Pancreatology* 2002;2:122-8.
  24. Yun SP, Lee JY, Jo HJ, Kim HS, Kim DH, Kim JH, et al. Long-term follow-up may be needed for pancreatobiliary reflux in healthy adults. *J Korean Surg Soc.* 2013;84:101-6.
  25. Boyden EA. The sphincter of Oddi in man and certain representative mammals. *Surgery* 1937;1:25-37.
  26. Yokohata K, Tanaka M. Cyclic motility of the sphincter of Oddi. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7:178-82.
  27. Mizuno M, Kato T, Koyama K. An analysis of mutagens in the contents of the biliary tract in pancreatobiliary maljunction. *Surg Today* 1996;26:597-602.
  28. Chao TC, Wang CS, Jan YY, Chen HM, Chen MF. Carcinogenesis in the biliary system associated with APDJ. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1999;6:218-22.
  29. Anderson MC, Hauman RL, Suriyapa C, Schiller WR. Pancreatic enzyme levels in bile of patients with extrahepatic biliary tract disease. *Am J Surg.* 1979;137:301-6.
  30. Kamisawa T, Kurata M, Honda G, Tsuruta K, Okamoto A. Biliopancreatic reflux - Pathophysiology and clinical implications. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16:19-24.
  31. Kasuya K, Nagakawa Y, Matsudo T, Ozawa T, Tsuchida A, Aoki T, et al. p53 gene mutation and p53 protein overexpression in a patient with simultaneous double cancer of the gallbladder and bile duct associated with pancreatobiliary maljunction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16:376-81.
  32. Itoi TA, Aoki T, Koyanagi Y. Carcinogenetic process in gallbladder mucosa with pancreatobiliary maljunction. *Oncol Rep.* 2003;10:1693-9.
  33. Obara T, Tanno S, Fujii T, Izawa T, Mizukami Y, Yanagawa N, et al. Epithelial cell proliferation and gene mutation in the mucosa of gallbladder with pancreatobiliary maljunction and cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1999;6:229-36.
  34. Matsubara T, Funabiki T, Jinno O, Sakurai Y, Hasegawa S, Imazu H, et al. p53 gene mutations and overexpression of p53 products in cancerous and noncancerous biliary epithelium in patients with pancreatobiliary maljunction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1999;6:286-93.
  35. Seki M, Yanagisawa A, Ninomiya E, Ohta H, Saiura A, Yamamoto J, et al. Clinicopathology of pancreatobiliary maljunction: relationship between alterations in background biliary epithelium and neoplastic development. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12:254-62.
  36. Wistuba I, Albores-Saavedra J. Genetic abnormalities involved in the pathogenesis of gallbladder carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1999;6:237-44.
  37. Hanada K, Tsuchida A, Kajiyama G. Cellular kinetics and gene mutations in gallbladder mucosa with an anomalous junction of pancreatobiliary duct. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1999;6:223-8.
  38. Ichikawa Y, Kamiyama M, Sekido H, Ishikawa T, Miura Y, Kamiya N, et al. Telomerase activity and Bcl-2 expression in gallbladders of pancreatobiliary maljunction patients: A preliminary study. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2004;11:34-9.
  39. Ueno K, Ajiki T, Murakami S, Fujita T, Matsumoto T, Shinozaki K, et al. Clinical significance of bile reflux into the pancreatic duct without pancreatobiliary maljunction assessed by intraoperative cholangiography. *Asian J Endosc Surg.* 2015;8:296-302.
  40. Bera S, Bhattacharyya S, Ghose BC, Bera T, Mukhopadhyay SK, Saha M. Study of serum lipase, alpha-amylase and pancreatic amylase in gallstone diseases. *J Indian Med Assoc.* 2011;109:663-5.