

THE 13th INTERNATIONAL SINGLE TOPIC SYMPOSIUM

ISTS 2018

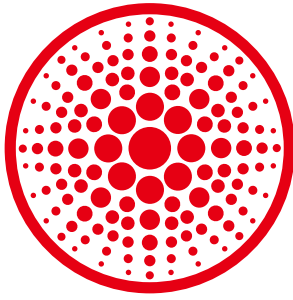
Bridge over Posthepatectomy Liver Failure

—
September 14(Fri) – 15(Sat), 2018

The MVL Hotel, Yeosu



한국간담췌외과학회
The Korean Association of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery



ferinject®



Their world awaits

Ferinject® in Patient Blood Management

입증된 안전성 및 내약성을 가진 페린젝트®는
수술 전후 철 결핍성 빈혈(IDA)를 효과적으로 치료하고,
수혈 필요성을 낮추었습니다.¹



Reference 1. Bisbe E et al. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery Br J Anaesth 2011; 107:477-478

[제품요약정보] 페린젝트 주 2mL, 10mL, 20mL [전문의약품] ■ 성분 1mL 중 수산화제이철카르복시말토스복합염 180mg (철로써 50mg) ■ 효능효과 경구용 철분제제의 효과가 불충분하거나 복용이 불가능한 철 결핍환자 ■ 용법·용량 ● 이 약의 총 투여량은 헤모글로빈 수치 및 체중에 따라 개인별로 결정되며, 과량 투여해서는 안된다. ● [환자의 체중: 35kg 이상 70kg 미만] Hb(10g/dL) 경우 1,500mg, Hb≥10g/dL 경우 1,000mg [환자의 체중: 70kg 이상] Hb(10g/dL) 경우 2,000mg, Hb≥10g/dL 경우 1,500mg ● 1회 투여량은 1일 철로서 1,000mg(20mL) 또는 체중 kg당 철로서 20mg(0.4mL)을 초과하여서는 안된다. ● 철로서 1,000mg(20mL)의 투여는, 1주 1회를 초과하여서는 안된다. ● 혈액투석-의존성 만성 신장질환 환자에서의 투여: 1일 1회 최대 투여 용량은 철로서 200mg(4mL)을 초과하여서는 안된다. ● 정맥으로만 투여되어야 한다. 이 약은 피하 또는 근육주사 할 수 없다. 정맥직접주사 또는 정맥접점주사로 투여할 수 있으며, 정맥직접주사시 혈액투석 동안에는 투석기의 정맥측 가지에 희석하지 않고 바로 투여할 수 있다. 1. 정맥직접주사: 이 약은 철로서 1,000mg까지 희석하지 않은 용액으로 정맥주사할 수 있다. 철로서 200mg까지의 용량은, 정해진 투여 시간이 없다. 철로서 200mg 초과 500mg 이하의 용량은, 이 약을 100mg 철/min 이하의 속도로 투여해야 한다. 500mg 초과 1,000mg 이하의 용량은, 이 약을 15분 이상에 걸쳐 투여해야 한다. 2. 정맥접점주사: 이 약은 정맥접점주사로 1회 최대 철로서 1,000mg(20mL)까지 투여할 수 있다. 이 약을 정맥접점주사 시에는, 0.9% mV 멸균생리식염액을 이용하여 희석해야 한다. ■ 주요 사용상의 주의사항 [다음 환자에는 투여하지 말 것] 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자 2) 다른 비경구 철 제제에 대한 중대한 과민반응이 알려진 환자 3) 철 결핍증 이외의 빈혈 환자 4) 철분 과다 또는 철 이용 장애 환자 5) 진행형 세균혈증 환자 [다음 환자에는 신중히 투여할 것] 1) 간 기능 장애가 있는 환자 2) 급성 또는 만성 감염 환자 3) 천식, 습진, 아토피알러지 환자 및 그 병력이 있는 환자 4) 약물 알러지를 포함한 알러지 환자 5) 면역 또는 염증 질환 환자 6) 일부 ■ 이상반응 흔하게(1%~10%미만): 두통, 어지러움, 고혈압, 오심, 주사부위염, ALT의 증가, 자간산혈증 ■ 일반적 주의 ● 이 약을 투여할 때 혈관 밖으로 약액이 누출되지 않도록 해야 한다. 이 약이 주사부위에 누출되는 경우 피부를 갈색으로 변색시키거나 자극을 줄 수 있다. 약액 누출시 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다. ■ 포장단위 2mL, 10mL, 20mL x 1 vial ■ 저장방법 밀봉 용기, 실온(1~30°C)보관, 냉장보관하거나 얼리지 않아야 한다. 최종허가변경일: 2017년 7월 26일

Bridge over Posthepatectomy Liver Failure

ISTS 2018

The 13th International Single Topic Symposium(ISTS)

목차

인사말	02
한국간담췌외과학회 임원명단	03
전체일정	04
학술대회장 및 전시 Layout	05
대회 정보	06
일자별 프로그램	08
- 9월 14일(금)	08
- 9월 15일(토)	10
세션별 강의원고 및 초록	13
- Symposium 1	13
- Special Lecture 1	31
- Symposium 2	35
- Symposium 3	53
- Symposium 4	73
- Symposium 5	91
- Special Lecture 3	97
- Symposium 6	103

인사말

존경하는 한국간담췌외과학회 회원 여러분

아름다운 남해안의 미항 여수에서 13번째로 개최되는 International Single Topic Symposium (ISTS)을 통해 회원여러분들을 만나게 되어 기쁘게 생각합니다.

1994년 출범한 우리 학회는 그동안 대한민국 간담췌분야 연구·교육 수준 향상에 이바지 해왔습니다. 특히 올해 2번째로 진행된 HBP Surgery Week 2018에는 30개국 600여명의 관련 전문가들이 참여하며 대한민국의 간·담도·췌장질환 치료와 연구가 미국·유럽을 뛰어넘어 이제는 세계적 리더의 역할을 충분히 할 수 있다는 기대감을 갖게 했습니다.

이 모든 것이 학회 발전을 위해 노력해주신 회원님들의 적극적인 참여와 관심이 없었다면 이루어지기 힘들었을 것입니다.

특히 이번 ISTS 2018에서는 “Bridge over Posthepatectomy Liver Failure” 라는 하나의 주제하에 저희 학회회원들이 간담췌분야에 관계없이 한자리에 모여 전체 전임의 및 전공의들과 함께 질 높은 교육을 경험하고 심도 깊은 강의와 토론의 장을 만들기 위해 노력하였습니다.

1박 2일간 푸른바다를 배경으로 진행될 ISTS 2018을 통해 회원님들간의 활발한 학술 토론과 교류의 장이 되고, 이를 통해 우리 간담췌외과 의사들 모두의 역량이 강화되는 시간이 되길 바랍니다.

감사합니다.



Hyung Chol Kim

한국간담췌외과학회
회장 김 형 철



Yoon Dong Seop

한국간담췌외과학회
이사장 윤 동 섭

한국간담췌외과학회 임원명단

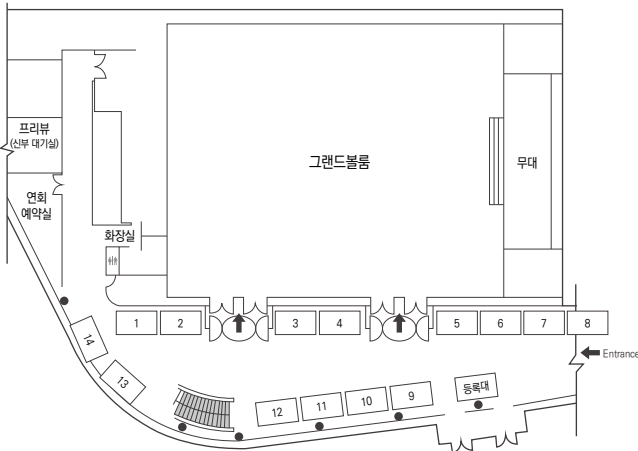
회장	김형철 순천향의대	이사장	윤동섭 연세의대
차기회장	한호성 서울의대	차기이사장	유희철 전북의대
기획이사	김기훈 울산의대	학술이사	박상재 국립암센터
간행이사	황 신 울산의대	고시·분과전문의이사	김경식 연세의대
정보이사	이현국 이화의대	보험이사	권국환 일산병원
재무이사	문덕복 울산의대	연구이사	장진영 서울의대
교육이사	윤유석 서울의대	진료지침수립이사	김상걸 경북의대
섭외이사	최인석 건양의대	용어·서적편찬이사	김봉완 아주의대
국제·종양등록이사	강창무 연세의대	부총무·사료관리이사	최기홍 연세의대
총무이사	박준성 연세의대	감사	고양석 전남의대 윤명희 부산의대
Liver Week 준비위원장	김동식 고려의대		

전체일정

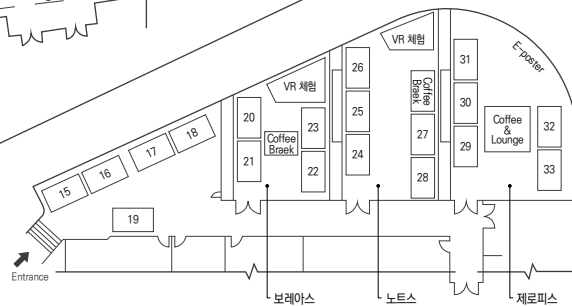
	9월 14일 (금)		9월 15일 (토)		
	그랜드볼룸(1층)	1층 로비/2층	그랜드볼룸(1층)	1층 로비/2층	
08:00			등록		08:00
09:00			Symposium 4 Management related to PHLF		09:00
10:00			Coffee Break		10:00
11:00			Symposium 5 (English) How I do it: To Prevent, Predict or Treat PHLF		11:00
12:00	등록		Luncheon	전시 / e-Poster / VR 체험	12:00
13:00	개회식 Introduction		Special Lecture 2 영화로 보는 클래식이야기 2		13:00
14:00	Symposium 1 Prediction of PHLF before Surgery		Special Lecture 3 (English) Image-guided surgery: the augmented eye towards precision		14:00
15:00	Special Lecture 1 (English) Virtual and augmented reality for image guided surgery	전시 / e-Poster	Coffee Break		15:00
16:00	Symposium 2 Portal Vein Embolization (PVE): a Strategy for PHLF prevention		Symposium 6 VR, AR with AI in Medicine		16:00
17:00	Break		폐회식		17:00
18:00	Symposium 3 Issues of Preoperative Biliary Drainage (PBD): Update				18:00
19:00	임시총회 및 2018년도 신규분과전문의 환영리셉션 (메어로스, 피트니스동 5층)				19:00
20:00					20:00

학술대회장 및 전시 Layout

1F



2F



전시 업체 리스트

CJ 헬스케어	30, 31	비브라운코리아	29
SK케미칼	13	신기사	17, 18
SK플라즈마	14	올림푸스	15, 16
녹십자셀	3, 4	유한양행	27, 28
동아ST	5, 6	존슨앤드존슨메디칼	20, 21
동화약품	23	종근당	24
메드트로닉	1, 2	(주)녹십자	7, 8
메디테크인프라메드	32, 33	파마킹	22
미쓰비시다나베파마코리아	19	한국팜비오	11, 12
박스터코리아	9, 10	한림제약	25, 26

대회 정보

등록비

한국간담체외과학회원	70,000원
전공의, 간호사, 군의관	50,000원
비회원	100,000원
국내거주 외국인 (Overseas)	50,000원

* 등록비 포함내역: 세션장 및 전시장 출입, 커피브레이크, 초록집, 환영만찬

참가확인증

참가확인증은 행사 종료 후 사무국 이메일로 신청하시기 바랍니다(ists@ists.or.kr)

연수평점 안내

학술 회의장 도착 시, 귀가 시 체크 시간 기준으로 아래 평점이 부여됩니다.

9월 14일(금)	2시간 이상: 3점	3시간 이상: 4점	
9월 15일(토)	2시간 이상: 3점	3시간 이상: 4점	4시간 이상: 5점

커피브레이크

· 공식 커피브레이크: 보레아스 및 노트스(2F) / 상시 커피브레이크: 제피로스(2F)

· 공식 커피브레이크 운영시간

9월 14일(금)	14:50 - 15:10	
9월 15일(토)	10:30 - 10:50	14:30 - 14:50

프리뷰룸 운영

발표자료는 세션장으로 바로 제출 부탁드립니다. 사전 리뷰 및 수정이 필요하시면 프리뷰룸에서 확인 부탁드립니다.

· 장소: 신부대기실 (1F)

· 운영시간

9월 14일(금)	12:00 - 18:00
9월 15일(토)	08:00 - 16:00

대회 정보

e-Poster

· 장소: 제피로스(2F), e-Poster 라운지

· 운영시간

9월 14일(금)	12:30 - 18:00
9월 15일(토)	09:00 - 16:20

Travel Grants 안내

e-Poster를 발표하는 학회 회원분들께는 아래와 같이 지원금이 지급 됩니다.

사용하신 영수증을 9월 21일까지 신청서와 함께 사무국(ists@ists.or.kr)으로 보내주시기 바랍니다.

전라권	150,000원
그 외 지역	300,000원

* 지원 항목은 등록비, 교통비, 숙박비를 포함한 내역 중 지원금액을 최대로 지급

Lucky Draw 및 설문지

부스 별 방문도장과 뒷면의 설문지를 작성하여 폐회식 시작 전 수거함에 제출해 주시기 바랍니다.

추첨을 통해 푸짐한 선물을 드립니다.

1등 (1명)	갤럭시 노트 9
2등 (2명)	발뮤다 토스터기
3등 (3명)	AI 스피커
4등 (4명)	여권케이스

* 더 나은 차기 HBP Surgery Week와 ISTS를 위해 설문조사를 진행하고 있습니다.

Lucky Draw 시트 뒷면의 설문지를 작성하여 제출해 주시기 바랍니다.

일자별 프로그램

2018년 9월 14일 (금)

12:30 - 12:40 개회식

12:40 - 12:50 Introduction – Posthepatectomy Liver Failure (PHLF)

박상재 (국립암센터)

12:50 - 14:20 Symposium 1. Prediction of PHLF before Surgery

좌장: 강구정 (계 명 의 대)
한호성 (서 울 의 대)

12:50 - 13:10 Various factors associated with liver regeneration after hepatectomy

김세준 (가톨릭의대)

13:10 - 13:30 Quantified risk assessment of PHLF in cirrhotic liver

정동환 (울 산 의 대)

13:30 - 13:50 Impact and prediction of chemotherapy-associated liver injury

한대훈 (연 세 의 대)

13:50 - 14:10 Risk prediction of PHLF in patients with perihilar cholangiocarcinoma

최세별 (고 려 의 대)

14:10 - 14:20 Discussion

14:20 - 14:50 Special Lecture 1. (English session)

좌장: 서경석 (서 울 의 대)

14:20 - 14:50 Virtual and augmented reality for image guided surgery

Maki Sugimoto
(International University of
Health and Welfare, Japan)

14:50 - 15:10 Coffee Break

15:10 - 16:30 Symposium 2. Portal Vein Embolization (PVE):
a Strategy for PHLF Prevention

좌장: 박일영 (가톨릭의대)
송태진 (고 려 의 대)

15:10 - 15:30 Knack and pitfall of various PVE techniques

고기영 (울 산 의 대)

15:30 - 15:50 Outcome and safety of PVE between cirrhotic, cholestatic,
and normal liver

안근수 (계 명 의 대)

15:50 - 16:05 What next when PVE fails to induce enough hypertrophy?

임창섭 (서 울 의 대)

16:05 - 16:20 Drawback of PVE: oncologic perspectives

이우형 (경 상 의 대)

일자별 프로그램

2018년 9월 14일 (금)

16:20 - 16:30 Discussion

16:30 - 16:40 Break

16:40 - 17:50	Symposium 3. Issues of Preoperative Biliary Drainage (PBD) : Update	좌장: 최동욱 (성균관대의대) 홍순찬 (경 상 의 대)
16:40 - 16:55	Indication of PBD with regard to background liver, FLR and patient's condition	김희준 (전 남 의 대)
16:55 - 17:10	Optimal preoperative bilirubin level with regard to background liver, FLR and patient's condition	서형일 (부 산 의 대)
17:10 - 17:25	Endoscopic biliary drainage: is it oncologically safe?	김용훈 (계 명 의 대)
17:25 - 17:40	Simultaneous PVE and PBD: is it feasible?	홍태호 (가톨릭의대)
17:40 - 17:50	Discussion	
18:05 - 20:00	임시총회 및 2018년도 신규분과전문의 환영리셉션	에어로스 (피트니스동 5F)

일자별 프로그램

2018년 9월 15일 (토)

09:00 - 10:30 Symposium 4. Management related to PHLF

좌장: 왕희정 (아 주 의 대)
조철균 (전 남 의 대)

09:00 - 09:15 Best supportive care for patients with PHLF:
ascites, nutrition, infection, etc

권우일 (서 울 의 대)

09:15 - 09:30 Portal Vein Thrombosis after Hepatectomy

정준철 (순천향의대)

09:30 - 09:45 Trick or treat? – Plasmapheresis, MARS or BAL

박정익 (인 제 의 대)

09:45 - 10:00 Hype or Hope? – Pharmacologic portal flow modulation
including splanchnic vasoconstrictors

김동식 (고 려 의 대)

10:00 - 10:15 When and how? – liver TPL for PHLF

김종만 (성균관대의대)

10:15 - 10:30 Discussion

10:30 - 10:50 Coffee Break

10:50 - 12:00 Symposium 5. How I Do It: To Prevent, Predict or Treat PHLF (English session)

좌장: 김선희 (서 울 의 대)

10:50 - 11:20 Liver volume and quality, logistics and plasmapheresis

황 신 (울 산 의 대)

11:20 - 11:50 What should we do to prevent PHLF?

Masato Nagino
(Nagoya University, Japan)

11:50 - 12:00 Discussion

12:00 - 13:00 Luncheon Symposium

좌장: 최진섭 (연 세 의 대)

Adjuvant CIK cell Immunotherapy after curative treatment for HCC

최규성 (성균관대의대)

13:00 - 14:00 Special Lecture. 2

좌장: 정종길 (전 남 병 원)

영화로 보는 클래식 이야기 2

김이곤 (유 클 래 식)

일자별 프로그램

2018년 9월 15일 (토)

14:00 - 14:30 Special Lecture 3. (English session)

Image-guided surgery: the augmented eye towards precision

좌장: 이우정 (연 세 의 대)

Michele Diana
(Image-Guided Hybrid
Minimally Invasive Institute,
IRCAD-IHU, France)

14:30 - 14:50 Coffee Break

14:50 - 16:20 Symposium 6. VR, AR and AI in Medicine

좌장: 김형철 (순천향의대)
유희철 (전 북 의 대)

14:50 - 15:20 The impact of AI and machine learning in healthcare

이정윤 (Microsoft, USA)

15:20 - 15:50 Medical environment change in AI Era

김종혁 (울 산 의 대)

15:50 - 16:10 Practical issues in surgical uage of AR

김석기 (국립암센터)

16:10 - 16:20 Discussion

16:20 - 16:40 폐회식 및 경품추첨

Bridge over Posthepatectomy Liver Failure

ISTS 2018

The 13th International Single Topic Symposium(ISTS)

SYMPOSIUM 1

Prediction of PHLF before Surgery

좌장: 강구정 (계명의대)

한호성 (서울의대)

Various factors associated with liver regeneration after hepatectomy

김세준 (가톨릭의대)

Quantified risk assessment of PHLF in cirrhotic liver

정동환 (울산의대)

Impact and prediction of chemotherapy-associated liver injury

한대훈 (연세의대)

Risk prediction of PHLF in patients with perihilar cholangiocarcinoma

최새별 (고려의대)

Discussion

Symposium 1. Prediction of PHLF before Surgery



SY1-1

김세준 가톨릭의대

현)

가톨릭대학교 의과대학 외과 교수
서울성모병원 간담췌외과 세부전문의
가톨릭대학교 가톨릭외과중양연구소 소장

전)

(사) 메디칼 R&D포럼 사무국장
(사) 메디칼 R&D포럼 줄기세포연구회 회장
대전성모병원 세포치료연구센터 소장

학력 및 수련

- 1999년 가톨릭대학교 의과대학 졸업
- 2003년 가톨릭대학교 의과대학원 의학석사
- 2010년 가톨릭대학교 의과대학원 의학박사

직장

- 2004년 03월 ~ 2005년 02월 가톨릭대학교 의과대학 해부학조교
- 2005년 03월 ~ 2009년 02월 가톨릭대학교 외과학교실 간담췌외과 임상강사
- 2009년 03월 ~ 2013년 02월 가톨릭대학교 외과학교실 간담췌외과 조교수
- 2013년 03월 ~ 2016년 02월 가톨릭대학교 외과학교실 간담췌외과 부교수
- 2016년 03월 ~ present 가톨릭대학교 외과학교실 간담췌외과 교수

Symposium 1. Prediction of PHLF before Surgery

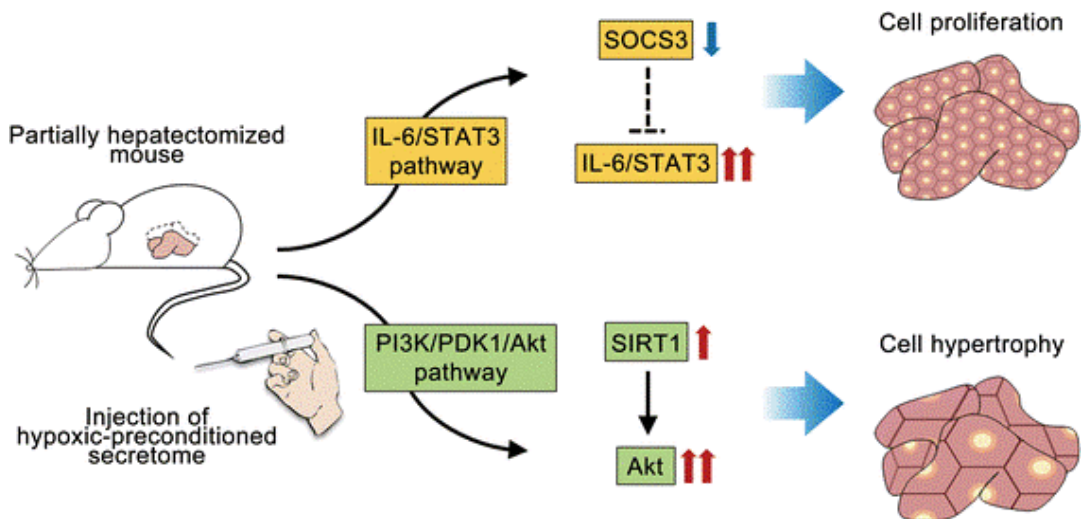
Various factors associated with liver regeneration after hepatectomy

김세준

가톨릭의대

간절제 혹은 간이식이후의 충분한 간재생이 이루어지는 것은 환자의 삶과 질에 필수적인 요소이다. 수술이후 간재생을 최적화시키기 위해 기본적인 분자생물학적 지식을 습득하고자 한다.

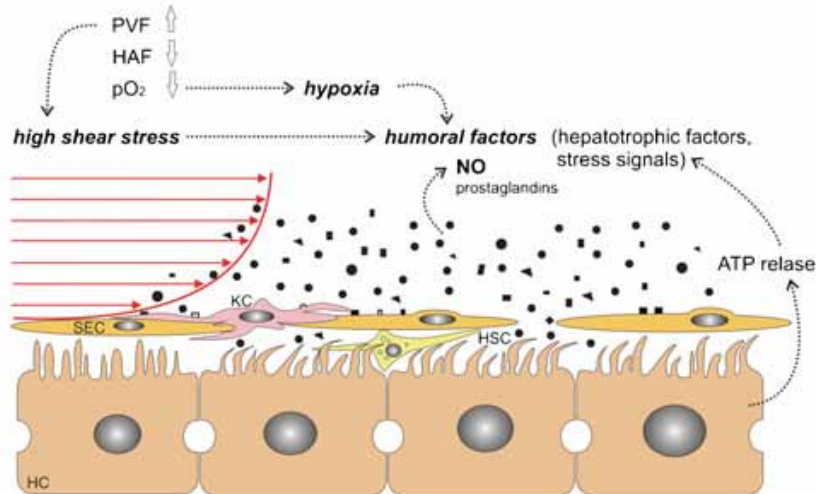
간재생은 크게 간세포의 hypertrophy와 proliferation으로 구분지을 수 있다. 간절제가 1/3이하로 이루어졌을때는 간세포의 hypertrophy가 주로 작용하게 되며, 그 이상의 간절제가 이루어졌을 때 간세포의 proliferation이 주된 메커니즘이 작용한다. 간세포의 hypertrophy의 경우 Akt 신호계가 주된 신호계로 작용하며, 간세포의 proliferation은 IL-6-STAT3 신호계가 주된 신호계로 작용한다.



(그림) 간세포의 증식(proliferation)과 크기증가(hypertrophy)에 관여하는 신호계는 각각 다르다.

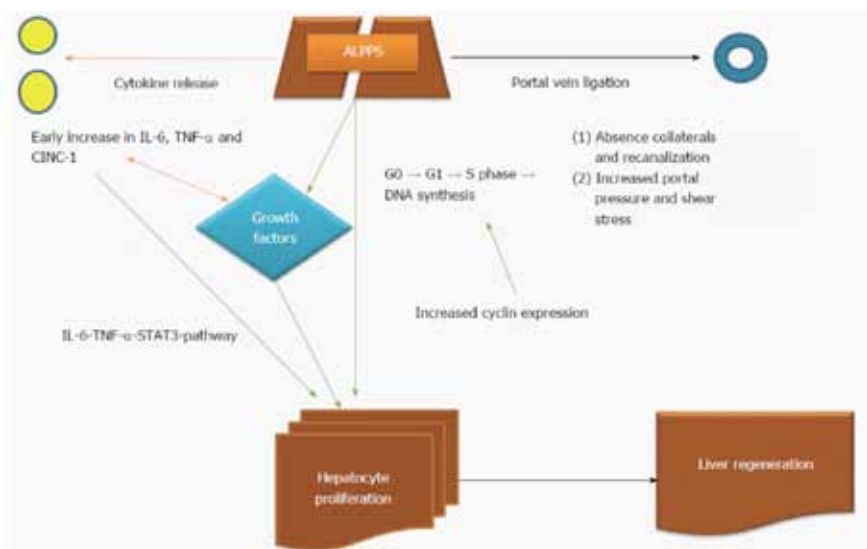
우리는 간절제이후 발생하는 hemodynamics의 변화가 간재생에 미치는 영향을 숙지해야 한다. 간절제이후 적어진 간용적으로 높은 압력의 portal flow와 mesenteric blood flow가 이루어지게 되는데 이는 sinusoidal endothelial cells 및 Kupffer cells에 손상을 주며 그 결과 여러 cytokines이 분비되어 간재생을 방해되며 간기능 회복에 어려움이 발생할 수 있다. 따라서, 이러한 portal flow를 modulation하는 것도 간재생을 최적화하는 좋은 방법에 해당된다.

Symposium 1. Prediction of PHLF before Surgery



(그림) 간절제후 shear stress가 증가하며 이는 다양한 cytokines을 분비하도록 해서 간재생에 영향을 미친다.

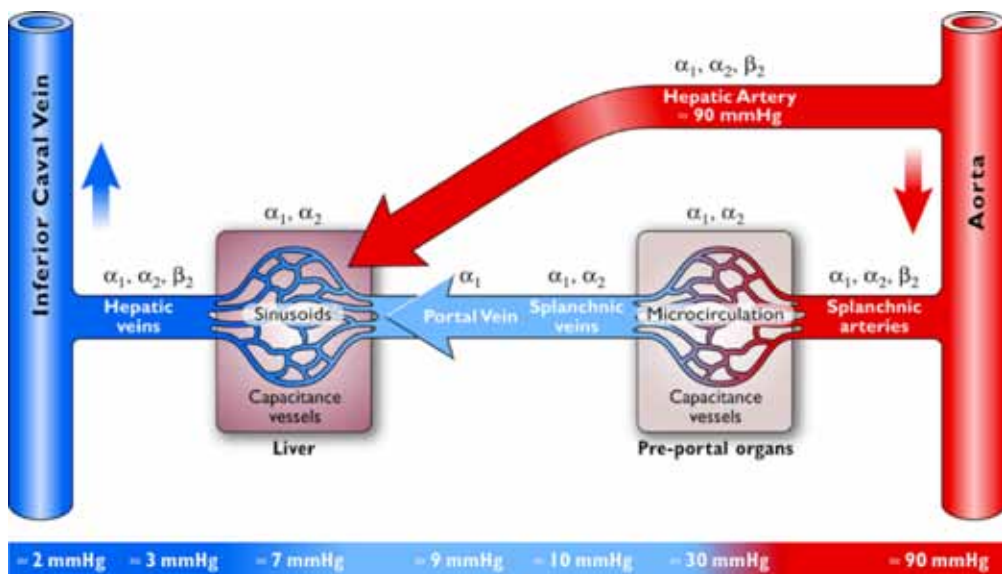
간이식이후 간재생을 최적화하는 방법으론 다양한 shunt (mesocaval shunt, hemi-portocaval shunt), splenic artery ligation, 및 splenectomy 등의 방법들이 있다. PVF가 360–500 mL/min/100g LW 그리고(혹은) GRWR<0.8%일 경우는 splenic artery ligation이 추천되며, PVF가 매우 높은 경우 (>500 mL/min/100g LW), hemiportocaval shunt를 고려할 수 있다. 그리고 PVF가 >15 mmHg일 경우는 splenectomy를 고려할 수 있다. 또한, 간절제술과 관련하여 간재생을 최적화하는 방법으론 portal vein embolization, splenic vein ligation, 그리고 유명한 ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy) 등이 있다.



(그림) ALPPS이후 간재생이 증가되는 분자생물학적인 기전

Symposium 1. Prediction of PHLF before Surgery

약제를 통해 간재생을 촉진시킬 수 있다. 간재생을 위해 splanchnic vasoconstrictors를 사용할 수 있다. 즉, 간경화 등 간질환 환자는 정상인보다 혈류량이 많고 많은 혈류가 복부, 즉 splanchnic organs에 집중되어 있으며, vascular compliance가 큰 상태이다. 이 상황에서 간절제가 시행될 경우 높은 PVF가 발생하여 간손상을 일으키며 간재생을 방해할 수 있다. 이런 환경이 splanchnic vasoconstrictors를 간재생을 목적으로 사용하는 근거가 된다. Splanchnic vasoconstrictors로는 전통적인 nonselective betablocker인 propranolol을 비롯해 vasopressin 계통약제 및 somatostatin계통의 약제들이 있으며 현재 성공적인 동물실험이 완료되어 향후 임상적용이 가능할 것으로 기대된다.



(그림) splanchnic vasculature에 alpha 및 beta adrenergic receptors의 분포도

Symposium 1. Prediction of PHLF before Surgery



SY1-2

정동환 울산의대

학 력

1987년 3월 ~ 1990년 2월 브니엘고등학교

1991년 3월 ~ 1997년 2월 고신대학교 의학과 학사

2000년 3월 ~ 2002년 2월 울산대학교 의학과 석사

2005년 3월 ~ 2008년 2월 울산대학교 의학과 박사

경 력

1997년 3월 ~ 1998년 2월 가톨릭대학교 강남성모병원 수련의

1998년 3월 ~ 2002년 2월 울산대학교 서울아산병원 전공의

2005년 5월 ~ 2008년 2월 울산대학교 서울아산병원 전임의

2008년 3월 ~ 2012년 2월 울산대학교 서울아산병원 임상조교수

2012년 3월 ~ 2018년 2월 울산대학교 서울아산병원 임상부교수

2018년 3월 ~ 현재 울산대학교 서울아산병원 교수

Symposium 1. Prediction of PHLF before Surgery

Quantified risk assessment of PHLF in cirrhotic liver

정동환

울산의대

최근 술기 발달, 수술 전후 환자 관리, 적절한 환자 선택 등으로 간절제와 연관된 이환율과 사망률이 많이 감소하였다. 하지만 post-hepatectomy liver failure (PHLF)의 빈도는 0-35%로 보고 되고 있다. 이처럼 넓은 범위의 빈도가 보고 되는 것은 보고마다 PHLF의 정의가 다르고, 간절제 범위가 다르며, 분석된 환자들의 특성이 다른데 기인한다.

PHLF에 관여하는 인자로는 고령, 전신 질환 등을 포함하는 환자 관련 인자, 간염, 지방간, 간경화 등을 포함하는 간 관련 인자, 절제 범위, 수혈 여부 등을 포함하는 수술 관련 인자, 담즙 누출, 폐렴, 출혈 등을 포함하는 수술 후 관리 관련 인자를 들 수 있다. 특히 간경화, 지방간, 항암치료로 인한 간 손상, 담즙 정체 등을 포함하는 간실질의 상태에 따라 간절제 가능 여부와 범위가 다르다.

PHLF 발생시 비가역적인 세포 손상 및 높은 사망률로 이를 수 있음을 고려할 때 수술전 미래 잔존간의 양과 질을 평가하는 것이 무엇보다 중요하다. 간절제술 후 잔존간의 크기를 술전에 확인하는 것은 안전한 간절제를 위한 필수적인 요소이다. 대개 CT 혹은 MR을 이용하여 측정하게 되는데 전체간용적에 대한 잔존간용적의 허용된 범위는 간섬유화 혹은 간경화가 동반된 간에서는 40% 이상이다. 잔존간에 대한 질적인 평가로 간의 합성, 분비능을 나타내는 alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), bilirubin, lactate dehydrogenase (LDH), albumin, prothrombin time 등을 기본적으로 검사한다. 이들 중 어떠한 검사도 단일로 적절한 간기능을 평가하지는 못한다. 실제 임상에서는 Child-Pugh classification, Model for End-Stage Liver Disease (MELD), Albumin bilirubin score와 이 여러 개의 생화학적 검사를 조합한 score system을 이용하여 간의 기능을 평가한다. 이외에도 간실질의 질을 평가하는 다양한 검사 방법들이 소개되고 있지만 동양에서는 Indocyanine Green Retention Rate at 15 min (ICG R15)가 가장 널리 이용되는 간기능 평가법의 하나이다. 일반적으로 ICG R15 값에 따라 안전한 간절제 범위를 달리 하지만 모두가 인정하는 cut-off value는 없다. 서양에서는 Hepatic Vein Pressure Gradient (HVPG)를 측정하는 것이 임상적으로 의미 있는 문맥 고혈압의 존재를 평가하는 gold standard로 간주된다. 정상 bilirubin과 더불어 HVPG <10mmHg 혹은 혈소판 10만개 이상이 되어야 간기능이 잘 보존되어 있는 것으로 평가한다. 수술전 간경화 정도를 가장 잘 평가하는 방법은 종양이 없는 부위의 간실질에 조직검사를 시행하는 것이지만 임상적으로 잘 시행되지는 않는다.

최근 간실질의 경화도를 영상 검사를 통해 측정하고 있다. fibroscan이나 acoustic radio force impulse (ARFI) 기술을 이용한 검사법과 MR elastography를 이용한 측정 방법들이 실제적으로 시행되고 있는데 PHLF 예측에 도움이 되고, 주목할 만한 결과들이 도출되고 있다.

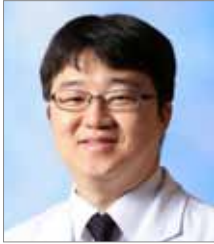
Symposium 1. Prediction of PHLF before Surgery

99mTc-galactosyl human serum albumin (GSA) scintigraphy와 SPECT, 99mTc-Mebrofenin hepatobiliary scintigraphy는 간기능을 측정하기 위해 사용되는 핵의학적 검사로 외국에서 발표된 논문에 의하면 다른 간기능 검사와 유사하거나 우월하다는 보고들이 있으나 국내에는 널리 사용되지 않는다.

간경화는 간절제술 후 간 재생력을 떨어뜨리는 가장 중요한 인자이다. 따라서 간경화 정도를 술전에 잘 평가하는 것이 중요하다. 하지만 다양하고 복잡한 간기능 평가법들을 고려할 때 단일한 신뢰할 수 있는 간기능 검사는 아직 없다. 임상적, 혈액학적, 기능적 및 간용적을 포함하는 다양한 평가방법을 통하여 안전한 간절제 범위를 결정하는 것이 바람직하다.

Memo

Symposium 1. Prediction of PHLF before Surgery



SY1-3

한대훈 연세의대

Education and Training

1. Medical School: Chung Ang University College of Medicine (1997–2004), Seoul: M.D.
2. Graduate Schools: MS from Yonsei University (2011)
3. Residency: Residency in Surgery (2005–9), Severance Hospital, Seoul
4. Fellowship: Hepatobiliary & Pancreas Surgery Fellow (2012–13), Severance Hospital, Seoul
5. Clinical Assistant Professor, Severance Hospital, Seoul (2014–present)
6. Board (Diploma) of Surgery: Korean Surgical Society, 2009

Board Certification

1. Korean Medical License (2004) No. 84249
2. Korean Board of Surgery (2009) No. 6233
3. Board of subspecialty in Hepatobiliary & Pancreatic Surgery (2017)

Society Memberships

1. A Life Member, Korean Surgical Society since 2009
2. A Life Member, The Korean Association of HBP Surgery since 2013
3. Regular Member, The Korean Society for Transplantation since 2012
4. A Life Member, Korean Liver Cancer Association since 2013
5. Regular Member, The Korean Association for the Study of the Liver, 2012
6. Regular Member, The Korean Society of Endoscopic & Laparoscopic Surgeons since 2012

Symposium 1. Prediction of PHLF before Surgery

Impact and prediction of chemotherapy-associated liver injury

한대훈

연세의대

Neoadjuvant chemotherapy has been proven to improve the survival as well as increase the curative resection rate for colorectal cancer with liver metastasis during last few decades. However, chemotherapy regimens including oxaliplatin and irinotecan was known to be related with liver injury such as sinusoidal obstruction syndrome and steatohepatitis, which might be related with an increased risk for post-hepatectomy morbidity and mortality.

In terms of liver resection for metastatic liver disease, there were various surgical strategies from limited liver resection to major liver resection and even two-staged hepatectomy. Obviously, liver surgeons should select the proper surgical strategy to maximize the oncologic outcome as well as the perioperative surgical outcomes under the careful consideration of chemotherapy-associated liver injury (CALI). CALI should be estimated with various risk factors such as 1) laboratory findings such as alkaline phosphatase level, platelet count, and aminotransferase level; 2) indocyanine green test; 3) magnetic resonance elastography; 4) preoperative liver biopsy; 5) transient elastography; 6) radiologic image based volumetry of liver or spleen, et al. Timing of operation after chemotherapy also should be considered. In general, four to six weeks after completion of chemotherapy is considered; however, CALI may persist for a long time after chemotherapy. Sinusoidal dilatation and nodular regenerative hyperplasia may regress 9 months after end of chemotherapy, whereas steatosis persist even after this long time.

In conclusion, liver surgeon should determine the proper surgical strategy for each individual patient considering various risk factor for CALI to achieve maximal oncologic as well as surgical outcomes.

References

1. Zhao J, Sawo P, Rensen SS, Rouflart MMJ, Winstanley A, Vreuls CPH, et al. Impact of chemotherapy-associated liver injury on tumour regression grade and survival in patients with colorectal liver metastases. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2018;20(2):147-54.

Symposium 1. Prediction of PHLF before Surgery

2. Takamoto T, Hashimoto T, Ichida A, Shimada K, Maruyama Y, Makuuchi M. Surgical Strategy Based on Indocyanine Green Test for Chemotherapy-Associated Liver Injury and Long-Term Outcome in Colorectal Liver Metastases. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2018;22(6):1077–88.
3. Zhao J, van Mierlo KMC, Gomez-Ramirez J, Kim H, Pilgrim CHC, Pessaux P, et al. Systematic review of the influence of chemotherapy-associated liver injury on outcome after partial hepatectomy for colorectal liver metastases. *The British journal of surgery*. 2017;104(8):990–1002.
4. Vigano L, De Rosa G, Toso C, Andres A, Ferrero A, Roth A, et al. Reversibility of chemotherapy-related liver injury. *Journal of hepatology*. 2017;67(1):84–91.
5. Lock JF, Westphal T, Rubin T, Malinowski M, Schulz A, Jara M, et al. LiMAx Test Improves Diagnosis of Chemotherapy-Associated Liver Injury Before Resection of Colorectal Liver Metastases. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(9):2447–55.
6. Kim SS, Song KD, Kim YK, Kim HC, Huh JW, Park YS, et al. Disappearing or residual tiny (≤ 5 mm) colorectal liver metastases after chemotherapy on gadoxetic acid-enhanced liver MRI and diffusion-weighted imaging: Is local treatment required? *Eur Radiol*. 2017;27(7):3088–96.
7. van Mierlo KM, Schaap FG, Dejong CH, Olde Damink SW. Liver resection for cancer: New developments in prediction, prevention and management of postresectional liver failure. *Journal of hepatology*. 2016;65(6):1217–31.

Memo

Symposium 1. Prediction of PHLF before Surgery



SY1-4

최새벌 고려의대

학 력

1996. 03. 01 ~ 2002. 02. 29 : 고려대학교 의학과 의학사
2003. 09. 01 ~ 2006. 02. 28 : 고려대학교 의학과 의학석사
2006. 03. 01 ~ 2008. 08. 31 : 고려대학교 의학과 의학박사

경 력

2002. 03. 01 ~ 2003. 02. 28 : 고려대학교의료원 외과 인턴
2003. 03. 01 ~ 2007. 02. 28 : 고려대학교의료원 외과 레지던트
2007. 03. 01 ~ 2009. 02. 28 : 연세대 신촌세브란스병원 간담췌외과 임상강사
2009. 03. 01 ~ 2012. 02. 28 : 고대구로병원 간담췌외과 임상강사
2011. 04 ~ 2011. 06 : New York Memorial Sloan Kettering Cancer Center 간담췌외과 해외연수
2011. 07 ~ 2011. 09 : 일본 구루메 대학병원 간담췌외과 해외연수
2011. 10 ~ 2011. 12 : 일본 나고야 대학병원 간담췌외과 해외연수
2012. 03. 01 ~ 2012. 08 : 고대구로병원 간담췌외과 임상조교수
2012. 09. 01 ~ 2016. 02 : 고대구로병원 간담췌외과 조교수
2016. 03 ~ 현재 : 고대구로병원 간담췌 외과 부교수

Symposium 1. Prediction of PHLF before Surgery

Risk prediction of PHLF in patients with perihilar cholangiocarcinoma

최새별

고려의대

간문부 담관암에서 미상염을 포함한 확대 간절제를 요하며, 이 경우 근치적 절제를 통하여 생존율의 향상을 가져올 수 있게 된다. 수술 이후 합병증 발생이 높으며, 사망률은 2~8%로 보고되고 있으며, 이는 간절제 후 간부전 발생과 연관이 높다.

폐쇄성 황달은 간 절제 후 간의 재생에 필수적인 미토콘드리아의 기능을 저하시킴으로써 수술 후 간부전이 발생하기 쉽다. 폐쇄성 황달은 면역능 저하를 유발하여, 감염에 취약하며, 이는 수술 후 잔존 간 부족으로 인한 간기능 저하와 맞물려 환자에게 간부전이라는 치명적인 합병증을 초래하게 된다. 간기능저하 및 간부전의 발생율은 22~33% 정도 보고되고 있고, 이 경우 사망률은 52~68%로 매우 높다.

황달이 있는 경우 수술 전 담도 배액술을 통하여 감황을 시행하게 되며, 간용적이 부족한 경우에는 간문맥 색전술을 통하여 간용적을 증가시키는 등 안전한 수술 및 수술 후 회복을 위한 최적화가 중요하다. 이에 관하여 각 센터마다 발표한 후향적 연구 결과에서 보면, 잔존 용적이 30~35% 이하인 경우 간용적을 증가시키기 위한 간문맥 색전술을 시행하고 있고, 수술 전 감황을 통하여 혈청 빌리루빈이 2~3mg/dl 정도로 감소하였을 때 확대 간절제술을 시행하고 있다.

체계적 문헌고찰을 통하여 간문부 담관암 수술 이후의 간부전 발생과 관련된 인자들, 합병증, 사망율을 살펴보았다. 15개의 논문이 수술 후 간부전, 합병증, 사망률의 위험인자를 분석하고 있었고, 이 중 6개의 연구에서 간절제술 후 간부전의 위험인자에 관하여 분석하고 있었다.

수술 전 인자로서는, 잔존 간용적, 알부민, 빌리루빈과 같은 간기능과 연관된 수치, 담도염 여부가 유의미하게 나타났다. 수술 중 인자로서는 수술 중 출혈, 수술 범위, 수혈이 유의미한 인자들로 분석되었다. 수술 이후의 합병증, 복수 등이 의미있게 연관되었다고 보고하였다. 다변량 분석들의 결과를 종합하여 메타분석을 한 결과, 잔존 간용적, 수술 전 담도염, 수혈 및 출혈 등이 유의미한 인자들로 분석되었다.

간문부 담관암의 근치적 절제술을 위하여, 확대 간절제는 불가피하다. 폐쇄성 황달이 없고, 정상 빌리루빈 수치를 보이는 건강한 간에서는 수술 후 간부전 발생을 우려하지 않는다. 그러나 폐쇄성 황달을 겪은 황달간의 경우 수술 전 감황, 문맥색전을 통한 잔존 간용적 증가 등의 적극적인 수술 전 준비, 수술 중 출혈 및 수혈을 줄이고, 수술 후 감염에 적극적으로 대처하는 통하여 수술 이후 간부전 발생을 줄일 수 있을 것이다.

Symposium 1. Prediction of PHLF before Surgery

참고문헌

- (1) Kimura N, Young AL, Toyoki Y, et al. Radical operation for hilar cholangiocarcinoma in comparable Eastern and Western centers: Outcome analysis and prognostic factors. *Surgery* 2017;162:500–514.
- (2) Bhardwaj N, Garcea G, Dennison AR, et al. The Surgical Management of Klatskin Tumours: Has Anything Changed in the Last Decade? *World J Surg* 2015;39:2748–2756.
- (3) Ribero D, Zimmitti G, Aloia TA, et al. Preoperative Cholangitis and Future Liver Remnant Volume Determine the Risk of Liver Failure in Patients Undergoing Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2016;223:87–97.
- (4) Grandadam S, Compagnon P, Arnaud A, et al. Role of preoperative optimization of the liver for resection in patients with hilar cholangiocarcinoma type III. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3155–3161.
- (5) Song SC, Choi DW, Kow AW, et al. Surgical outcomes of 230 resected hilar cholangiocarcinoma in a single centre. *ANZ J Surg.* 2013;83:268–274.
- (6) Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann Surg* 2013;258:129–140.
- (7) Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, et al. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. *Ann Surg* 2003;238:84–92.

Memo

Bridge over Posthepatectomy Liver Failure

ISTS 2018

The 13th International Single Topic Symposium(ISTS)

| SPECIAL LECTURE 1

(English)

좌장: 서경석 (서울의대)

Virtual and augmented reality for image-guided surgery
Maki Sugimoto (International University of Health and Welfare, Japan)

Special Lecture 1. Virtual and augmented reality for image-guided surgery



SP1

Maki Sugimoto International University of Health and Welfare, Japan

HoloEyes, Inc. Co-Founder, Director & COO

Visiting Research Fellow at University of Tokyo Research Center for Advanced Science and Technology,

Graduated from Teikyo University School of Medicine. Experience as a fellow at National Tokyo Medical Center, fellow at Veterans Affairs Palo Alto Health Care System California US, associate professor at Kobe University Graduate School of Medicine, and associate professor at International University of Health and Welfare Graduate School.

As a surgeon, Dr. Sugimoto has also been involved in leading edge research of engineering of medical equipment and health care business consulting. He is also passionate about IP strategic supports, scientific education and education for the younger generation. Received many patents in the medical and engineering sector, as well as awards from academic conferences. Official ambassador of OsiriX; the most widely used DICOM viewer in the world. Elected as “an innovator who is continuing to change the world” from Apple in 2014. Also gives 6 TEDx talks around Japan, and involved as a TED translator.

Japan Surgical Society official certified doctor, Japan Gastroenterological Endoscopy Society certified doctor, Japan Society for Endoscopic Surgery certified endoscopic surgical skill qualification system: qualified surgeon.

Visiting professor at Teikyo University School of Medicine, Medical Information System Research Center and Sojo University.

Special research associate professor of Chiba University Center for Frontier Medical Engineering.

Visiting associate professor at Kobe University Graduate School of Medicine, Gastroenterology.

Special Lecture 1. Virtual and augmented reality for image-guided surgery

Virtual and augmented reality for image-guided surgery

Maki Sugimoto

International University of Health and Welfare, Japan

Spatial recognition of organ anatomy in surgery is insufficient using 2D medical images with a flat planar monitor, and techniques of VR virtual reality, AR augmented reality, MR mixed reality are utilized in recent clinical field. In order to accurately grasp the positional relation and the depth of an organ, the operator should recognize the spatial position, the moving distance, and the sense of equilibrium while moving gaze and position.

We discuss some techniques for surgical assistance using VR, AR, MR and hologram. We developed the 3D stereoscopic anatomical viewing system with the head mounted display and position registration by multiple special sensors.

As a patient-specific digital 3D medical image analysis utilizing three elements of 3D presence, real-time interaction and autonomy, we developed a system that presents 3D space from 3D data such as CT and MRI for surgical simulation, treatment support, and medical education.

It could provide stereoscopic superimposition of the 3D special mapping and 3D anatomical hologram integrated the position information of the real space. The sensation was like immersed in the patient body. It was useful for improving surgical skills and avoidance of misunderstanding by intuitive space sharing. This technology also improve dynamic vision and equilibrium sense and strengthen spatial recognition ability. It suggested the possibility of becoming a standard of surgical guidance.

Bridge over Posthepatectomy Liver Failure

ISTS 2018

The 13th International Single Topic Symposium(ISTS)

SYMPOSIUM 2

Portal Vein Embolization (PVE): a Strategy for PHLF Prevention

좌장 : 박일영 (가톨릭의대), 송태진 (고려의대)

Knack and pitfall of various PVE techniques
고기영 (울산의대)

Outcome and safety of PVE between cirrhotic, cholestatic, and normal liver
안근수 (계명의대)

What next when PVE fails to induce enough hypertrophy?
임창섭 (서울의대)

Drawback of PVE: oncologic perspectives
이우형 (경상의대)

Discussion

Symposium 2. Portal Vein Embolization (PVE): a Strategy for PHLF Prevention



SY2-1

고기영 울산의대

Education

Mar. 1985 ~ Feb. 1992: College of Medicine, Chung-Ang University (M.D.)

Mar. 1998 ~ Feb. 2000: Graduate School, Chung-Ang University (M.S.)

Sept. 2000 ~ Aug. 2003: Graduate School, Catholic University (PhD)

Postgraduate Professional Training

Mar. 1992 ~ Feb. 1993: Rotating Internship, Chung-Ang University Yong-San Hospital

Mar. 1993 ~ Feb. 1997: Radiology Residency, Asan Medical Center

Mar. 1997 ~ Feb. 1998: Fellowship (intervention), Asan Medical Center

Sep. 2003 ~ Aug. 2004: Visiting Doctor, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA

Professional Appointments

Oct. 2012 ~ now: Professor, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Oct. 2007 ~ Sept. 2012: Associated Professor, Asan Medical Center

Sept. 2003 ~ Sept. 2007: Assistant Professor, Asan Medical Center

Sept. 2000 ~ Aug. 2003: Instructor, Asan Medical Center

May 1998 ~ Aug. 2000: Clinical Instructor, St. Mary's Hospital, Catholic University, Seoul, Korea

Licensure

National Medical License, Korea (March 10, 1992)

Korean Board of Radiology (March 27, 1997)

Professional Societies

The Korean Radiological Society

Korean Society of Interventional Radiology

Society of Interventional Radiology

Cardiovascular & Interventional Radiology in Europe

Symposium 2. Portal Vein Embolization (PVE): a Strategy for PHLF Prevention

Knack and pitfall of various PVE techniques

고기영

울산의대

광범위 간절제술 후 잔존간부피(future liver remnant; FLR)가 충분하지 않으면 수술 후 간기능부전이 발생하며, 심하면 환자가 사망에 이르게 된다. 간문맥색전술(portal vein embolization; PVE)은 수술 전에 잔존간부피(future liver remnant; FLR)를 증가시켜 수술 후 간기능부전의 발생을 예방하기 위한 것이다. PVE의 적응증은 환자의 상태에 따라 다르기는 하지만 FLR이 25~40% 미만인 환자들이며 간기능이 나쁜 경우 50% 미만까지 적응증을 확대 적용하기도 한다. 상대적 금기증은 교정되지 않은 출혈성 소인을 갖는 환자, 종양의 간문맥의 침범이 심한 경우, 문맥고혈압이 심한 경우, 간내외 전이 등이다.

PVE를 시행하기에 앞서 예정된 수술형태, CT, MR 등을 통한 병변의 위치를 확인하고, 간내 간문맥의 분지형태를 확인하는 것이 필요하다. 시술은 1) PV access, 2) PV venography, 3) Selection of PV branches to be resected, 4) Embolization, 5) Postembolization PV venography, 6) Removal of the devices with tract embolization 순으로 진행하는 것이 일반적이다. 다음은 우측 간문맥색전술에 대한 방법을 간략히 기술하였다.

PV access는 절제할 간엽 쪽으로 접근하는 동측경간접근(ipsilateral transhepatic approach)과 잔존간 쪽으로 접근하는 반대편경간접근(contralateral transhepatic approach)으로 시행하는 것이 대부분이며, 경비장접근(transsplenic approach)이 시행되기도 한다. Ipsilateral approach는 간내간문맥의 초기접근이 비교적 수월하고, 시술 도중 잔존간의 손상 가능성이 거의 없으며, 색전술 도중 천자한 우측 간문맥분지도 폐쇄되기 때문에 천자 부위의 출혈 가능성이 낮다는 장점들이 있다. 그러나, 간내간문맥분지들의 분지각도들이 나쁜 경우에는 각 분지들을 선택하는 것이 어려울 수 있으며, 삽입된 카테타의 방향이 간내간문맥 혈류방향과 역방향인 경우들이 발생하기 때문에 색전술 도중 FLR로 색전물질이 넘어갈 수 있다는 단점들이 있다. Ipsilateral approach의 다른 단점들은 간내간문맥 접근 도중에 종양이 천자되어 전이가 발생할 수 있다는 점, 색전술이 종료된 후 postembolization venography를 시행하기 위해 카테타를 main PV으로 다시 진입시키는 도중에 색전물질이 FLR로 넘어갈 수 있다는 점 등이다. Contralateral approach는 이러한 ipsilateral approach의 단점들이 장점이 되지만 FLR의 손상 가능성이 있고, 천자된 간문맥의 혈류가 남아있는 상태이기 때문에 천자부위의 색전술이 필요하며, 이 경우 FLR 문맥 분지의 색전이 발생할 수 있다는 단점들이 있다. 이러한 단점을 해결할 수 있는 방법으로 transsplenic approach를 선택할 수 있다. 그러나, 비장의 위치가 좌상복부 후방에 위치하기 때문에 천자에 따른 주변 장기의 손상 가능성을 염두에 두어야 하며, 초음파 유도 하에서 시행하더라도 초기 비장정맥으로의 접근이 transhepatic approach 보다 어려울 수 있으며, 천자와 관련한 출혈합병증 가능성이 상대적으로 높을 수 있다.

간문맥 천자 후 주간문맥조영술 시 right anterior oblique 방향의 영상을 얻으면 좌우 1차간문맥 분지의 형태를 좀더 명확히 구분하기에 유용하다. 색전을 시행할 우간문맥 분지들과 우측방향으로 향하는 P4 분지들을 구분하기 위해서는

Symposium 2. Portal Vein Embolization (PVE): a Strategy for PHLF Prevention

좌간문맥 영상을 얻으면 유용하다. P7 분지는 색전술 시 불완전 폐쇄가 발생하기 쉬운 부분이 이 분지가 후방으로 향하기 때문에 실제보다 작아 보이기 때문이다. Posterior PV 분지(P6,7)들을 색전할 경우 left anterior oblique 방향의 우간문맥 영상을 얻으면 분지들을 뚜렷하게 구분해서 시술하기에 유용하다.

색전술은 cobra, ominflush, kumpe 등 다양한 카테타와 gelatin sponge cubes, polyvinyl alcohol, N-butyl cyanoacrylate (NBCA), absolute alcohol, polidocanol 등을 단독 혹은 재개통을 방지하기 위하여 coil, vascular plug, NBCA 등의 색전물질을 이용하여 시행한다. 가급적 주간문맥에서 가까운 분지를 먼저 색전하는 것이 추천되는데, 이는 색전술 도중 색전물질이 분지에서 넘치게 되더라도 혈류가 유지되어 있는 나머지 우간문맥분지들로 색전물질이 흘러가게 되어 FLR쪽 문맥분지들의 폐쇄를 예방할 수 있기 때문이다. 간절제술시 간문맥의 결찰술을 용이하게 하기 위하여 색전물질이 주간문맥 분지 10mm 내외에서는 남아있지 않게 하는 것도 필요하다. 간문맥분지의 각도 때문에 일반 카테타의 접근이 어려운 경우에는 omniflush catheter 등 reversed angled 카테타 혹은 microcatheter등을 coaxial technique으로 사용하는 방법으로 해결 가능하다. FLR로의 역류를 방지하면서 색전술을 시행하는데 가장 기본적인 것은 카테타 방향을 문맥혈류의 순방향으로 유지한 후 시술하는 것이다. Contralateral transhepatic 또는 transsplenic approach인 경우에는 거의 대부분 문맥혈류에 대하여 순방향으로 카테타를 위치시킬 수 있지만 ipsilateral approach인 경우에는 천자된 간문맥 등은 역방향으로 카테타가 위치하기 때문에 색전술 시 색전물질이 FLR로 유입되는 것에 주의할 필요가 있다. 이러한 경우 omniflush 카테타 등 reversed angle로 된 카테타를 사용하면 순방향으로 카테타의 방향을 돌려서 시술할 수 있으므로 도움이 된다. 그 외에 occlusion balloon catheter 또는 위치 변경이 가능한 vascular plug 를 근위부 간문맥에 설치한 후 vascular sheath를 통해 작은 직경의 카테타를 삽입하여 문맥분지들을 선택하여 색전술을 시행하면 색전물질이 FLR로 이동하는 것을 방지할 수 있다.

각 색전물질들은 각각의 장단점들이 있고 NBCA가 다른 색전물질들에 비하여 FLR 변화가 크기는 하지만 유의한 차이는 없는 것으로 보고되고 있다. Gelatin sponge cube는 손쉽게 흔히 사용되는 저렴한 색전물질이지만, 흡수성 색전물질이어서 단독으로 사용하는 것보다는 원위부 분지들을 gelatin sponge cube로 색전한 후 근위부에서는 coil, NBCA, vascular plug 등 영구색전물질로 추가 색전하는 것이 안전하다. Polyvinyl alcohol도 재개통의 가능성이 높기 때문에 근위부에서는 영구색전물질을 추가하는 것이 안전한 것으로 알려져 있다. Absolute alcohol은 강력한 liquid sclerosing agent로서 간문맥혈류를 완전히 차단시킬 수 있기는 하지만, 방사선투과성 물질이기 때문에 FLR로의 역류 가능성을 대비하여 occlusion balloon 등을 이용하여 신중히 투여하여야 하며 투여 시 심한 통증과 liver enzyme의 변화를 유발시킨다. Polidocanol은 하지정맥류의 치료에 사용하는 sclerosing agent로서 PVE에 사용시 약물자체의 마취효과와 더불어 적절한 FLR 변화가 있다는 보고들이 있다. 접착제의 일종인 NBCA는 혈액 등 ionic solution과 접촉하면 급속히 중합체를 만들어 폐쇄시키는 액상색전물질이다. 방사선투과성 물질이어서 NBCA와 lipiodol 혼합비율을 1:2-10 등 다양한 비율로 혼합하여 방사선투과성으로 만들어 사용하는데 lipiodol 함량이 증가할수록 고형화되는 속도가 늦어진다. 투여 전에 카테타를 5% dextrose water로 채워서 NBCA가 카테타 내부에서 고형화되는 것을 방지한 후 서서히 주입한다. FLR의 변화가 크다는 장점이 있지만 투여 시 심한 통증과 주변 염증반응이 동반되며, 혈액과 접촉 시 급속히 중합체를 만들기 때문에 계획하지 않았던 근위부에서의 색전이 발생하거나 카테타에 중합체가 달라붙는 등의 합병증이 발생할 수 있어 숙달된 상태에서 사용하는 것이 안전하다.

Symposium 2. Portal Vein Embolization (PVE): a Strategy for PHLF Prevention

색전술 후 venography를 시행하여 결과를 확인한 후 시술에 사용되었던 기구들을 제거하면서 천자부위의 문맥분지를 추가로 색전한다. Contralateral approach를 한 경우에 천자부위를 폐쇄하지 않는다는 보고들도 있기는 하지만 coil, NBCA 등으로 폐쇄하는 것이 출혈방지에 효과적이며 이 경우 FLR의 문맥분지 자체가 폐쇄되지 않도록 주의해야 한다. Ipsilateral approach를 한 경우에는 추가 색전이 필요하지 않을 수 있으나 gelatin sponge cube, coil, NBCA 등으로 색전하는 것이 보다 안전하다. Transsplenic approach를 한 경우에는 출혈을 방지하기 위해 천자부위를 반드시 폐쇄시켜야 하며, 이 경우 천자부위를 coil로 일차 폐쇄시킨 후 NBCA로 천자경로를 이차 폐쇄시키는 것이 출혈 방지에 효과적이다.

Table 3 Embolization materials used

Embolization materials	No. of patients	(%)
PVA particles + coils [14, 27, 30, 47, 48, 51]	250	14.7
PVA + alcohol [25]	3	
PVA + Amplatzer vascular plug [40]	10	
Gelatin sponge + lipiodol [11, 35–37, 49, 52]	130	26.3
Gelatin sponge + coils [44, 50, 70]	71	
Gelatin sponge + thrombin + urografine [12, 33]	102	
Gelatin sponge + urografine [20, 22]	120	
Gelatin sponge + polidocanol [36]	8	
Gelatin sponge + amplatzer [45]	41	
Fibrin glue/Beriplast + lipiodol [15, 36, 39, 54]	177	9.9
N-butyl cyanoacrylate + lipiodol [5, 9, 16, 17, 24–27, 29, 31, 36, 41, 42, 47, 53, 57]	554	32.5
N-butyl cyanoacrylate + gelatin sponge [23]	11	
N-butyl cyanoacrylate + Amplatzer vascular plug [26, 42]	18	
Embol-78 [38]	51	2.8
Ethanol + lipiodol [15, 34]	159	10.2
Ethanol + gelfoam + lipiodol [43]	24	
Ethoxysclerol/air-foam [28, 32]	30	1.8
Ethibloc + lipiodol [46, 48]	33	1.8

Table 6 Influence of embolization material on the hypertrophy response

Embolization material	Article	No. of patients	% Increase FRL
PVA + coils/vascular plug	Easchert [30]	10	26.1
	Libicher [40]	10	26.4
	Covey [14]	100	24.3
Gelatin sponge	Fujii [11]	30	17.8
	Imamura [33]	84	30.7
	Kakizawa [35]	14	23.8
	Kim [37]	17	27.0
	Kusaka [12]	18	21.2
	Makinochi [20]	54	37.9
	Nanashima [49]	30	29.4
N-butyl cyanoacrylate	Sugawara [22]	66	35.8
	Baere [16]	107	57.8
	Barbato [24]	26	53
	Capussotti [9]	31	48.5
	Elias [29]	68	59.1
	Giraud [17]	146	41.7
	Sirichindakul [53]	29	27.5
Fibrin glue	Broering [57]	17	69.4
	Liem [54]	15	31.4
	Nagino [15]	105	27.4

Reference

1. Van Lienden KP, et al. Portal vein embolization before liver resection: A systemic review. CVIR 2013;23:25–34
2. Orcutt ST, et al. Portal vein embolization as an oncosurgical strategy prior to major hepatic resection: Anatomic, surgical, and technical considerations. Front Surg 2016;3:14
3. Ko HK, et al. Portal vein embolization via percutaneous transsplenic access prior to major hepatectomy for patients with insufficient future liver remnant. JVIR 2016; 27: 981–986
4. Chung SH, et al. Foam sclerotherapy using polidocanol for preoperative portal vein embolization in 16 patients. CVIR 2011; 34: 1236–1243

Symposium 2. Portal Vein Embolization (PVE): a Strategy for PHLF Prevention



SY2-2

안근수 계명대의대

학 력

1994-2000 계명대학교 의과대학 의학과 학사
2009-2011 서울대학교 의과대학 의학과 석사
2012-2015 서울대학교 의과대학 의학과 박사

경 력

2000-2001 계명대학교 동산병원. 인턴
2001-2005 계명대학교 동산병원 외과 전공의
2005-2007 한국 국제협력단 (KOICA) 파견 국제협력의사
Republic Research Center of Emergency Medicine Tashkent, Uzbekistan
2008-2011 분당서울대학교 병원 외과 전임의, 진료교수
2011-2012 계명대학교 동산병원 외과 임상조교수 (간담췌외과)
2013-2016 계명대학교 동산병원 외과 조교수
2016 Research fellow at Mayo clinic, MN
2017 - 계명대학교 동산병원 외과 부교수

학회활동

IASGO(International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists) 회원
ILTS (International Liver Transplantation Society) 회원
APHPBA (Asia Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association) 회원
ELSA (Asia-Pacific Congress of Endoscopic and Laparoscopic Surgery) 회원
대한 외과학회 평생회원
대한 간학회 정회원
한국 간담췌 외과 학회 평생회원
대한 내시경 복강경 외과학회 평생회원
대한 이식학회 정회원
대한 간암학회 평생회원

Symposium 2. Portal Vein Embolization (PVE): a Strategy for PHLF Prevention

Outcome and safety of PVE between cirrhotic, cholestatic, and normal liver

안근수

계명의학대

1982년 Makuuchi에 의해 소개된 간문맥 색전술 (Portal vein embolization ;이하 PVE)은 절제될 간의 위축을 유도함과 동시에 절제 후 남은 간용적의 상대적인 증가를 유도하여 안전한 대량 간절제술의 가능성을 높여 왔다. 환자의 다양한 질환에 따라 정상간 (전이암), 만성 간염 및 경화간 (간세포암), 담즙정체간(간문부 담관암) 등 다양한 상태에서 시행하게 되는데 환자의 간 상태에 따른 적응증, 시술의 효과 및 안전성에 대해 살펴 보고자 한다.

1) PVE의 적응증

가장 중요한 PVE의 적응증은 환자의 남겨질 간의 용적이다. 정상간의 경우 최소 20% 이상의 잔류 간용적이 요하며 잔류 간용적이 26% 이상일 때 간절제 후 간부전을 경험한 예가 없다고 보고되었다 (Kish, Ann Surg 2009;250:540, Schindl MJ, Gut;2005;54:289). 따라서 정상간을 가진 환자의 경우 잔류 간용적이 20-25% 이하가 예상될 때 PVE를 고려해야 하겠다. 경화간의 경우 간경화의 정도에 따라 PVE의 적응증이 달라지므로 간용적과 함께 ICG 등의 다른 간기능 평가 지표도 함께 고려해야 한다. 일반적으로 섬유간의 경우 30% 이하, 간경화의 경우 ICG가 10% 이하일 때는 35-40% 이하에서 PVE를 고려해야 하며, ICG가 10-20% 정도라면 50%이하에서 고려해야겠지만 이 경우에는 가급적 PVE를 요하는 대량 간절제술을 피하는 것이 바람직하겠다. (Glantzounis GK. EJSO 2017;43:32) 간문부 담관암의 경우 보통 미상엽 절제까지 함께 이루어지고 문맥 절제술 등 수술의 범위가 넓어지는 경우가 많아 PVE를 시행하는 경우가 더욱 흔하다. 황달이나 담도염의 정도에 따라 다양하지만 보통 35-40%의 잔존 간용적이 예상될 때 PVE를 고려한다. (Mansour JC, HPB;2015;17:691)

2) PVE의 효과

PVE 후 잔류 간용적의 증가 정도로 PVE의 효과를 평가할 수 있는데 정상간의 경우 특별한 합병증 없이 가장 큰 효과를 기대할 수 있는데 20-50%의 절대 용적의 증가 (상대적으로 잔류 간용적의 15% 정도)를 기대할 수 있다. 경화간과 담즙정체간의 경우 위에서 기술하였듯 경화나 황달의 정도에 따라 효과가 다양하며 대략 8-10% 정도의 잔류 간용적의 증가를 기대할 수 있겠다. (Farges O, Ann Surg 2003;237:208, Nagion, Ann Surg.2006;243:364)

3) PVE의 안정성과 종양학적 효과

일반적으로 PVE후 종양의 성장이 촉진될 수 있는데 이는 PVE후 간의 재생과정에서 여러 growth factor들이 나와 종양을 자극하기 때문이다.

전이암의 경우 간절제 전에 항암치료를 하는 경우가 흔한데, 이 경우 PVE가 항암제 치료 관련하여 간기능 저하와 간용적 증가에 영향을 미치는지에 대한 우려가 있어 왔다. 하지만 항암제 치료를 중단하지 않고 PVE를 시행한 경우와 항암제 치료를 일시적으로 중단 후 PVE를 시행한 경우를 비교하였을 때 시술관련 합병증이나 잔존 간용적 증가의

Symposium 2. Portal Vein Embolization (PVE): a Strategy for PHLF Prevention

차이는 보이지 않았고 항암제 치료를 지속한 경우 종양의 성장도 억제할 수 있어 전이암의 경우 PVE를 이유로 항암제 치료를 중단할 필요는 없다고 알려져 있다. (Depolyi AR, J Clinic Med 2017;6:26, Beal IK, Br J Radiol 2006;79:473)

간세포암의 경우 PVE 시행 후 간세포암이 진행되는 경향을 보였는데 이 경우 PVE 시행 전 동맥색전술 (TACE)을 시행하는 경우 장기 생존을 향상시킬 수 있었다. (Hayashi S, Acta Radiol. 2007;48:721)

간문부 담관암의 경우 PVE전 황달과 담도염을 동반하는 경우가 많은데 시술 전 담도염이 교정되지 않으면 PVE 후 출혈, 간농양 등의 합병증의 위험이 증가되므로 시술 전 담도배액술을 통하여 담도염을 교정한 후 PVE를 시행하는 것이 안전하다. 담도배액술 후 담도염이 호전되는 속도가 느리거나 당뇨 등의 기저질환이 있을 때 합병증의 위험이 증가한다. (Lee EC, Medicine. 2017;96:6, Glantzounis GK, EJSO.2017;43:32)

	Normal (Metastasis)	Cirrhotic (HCC)	Cholestatic (Klatskin)
Indication	FRL <20 ~ 25%	FRL < 30% in fibrosis FRL < 35 ~ 40% in cirrhosis FRL < 50% in high risk	FRL < 35 ~ 40% FRL < 50% (high risk)
Effect	Increase FRLV (20-50%)	Increase FRLV (15 ~ 40%)	Increase FRLV (15 ~ 40%)
Risk factor of complication		High ICGR15 Portal hypertension	High bilirubin Long standing jaundice Uncontrolled cholangitis
Oncologic safety	Tumor growth - Continuing CTx -> better survival	Tumor growth - TACE in advanced HCC -> better survival	

PVE는 정상간, 경화간, 담즙정체간 모두에서 비교적 안전하고 효과적으로 시행될 수 있으나 간의 상태에 따라 적응증, 효과 및 종양학적 안전성이 다양하므로 환자의 상태를 면밀히 고려하여 시술 여부와 시기를 결정해야 하겠다.

Memo

Symposium 2. Portal Vein Embolization (PVE): a Strategy for PHLF Prevention



SY2-3

임창섭 서울의대

직 위

서울특별시보라매병원 외과 임상조교수

학력사항

1993. 3. - 2000. 2. 서울대학교 의과대학 의학과 학사2
2004. 3. - 2010. 2. 서울대학교 의과대학 외과학 석사
2010. 8. - 2012. 8. 서울대학교 의과대학 외과학 박사 (수료)

경 력

2000. 3. - 2001. 2. 서울대학교병원 인턴
2001. 3. - 2005. 2. 서울대학교병원 외과 전공의
2008. 5. - 2010. 4. 서울대학교병원 외과 전임의 (간담체)
2010. 5. - 2016. 3. 동남권원자력의학원 외과 과장
2016. 4. - 2018. 2. 서울특별시보라매병원 외과 진료교수
2018. 3. - 현재 서울특별시보라매병원 외과 임상조교수

Symposium 2. Portal Vein Embolization (PVE): a Strategy for PHLF Prevention

What next when PVE fails to induce enough hypertrophy?

임창섭

서울의대

간문맥색전술은 간절제술 후 간부전을 막기 위한 효과적인 방법이며, 약 60~80%의 환자에서 성공적인 대량 간절제술을 시행할 수 있는 것으로 보고되고 있다. 그러나, 약 20~40%의 환자에서는 간문맥색전술 후에도 계획했던 간절제술을 시행하지 못하게 되는 데, 그 주요 원인으로는 불충분한 간비대, 간비대를 대기하는 기간 중의 질병의 진행 등이 있다. 이 중 불충분한 간비대에 의해 간절제술이 불가능한 경우는 약 0.6~3.6% 정도로 알려져 있으며, 본고에서는 이들 환자들에게서 추가적인 간비대를 유도할 수 있는 방법들에 대해 살펴보고자 한다.

간정맥색전술

간정맥색전술은 간유출혈류를 차단함으로써 동맥혈류량을 감소시키고, 간문맥색전술 후 남아있을 수 있는 문맥혈류를 완전히 감소시킬 수 있어 간문맥색전술이 시행된 간엽에 추가적인 손상을 유도해 대상성 간비대를 촉진하는 것으로 생각되고 있다. 2009년 황 등은 간문맥색전술 후에도 잔존간용적율이 40% 미만인 12명의 간세포암 또는 담관암 환자를 대상으로 간정맥색전술을 시행해 초기 효용성과 안전성을 보고했으며, 2015년 42명의 환자를 대상으로 한 후속연구 결과를 보고했다. 이 연구에서 잔존간용적의 증가율은 간문맥색전술 후 13.3%, 간정맥색전술 후 28.9%였고, 간정맥색전술과 관련된 합병증은 없었으며, 34명의 담관암 환자 중 82.4%에서 최초 계획된 수술을 진행할 수 있었다고 보고했다. 이 후, 비교적 소수의 환자들만을 대상으로 한 연구라는 한계점은 있지만, Guiu 등과 Le Roy 등은 간문맥색전술과 동시에 간정맥색전술을 시행해도 심각한 합병증 없이 잔존간용적 증가를 유도할 수 있다고 보고했다.

간동맥색전술

간세포암 및 간경변 환자의 경우 동맥-문맥간 셉트(arteriportal shunt)가 존재하는 경우가 많으며, 간문맥색전술 후에는 간동맥혈류량이 증가되는 것으로 보고되고 있다. 이는 간문맥색전술의 잔존간비대효과를 감소시키는 요인으로 작용할 수 있으며, 이에 따라, 간문맥색전술 전, 후에 간동맥색전술을 시행함으로써 잔존간의 비대를 증가시키려는 시도가 이루어져 왔다.

간세포암 환자를 대상으로 한 몇몇 연구들에서 간동맥색전술 후 간문맥색전술을 시행한 군에서 간문맥색전술만 시행한 군보다 잔존간용적의 증가율이 유의하게 높았음 (Yamakado 등; $56.7 \pm 21.6\%$ vs. $36.4 \pm 7.4\%$, $p < 0.03$, Ogata 등; $12 \pm 5\%$ vs. $8 \pm 4\%$, $p = 0.022$, Yoo 등; 7.3% vs. 5.8% , $p = 0.035$, respectively)을 보고했다. 그러나, 간세포암 이외에 전이성간암 환자를 포함한 Peng 등의 연구에서는 간동맥색전술 후 간문맥색전술을 시행한 군과 간문맥색전술만 시행한 군 사이에 잔존간용적의 증가율 차이는 관찰할 수가 없었는데(7.4% vs. 7.9% , $p = 0.203$), 이는 두 군사이의 대상환자의 차이에 기인하는 것으로 여겨지며, 간세포암 이외의 환자들에서의 간동맥

Symposium 2. Portal Vein Embolization (PVE): a Strategy for PHLF Prevention

색전술의 시행의 임상적 유용성에 대한 부분은 연구가 부족한 실정이다. 간문맥색전술 후 간동맥색전술의 시행도 잔존간용적을 증가시킬 수 있음이 보고되었으나, 현재까지 소수의 환자들만을 대상으로 한 연구여서 임상적 효용성에 대한 평가를 내리기는 어렵다.

Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (Salvage or Rescue ALPPS)

최근 몇몇 연구들에서 간문맥색전술 후 잔존간비대가 충분치 않은 환자들을 대상으로 salvage or rescue ALPPS를 시행한 결과들이 보고되고 있다. 현재까지는 소수의 환자들을 대상으로 한 증례보고 또는 환자군 연구들이 대부분이지만 salvage ALPPS는 간문맥색전술 후 간비대가 불충분한 환자에서 빠른 기간 안에 추가적인 간비대를 유도할 수 있음이 밝혀지고 있고, 최근 ALPPS expert meeting에서도 이런 상황에서 salvage ALPPS 시행을 고려할 수 있다고 권고했다.

Intraportal administration of hematopoietic stem cells

2000년대 초 골수 기원의 줄기세포가 부분 간절제술 후 간재생에 기여할 수 있다는 동물실험 결과가 보고되었으며, 2012년 am Esch 등은 22명의 환자를 대상으로 한 간문맥색전술과 동시에 자가 골수 기원의 CD133+ 줄기세포를 투여한 군과 간문맥색전술만 시행한 군의 비교에서, 시술 후 2주째 CD133+ 줄기세포를 투여한 군에서 유의하게 간용적의 증가가 높았다고 보고했다. (138.66 ± 66.29 ml vs. 62.95 ± 40.03 ml, $p=0.004$) 2016년 Fichtl 등도 대장암의 간전이 환자 16명을 대상으로 한 연구에서 간문맥색전술과 함께 줄기세포를 투여함으로써 평균 20일 후 13명(81.3%)의 환자에서 근치적 수술이 가능했으며, 평균 잔존간용적의 증가율은 23.1% (range: 21.9~38.6%)였고, 잔존 간용적은 평균 시술전 30.5% (range: 21.9~38.6%)에서 수술 전 40.1% (range: 29~48%)로 증가됨을 보고했다. 그러나, 아직까지 소수의 환자만을 대상으로 한 후향적 연구가 대부분이고, 줄기세포가 간재생을 촉진시키는 기전이 정확히 밝혀져 있지 않으며, 만성간질환을 가지고 있거나 항암화학요법을 장기간 받은 환자들에서의 효과 및 줄기세포가 종양에 미치는 영향에 대해서도 잘 알려져 있지 않아, 이에 대한 후속 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

약물요법

간문맥색전술의 효과를 증가시킬 수 있는 약물 요법들은 아직 많이 연구되어 있지는 않으며, 분지사슬아미노산 제제 (branched chain amino acids), 오베티콜릭산(obeticholic acid, Ocaliva®)에 대한 소수의 연구가 보고되었다. 분지사슬아미노산 제제는 만성간질환 환자에서 문맥고혈압과 간부전의 발생을 줄이는 효과가 있는 것으로 보고되어 왔고, 몇몇 동물실험 연구에서 간절제술 후 간재생에 효과적임이 보고되었다. 최근 Beppu 등은 간문맥색전술 전 후 분지사슬아미노산 제제(Livact®)를 투여한 군($n=13$)과 대조군($n=15$)에 대한 무작위 배정 연구에서, 간절제술 후 6개월째 잔존간용적의 증가율은 두 군간 통계적인 차이가 없었지만(107.4% vs. 57.6% , $p=0.11$), ^{99m}Tc -GSA scitigraphy의 uptake를 이용한 기능적 잔존간 재생율은 분지사슬아미노산 제제를 복용한 군에서 유의하게 높았음을 (266.7% vs. 77.6% , $p=0.04$) 보고했다.

오베티콜릭산은 담즙산, 지질, 포도당 항상성 및 염증 및 대사계 작용경로에서 핵심적인 조절자의 역할을 하는 파네소이드 X 수용체(Farnesoid X receptor)의 선택적 촉진제 중 하나로, 간내 담즙산농도를 낮춰 담즙산에 의한 간독성을 낮춤으로써, 부분간절제술 후 간재생을 촉진시키고, 세포주기 조절 전사인자인 Foxm1b의 발현을 유도함으로써 간세포 증식을 직접적으로 촉진시키는 것으로 보고되고 있다. 최근 한 동물 연구에서 간문맥색전술 전후 오

Symposium 2. Portal Vein Embolization (PVE): a Strategy for PHLF Prevention

베타콜릭산을 사용한 군에서 대조군에 비해 잔존간용적의 증가율이 유의하게 높았고 ($56.1 \pm 20.3\%$ vs. $26.1 \pm 15.4\%$, $p<0.004$), Ki-67 양성인 간세포수도 1.6배 높았음($p=0.045$) 보고했으나, 사람에서 이를 적용하기 위해서는 추가 연구가 필요한 실정이다.

Reference

Hwang S, Lee SG, Ko GY, et al. Sequential preoperative ipsilateral hepatic vein embolization after portal vein embolization to induce further liver regeneration in patients with hepatobiliary malignancy. *Ann Surg.* 2009 Apr;249(4):608–16.

Hwang S, Ha TY, Ko GY, et al. Preoperative Sequential Portal and Hepatic Vein Embolization in Patients with Hepatobiliary Malignancy. *World J Surg.* 2015 Dec;39(12):2990–8.

Guiu B, Chevallier P, Denys A, et al. Simultaneous trans-hepatic portal and hepatic vein embolization before major hepatectomy: the liver venous deprivation technique. *Eur Radiol.* 2016 Dec;26(12):4259–4267.

Le Roy B, Perrey A, Fontarensky M, et al. Combined Preoperative Portal and Hepatic Vein Embolization (Biembolization) to Improve Liver Regeneration Before Major Liver Resection: A Preliminary Report. *World J Surg.* 2017 Jul;41(7):1848–1856.

Yamakado K, Takeda K, Matsumura K, et al. Regeneration of the un-embolized liver parenchyma following portal vein embolization. *J Hepatol.* 1997 Nov;27(5):871–80.

Ogata S, Belghiti J, Farges O, et al. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2006 Sep;93(9):1091–8.

Yoo H, Kim JH, Ko GY, et al. Sequential transcatheter arterial chemoembolization and portal vein embolization versus portal vein embolization only before major hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011 May;18(5):1251–7.

Peng PD, Hyder O, Bloomston M, et al. Sequential intra-arterial therapy and portal vein embolization is feasible and safe in patients with advanced hepatic malignancies. *HPB (Oxford).* 2012 Aug;14(8):523–31.

Gruttadauria S, Luca A, Mandalà L, et al. Sequential preoperative ipsilateral portal and arterial embolization in patients with colorectal liver metastases. *World J Surg.* 2006 Apr;30(4):576–8.

Oldhafer KJ1, Stavrou GA, van Gulik TM; Core Group. ALPPS—Where Do We Stand, Where Do We Go?: Eight Recommendations From the First International Expert Meeting. *Ann Surg.* 2016 May;263(5):839–41.

Symposium 2. Portal Vein Embolization (PVE): a Strategy for PHLF Prevention

am Esch JS, Schmelzle M, Furst G, et al. Infusion of CD133+ bone marrow-derived stem cells after selective portal vein embolization enhances functional hepatic reserves after extended right hepatectomy: a retrospective single-center study. *Ann Surg.* 2012 Jan;255(1):79–85.

Fichtl J, Treska V, Lysak D, et al. Predictive Value of Growth Factors and Interleukins for Future Liver Remnant Volume and Colorectal Liver Metastasis Volume Growth Following Portal Vein Embolization and Autologous Stem Cell Application. *Anticancer Res.* 2016 Apr;36(4):1901–7.

Beppu T, Nitta H, Hayashi H, et al. Effect of branched-chain amino acid supplementation on functional liver regeneration in patients undergoing portal vein embolization and sequential hepatectomy: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol.* 2015;50(12):1197–205

Huang W, Ma K, Jhang J, et al. Nuclear receptor-dependent bile acid signaling is required for normal liver regeneration. *Science.* 2006;312:233–236

Olthof PB, Huisman F, Schaap FG, et al. Effect of obeticholic acid on liver regeneration following portal vein embolization in an experimental model. *Br J Surg.* 2017;104(5):590–599..

Memo

Symposium 2. Portal Vein Embolization (PVE): a Strategy for PHLF Prevention



SY2-4

이우형 경상의대

Education

1999. 3 ~ 2005. 2	M.D.	Chonnam National University College of Medicine
2015. 9 ~ 2016. 8	M.S.	Seoul National University College of Medicine
2016. 9 ~	PhD.	Gyeongsang National University College of Medicine

Positions

2009. 3 ~ 2013. 2	Resident, Department of Surgery, Seoul National University Hospital
2013. 3 ~ 2015. 2	Fellow, Seoul National University Bundang Hospital
2015. 3 ~ 2015. 12	Clinical Assistant Professor, Gyeongsang National University Hospital, Jinju
2016. 1 ~ 2018. 8	Clinical Assistant Professor, Gyeongsang National University Changwon Hospital
2018. 9 ~	Clinical Assistant Professor, Asan Medical Center, Seoul

Memberships, Offices and Committee Assignments in Professional Societies

2017 ~	Korean Association of HBP Surgery, Education Committee, Member
2017 ~	Korean Association of HBP Surgery, Research Committee, Member
2017 ~	A-PHPBA 2019, Scientific Committee, Member

Symposium 2. Portal Vein Embolization (PVE): a Strategy for PHLF Prevention

Drawback of PVE: oncologic perspectives

이우형

경상의대

Portal vein embolization (PVE) is essential to prepare safe major hepatectomy in patients with small volume of future remnant liver (FRL). PVE has another role of expansion in surgical indication for colorectal cancer liver metastasis (CRLM) in both lobe. However, there is a drawback in oncologic perspectives. Some investigators found tumor progression after PVE.

There are 2 patterns in these patients. Pattern 1 is tumor growth in embolized liver, and pattern 2 is tumor growth in nonembolized liver segments. Previous studies showed that 10–33% of patients experienced tumor growth after PVE and tumor volume after PVE increased 1.2–2.1 times compared with pre PVE state. Liver growth rate after PVE was compared between normal parenchyma and tumor portion. Tumor growth rate was faster than that of normal parenchyma after PVE and tumor growth rate after PVE was faster than those of pre PVE state and non-PVE tumor. Disease progression after PVE causes unresectable state in 6.4 – 33% of PVE patients due to extra and intrahepatic tumor progression. Recent meta-analysis showed 85% of PVE patients underwent surgery as intended and 11.3 % of 1088 patients experienced disease progression after PVE.

In oncologic outcomes, early recurrence after resection in PVE patients was reported in several studies. However, recent meta-analysis showed that recurrence free survival (OR 0.78; 95 % CI 0.42–1.44; $p=0.41$), overall survival (OR 0.80; 95 % CI 0.56–1.14; $p=0.22$) were not related with PVE. However, analysis for oncologic outcome was limitations such as aggressive tumor biology in PVE patients, invisible micrometastasis, and different responsiveness for chemotherapy.

The causes of tumor growth after PVE were assumed such cytokines and growth factor including expression of TGF β , HGF, alteration in hepatic arterial flow, and cellular host response promoting local tumor growth. Based on these potential mechanism, there are strategies to reduce tumor growth after PVE. Sequential TACE and PVE is reasonable option for HCC. Neoadjuvant chemotherapy reduce disease progression during PVE period in patients with CRLM. Previous studies showed that PVE patients who were administered chemotherapy after PVE showed similar FRL hypertrophy compared with patients without chemotherapy.

Symposium 2. Portal Vein Embolization (PVE): a Strategy for PHLF Prevention

Furthermore, additional anti-angiogenic agent (bevacizumab) showed similar hypertrophic effect for nonembolized liver segments after PVE.

In conclusion, 10–30% patients experienced tumor progression after PVE through various potential pathways. Despite tumor progression after PVE, it is essential to prepare safe major hepatectomy in patients with small volume of FRL. Preoperative chemotherapy with bevacizumab does not impair liver regeneration after PVE. Further research should focus on stratifying high risk patients and identifying tumor biology.

Bridge over Posthepatectomy Liver Failure

ISTS 2018

The 13th International Single Topic Symposium(ISTS)

SYMPOSIUM 3

Issues of Preoperative Biliary Drainage (PBD) : Update

좌장 : 최동욱 (성균관의대), 홍순찬 (경상의대)

Indication of PBD with regard to background liver, FLR and patient's condition
김희준 (전남의대)

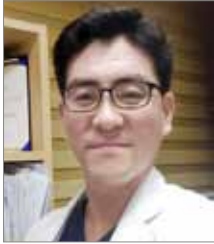
Optimal preoperative bilirubin level with regard to background liver, FLR and patient's condition
서형일 (부산의대)

Endoscopic biliary drainage: is it oncologically safe?
김용훈 (계명의대)

Simultaneous PVE and PBD; is it feasible?
홍태호 (가톨릭의대)

Discussion

Symposium 3. Issues of Preoperative Biliary Drainage (PBD) : Update



SY3-1

김희준 전남의대

학 력

1997-2003 전남대학교 의과대학 졸업

2004-2006 전남대학교 의과대학원 의학석사

2014-2016 전남대학교 의과대학원 의학박사수료

경 력

2003.03 - 2004.02 전남대학교병원 인턴

2004.03 - 2008.02 전남대학교병원 외과 레지던트

2008.03 - 2011.05 공중보건의

2011.05 - 2013.02 화순전남대학교병원 간담체외과 전임의

2013.03 - 2014.02 화순전남대학교병원 간담체외과 임상진료교수

2014.03 - 2018.04 전남대학교병원 간담체외과 임상조교수

2018.05 - 현재 전남대학교병원 간담체외과 임상부교수

학회활동

대한외과학회 평생회원

한국간담체외과학회 평생회원

국제간담체외과학회 정회원

대한내시경복강경외과학회 평생회원

현 한국간담체외과학회 교육위원, 연구위원

현 대한내시경복강경외과학회 편찬위원

Symposium 3. Issues of Preoperative Biliary Drainage (PBD) : Update

Indication of PBD with regard to background liver, FLR and patient's condition

김희준

전남의대

1. Introduction

간문부 담관암의 근치적 치료방법은 수술적 절제가 유일하다. 수술 후 장기생존을 기대하기 위해서는 절제연 음성(negative margin; R0 resection)을 확보해야 하며, 이를 위해 확대우엽 혹은 좌엽절제술, 삼구역 절제술 등 대량 간절제술이 필요한 경우가 많다. 따라서 간절제후 간부전(Post-Hepatectomy Liver Failure; PHLF)의 발생 위험성을 염두에 두어야 한다.

절제연 음성을 얻기 위한 대량간절제술이 갖는 수술 후 간부전의 위험성과, 간부전 발생의 우려로 인한 소극적 절제로, 절제연양성(ductal margin positive; R1 resection) 가능성의 증가 사이에서 균형있는 적절한 선택을 하는 것은 매우 어려운 문제이다. 간문부 담관암 환자의 대부분은 폐쇄성 황달을 동반하고 있으며, 황달이 전신상태와 간에 미치는 영향으로 인해 여러 합병증이 발생할 우려가 있다. 이러한 합병증 발생에 대한 대책으로 잔존간(Future Liver Remnant; FLR)의 부피를 증가시켜 PHLF의 발생을 감소시키기 위한 간문맥 색전술(Portal Vein Embolization; PVE)과 황달의 해소를 위한 수술전 담도배액술(Preoperative Biliary Drainage: PBD)이 가장 널리 사용되는 방법이다.

최근 많은 연구에서 원위부 담도폐쇄를 유발하는 팽대부주위종양(perihilar tumor)에서는 수술전담도배액술(PBD)이 수술후 결과를 향상시키지 못하며, 오히려 합병증 발생을 증가시키므로, 황달 자체가 수술전담도배액술(PBD)의 적응증이 되어서는 안 된다고 주장하였다.^{1,2} 수술전 담도배액술과 관련된 가장 많은 합병증은 감염관련합병증(infectious complication)이며, 그외에 종양파종(tumor seeding), 출혈이나 체장염 등 시술관련합병증(procedure-related complication)이 있다. 간문부 담관암에서는 체십이지장절제술에서와 달리, 간절제술에 대한 영향을 고려하여야 한다. 따라서, 수술전 담도배액술의 적절한 적응증을 결정하기 위해 수술전 담도배액술이 갖는 합병증 발생 위험도(risk)와 시술을 통해 얻을 수 있는 이득(benefit)에 대해 면밀히 검토해 보고자 한다.

2. Indications of Preoperative Biliary Drainage

폐쇄성 황달은 간기능 및 재생, 전신에 여러 악영향을 미칠 수 있다. 이러한 악영향은 주로 동물실험을 통해 규명되었다. 그러나, 동물실험과 임상연구는 다소 상충되는 결과를 보이는 것이 사실이다. 여러 연구 결과들을 토대로 수술전 담도배액술의 적응증에 대해 고찰해 보고자 한다.

1) Regard to Patients' condition

담도폐쇄로 인한 담관염은 이견이 없는 유일한 수술전 담도배액술의 적응증이다. 담도염으로 인한 패혈증, 영양불균형, 전신상태 저하는 수술전 반드시 해소되어야 할 문제이다. 폐쇄성 황달은 간기능과 재생능은 물론, 전신상태에도

Symposium 3. Issues of Preoperative Biliary Drainage (PBD) : Update

여러 악영향을 미칠 수 있다. 간의 세망내피계(Reticuloendothelial system; RES) 내의 쿠퍼세포(Kupffer cell)은 문맥순환내의 감염원, 손상된 혈액세포, 장내 세균에서 발생하는 내독소(endotoxin)를 제거하는 역할을 하며, 따라서, 정상적으로 말초혈액에서 내독소(endotoxin)는 관찰되지 않는다. 폐쇄성 황달에서는 장내 담즙산 감소로 인해 담즙산 자체의 내독소 해독능이 저하되고, 점막 방어막의 소실로 장 투과성증가, 장내 세균 불균형이 초래되고, Kupffer cell 기능저하로 인해 내독소혈증(endotoxemia)이 발생하게 된다.³

내독소혈증과 세균전위(bacterial translocation)은 종양괴사인자(tumor necrosis factor; TNF) 등 사이토카인 분비를 증가시켜 염증반응을 유발하고, T세포(T lymphocyte)나 자연살해세포(Natural Killer cell; NK cell)의 기능을 감소시켜 면역계의 이상을 초래한다.⁴ 동물실험에서 이러한 악영향은 담도배액을 통해 개선되었음이 규명되었다.

그러나, 임상연구에서는 상반된 결과가 관찰된다. 수술전 담도배액은 수술후 결과를 향상시키지 못했으며, 시술과 관련된 합병증이 증가된다는 결과이다.⁵⁻⁷ 따라서, 황달 자체보다는 그로 인한 담도염이 발생한 경우를 수술전 담도배액술의 적응증으로 간주하는 것이 타당해 보인다. 또, 폐쇄성 황달은 신장 및 심장 기능에도 영향을 미친다. 세포 외액(extracellular volume) 저하로 인한 renin, aldosterone 의 분비 증가, 혈중 bilirubin 의 증가로 인한 혈중 atrial natriuretic peptide(ANP)의 증가로 인해 신장기능의 저하와 심장기능 저하를 유발한다.^{4,8} Padillo 등은 신기능의 저하가 담도폐쇄의 정도와 관련이 있다고 주장하였다.⁸ 따라서, 폐쇄성 황달을 가진 환자에서 신장 기능 및 심장기능의 저하 역시 수술 전 담도배액의 적응증이라 하겠다.

2) Regard to background liver and future liver remnant(FLR)

대량간절제술은 간문부 담관암을 치료하는데 있어서 가장 난점이라 하겠다. 간절제후 간부전(PHLF) 발생에 있어 가장 중요한 인자는 잔존간(FLR)의 부피와 기능이다. CT, MRI 를 통한 잔존간의 부피 측정은 PHLF 를 예측하고 위험도를 평가하는 데에 가장 중요하고 믿음만한 도구이다. FLR 을 측정하는 방법이 분모를 환자의 실제 간부피인자(actual FLR; aFLR), 환자의 키, 몸무게로 계산한 표준간부피인자(standardized FLR; sFLR), 또 표준간부피(Standard Liver Volume; SLV)의 계산공식에 따라 약간의 차이가 있으나⁹ 통상적으로 25~30% 이상이 안전한 것으로 알려져 있다.¹⁰⁻¹³ 기준보다 잔존간의 부피가 작은 경우 문맥색전술(PVE)을 시행하는 것을 권고한다. 잔존간의 기능이 간경화, 항암치료, 담도폐쇄 등으로 기능이 저하된 경우 더 많은 양의 잔존간부피를 확보해야한다.^{10,14}

잔존간의 기능을 측정하는 방법으로는 ICG test, 간담도스캔(hepatobiliary scintigraphy; HBS), Fibroscan 등이 널리 사용되지만, 폐쇄성 황달이 동반된 경우, 정확한 간기능의 측정이 어렵다는 점도 또 하나의 난제이다. ICG, 간담도스캔에 사용되는 mebrofenin은 빌리루빈과 동일한 운반체에 경쟁적 결합을 하기 때문에 황달이 동반된 환자에서 ICG test, mebrofenin 간담도스캔은 신빙성에 문제가 있다.¹³ 폐쇄성 황달에 의한 기능의 저하를 경화간에서와 같이 간의 경도(Stiffness)를 측정하는 fibroscan 으로 측정할 수 있는가의 문제도 불분명하다. 따라서 이러한 경우 안전성의 확보를 위해 잔존간 부피가 가장 믿을 수 있는 지표이다. 잔존간의 부피가 적은 경우 부피를 최대화하고, 기능을 개선시킨다는 의미에서 문맥 색전술과 수술전 담도배액술은 의미가 있다. 여러 연구에서 잔존간의 부피가 적은 경우 수술전 담도배액술을 통한 잔존간의 기능을 개선시킬 것을 권고하였다.

Kennedy 등은 FLR<30% 인 경우 잔존간에 대한 PBD 를 통해 PHLF 의 발생이 감소하였으며, FLR>30% 인 경우 PBD 가 수술후 결과를 향상시키지 못한다고 발표하였으며¹⁵, Rassam 등¹³과 Wiggers 등¹⁶은 FLR<50%인 경우 잔존간에 대한 PBD를 권고하였고, Farges 등¹⁷은 우간절제술시 PBD를 시행할 것으로 권고하였다. 이러한 연구의 공통점은 충분한 부피의 잔존간을 확보할 수 없는 경우에만 수술전 담도배액술이 유용하며, 잔존간의 부피가 충분하다면 수술전 담도배액술이 갖는 감염과 종양파종의 위험성을 상회할만한 이득이 없다고 해석한 점이다. 문맥색전술을 시행하는 경우에도 잔존간의 기능과 재생능의 개선을 최대화하려는 목적으로 잔존간에 대한 선택적 담도배액술이 시행을 권

Symposium 3. Issues of Preoperative Biliary Drainage (PBD) : Update

고하는 것도 같은 맥락이라 하겠다.¹⁸ 간경화가 동반된 환자에서는 잔존간 부피만으로 PHLF 의 발생을 예측할 수 없다. 이러한 경우는 담도배액술을 통해 혈중 빌리루빈 농도가 충분히 감소한 이후 간기능을 측정하고 수술을 계획하는 것이 안전해 보인다.

3. Summary

시술 경험의 증가에 따라 시술자제와 관련된 합병증의 발생율이 감소한다 하더라도, 수술전 담도배액술은 감염과 종양파종이라는 인위적 조절이 어려운 합병증 발생의 우려가 높음이 입증되었다. 따라서 이러한 위험성(Risk)를 상회하는 명확한 이득(Benefit)이 있는 경우가 수술전 담도배액술의 적응증이라 하겠다. 담도폐쇄로 인한 담관염(cholangitis)이 동반된 경우, 폐쇄성 황달로 인한 심한 영양불균형, 신기능장애, 심기능장애가 발생한 경우, 잔존간의 부피가 충분하지 못한 경우(FLR<30%), 문맥색전술을 시행하는 경우 가급적 잔존간에 대한 선택적 담도배액술을 시행하고, 가급적 단기간 유지하며, 선택적 담도배액 후에도 담관염이 해소되지 않거나, 환자의 상태가 호전되지 않을 경우 절제간에 대한 담도배액술도 고려되어야 할 것이다.

References

1. Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJ, Obertop H, Gouma DJ. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002;236:17-27.
2. Lai EC, Lau SH, Lau WY. The current status of preoperative biliary drainage for patients who receive pancreaticoduodenectomy for periampullary carcinoma: a comprehensive review. *Surgeon* 2014;12:290-296.
3. Minter RM, Fan MH, Sun J, et al. Altered Kupffer cell function in biliary obstruction. *Surgery* 2005;138:236-245.
4. van der Gaag NA, Kloek JJ, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ. Preoperative biliary drainage in patients with obstructive jaundice: history and current status. *J Gastrointest Surg* 2009;13:814-820.
5. Ramanathan R, Borrebach J, Tohme S, Tsung A. Preoperative Biliary Drainage Is Associated with Increased Complications After Liver Resection for Proximal Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2018.
6. Hatfield AR, Tobias R, Terblanche J, et al. Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice. A prospective controlled clinical trial. *Lancet* 1982;2:896-899.
7. McPherson GA, Benjamin IS, Hodgson HJ, Bowley NB, Allison DJ, Blumgart LH. Pre-operative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial. *Br J Surg* 1984;71:371-375.
8. Padillo FJ, Cruz A, Briceno J, Martin-Malo A, Pera-Madrado C, Sitges-Serra A. Multivariate analysis of factors associated with renal dysfunction in patients with obstructive jaundice. *Br J Surg* 2005;92:1388-1392.

Symposium 3. Issues of Preoperative Biliary Drainage (PBD) : Update

9. Ribero D, Chun YS, Vauthey JN. Standardized liver volumetry for portal vein embolization. *Semin Intervent Radiol* 2008;25:104–109.
10. Hammond JS, Guha IN, Beckingham IJ, Lobo DN. Prediction, prevention and management of postresection liver failure. *Br J Surg* 2011;98:1188–1200.
11. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000;127:512–519.
12. Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, et al. Optimal future liver remnant in patients treated with extensive preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2493–2500.
13. Rassam F, Roos E, van Lienden KP, et al. Modern work-up and extended resection in perihilar cholangiocarcinoma: the AMC experience. *Langenbecks Arch Surg* 2018;403:289–307.
14. Kim HJ, Kim CY, Park EK, Hur YH, Koh YS, Cho CK. Volumetric analysis and indocyanine green retention rate at 15 min as predictors of post-hepatectomy liver failure. *HPB (Oxford)* 2015;17:159–167.
15. Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, et al. Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2009;11:445–451.
16. Wiggers JK, Groot Koerkamp B, Cieslak KP, et al. Postoperative Mortality after Liver Resection for Perihilar Cholangiocarcinoma: Development of a Risk Score and Importance of Biliary Drainage of the Future Liver Remnant. *J Am Coll Surg* 2016;223:321–331 e321.
17. Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2013;100:274–283.
18. Paik WH, Loganathan N, Hwang JH. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: When and how? *World J Gastrointest Endosc* 2014;6:68–73.

Memo

Symposium 3. Issues of Preoperative Biliary Drainage (PBD) : Update



SY3-2

서형일 부산의대

1997. 부산대학교 의과대학 졸업

1997-2002. 부산대학교병원 수련의 및 전공의

2005. 국립암센터 간암센터 전임의

2006. 부산성모병원 간담도췌장외과 과장

2007-현재 부산대학교병원 외과학교실 간담췌외과 부교수

Symposium 3. Issues of Preoperative Biliary Drainage (PBD) : Update

Optimal preoperative bilirubin level with regard to background liver, FLR and patient's condition

서형일

부산의대

술전 적정 빌리루빈

폐쇄성 황달은 간부전, 신장부전, 영양 장애 및 면역기능의 저하를 야기함으로써 술후 합병증을 증가시킬 수 있는 것으로 알려져 있고 이 때문에 술전 담관배액술이 시행되어 왔다. 그러나 최근 술전 담관배액술의 필요성에 의문이 제기된 상황에서 술전 적정 빌리루빈 또한 연구자들마다 달라서 이를 정하기가 어렵다. 또한 폐쇄성 황달로 정의 되는 빌리루빈의 수준도 연구자들마다 차이가 있다.

어쨌든, 술전 빌리루빈은 간질환의 진단에 특이도나 민감도가 낮지만 오래전부터 간기능 저하의 정도를 평가하는 요인들 중 하나로 제안되어 왔다. 예를 들면 CPT, MELD, ALBI, PALBI와 post-hepatectomy liver failure(PHLF) 등의 평가 항목으로 빌리루빈은 이용되고 있어 술전 빌리루빈 정도를 간과할 수 만은 없는 실정이다.

Makuuchi 등은 간질환 또는 간경변을 앓고 있는 경우 total bilirubin이 2.0mg/dl 이상인 경우 간절제의 부적격 대상으로 제안하였다. 간세포암과 그 외의 간암을 포함시킨 연구에서는 Sitzmann 과 Greene은 total bilirubin 이 1.0mg/dl 이상에서 간절제는 합병증 발생의 위험이 6.45배 높아진다고 하였고 다른 이들은 3mg/dl를 술전 적정 빌리루빈이라고 제안하기도 한다. 그러나 폐쇄성 황달이 있는 경우 간절제의 양 또한 중요한데 통상 잔존 간은 간경변이 있는 경우와 동일하게 40%이상을 남기는 것이 지금까지는 일반적인 것 같다.

오래전부터 폐쇄성 황달이 있는 경우 빌리루빈이 11mg/dl 이상인 경우 수술 후 합병증 및 사망률이 증가하는 것으로 제안되었지만 최근 경향을 보면 그 이상에서도 담관배액술 없이 수술이 진행되고 있고 평균치는 300 μ mol/L (17.1 μ mol/L = 1mg/dL)이하가 대부분이었다. 간절제가 불필요한 하부담관의 폐색에 의한 황달인 경우 담관배액 없이 수술하는 것이 더 잇점이 많은 것으로 알려져 있다. 그러나 간문부담관암의 경우 대량 간절제와 함께 담관재건까지 함께 하여야 하는 상황에서는 잔존간부피, 영양상태, 동반 담관염의 유무, 술전 항암화학 및 방사선 요법의 시행 유무 등과 함께 적정 빌리루빈을 고려하는 것이 중요하다 할 수 있을 것이다. 정상간이라면 30~50%의 잔존간을 유지하는 것이 일반적이고 빌리루빈은 3~10 mg/dl까지 다양하게 제시되나 아직은 3mg/dl 이하가 더 많이 제시되는 것 같다. 하지만 이 역시 환자의 상태와 잔존간의 양에 따라 달라질 수 있을 것이다.

결론적으로 폐쇄성 황달이 있을 때 담관배액술의 시행으로 간기능의 회복을 통해 술 후 합병증을 줄일 수 있으나 완전한 회복을 위해서는 4~8주라는 긴 시간이 필요하며 2/3정도에서만 황달을 해결 할 수 있다. 간절제를 동반하는 경우 3mg/dl 이하가 아직은 적절할 수 있으나 일반적으로 2주이상 유지되는 담관배액술은 장점보다는 단점이 많기 때문에 적정 빌리루빈에 도달하지 않았다고 수술을 연기할 필요는 없을 것이다.

Symposium 3. Issues of Preoperative Biliary Drainage (PBD) : Update

참고문헌

- Riediger C, Mueller MW, Hapfelmeier, Bachmann J, Friess H, Kleeff J. A Preoperative serum bilirubin and lactate levels predict postoperative morbidity and mortality in liver surgery: single center evaluation. *Scandinavian Journal of surgery* 2014;104:176–184
- Sitzmann JV, Greene S. perioperative predictors of morbidity following hepatic resection for neoplasm: a multivariate analysis of a single surgeon experience with 105 patients. *Ann Surg* 1994;219:13–17
- Zimmermann H, Reichen J. Hepatectomy: preoperative analysis of hepatic function and postoperative liver failure. *Dig Surg* 1998;15:1–11
- Takahashi T, Togo S, Tanaka, Endo I, Fujii Y, Shimada H. safe and permissible limits of hepatectomy in obstructive jaundice patients. *World J Surg* 2004;28:475–481
- Rea DJ, Munoz-Juares M, Farnell MB, Donohue JH, Que FG, Crownhart B, Larson D, Nagorney DM. Major hepatic resection for hilar cholangiocarcinoma : analysis of 46 patients. *Arch Surg* 2004;139:514–525
- Mansfield SD, Sen G, Oppong K, Jacques BC, O'suilleabhain CB, Manas DM, Charnley RM. Increase in serum bilirubin levels in obstructive jaundice secondary to pancreatic and periampullary malignancy-implications for timing of resectional surgery and use of biliary drainage. *HPB* 2006;8:442–445
- Freedman LS. The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology* 1999;29:1617–1623
- Peskova M, Gurlich R. preoperative biliary drainage before pancreatoduodenectomy in patients with obstructive jaundice. *Eur Surg* 2005;37:331–335
- Cherqui D, Benoist S, Malassagne B, Humeres R, Rodriguez V, Fagniez PL. Major liver resection for carcinoma in jaundiced patients without preoperative biliary drainage. *Arch Sur* 2000;135:302–308
- Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, Zhao B, Guo P, Liu F, Schwartz LH, Allen P, D'Angelica M, Fong Y, DemMatteo RP, Blumgart LH, Jarnagin WR. Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB* 2009;11:445–451
- Ribero D, Zimmiti G, Aloia TA, Shindoh J, Fabio F, Amisano M, Passot G, Ferrero A, Vauthey JN. Preoperative cholangitis and future liver remnant volume determine the risk of liver failure in patients undergoing resection for hilar cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2016;223:87–97
- Cain Y, Tang Q, Xiong X, Li F, Ye H, Song P, Cheng N. preoperative biliary drainage versus direct surgery for perihilar cholangiocarcinoma: a retrospective study at single center. *Bioscience Trends* 2017;11:319–325
- Sewnath M, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJA, obertop H, Gourma DJ. Meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumor causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002;236:17–27
- Nagino M, Takada T, Miyazaki M, miyakawa S, Tsukada K, et al. peroperative biliary drainage for biliary tract and ampullary carcinomas. *J hepatobiliary pancreat surg* 2008;15:25–30

Memo

Symposium 3. Issues of Preoperative Biliary Drainage (PBD) : Update



SY3-3

김용훈 계명의대

학력

1988년 3월 ~ 1994년 2월

계명대학교 의과대학 의학과 의학사

2001년 3월 ~ 2002년 2월

계명대학교 의과대학교 대학원 의학석사

경력

1997년 3월 ~ 1998년 2월

계명대학교 동산병원 인턴

1998년 3월 ~ 2002년 2월

계명대학교 동산병원 외과 전공의 수료

2002년 3월 ~ 2004년 2월

계명대학교 동산병원 간담췌외과 펠로우

2004년 3월 ~ 2006년 2월

계명대학교 의과대학 외과학교실 전임강사

2007년 7월 ~ 2008년 6월

미국 노스캐롤라이나 대학 Research fellow
(University of North Carolina at Chapel Hill)

2010년 3월 ~ 2016년 2월

계명대학교 의과대학 외과학교실 부교수

2016년 3월 ~ 현재

계명대학교 의과대학 외과학교실 교수

Symposium 3. Issues of Preoperative Biliary Drainage (PBD) : Update

Endoscopic biliary drainage:
is it oncologically safe?

김용훈

계명의대

췌-십이지장 절제술이 필요한 췌대부 주위암 (periampullary cancer; 췌 두부암, 원위부 담도암, 췌대부암, 십이지장암)은 대부분 담도 폐색을 동반하게 되며 담도 폐색이 지속될 경우 담관염, 췌장염, coagulopathy, or malnutrition 등이 발생하여 수술 후 합병증 발생률을 높일 수 있다. 몇몇 문헌에서 수술 전 담도 배액술을 시행한 다 해도 수술 후 합병증 발생률을 통계적으로 유의하게 감소 시키지는 못하는 것으로 보고하고 있으나 병원 여건상 수술 전 대기기간이 길거나 급성 담관염이 전신 감염으로 진행되어 고열이 지속되는 경우 담도 배액술을 시행하게 된다. 담도 배액술로 황달이 줄어들면 신체 면역기능을 개선하고 영양상태를 좋게하며 감염의 위험성을 감소시키고 나아가 수술 후 합병증 발생률도 감소시킬 수 있다. 또한 조기에 adjuvant therapy 를 시행할수 있는 장점도 있다.

담도 배액술은 fluoro guided 하에 이루어지는 경피적 경간 담도 배액술(Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage;PTBD)과 내시경을 이용한 췌대부 괄약근 절개술 후 담도 스텐트 삽입술(endoscopic biliary drainage;EBD)을 주로 시행한다. PTBD 후 문맥혈전, 복강내 출혈, 담즙 누출, 폐기흉 등 심각한 합병증이 발생할 수 있으며,(0.5~2.5%) 내시경 담도 배액술 후에 출혈, 십이지장 천공등의 합병증이 발생할 수 있다. 그러나 최근 영상기술 및 술기의 발전으로 합병증 횡수가 현저히 감소하였다.

시술과 관련한 합병증과는 별개로 수술 전 담도배액술을 시행받은 환자에서 PTBD 카테터 tract recurrence가 발생하거나 ERCP 및 ENBD를 시행 받은 환자에서 간전이 및 복강내 종양의 seeding 이 발생한 증례가 보고 되고 있다. 간문부 담관암을 포함한 췌대부 주위암에서 술전 담도배액술(PTBD 및 EBD)과 관련된 PTBD tract recurrence, 조기 재발 및 간, 복막 전이와의 연관성을 비교 분석한 연구에서 간문부 담도암인 경우 PTBD로 수술 전 담도배액한 경우에 내시경을 이용한 담도배액술 시행한 경우 보다 조기 재발하거나 예후가 좋지 못한 것을 확인하였고, 원위부 담도암에서도 유사한 결과를 보고하였다. 이러한 원인으로 종양주위에 있던 암세포가 담관내에 부유하다가 PTBD tract에 증식하면서 종양세포가 전이, 재발 하였을 것으로 추론하였다.

유사한 연구로 췌십이지장 절제술을 시행 받은 췌 두부암 환자의 예후 분석에서 수술 전 endoscopic biliary drainage 한 경우가 PTBD를 시행한 경우보다 조기 재발 및 나쁜 예후를 보인 것을 확인하였다. EBD plastic stent 또는 nasobiliary tube를 삽입한 예에서 나쁜 예후를 보이는 명확한 기전은 알 수 없지만 폐색을 동반한 대장암에서 수술 전 self-expanding metallic stent 가 예후에 미치는 영향을 분석한 연구에서 폐색 부위에 작용하는 metallic stent가 퍼지면서 대장암을 compression 하고 눌러진 암세포가 혈행을 타고 circulating neoplastic cell level 상승을 유발하여 종양의 조기 및 전신 재발을 일으킬 가능성을 보고하였다. 이 논리를 췌대부 주위암에 걸린 황달환자에서 EBD를 시행할 때 종양에 의해 패쇄된 담도내압이 올라가 있는 상태에서 카테터가 삽입되면서 이

Symposium 3. Issues of Preoperative Biliary Drainage (PBD) : Update

것이 종양을 compression 함으로 cancer cell 의 dissemination을 조장하여 나쁜 예후를 가지고 올 것이라 추측할 수 있다.

팽대부암은 다른 팽대부 주위암보다 비교적 예후가 좋은 것으로 알려져 있지만 몇몇 연구에서 전체 생존율이 50% 미만이며 심지어 stage I cancer 에서 원격전이가 25% 정도 된다는 보고도 있다. 그래서 조기암 일지라도 adjuvant chemotherapy 가 반드시 필요하다고 주장하는 이도 있다. 팽대부암의 예후에 영향을 미치는 인자는 tumor biology, T-stage and lymph node metastasis 등 고전적으로 알고 있는 예후인자 외에 수술 전 조직 진단 또는 담도배액을 목적으로 시행한 ERCP 가 예후에 중요한 영향을 줄 수 있고 특히 조기암인 경우 간전이가 많다는 보고가 있다.

담도암 환자에서 수술 전 담도배액을 위해 시행한 PTBD tract에 tumor 가 재발할 확률은 0.6~6% 가량 보고하고 있으며, tract에 종양세포가 seeding 되는 이유는 시술 중 guide wire 나 catheter 로 tumor를 touch 하거나 manipulation 함으로써 종양세포가 떨어져나와 비유하다가 카테터내 또는 tract 에 dissemination 될 것이라 추론하고 있다. 특히 종양이 비교적 friable 한 macroscopic papillary type의 tumor인 경우 및 PTBD를 60일 이상 장기간 거치한 경우 catheter tract-related recurrence가 많다고 보고하였다. 팽대부암은 형태학적으로 papillary cholangiocarcinoma 와 유사한 형태로 tumor가 노출되어있고 friable 한 경우가 많기 때문에 수술 전 ERCP 동안에 카테터가 종양을 penetration 시키거나 tumor cell이 dissemination 또는 bile canaliculi 및 central vein 으로 reflux 되어 간전이 및 조기재발을 야기 시킬 수 도 있다. ERBD를 시행하는 과정도 ERCP 와 유사한 과정을 거치기 때문에 cancer cell dissemination 과정도 유사하게 일어날 것으로 보고있다. 또한 acute inflammation 이 periampullary cancer의 예후에 좋지 않은 영향을 준다는 보고가 있어 ERCP induced pancreatitis와 positive pressure cholangiography 하는 동안 감염된 담즙이 cholangitis 및 septicemia를 유발하여 cancer dissemination에 직접적으로 영향을 미쳤을 가능성도 배제할 수 없다.

담도배액을 목적으로 PTBD를 시행한 경우 perihilar cholangiocarcinoma 나 distal CBD cancer 와 달리 팽대부 종양자체를 직접적으로 touch 하거나 penetration 시킬 가능성은 떨어지기 때문에 종양세포의 dissemination 에 의한 재발이나 나쁜 예후와는 직접적인 연관성은 없으리라 생각된다. 따라서 팽대부암에서 감황을 위한 biliary drainage 가 필요한 경우 특별한 금기가 없는 한 PTBD를 시행하는 것이 좋겠고 ERCP 또는 ERBD는 신중히 선택적인 환자에서 시행하는 것이 좋을 것이다.

간문부 담관암을 포함한 periampullary cancer 에서 담도배액은 신중하게 시행하는 것이 좋겠고 꼭 필요한 경우 guide wire 나 카테터 및 시술 기구로 종양을 직접적으로 manipulation 하거나 touch 하지 않고 시행하는 것이 좋겠다. 향후 담도배액술의 종양학적 안전성을 검증하기 위한 전향적인 다기관 연구가 추가적으로 필요할 것이다.

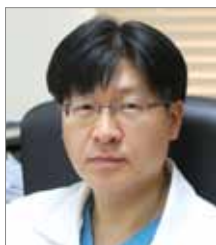
참고문헌

1. Ahn KS, Kang KJ, Kim YH, Lee YS, Cho GB, Kim TS, Lee JW .impact of preoperative endoscopic cholangiography and biliary drainage in Ampulla of Vater cancer. Surg Oncol. 2018 Mar;27(1):82-87
2. K.S. Ahn, Y.H. Kim, K.J. Kang, T.S. Kim, K.B. Cho, E.S. Kim, Impact of preoperative ERCP on

Symposium 3. Issues of Preoperative Biliary Drainage (PBD) : Update

- laparoscopic cholecystectomy: a case-controlled study with propensity score matching, *World J. Surg.* 39 (2015) 2235–2242.
3. W.C. Chapman, K.W. Sharp, F. Weaver, J.L. Sawyers, Tumor seeding from percutaneous biliary catheters, *Ann. Surg.* 209 (1989) 708–713 discussion 13–15.
 4. Y. Takahashi, M. Nagino, H. Nishio, T. Ebata, T. Igami, Y. Nimura, Percutaneous transhepatic biliary drainage catheter tract recurrence in cholangiocarcinoma, *Br. J. Surg.* 97 (2010) 1860–1866
 5. J.Y. Cho, H.S. Han, Y.S. Yoon, D.W. Hwang, K. Jung, J.H. Kim, Y. Kwon, H. Kim, Preoperative cholangitis and metastatic lymph node have a negative impact on survival after resection of extrahepatic bile duct cancer, *World J. Surg.* 36 (2012) 1842–1847.
 6. K.S. Ahn, Y.H. Kim, K.J. Kang, T.S. Kim, K.B. Cho, E.S. Kim, Impact of preoperative ERCP on laparoscopic cholecystectomy: a case-controlled study with propensity score matching, *World J. Surg.* 39 (2015) 2235–2242.
 7. Maruthachalam K, Lash GE, Shenton BK and Horgan AF: Tumour cell dissemination following endoscopic stent insertion. *Br J Surg* 94: 1151–1154, 2007.
 8. Speer AG, Cotton PB, Russell RC, Mason RR, Hatfield AR, Leung JW, MacRae KD, Houghton J and Lennon CA: Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 2: 57–62, 1987.
 9. Furukawa K, Shiba H, Shirai Y, Horiuchi T, Iwase R, Haruki K, Fujiwara Y, Misawa T, Yanaga K. Negative Impact of Preoperative Endoscopic Biliary Drainage on Prognosis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma After Pancreaticoduodenectomy. *Anticancer Res.* 2015 Sep;35(9):5079–83.
 10. Barauskas G, Urbonas K, Smailyte G, Pranys D, Pundzius J, Gulbinas A. Preoperative Endoscopic Biliary Drainage May Negatively Impact Survival Following Pancreatoduodenectomy for Ampullary Cancer. *Dig Surg.* 2016;33(6):462–9.
 11. Komaya K, Ebata T, Fukami Y, Sakamoto E, Miyake H, Takara D, Wakai K, Nagino M Percutaneous biliary drainage is oncologically inferior to endoscopic drainage: a propensity score matching analysis in resectable distal cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol.* 2016 Jun;51(6):608–19.
 12. Komaya K, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Mizuno T, Yamaguchi J, Nagino M. Verification of the oncologic inferiority of percutaneous biliary drainage to endoscopic drainage: A propensity score matching analysis of resectable perihilar cholangiocarcinoma. *Surgery.* 2017 Feb;161(2):394–404.

Symposium 3. Issues of Preoperative Biliary Drainage (PBD) : Update



SY3-4

홍태호 가톨릭의대

Professional Address

Associate Professor in Hepatobiliary-Pancreas Surgery, Seoul St.Mary's Hospital,
The Catholic University of Korea (서울성모병원 간담췌외과 부교수)

Education

1993 – 1999 College of Medicine, The Chung-Ang University of Korea
(중앙대학교 의과대학 학사)

2008 – 2010 Postgraduate School, College of Medicine, The Catholic University of Korea
(가톨릭대학교 의과대학 외과학 석사)

2010 – 2013 Postgraduate School, College of Medicine, The Catholic University of Korea
(가톨릭대학교 의과대학 외과학 박사)

Training & Working Career

2000 – 2004 Residency of Surgery, St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea
(성모병원 외과 레지던트)

2015 – present Associate Professor in Surgery, Seoul St.Mary's Hospital,
The Catholic University of Korea (서울 성모병원 외과 부교수)

Professional Society

The Korean Surgical Society (대한외과학회)

The Korean Association of HBP surgery (한국간담췌외과학회)

The Korean Society of Endoscopic & Laparoscopic Surgeons (대한내시경복강경외과학회)

Symposium 3. Issues of Preoperative Biliary Drainage (PBD) : Update

Simultaneous PVE and PBD; is it feasible?

홍태호

가톨릭의대

대량 간 절제가 요구되는 상황에서 수술 후 간기능 부전을 예방하기 위하여 수술 전에 절제될 간엽으로 분포하는 간 문맥지(portal vein branches)에 대한 색전술(embolization)을 시행하는 것은 병변이 있는 간엽의 위축과 함께 반대편 엽(FRL; future remnant liver)의 보상성 비대와 기능적 증대를 목적으로 하는 것으로서 비교적 정립이 잘 되어 있는 방법이다. 하지만 정상 간에서조차 안전한 간절제를 위한 정확한 최소 간용량에 대한 정의가 확정되지 않은 상황이므로 실제 황달 등 병변이 있는 상태에서 간문맥 색전술(PVE; portal venous embolization)의 적응증에 대한 논란은 여전히 남아 있으며, 색전술 시행에 따른 혈중, hemobilia, 패혈증, 심지어 색전물질이 FRL의 문맥지에 역류하게 되는 매우 치명적 합병증까지 보고된 바 있어 아직도 PVE 시행에 대한 논란이 계속되고 있다. 한편으로는 악성 종양으로 광범위 간절제를 계획하며 수술 전 시행하는 PVE이 오히려 종양의 크기를 증가시킨다는 역설적인 반응에 대한 우려도 남아있다.

본 강의에서는 PVE에 대한 여러가지 논란 중에서, 황달이 있는 경우 수술 전 준비과정이 길어지는 문제를 해결하기 위해 최근에 시도되고 있는 ‘수술 전 담즙 배액술(PBD; preoperative biliary drainage)과 PVE을 동시에 시행하는 방법’에 대해 다루어 보고자 한다. 대량 간절제술이 필요한 질환군 중에 특별히 간문부 담관암이나 담낭암이 간문부 담관을 침범한 경우 심한 폐쇄성 황달을 보이게 되는데, 이런 상황에서는 수술 전 담즙 배액술(percutaneous transhepatic 또는 endoscopic biliary drainage)을 시행한 후 황달이 어느 정도 (보통 5mg/dL이하) 해결된 상태에서 순차적으로 PVE을 진행하게 된다. 하지만 이러한 준비 과정은 일반적으로 6~12주 정도의 매우 긴 수술 전 준비과정을 필요로 하게 되는데, 이 기간동안 병변이 진행되어 정작 필요한 수술을 받지 못하는 경우가 많다 (Ebata T 등은 이러한 확률이 25%에 이른다고 보고하였다). 이 때문에 PBD을 시행하는 동시에 PVE을 진행하여 수술 전 준비 단계를 단순화하고 단축하는 새로운 접근법에 대한 논의가 시작된 것이다.

PBD와 PVE을 동시에 시행하는데 있어 주요 관심이 되는 사항은, 황달이 있는 상황에서 PVE 시술이 실제 환자에게 안전한가의 문제와 간 재생이 혈청 빌리루빈이 높은 상황에서도 효과적으로 일어날 수 있는가 하는 부분일 것이다. 우선 황달이 간재생에 어떤 형태로든 많은 영향을 미친다는 사실은 잘 알려져 있는데, 담도계의 증식과 간의 섬유화, 간내 mitochondria의 기능 이상, hepatic stellate cell의 증식과 이로 인한 세포전달 물질의 변화 (주로 TGF- β 1의 증가, HGF의 감소) 등으로 간재생 능력이 현저히 감소하게 된다는 연구 결과들은, 황달이 있는 대량 간절제 예정인 환자에게는 반드시 먼저 황달에 대한 배액술을 시행하고 PVE은 황달 수치가 정상범위나 적어도 5mg/dL까지 떨어진 이후에 시행해야 한다는 주장을 뒷받침하고 있다. 반면에 조기에 시행하는 PVE은 오히려 endotoxin이나 TNF- α 등으로 인한 간기능 부전을 막아주는 효과가 있다는 연구결과나 폐쇄성 황달 자체는 간세포 증식에 큰 영향이 없다는 실험동물 연구결과들은, 임상적으로 분명한 급성 담도염 소견이 없는 폐쇄성 황달에서는 황달의 배액이

Symposium 3. Issues of Preoperative Biliary Drainage (PBD) : Update

이루어지고 난 후 혈청내 황달수치가 정상까지 떨어지도록 기다릴 필요없이 곧바로 PVE이 시행되어야 한다는 주장을 뒷받침한다. 이렇듯 황달이 간재생에 미치는 영향은 오래전부터 수많은 연구자들의 관심의 대상이었으나 아직도 상반된 해석이 존재하고 있다.

다음으로 환자안전에 대한 문제인데, 결국 위와 같은 연구 결과들은 전부가 실험동물모델을 통해 밝혀진 내용들이기 때문에 실제 환자에게 적용될 수 있는 지의 문제는 임상 연구결과가 뒷받침되어야 할 것이다. 하지만 전세계적으로 이 주제에 관한 임상연구 발표는 매우 미미한 상태로 몇몇 적은 환자수의 증례보고만 나와 있는 상황이다. 각각을 발간된 연도별로 소개해 보자면, 우선 2014년도에 일본 Chiba대학 외과팀에서 발표한 [Preoperative Portal Vein Embolization before Major Hepatectomy in Patients with Excess Bilirubin does not Affect Hypertrophy of Remnant Liver and Postoperative Outcomes] 이라는 논문에서는 황달이 완전히 해결되지 않은 상태에서 PVE를 시행해도 FRL의 volume 증가가 영향을 받지 않는다는 것을 후향적 연구를 통해 보고하고 있다.

평균 혈청 빌리루빈 수치가 $8.5 \pm 5.1 \text{ mg/dL}$ 인 환자 17명에서 시행한 PVE 효과와 빌리루빈 수치 3.0 mg/dL 이하의 환자들 19명에서 시행한 결과를 비교하였는데, 시술 후 FRL volume 증가면에서 두 군의 차이는 없었고 특별한 합병증이나 mortality case는 없었다고 하였다. 하지만 염두 해 두어야 할 점은 해당 환자들은 모두 PVE 시행 전에 PBD를 받았던 환자들로 PVE를 시행할 당시에는 혈청 빌리루빈의 감소가 진행되고 있었고, 적어도 빌리루빈 수치가 완전히 정상화되지는 않았어도 담도계의 감압은 충분히 이루어진 상태였다는 사실이다. 다시 말해 이 논문은 PBD와 PVE를 동시에 (simultaneously) 시행한 환자군들에 대한 연구결과는 아니었다는 것이다.

다음은 스위스의 중재영상의학팀에서 발표한 4명의 환자 증례보고로 [Simultaneous Biliary Drainage and Portal Vein Embolization Before Extended Hepatectomy for Hilar Cholangiocarcinoma: Preliminary Experience] 논문이다. 황달 (평균 7.9 mg/dL)이 있는 간문부 담관암 환자들에게서 전신 마취 하에 PTBD를 시행하면서 동시에 right second-order portal branches에 embolization을 시행하였는데, 시술 시행과 관련한 특별한 합병증은 없었고 시술 후 AST/ALT는 안정적이거나 감소하였으며 빌리루빈 수치도 지속적으로 감소하였다고 보고하고 있다. FRL인 liver segment II+III은 크기가 $550 \sim 692 \text{ ml}$ (평균 27.9%) 증가, FRL ratio는 24.9% ▶ 33.2%로 증가하였고 모든 4명의 환자에서 시술 한달 후 R0 extended right hepatectomy를 무사히 시행할 수 있었으며, 수술 후 3개월에 측정한 FRL volume은 수술 전에 비해 평균 132% 증가되었다고 하였다.

마지막은 2015년에 스위덴의 외과팀에서 발표한 논문 [Concurrent biliary drainage and portal vein embolization in preparation for extended hepatectomy in patients with biliary cancer]으로 6명의 환자에서 전신 마취 하에 PTBD와 PVE를 동시에 시행한 결과를 보고하고 있다. 수술은 시술 5주 후에 시행하였고 FRL ratio는 22% ▶ 32%로 증가하였다. 이 전 보고된 증례보고의 케이스들과 마찬가지로 extended right hepatectomy가 계획되었던 환자들로 6명 중에서 단지 2명의 환자에서만 R0 resection을 할 수 있었지만 (나머지 4명의 환자 중 3명은 병이 진행하여 완전절제가 불가능하게 되었으며, 1명은 전신상태가 수술에 적합하지 않았었다고 보고함), 동시에 시행한 PTBD와 PVE는 결론적으로 심각한 합병증을 유발하지 않았으며, 기대했던 FRL volume 증가를 가져왔다고 한다.

Symposium 3. Issues of Preoperative Biliary Drainage (PBD) : Update

이상 보고들을 종합해 보면 저자들은 모두 수술 전 환자 상태가 안정적이라면 PTBD와 PVE를 동시에 시행한 경우 특별한 합병증이 발생하지 않았고 FRL volume증가도 기존의 보고들과 큰 차이없이 나타났다고 하였다. 물론 이 논문들은 모두 적은 환자수의 증례 보고이고, 대상환자를 신중히 검토한 후 선택하여 진행하였을 것이므로 결과를 해석하는 데 있어 신중을 기해야 할 것이다.

정리하자면, 대량 간절제가 요구되는 환자에서 황달이 있는 경우 기존의 PBD와 PVE를 단계적으로 시행하는 수술 전 준비과정으로는 거의 25%의 환자에서 병이 진행되어 수술을 받지 못하는 상황이 발생하며, 아울러 담즙 배액관을 오래 유지할 경우 종양이 배액관 길을 따라 파종될 확률이 크게 증가하는 위험이 동반된다. 따라서 수술 전 준비과정의 기간을 줄이고 단순화할 목적으로 최근 시도되고 있는 'PBD와 PVE의 동시 시행'은 이러한 문제를 해결할 효과적인 방법으로 여겨진다. 하지만 현재까지는 임상에 실제 적용함에 있어 안전성이나 수반될 합병증, 그리고 동시 시행 후 FRL의 비대(hypertrophy)가 기존의 방법과 차이 없이 효과적으로 나타나는지의 문제에 대한 검증은 미미한 상태이다.

References

1. Higuchi R, Yamamoto M. Indications for portal vein embolization in perihilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21(8):542-9.
2. Makino H, Shimizu H, Ito H, Kimura F, Ambiru S, Togawa A, et al. Changes in growth factor and cytokine expression in biliary obstructed rat liver and their relationship with delayed liver regeneration after partial hepatectomy. *World J Gastroenterol.* 2006;12(13):2053-9.
3. Yokoyama Y, Nagino M, Nimura Y. Mechanism of impaired hepatic regeneration in cholestatic liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(2):159-66.
4. Guu B, Bize P, Demartines N, Lesurtel M, Denys A. Simultaneous biliary drainage and portal vein embolization before extended hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma: preliminary experience. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(3):698-704.
5. Nilsson J, Eriksson S, Norgaard Larsen P, Keussen I, Christiansen Frevert S, Lindell G, et al. Concurrent biliary drainage and portal vein embolization in preparation for extended hepatectomy in patients with biliary cancer. *Acta Radiol Open.* 2015;4(5):2058460115579121.
6. Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nagino M. Portal vein embolization before extended hepatectomy for biliary cancer: current technique and review of 484 consecutive embolization. *Dig Surg.* 2012;29(1):23-29.

Bridge over Posthepatectomy Liver Failure

ISTS 2018

The 13th International Single Topic Symposium(ISTS)

SYMPOSIUM 4

Management related to PHLF

좌장 : 왕희정 (아주의대), 조철균 (전남의대)

Best supportive care for patients with PHLF: ascites, nutrition, infection, etc
권우일 (서울의대)

Management of acute portal vein thrombus after hepatectomy: surgery or intervention
정준철 (순천향의대)

Trick or treat? – Plasmapheresis, MARS or BAL
박정익 (인제의대)

Hype or Hope? – Pharmacologic portal flow modulation including splanchnic vasoconstrictors
김동식 (고려의대)

When and how? – liver TPL for PHLF
김종만 (성균관대의대)

Discussion

Symposium 4. Management related to PHLF



SY4-1

권우일 서울의대

Current Positions

Clinical Assistant Professor: Department of Surgery, Seoul National University Hospital (SNUH)

Diplomas

2003 Medical Degree- Medical Doctor, Seoul National University College of Medicine

2012 Master Degree – Master of Medicine, Seoul National University College of Medicine

2016 PhD Degree – PhD of Medicine, Seoul National University College of Medicine

Career

2003.3 ~ 2004.2

Intern SNUH

2004.3 ~ 2008.2

Resident Dept of Surgery, SNUH

2008.4 ~ 2011.4

Public Health Doctor Dept of Surgery, Gangneung Medical Center

2011.5 ~ 2013.2

Fellow Dept of Surgery, SNUH

2013.3 ~ 2014.2

Clinical Assistant Professor Dept of Surgery, SNUH

2014.3 ~ 2016.2

Clinical Assistant Professor Dept of Surgery, Samsung Medical Center

Current membership

Member, Korean Medical Association

Member, Korean Surgical Society

Member, Korean Association of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery

Member, Korean Society of Critical Care Medicine

Member, International Hepato-Pancreato-Biliary Association

Member, Society of Critical Care Medicine

Medical license & GCP

2003.3 Medical Doctor (License number : 79277)

2008.3 Board Certificate of Surgery (Certificate number : 6136)

2013.7 Board Certificate of Critical Care Medicine (Certificate number : 1307)

2015.1.10 GCP education completed (valid until 2017.1.10)

2015.8 Subspecialty certificate in Hepatobiliary & Pancreas Surgery (Certificate number : HBP-234)

Symposium 4. Management related to PHLF

Best supportive care for patients with PHLF: ascites, nutrition, infection, etc

권우일

서울의대

간절제는 간 및 담도에 발생하는 종양 치료를 위한 중요한 수단이며, 전세계적으로 널리 행해지고 있다. 하지만 대량 간절제가 치료로서 자리잡기 시작한 것은 한 세기 전에 불과하여 그 역사가 그리 오래되지 않았다. 또한 당시 대량 간절제는 높은 합병증 발생률과 사망률을 보이는 매우 위험한 수술의 대표격이었다. 그러나 의학적 지식의 축적과 수술 술기의 발달로 지난 20년 사이에 대량 간절제 후 합병증 발생률과 사망률은 매우 향상되었다.

향상된 안정성과 치료 성적을 바탕으로 대량 간절제는 현재 종양 치료의 주축으로 자리매김하게 되었고, 간담체외과 의사들은 끊임없이 대량 간절제의 범위 확장을 위해 도전하고 있다. 근래에 들어서는 완전절제를 하기 위해 좌삼구 역절제술이나 우삼구역절제술을 비롯하여 여러가지의 “확대” 대량 간절제술을 시행하고 있다.

절제의 범위뿐만 아니라 대량 간절제의 적응증 역시 확대되고 있다. 과거에는 대량 간절제의 금기가 되었을 정도의 간질환 환자에서도 대량 간절제가 시행되고 있다. 또한 항암치료로 간기능이 저하되어 있는 환자에서도 대량 간절제가 적극적으로 시행된다. 특히 항암제의 발달과 항암치료방법의 발전으로 항암치료 후 간절제를 해야 하는 환자가 늘고 있어 이러한 환자에 대한 수술은 앞으로 더 늘어날 것으로 생각된다.

과거 대량 간절제의 높은 합병증 발생률과 사망률은 대량출혈, 수술 후 합병증, 감염, 부적절한 영양 및 수술 후 관리에 주로 기인했었다. 이러한 부분은 의학적 지식의 축적, 술기의 발달, 그리고 수술 후 환자 관리의 발전에 힘입어 상당 부분 극복되면서 간담체외과 의사들은 대량 간절제에 대한 자신감을 얻을 수 있게 되었다. 이를 바탕으로 대량 간절제의 범위를 넓혀 가고 있다. 이러한 시점에서는 앞서 언급한 기존의 위험들과는 달리 부족한 기능성 잔존 간용적과 간기능저하와 같은 새로운 위협에 처하게 되었다.

작은 기능성 잔존 간용적과 간기능의 저하의 결과는 간절제후 간부전 (posthepatectomy liver failure, PHLF)이다. PHLF는 간절제술 후 매우 심각하며 생명을 위협하는 중요한 합병증으로 부각되었다. PHLF의 발생률은 10% 전후로 알려져 있으며, 환자군과 PHLF의 정의에 따라 높게는 34%까지도 보고되고 있다. 환자가 수술로부터 안전하게 회복하게 하기 위한 가장 이상적인 방법은 PHLF가 발생할 가능성을 정확히 예측하고, PHLF가 일어나지 않게 예방하는 것이다. 왜냐하면 PHLF가 일단 발생하면 PHLF에 대한 치료는 매우 어려우며, 확립되어 있는 치료 방법이 없기 때문이다. 또한 PHLF의 결과는 좋지 않은 경우가 많이 때문에 애초에 피하는 것이 좋겠다.

만일 PHLF가 발생한다면 환자에게 제공할 수 있는 최선의 치료는 간을 비롯한 주요 장기의 기능을 보조해 줄 수 있는 보존적 치료이다. 이 보존적 치료의 대략적인 원칙은 American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)에서 마련한 급성간부전 치료의 기본원칙과 같은 맥락으로 한다.

이 강의에서는 간담체외과 의사들이 PHLF가 발생한 환자에게 조금 더 나은 결과를 줄 수 있도록 PHLF에서 보존적 치료의 현재 가이드라인을 요약하여 소개하고자 한다.

Symposium 4. Management related to PHLF



SY4-2

정준철 순천향의대

Education

- | | |
|-------------------|--|
| 2001. 3 – 2007. 2 | M.D. Studies in Surgery, Sungkyunkwan University, South Korea |
| 1999. 3 – 2001. 2 | M.S. Studies in Pathology, Hanyang University, South Korea |
| 1991. 3 – 1997. 2 | Profession Studies and Training in Clinical Medicine,
Soonchunhyang University, South Korea |

Work Experience

- | | |
|-------------------|---|
| 2017. 3 – Now | Professor, Dept of Surgery (HBP & Transplant Surgery),
Soonchunhyang university hospital, Bucheon, Korea |
| 2012. 3 – 2017. 2 | Associate Professor, Dept of Surgery (HBP & Transplant Surgery),
Soonchunhyang university hospital, Bucheon, Korea |
| 2007. 3 – 2012. 2 | Assistant Professor, Dept of Surgery (HBP & Transplant Surgery),
Soonchunhyang university hospital, Bucheon, Korea |
| 2005. 5 – 2007. 2 | Fellow, Dept of Surgery (HBP Surgery), Samsung Medical Center, Seoul, Korea |
| 1998. 3 – 2002. 2 | Resident, Dept of Surgery, Samsung Medical Center, Seoul, Korea |
| 1997. 3 – 1998. 2 | Intern, Soonchunhyang university hospital, Seoul, Korea |

Symposium 4. Management related to PHLF

Portal Vein thrombosis after hepatectomy

정준철

순천향의대

문맥 혈전증은 간 절제 후 생길 수 있는 합병증 중의 하나로 다른 합병증에 비해 증상이 없는 경우가 많아 조기에 진단이 어려운 특징이 있으나, 진단의 지연으로 인하여 환자의 예후에 치명적인 결과를 초래할 수 있어 주의를 요한다. 수술 후 합병증 중에 빈도가 적은 편으로 문맥계 혈전은 일반적인 외과 수술 보다는 간담체 수술 후에 주로 볼 수 있다. 지금까지의 연구가 대부분 간이식이나 체십이지장절제술 후 생기는 문맥 혈전증에 관해 이루어졌기 때문에, 간 절제술 후 생긴 문맥 혈전증에 관한 연구는 극히 드물다.

간 절제 후 문맥 혈전증의 빈도는 2.1-9.0%, 특히 우측간 절제, 미상엽 절제, 비장 동반 절제, 수술 후 담즙 누출이 생긴 경우에 빈번히 나타나는 것으로 보고되고 있고, 또한 수술 중 Pringle maneuver 기간이 혈전 생성에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.

급성기 문맥 혈전증은 증상이 없거나 복통, 구역, 미열과 같은 비특이적 증상이 대부분으로 조기에 별다른 치료 없이 지나치는 경우가 많다. 그러나, 혈전이 심해질 수록 문맥성 고혈압이 나타나고 그로 인한 여러 합병증을 동반하게 되는데, 이는 환자에게 치명적인 결과를 나타낼 수 있다. 따라서 문맥 혈전의 조기진단과 치료가 매우 중요하다.

문맥 혈전증은 Color Doppler Ultrasound, CT, MRA, Portal Venography로 진단이 가능하다. 비용, 편의성, 비 침습성 등의 장점이 있는 Color Doppler Ultrasound와 CT 검사가 주로 이용되고, 각각의 민감도와 특이도가 89-93%, 92-99%로 서로 비슷하나, CT의 경우 혈전의 범위와 주변 구조물을 한눈에 확인할 수 있다는 장점을 가지고 있다.

문맥 혈전증의 치료는 저분자량 헤파린 또는 헤파린을 이용한 항 응고요법이 가장 많이 시행되고 있고 문헌에 보고된 치료효과는 24-81%로 보고하고 있다. 수술 후 비교적 일찍 혈전이 발견된 경우 혈전이 주변 혈관과 조직변성을 일으키지 않아 비교적 신선한 상태이므로 수술적 혈전 제거술을 하는 것이 치료효과가 탁월하다는 의견이 많다. 따라서 수술 후 5일 이내에 발견된 조기 문맥 혈전증의 경우 응급으로 수술적 혈전 제거를 권유하고 있고, 수술 후 6일 이후에 발견된 경우 일차적으로 수술 보다는 항 응고요법을 제시하고 있다. 조기 발견된 혈전의 치료로 경피경간으로 카테터를 문맥에 직접 삽입하여 유로키나아제와 같은 혈전 용해제를 직접 혈전에 주입하는 시술이 수술적 치료의 대안으로 제시될 수 있다. 경우에 따라선 스텐트를 삽입 후 전신 항 응고요법을 시행하기도 한다.

지난 수 십 년간 수술 술기와 장비의 발달로 간의 대량절제가 가능해 졌고 이로 인해 생길 수 있는 문맥 혈전증을 드물지 않게 볼 수 있게 되었다. 조기에 발견되지 않는 경우 문맥성 고혈압으로 발전하거나, 혈전이 문맥계 전체로 퍼져나갈 경우 치명적 결과를 가져올 수 있으므로 수술 후 문맥 혈전증의 가능성을 항상 염두 해 두어야 할 것이다.

Symposium 4. Management related to PHLF



SY4-3

박정익 인제대의대

Current Position

Associate Professor

Division of Liver Transplantation and Hepatobiliary Pancreatic Surgery,
Department of Surgery, Inje University Haeundae Paik Hospital,
Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Education

1992 – 1998	M.D. College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea
2005 – 2007	M.S. Graduate School, Ulsan University, Seoul, Korea
2008 – 2010	Ph.D. Graduate School, Kosin University, Busan, Korea

Career

1998 – 1999	Internship, Asan Medical Center, Seoul, Korea
2002 – 2006	Residency in Surgery, Asan Medical Center, Seoul, Korea
2006 – 2008	Fellowship in Hepatobiliary Pancreatic Surgery and Liver Transplantation, Asan Medical Center, Seoul, Korea
2008 – 2010	Instructor, Inje University Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea
2010 – 2015	Assistant Professor, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea
2010 – Present	Director, Liver Transplantation Center, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea
2016 – Present	Associate Professor, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Symposium 4. Management related to PHLF

Trick or treat? – Plasmapheresis, MARS or BAL

박정익

인제의대

1. Pathophysiology of post-hepatectomy liver failure

The pathophysiology of post-hepatectomy liver failure (PHLF) is likely very similar to that of small-for-size syndrome (SFSS), which is occasionally observed after living donor liver transplantation (LDLT). After both extended hepatectomy and LDLT, excessive portal flow through the small remnant appears to result in activation of multiple inflammatory cascades, with the subsequent recruitment of inflammatory cells and release of inflammatory cytokines that ultimately contribute to sinusoidal injury.

This liver insufficiency results in the accumulation of a variety of toxins which are presumed causative of end-organ dysfunction. The combined actions of accumulated toxins and end-organ dysfunction further aggravate liver injury and incapacitate the regenerative environment.

However, size alone does not seem to reliably predict PHLF. Factors including the underlying condition of the future liver remnant (FLR), hepatic parenchymal congestion after resection, ischemia-reperfusion injury, and reduced phagocytosis of translocated bacteria after resection all contribute to development of PHLF.

2. Rationale for the use of liver support systems in liver failure

From a theoretic perspective, an effective extracorporeal liver support (ECLS) system should replace 3 major functions of the liver: detoxification, biosynthesis, and regulation. In liver failure, the main goals would be to remove putative toxins preventing further aggravation of liver failure, to stimulate liver regeneration, and to improve the pathophysiologic features of liver failure. However, none of the devices currently available fulfill these requirements completely.

1) Elimination of toxins

Liver failure is characterized by an accumulation of toxins. The most important feature of ECLS devices is that they can clear water-soluble toxins but also albumin-bound toxins. Following the toxin theory, the accumulation of these toxins might further enhance and perpetuate the ensuing end-organ dysfunction. Therefore, decreasing the load of these toxins might reverse or alleviate the degree of end-organ dysfunction. Additionally, this not only halts the negative feedback of this end-organ dysfunction on the failing liver but also creates an environment intrahepatically which facilitates regeneration.

Symposium 4. Management related to PHLF

2)Improvement of portal and systemic hemodynamics

Hemodynamic instability, characterized by reduced systemic vascular resistance and mean arterial pressure, is common in patients with liver failure irrespective of the etiology, and it plays a major role in the development of multi-organ dysfunction. An increase in portal pressure and the presence of endothelial dysfunction may further compromise the splanchnic circulation. ECLSs were consistently found to remove vasoactive substances and to improve systemic (increase in mean arterial pressure) and splanchnic (decrease in portal pressure) hemodynamics in several studies.

3)Improvement of liver regeneration

Improving the capacity of the liver to regenerate during liver failure may allow spontaneous recovery from ALF; therefore, the final outcome of these patients may be improved. The aim of ECLSs would be to support the patient's condition until a suitable organ is available for transplantation.

3. Artificial liver support and Bio-artificial liver support

ECLS systems that have been tested clinically belong to 1 of the following 2 categories:

1)Artificial liver support systems are based on the principles of adsorption and filtration and are aimed at removing circulating toxins by using membranes with different pore sizes and adsorbent columns. Artificial ECLS technologies use albumin as a binding and scavenging molecule. Albumin based ECLS devices can be divided into the following two techniques.

* Dialysis-related techniques

- MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System)
- SPAD (Single-Pass Albumin Dialysis)

These techniques involve dialyzing blood against an albumin-containing solution across a highly selective/small-porosity (<50kDa) high -flux membrane. The blood-bound toxins are cleared by diffusion and taken by the binding sites of the albumin dialysate.

* Plasma adsorption techniques

- High volume plasmapheresis
- Prometheus (fractionated plasma separation and adsorption)

These use more nonselective membranes (approximately 250kDa) and do not use a parallel dialysate circuit.

2)Bio-artificial liver support systems are hybrid devices that incorporate hepatocytes in a bioactive platform to improve the detoxification capacity and to support synthetic hepatic functions. Cell origins include human (including hepatoblastoma) and porcine.

- ELAD (Extracorporeal Liver Assist Device): device that incorporates cell derived from human hepatoblastoma
- HepatAssist: device that incorporates porcine-purified hepatocytes

Symposium 4. Management related to PHLF

4. Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)

1) Mechanism

MARS is a commercially available albumin dialysis system that removes protein-bound and water-soluble toxins. It comprises 2 separate dialysis circuits; the first circuit contains exogenous human serum albumin (600mL of 20% albumin), which is in contact with the patient's blood through a semipermeable membrane (molecular weight cut-off of 50–60kDa). Water-soluble and protein-bound toxins in the blood pass through this membrane. Owing to the molecular cut-off, proteins such as albumin, coagulation factors, and immunoglobulins are not removed during therapy. The toxin-enriched albumin solution is then passed through another dialyzer to remove water-soluble toxins using a counter-current bicarbonate-based dialysate. Albumin-bound toxins are removed by 2 adsorbent cartridges that contain activated charcoal and an anion exchanger.

2) Beneficial effects of MARS in patients suffering from liver failure/acute-on-chronic liver failure

The following beneficial effects have been documented: improvement of jaundice, amelioration of hemodynamic instability, reduction of portal hypertension, lowering of intracranial pressure in case of ALF and improvement of hepatic encephalopathy. However, recently multicenter randomized controlled trials failed to show the beneficial effects on survival benefit.

3) MARS in post-hepatectomy liver failure

The pathophysiology is different in PHLF compared to ALF or ACLF. However, the argument for using MARS in PHLF is that early support of liver function should result in an enhanced regeneration of an otherwise insufficient liver remnant.

Until recently, a systematic evaluation of MARS has not been undertaken with respect to PHLF. Previous reports consist of small case series with heterogeneous patient cohort, and all lack standardized treatment protocols. However, Gilg S et al. reported that the first systematical prospective phase I study to evaluate the safety and feasibility together with the impact on patient outcome of early MARS treatment in patients with PHLF. In this study, the use of MARS in PHLF is feasible and safe. 60- and 90-day mortality rate were much lower than expected. The impact of MARS on mortality in PHLF should be further evaluated in randomized controlled trials.

5. Plasmapheresis

1) Mechanism

Plasmapheresis (also known as plasma exchange) is based on the removal of the patient's plasma and its replacement with plasma free of cytokines and toxin and/or albumin. Therefore, plasmapheresis seems to be an effective approach for clearing toxins, immune-mediated antigens, and other particles from the circulation. With plasmapheresis, liver toxic substances and potentially harmful inflammatory mediators are removed from the circulation and replaced with donor plasma.

Symposium 4. Management related to PHLF

2) Beneficial effects of plasmapheresis in patients suffering from liver failure/acute-on-chronic liver failure
In small, heterogeneous studies, plasmapheresis decreased plasma ammonia levels and improved hepatic encephalopathy. Cerebral blood flow increased as well as cerebral perfusion pressure. Mean arterial pressure was improved, cardiac index decreased, and systemic vascular resistance increased during plasmapheresis. The effect of plasmapheresis on survival from ALF/ACLF has been more difficult to determine. However, recently, Larsen et al. published the first artificial ECLS study in ALF patients to demonstrate a statistically significant benefit in transplant-free survival using high volume plasmapheresis.

3) Plasmapheresis in post-hepatectomy liver failure

There are very few studies on application of plasmapheresis for PHLF. Nevertheless, Hwang et al. reported that plasmapheresis can correct two important biochemical parameters in a patient with hepatic failure after major hepatectomy; restoration of serum cholesterol level, improvement of prothrombin level. In this study, the slight supportive effect provided by plasmapheresis can trigger spontaneous recovery for PHLF.

6. Bio-artificial liver support system

1) Mechanism

Cartridges containing hollow fibers filled with human hepatoblastoma cell lines, C3A, are used in the ELAD. These cells have hepatocyte properties, such as a functional CYP450 enzyme system and the production of liver-specific proteins. It uses whole blood for perfusion and can be continued for long periods of time.

HepatAssist is made from porcine hepatocytes that are contained within a hollow fiber bioreactor. It uses plasma that is obtained via plasmapheresis and then passed through the circuit containing porcine hepatocytes.

2) Studies

To date, a vast majority of studies that have assessed the applicability and efficacy of bio-artificial ECLS in ALF and ACLF have included small numbers of patients and been uncontrolled. However, these studies of ELAD and HepatAssist have been disappointing, which could not show the survival benefit. Moreover, there is no study on bio-artificial ECLS in PHLF.

3) Limitations

Clinically, bio-artificial liver support systems lack an ideal, reliable, and safe human cell source. Human hepatoblastoma cells, such as the ones used in ELAD, are limited by their metabolic function; there is a theoretic risk of metastatic cell spreading by broken fibers, though this is prevented by the use of valves and membranes. However, porcine hepatocytes, such as the ones used in HepatAssist, can be immunogenic and there is a risk of xenozoonoses.

Furthermore, the membrane of bioartificial liver support systems only allow flow rates of 100 to 200

Symposium 4. Management related to PHLF

mL/min, which is well less than those of in vivo perfusion, which is closer to 1500 mL/min. this limitation limits mass exchange and perhaps prompt overall detoxification.

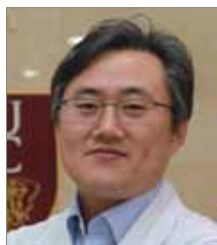
7. Summary & Conclusion

Supporting detoxification and synthetic functions of the failing liver is the rationale for the use of ECLS systems. Artificial liver support systems have shown certain detoxification capabilities and biochemical improvement in patients with ALF and ACLF, but their effects have failed to correlate with survival benefit. High-volume plasmapheresis is the only therapy that has demonstrated a statistically significant benefit in transplant-free survival in ALF patients. Bio-artificial ECLS systems incorporate a bioreactor containing various forms of hepatocytes to provide synthetic functions, which could not show survival benefit. Controlled studies have demonstrated beneficial of MARS in non-surgical patients with ALF, however, very little is known about the efficacy of MARS in the treatment of PHLF. Based on the beneficial effects of MARS that have been reported for patient with ALF/ACLF, it may also be a promising therapeutic option in the management of PHLF.

References

1. Yadav K, et al. Post hepatectomy liver failure: concept of management J Gastrointest Cancer 2014;45:405–413
2. Qadan M, et al. Management of postoperative hepatic failure J Am Coll Surg 2016;222:195–208
3. Banares R, et al. Molecular adsorbent recirculating system and bioartificial devices for liver failure Clin Liver Dis 2014;18:945–956
4. Karvellas CJ, et al. Current evidence for extracorporeal liver support systems in acute liver failure and acute-on-chronic liver failure. Crit Care Clin 2016;32:439–451
5. Saliba F, et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2013;159:522–531
6. Banares R, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. Hepatology 2013;57:1153–1162
7. Glig S, et al. The molecular adsorbent recirculating system in posthepatectomy liver failure: results from a prospective phase I study. Hepatology Communications 2018;2:445–454
8. Larsen FS, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomized controlled trial. J Hepatol 2016;64:69–78
9. Hwang S, et al. Reappraisal of plasmapheresis as a supportive measure in a patient with hepatic failure after major hepatectomy Case Rep Gastroenterol 2007;1:162–167

Symposium 4. Management related to PHLF



SY4-4

김동식 고려의대

Education & Training

1989 – 1996	Korea University College of Medicine, Seoul, Korea.
1996 – 1997	Internship, Korea University Medical Center, Seoul, Korea
1997 – 2001	Surgical Residency, Korea University Medical Center, Seoul, Korea
2004 – 2006	Fellowship, HBP Surgery and Liver Transplantation, Department of Surgery, Asan Medical Center, Seoul, Korea
2006 – 2008	ASTS-accredited Fellowship, Multi-Organ Transplant Surgery, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio, USA

Academic Appointments

2008 – 2009	Assistant Professor of Surgery, Division of Transplantation, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA
2009 – 2011	Assistant Professor of Surgery, Division of HBP Surgery & Liver Transplantation, Department of Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea
2010 – present	Director, Organ Transplantation Center, Anam Hospital, Korea University Medical Center, Seoul, Korea
2011 – 2015.8	Associate Professor of Surgery, Division of HBP Surgery & Liver Transplantation, Department of Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea
2012 – present	Director, Division of HBP Surgery & Liver Transplantation, Department of Surgery, Anam Hospital, Korea University Medical Center, Seoul, Korea
2015. 9. – present	Professor of Surgery, Division of HBP Surgery & Liver Transplantation, Department of Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Symposium 4. Management related to PHLF

Hype or Hope? – Pharmacologic portal flow modulation including splanchnic vasoconstrictors

김동식

고려의대

‘Posthepatectomy Liver Failure (PHLF)’ is one of the most significant unmet need in the field of liver surgery. Although there may be many potential risk factors underlying in individual cases, fundamental etiology leading to clinically evident PHLF is considered to be small remnant liver failing to meet metabolic demand of patients after surgery, which can be defined as ‘Small-for-Size Syndrome (SFSS)’ or ‘Small-for-Flow Syndrome (SFFS)’.¹ The same concept can be extended to transplant settings including living donor liver transplantation or deceased donor liver transplantation using partial graft.

Although each terminology has a slightly different view on pathophysiology, basically excessively high portal pressure and flow delivered to small remnant liver and subsequent damage to sinusoidal endothelial system by shear stress is considered as a key feature.

To prevent or manage PHLF or SFSS, several procedures such as portal vein banding, splenic artery embolization, mesocaval or portocaval shunts, and splenectomy have been introduced.^{2,3} However, these procedures are invasive and often times irreversible. When the liver requires more portal flow after successful regeneration, another invasive procedure may be required to reverse relative portal insufficiency. Complications such as prolonged shunts or post-splenectomy sepsis after those invasive procedures have also been reported.⁴

If effective agents can be applied instead of invasive procedures to reduce the risk of PHLF or SFSS, the risk of potential complications may be avoided or at least minimized, and treatment itself can be readily reversible depending on the patient’s condition. In this session, potential candidates of medical treatment for SFSS will be reviewed using data from published and on-going studies.

References

1. Golriz M, Majlesara A, El Sakka S, et al. Small for Size and Flow (SFSF) syndrome: An alternative description for posthepatectomy liver failure. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40(3):267–75.
2. Ikegami T, Shimada M, Imura S, et al. Current concept of small-for-size grafts in living donor liver transplantation. *Surg Today* 2008; 38(11):971–82.

Symposium 4. Management related to PHLF

3. Gruttadauria S, Pagano D, Luca A, et al. Small-for-size syndrome in adult-to-adult living-related liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2010; 16(40):5011–5.
4. Gonzalez HD, Liu ZW, Cashman S, et al. Small for size syndrome following living donor and split liver transplantation. *World J Gastrointest Surg* 2010; 2(12):389–94.

Memo

Symposium 4. Management related to PHLF



SY4-5

김종만 성균관대의대

Institution

Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine

Brief Introduction

Jong Man Kim received his MD from the Korea University in 2000, and trained in the Department of Surgery, Korean University Medical Center until 2005. From 2008 to 2011, he worked as fellow in the Transplantation Division, Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine at Seoul, Korea. He studied solid organ transplantation and HCC in those periods. He completed his PhD (Korea University, 2009), which subject was immunotherapy using 4-1BB antibody against cancer. His carrier has continued in the Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine until now (2018) as associate professor.

He operated laparoscopic liver resection in liver tumors such as HCC or colorectal liver metastasis and has studied for HCC hepatectomy patients, so published many papers. In addition, he has operated living donor liver transplantation. His focusing projects were ABO-incompatibility, HCC, humoral rejection, and immunosuppression in liver transplantation. He also studied the effect of NK cell immunotherapy in HCC patients. As he received the opportunity for oversea study from his university, so he joined the Wake Forest Institute for Regenerative Medicine (WFIRM) (2015). He studied liver bioengineering using liver-bioscaffold for implantation.

Research Interests

- Laparoscopic liver resection for HCC
- Liver transplantation
- ABO-incompatibility
- NK cell immunotherapy for HCC
- Immunosuppression
- Liver bioengineering

Symposium 4. Management related to PHLF

When and how? – liver TPL for PHLF

김종만

성균관의대

서론

간절제술은 간 종양의 치료에 근본적인 치료 방법으로 최근에는 수술 술기, 수술 전후 환자 관리, 수술 환자의 선택의 향상으로 간 절제술 후 합병증 및 사망률이 매우 낮게 보고 하고 있다. 그러나, 간절제술 후 드물게 간기능 부전이 발생할 수 있는데 보고된 문헌에서는 0.7-34%로 보고 하고 있다.

본론

수술 후 간기능 부전을 수술 전에 예방하거나 수술 전에 위험성이 높은 환자들은 피하는 것이 최선의 선택이나 수술 후에 간기능 부전으로의 진행을 가능한 빨리 알기 위해서 주기적인 추적 관찰이 필요하다. 간기능 부전과 관련된 INR, bilirubin의 수치가 증가하는지 아니면 간성 혼수가 발생하는지 수술 후 지속적으로 추적 관찰이 필요하다. 이외에도 감염의 발생, 불안정한 혈액학적 변화, 신기능 저하 및 신부전, 영양상태 불량, 대사성 변화 등도 수술 후 간부전의 초기 증상일 수 있다. 이러한 증상 발생시 간독성 및 신독성 약제는 피해야 한다.

수술 후 간부전의 치료 원칙은 급성 간부전의 치료 방침과 비슷해서 치료 방향은 가능한 간 재생이 되는 동안 보조적인 치료를 통해서 합병증을 최소화 하는 것이다.

여러 가지 치료 방법에도 간기능 악화로 인한 간부전 상태 발생시 간이식이 유일한 치료 방법이나 간이식을 받는 환자들은 약 10% 정도로 간이식을 받는 환자들은 많지 않다.

결론

간절제 후 발생하는 간부전 발생시 가능한 여러 가지 치료로 간기능이 재생할 수 있게 촉진 하는 것이 가장 좋은 치료 방법이나 이러한 노력에도 간기능 악화시 간이식도 적극적으로 고려해야 할 것이다.

Bridge over Posthepatectomy Liver Failure

ISTS 2018

The 13th International Single Topic Symposium(ISTS)

SYMPOSIUM 5

How I Do It; To Prevent, Predict or Treat PHLF (English session)

좌장 : 김선희 (서울의대)

Liver volume and quality, logistics and plasmapheresis
황신 (울산의대)

What should we do to prevent PHLF?
Masato Nagino (Nagoya University, Japan)

Symposium 5. How I Do It ; To Prevent, Predict or Treat PHLF (English session)



SY5-1

황신 울산의대

-
- Professor of Surgery, College of Medicine University of Ulsan, Asan Medical Center, Seoul, Korea
 - Director, Organ Transplantation Center, Asan Medical Center
 - Graduated the College of Medicine Busan National University in 1988
Obtained Doctorial Degree at University of Ulsan in 1997
 - Completed Surgical Resident Training and Clinical Fellowship at the Asan Medical Center
 - Working as a Faculty Member of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation at the Asan Medical Center since 1998
 - Working as a Visiting Researcher at the Emory University Hospital in 2005
 - Publishing more than 300 Articles on Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation
 - Editor-in-Chief, Annals of Hepatobiliary-Pancreatic Surgery

Symposium 5. How I Do It ; To Prevent, Predict or Treat PHLF (English session)

Liver volume and quality, logistics and plasmapheresis

황신

울산의대

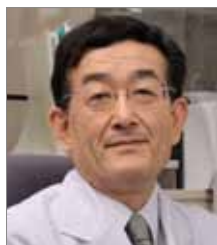
Post-hepatectomy liver failure (PHLF) simply indicates too much resection of the sick liver. Indocyanine green test is a useful method to evaluate hepatic functional reserve. ICG K fraction of the remnant liver proportion (ICGKrem) is a reliable parameter to predict risk of PHLF, but its cutoff is known to be around 0.05. We intended to establish a reliable cutoff value of ICGKrem and to validate its predictive power as well as to assess the significance of standardized ICGKrem by using standard liver volume (SLV-corrected ICGKrem) for patients with huge HCC. ICGKrem appears to be a reliable parameter reflecting the risk of major hepatic resection.

Our results suggested that ICGKrem cut-off value for safe hepatectomy would be 0.04 for normal livers, but it is reasonable to set at 0.05 for cirrhotic livers, which is the traditionally suggested value. SLV-corrected ICGKrem appears to be useful parameter for patients with large liver mass or shrunken liver. Preoperative portal vein embolization (PVE) induces shrinkage of the embolized lobe and compensatory regeneration in the non-embolized lobe, but does not always induce sufficient regeneration of the future liver remnant liver (FLR) due to various causes.

Its main underlying causes include liver cirrhosis that innately limits regenerative capability and incomplete blockade of portal vein (PV) flow due to minute residual flow or intrahepatic shunting/collateral formation. In practice, several methods of PVE have been introduced so far, PVE-induced atrophy-hypertrophy is not so evident unless all minute PV branches are completely occluded. Especially regarding liver cirrhosis, the response to PVE is often suboptimal.

To facilitate FLR regeneration, sequential PVE-hepatic vein embolization (HVE) was developed. Hemiliver damage due to sequential PVE-HVE was well tolerated. Most patients with limited FLR regeneration after PVE demonstrated further increases in FRL volume after receiving sequential PVE-HVE. Once PHLF happens, prompt best supportive care should be followed. Plasmapheresis is often useful to help recovery of failing liver, which was proven through the accumulated experience of early allograft dysfunction following liver transplantation.

Symposium 5. How I Do It ; To Prevent, Predict or Treat PHLF (English session)



SY5-2

Masato Nagino Nagoya University, Japan

Education

1979 M.D. Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan

Professional Training and Employment

1979-1982 Resident in General Surgery, Yachiyo Hospital, Anjo, Japan
1982-1983 Resident in Cancer Surgery, Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan
1983-1986 Resident in General Surgery, Daidoh Hospital, Nagoya, Japan
1986-1988 Research Fellow in Cancer Surgery, The First Department of Surgery
Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan
1988-1990 Chief Surgeon in General Surgery, Tohkai Hospital, Nagoya, Japan

Academic Appointments

1991-1996 Assistant Professor, The First Department of Surgery,
Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan
1996-2003 Associate Professor, The First department of Surgery,
Nagoya University School of Medicine
2003-2007 Associate Professor, Division of Surgical Oncology
Department of Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine
2007- Professor and Chairman, Division of Surgical Oncology
Department of Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

Previous Appointment

1993-1994 Visiting Professor of Surgery, Department of Surgery
Lahey Clinic Medical Center, Boston, USA

Editorial Board

Annals of Surgery
Journal of Hepatobiliary Pancreatic Science
Asian Journal of Surgery
Chinese Journal of Digestive Surgery
Japanese Journal of Clinical Oncology
Surgery Today

Symposium 5. How I Do It ; To Prevent, Predict or Treat PHLF (English session)

What should we do to prevent PHLF?

Masato Nagino

Nagoya University, Japan

Posthepatectomy liver failure (PHLF) is the most serious complication following hepatectomy. Although there are several different definitions of PHLF, the definition proposed by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) is now widely used. However, even this definition is somewhat arbitrary, and its clinical value is still debatable.

At present, there are no effective treatment of PHLF, thus prediction of PHLF after hepatectomy is nonsense: preoperative management to prevent PHLF is important. There are no omnipotent measure to prevent PHLF, and only many small efforts can lead to prevention of this intractable complication. In this context, I will mention the following topics to prevent PHLF, including portal vein embolization, bile replacement after biliary drainage, Inchinkoto (Japanese herbal medicine) administration, and synbiotic treatment. I will also touch on importance to reduce intraoperative blood loss.

Bridge over Posthepatectomy Liver Failure

ISTS 2018

The 13th International Single Topic Symposium(ISTS)

SPECIAL LECTURE 3

English session

좌장 : 이우정 (연세의대)

Image-guided surgery: the augmented eye towards precision

Michele Diana (Image-Guided Hybrid Minimally Invasive Institute, IRCAD-IHU, France)

Special Lecture 3. Image-guided surgery: the augmented eye towards precision



SP3

Michele Diana

Image-Guided Hybrid Minimally Invasive Institute,
IRCAD-IHU, France

Education

2017, Venia Legendi (HDR, French Diploma enabling to supervise research): Doctoral School Life and Health, University of Strasbourg, France / Thesis: Endoscopic Luminescent Imaging for Precision Oncology Surgery: the ELIOS project

2016, Ph.D in Medical Sciences: Doctoral School Life and Health, University of Strasbourg, France / Thesis: Fluorescence-based Enhanced Reality for real-time evaluation of visceral perfusion (grade: very good and jury congratulations)

2013, Certificate for Animal Experimentation (Level 1, Responsible for Research Projects): Practical School of High Studies, Sorbonne University (Paris) and Medical School of Dijon (France)

2011, University Diploma in Biomedical Engineering: Pierre & Marie Curie University, Paris (France) / Thesis: Concept, design and development of a novel minimal invasive magnetic anastomotic device (grade: very good)

2003, Medical Degree (MD): Catholic University of the Sacred Heart, Rome (Italy)

Thesis: The role of impaired intestinal permeability and resident microbiota overgrowth in the passage from Non-Alcoholic Steatosis to Non-Alcoholic Steato-hepatitis (grade: SUMMA CUM LAUDE; 110/110 and jury congratulations)

Current positions and professional experience

January 2018 – to date University of Chieti, Italy / Associate Professor with a teaching role at the General Surgery Residency program (Image-Guided Surgery, MED/018; 20h per year)

January 2017 – to date IHU-Strasbourg, Institute of Image-Guided Surgery, Strasbourg, France / Founder and Director of the IHU-SPECTRA unit (Integrated HUB for Shining Perioperative Endoscopic TherAnostics)

Special Lecture 3. Image-guided surgery: the augmented eye towards precision

- November 2014 – to date IHU-Strasbourg, Institute of Image-Guided Surgery, Strasbourg, France (Head: Professor Jacques Marescaux) /
Director of the Research Unit on Endo-laparoscopic Procedures.
(Coordinator of the fellowship programs)
- July 2013 – to date Research Institute Against Digestive System Cancer (IRCAD), Strasbourg, France (Head: Professor Jacques Marescaux) /
Senior Surgical Researcher at the IRCAD, Research Institute against the Cancer of the Digestive System, Strasbourg, France
- July 2012 – to date Physiology Institute, EA3072, Mitochondria and oxidative stress, University Louis Pasteur, Strasbourg, France (Head of the lab: Professor Bernard Geny) /
Staff Researcher
- June 2017 – to date Department of General, Endocrine and Digestive Surgery, Nouvel Hopital Civil, University Hospital of Strasbourg, France (Head: Professor Didier Mutter) /
Associate Practitioner
- October 2012 – July 2013 IHU-Strasbourg, Institute of Image-Guided Surgery, Strasbourg, France /
IHU Biodesign program coordinator (I-SIP, IHU-School of Innovation Program), supervised by Prof Lee Swanstrom
- April 2010 – October 2012 –Research Institute Against Digestive System Cancer (IRCAD), Strasbourg, France
–Department of General, Endocrine and Digestive Surgery, Nouvel Hopital Civil, University Hospital of Strasbourg, France
(Head: Professor Jacques Marescaux) /
University Hospital of Lausanne, Switzerland)

Special Lecture 3. Image-guided surgery: the augmented eye towards precision

The digital technology is providing enhanced abilities to the surgeon including: an augmented brain with Artificial Intelligence technologies, an augmented eye provided by advanced perioperative imaging, and an augmented hand with robotics. Those are the pillars for precision driven therapies. In the lecture, the vision and the work of the Institute of Image Guided Surgery, a government sponsored initiative in Strasbourg, France, will be outlined, focusing on digestive surgery.

Memo

Bridge over Posthepatectomy Liver Failure

ISTS 2018

The 13th International Single Topic Symposium(ISTS)

SYMPOSIUM 6

VR, AR and AI in Medicine

좌장 : 김형철 (순천향의대), 유희철 (전북의대)

The Impact of AI and Machine Learning in Healthcare
이정윤 (Microsoft, USA)

Medical Environment Change in AI Era
김종혁 (울산의대)

Practical Issues in Surgical Usage of AR
김석기 (국립암센터)

Discussion

Symposium 6. VR, AR and AI in Medicine



SY6-1

이정운 Microsoft, USA

Highlights

Seasoned Data Science Leader

- Professional predictive modeling experiences with Fortune 500 clients.
- Built and led world class data science teams at companies and competitions.
- Ranked top 10 out of over 400,000 data scientists at Kaggle in 2015.
- Won numerous international machine learning competitions including KDD Cup 2012, 2015.

Professional Experience

June 2017 – Present	Microsoft, Redmond, WA / Sr. Data Scientist
July 2014 – June 2017	Conversion Logic, Los Angeles, CA Chief Data Scientist, Founding Team
October 2012 – July 2014	Demand Media, Santa Monica, CA Lead Applied Science Engineer
June 2011 – October 2012	Opera Solutions, San Diego, CA / Staff Scientist
May 2010 – May 2011	Neofect, Seoul, Korea / Software Engineer, Founding Team
September 2000 – December 2003	Oullim Information Technology, Security Technologies, Inc, Seoul, Korea / Software Engineer

Professional Service

August 2017 – Present ACM SIGKDD 2018, London, UK / KDD Cup Co-Chair

Education

University of Southern California, Los Angeles, CA / Ph.D., Computer Science, May 2011
Seoul National University, Seoul, Korea / B.S., Electrical Engineering, February 2005

Symposium 6. VR, AR and AI in Medicine

The Impact of AI and Machine Learning in Healthcare

이정윤

Microsoft, USA

Artificial Intelligence (AI) and Machine Learning (ML) are transforming the world. AI surpasses the human in tasks like the quiz show, Go, and medical image diagnosis that seemed impossible a few years ago. Every day, we use services and products with recommendation, personalization, automated journalists, and customer service representative bots.

However, due to the hypes around AI/ML from media and marketing these days, it is often difficult to distinguish the true capability and complexity of AI/ML technologies from those of science fiction. Did Facebook AI really create its own language? Did AI solve vision and natural language? Are we close to the AI singularity?

In this talk, I would like to guide you through the noisy landscape of AI/ML and share innovations derived by AI/ML especially in healthcare.

First, I will walk through the current state of AI and ML technologies. I will share the trends in AI/ML, and recent successes as well as failures. Next, I will talk about AI/ML in healthcare. I will cover the latest developments in diagnosis, predictive healthcare, personalized medicine, accessibility, knowledge base, and administration. I will conclude the talk with some recommendations for medical professionals to thrive in the era of AI and ML.

Symposium 6. VR, AR and AI in Medicine



SY6-2

김종혁 울산의대

학력/약력

- 1981. 3. - 1987. 2. 서울대학교 의과대학 졸업
- 1989. 3. - 1992. 2. 서울대학교 병원 인턴, 레지던트
- 1990. 3. - 1999. 8. 서울대학교 대학원 의학석사/박사
- 1995. 5. - 1997. 2. 서울아산병원 산부인과 임상강사 (부인종양학)
- 1997. 3. - 현재 울산의대 서울아산병원 산부인과 전임강사 ~ 교수
- 2000. 8. - 2001. 8. 미국국립암연구소 (National Cancer Institute, NCI) Experimental Therapy Section 연구원

주요 활동 학회

미국부인암연구회 (GOG) 회원, 대한부인암연구회(KGOG) 회원
국제부인암학회 (IGCS) 회원, 미국부인암학회 (SGO) 회원, 대한부인종양학회(KSGO) 회원
미국부인과내시경학회 (AAGL): 회원, 대한산부인과내시경학회(KSOGL) 부회장
피터드러거 소사이어티 코리아 (PDSK) 이사

주요 원내보직경력

- 2003. 3 - 2005. 12 아산생명과학연구소 특정연구 센터장
- 2006. 1 - 2008. 12 서울아산병원 입원부장보
- 2009. 3 - 2010. 12 서울아산병원 기획실장보
- 2011. 1 - 2016. 12 서울아산병원 감사실장
- 2017. 1 - 현재 서울아산병원 기획조정실장

저서

피터드러거가 살린 의사들, 대학병원 편 (공저) [21세기북스]
시스템으로 혁신하라 (감수) [꿈꿀자유]
세계병원에서 전략을 배운다, 피터드러거가 살린 의사들, 세계병원 편 (감수) [클라우드나인]

Symposium 6. VR, AR and AI in Medicine

Medical Environment Change in AI Era

김종혁

울산의대

“무엇을 상상하든 그 이상을 보게 될 것이다”

구글 딥마인드(DeepMind) 사의 인공지능 바둑 프로그램 알파고와 바둑 최고수 이세돌의 대결을 가슴 졸이면서 보았던 기억이 아직도 생생하다. 불과 2년의 시간이지만 바둑 인공지능은 알파고에서 ‘알파고 제로’로 진화하였고 기존의 기보를 익히지 않고 스스로 학습하는 입신의 경지에까지 이르렀다고 한다. 올해 2018년에는 경쟁자가 없어서 스스로 터득한 바둑의 기보를 세상에 던지고 홀연 은퇴를 선언하였으니 두려움마저 느끼게 한다. 그럼, 바둑을 은퇴한 딥마인드의 인공지능은 무엇을 하고 있을까? 딥마인드 사에서 헬스부문은 1번 주력 사업부 이들은 의료 분야를 정조준하고 있다. 그 첫 활용 사례가 안과였는데 놀랍게도 딥마인드의 인공지능이 학습한 당뇨병성 망막증의 진단 정확도는 인간 의사의 진단 정확도를 오히려 능가한다고 한다. 또한 딥마인드의 HARK, Streams 등의 의료 인공지능 프로그램은 이미 영국에서 실용화 단계이다. 구글 뿐만 아니라 IBM, 필립스, 지멘스, 아마존 등 전통적인 의료기기, IT 기술 회사들도 헬스케어를 기업의 중요한 비즈니스 분야로 추진 중이며 국내에서도 KT, SKT, 네이버, 카카오 등도 직간접적으로 빅데이터, 인공지능 활용을 활용한 헬스케어 서비스 개발을 서두르고 있다. IBM의 ‘Watson Oncology’는 암 환자에 대한 의사의 진단 및 치료를 보조해 주는 소프트웨어로 이미 국내에도 9개 병원 에서 활용 중인데 구체적인 결과까지 얻고 있는 정도로 경험이 쌓이고 있다.

인공지능이 빠른 속도로 우리 의료계에 들어올 것을 예측 못한 것은 아니다. 실리콘 밸리의 전설적인 벤처투자자 비노드 코슬라(Vinod Khosla)는 2012년 1월 <테크크런치 (TechCrunch)> 지에 기고한 글에서 “지금의 헬스케어는 주술(witchcraft)과 같으며, 십 수 년 내로 의사의 80%가 닥터 알고리즘(Dr. A), 즉 발달된 기술에 그 자리를 내줄 것”이라며 인간 의사의 몰락을 전망했다. 반면 2013년 미래연구전문대학원인 옥스퍼드 마틴 스쿨(Oxford Martin School)의 칼 베네딕트 프레이(Karl Benedikt Frey) 교수와 마이클 오스본(Michael A. Osborne) 교수는 “인공지능에 밀려 20년 이내에 현재 직업의 47%가 사라질 가능성이 높지만, 의사는 사라질 가능성이 가장 낮은 직업군”이라는 견해를 제시했다. 누구의 예측이 맞을지는 알 수 없으나 한 가지 분명한 것은 앞으로 의사의 역할이 사뭇 달라질 것이라는 점이다. “21세기 최대 혁신은 생물학과 기술의 교차점에서 이루어진다”는 스티브 잡스(Steve Jobs)의 말처럼 의료는 놀라운 기술 발전 속에서 혁신과 창조적 변화의 가능성을 가진 분야로 각광받고 있다. “무엇을 상상하든 그 이상을 보게 될 것이다”라는 영화 매트릭스의 흥분 문구처럼 우리는 대변혁의 시대를 목전에 두고 있다.

미래의 의료 환경을 한마디로 표현하는 단어는 P4 의학(P4 Medicine)이다. 생명과학자인 리로이 후드(Leroy Hood) 박사가 제창한 말로 P4란 각각 ‘Predictive’, ‘Preventive’, ‘Personalized’, ‘Participatory’를 의미한다. 우리말로 예측, 예방, 맞춤 및 참여 의학이다. 모두 빅데이터를 다룰 수 있는 인공지능이 있어 가능한 일이다.

Symposium 6. VR, AR and AI in Medicine

23andMe 등 이미 상용화된 유전자 해석 서비스는 엄청난 양의 개인 유전체 정보를 인공지능 빅데이터 처리 기술로 분석한다. 이러한 생물학적 유전 정보 분석을 기반으로 암, 심장병 등 대부분의 질환 발생위험을 통계적으로 예측한다. 역시 상용화된 Cue, GoBe, Tellspec 등의 서비스는 먹는 음식, 소모 칼로리, 혈압, 맥박, 혈당 등 개인의 일상 데이터를 모니터링하여 분석하고 이를 기반으로 적절한 시기에 검진 및 조기발견 시스템을 가동하여 질환 발생을 예방한다. 유전적, 환경적 자료가 모두 분석되는 것이다. 예방에 실패하여 실제로 질병이 발생하더라도 평소 누적된 환자의 생활습관 모니터링 결과를 근거로 치료계획을 수립하고 관리한다. 미래에는 IBM의 Watson이나 DeepMind Health의 HARK, Streams 등의 프로그램이 스마트폰 앱으로 구현될 것이다. 인공지능이 최신 연구를 근거로 환자의 유전정보, 과거병력 등을 분석하여 맞춤형 처방을 내리면 인간 의사의 확인을 거쳐 처방이 확정된다. 이렇게 처방된 약은 드론(drone)에 의해 배달된다. 작년 이코노미스트의 '2017 세계경제 대전망 (The World in 2017)'에서도 "얼마 후 역사학자들은 2017년을 '정밀의료가 꽃핀 해'로 평가할 것" 이라고 하면서 결국 모든 의학은 정밀 의료가 바뀔 것이라 전망하고 있다. 한편 미국의 OpenNote, Open Access button, YODA 등의 연구 및 상용 프로그램은 환자가 자신의 EMR 의무기록을 모두 열람할 수 있게 했다. 지난 여름 필자가 만난 예일(Yale) 의대의 한 교수는 "이미 환자들이 자신의 EMR을 보고 검사결과나 치료방침에 대해 이메일로 질문을 한다"고 했다. 의사가 환자의 질문에 답하고 치료계획을 논의하는 것은 당연하지만, 현재까지는 의사가 중심적인 역할을 맡았다. 하지만 미래에는 환자의 치료계획뿐만 아니라 의료진이 수행하는 임상연구에도 환자나 일반인의 의견이 적극적으로 수용될 것이다. 환자 스스로 의료의 적극적 주체가 되는 참여 의학의 시대가 열리는 것이다.

그렇다면 과연 인공지능이 진료실에서 이루어지는 의사와 환자 사이의 친밀한 대화를 대체할 수 있을까? 한 마디로 아직은 매우 요원한 일이다. 그러나 간단한 대화만 나누고는 처방전을 발행해버리는 3분 봉어방 진료라면 'Dr. A'로 곧 대체 가능하지 않을까? 인공지능이 의사를 대체하기는 어렵다는 점에 모든 전문가가 동의한다. 이는 인공지능 진화의 마지막 단계에서나 가능할 일이다. 전인적 진료로서의 의료는 난공불락이지만, 부분 부분 나누어 기계화 할 수 있는 영역이 너무나 많은 곳 또한 의료 분야다. 딥러닝의 발전으로 영상과 신호 처리 중심의 '판독의료(영상의학, 진단검사의학, 병리학, 핵의학)'가 격변의 최전방에 섰다. 그 이전에 이미 물류와 예약, 결제 같은 행정원무 정보화가 이루어졌다. 다양한 임상 의사결정 지원 시스템도 순서대로 도입 중이다. 아마도 바로 다음 공략 목표는 인간 의사가 실수하기 쉬운 환자안전, 의료 사고/오류 예방 분야일 것이다. 인간은 실수하기 쉽고, 크고 복잡한 데이터를 잘 다루지 못하며, 시스템적 사고에 취약하다. 인공지능은 인간의 이런 약점을 집요하게 파고든다. 오늘날 점점 더 장비와 검사에 의존하는 진단 관련 많은 분야는 빠르게 인공지능으로 대체될 것이다. 영상, 신호, 의료기록, 유전체 정보 등의 진단 자료들을 통합 관리하는 '진단 정보의학 센터'는 현재의 종합병원에서 독립하여 거대 조직을 갖추고 다양한 전문가와 데이터와 시스템과 인공지능과 자본력으로 무장할 것이다. 여기에 현재의 4G LTE 통신보다 100배 이상 빠른 5G 통신이 내년부터 선보인다는 전 세계 어디에 있는 인공지능과도 대량 실시간 접속이 가능해질 것이다. 의료계의 준비가 시급한 이유다.

사실 앞으로 10년 후의 미래를 논하는 것조차 벅찬 일이다. 상상 이상일 수도 있고, 다행히(?) 현재 의학의 상당부분이 유지될 수도 있을 것이다. 다만 향후 5년을 전후해서 인공지능이 의료에 본격적으로 데뷔하는 것은 분명해 보인다. 인간 의사는 의료 데이터의 처리나 의료지식의 축적에서 AI 의사를 능가할 수는 없다. 미래의 의사는 인간적인 리더십을 바탕으로 단순한 의학 기술자에 그치지 않고, 환자와 인공지능 의사를 모두 올바른 방향으로 이끌어 나가는 '가장 인간적인 업(業)'을 수행하는 역량을 가져야 할 것이다.

Memo

Symposium 6. VR, AR and AI in Medicine



SY6-3

김석기 국립암센터

학 력

1988. 3 - 1995. 2	서울대학교 의과대학	의 학	학사
2003. 3 - 2005. 2	서울대학교 의과대학원	핵의학	석사
2005. 3 - 2007. 8	서울대학교 의과대학원	핵의학	박사

경 력

2006. 8 - 2017. 12	국립암센터 진단검사센터 핵의학과 과장
2003. 5 - 현재	국립암센터 진단검사센터 핵의학과 의사직 발령 국립암센터 유방암센터 검직 발령 의사직
2007 - 현재	국립암센터 방사선안전관리위원회 위원장
2009. 8 - 현재	국립암센터 갑상선암센터 검직 발령 의사직
2010. 1 - 현재	국립암센터 연구소 융합기술연구부 부장 분자영상연구과 과장, 책임연구원 동물분자영상실 실장, 책임연구원
2015. 1 - 2015. 12	The University of Stanford (미국) Visiting Scholar

학회활동

1996 - 현재	대한핵의학회, 미국핵의학회 회원
2008 - 2010	대한핵의학회 대외협력이사
2008 - 2014	대한핵의학회 정도관리위원, 정도관리이사
2010. 5 - 현재	분자영상학회 회원

Symposium 6. VR, AR and AI in Medicine

Practical issues in surgical usage of AR

김석기

국립암센터

스마트안경의 수술에서의 활용과 몇 가지 논의점

의료가 고도화되면서 정밀하고 복잡한 기기가 의료현장, 특히 수술현장에 새로이 사용되고 있다. 복잡한 의료기기를 이용하여 치료성적을 향상시키거나, 부작용을 줄여 안전한 진료를 하기 위해서는, 의료기기-사용자 접점을 직관적이고 쉽게 만들어 사용자가 진료 및 수술에만 집중할 수 있도록 하는 것이 중요하다.

스마트안경 등 웨어러블 기기는 음성제어, 제스처제어, 개인별 화면 등 다양한 방식으로 수술자와 수술기기를 연결할 수 있으며, 특히 감염위험이 없는 비접촉적 제어가 가능하여 수술 등 감염위험이 있는 의료현장에 유용하다. 또한 최근 개인통신기기 기반의 증강/가상현실안경이 상업화되면서 쉽게 임상에 적용할 수 있게 되었다.

웨어러블기기 중 “구글글라스”는 가장 대중적으로 성공하였고, 다양한 임상적 연구가 있고, 몇몇 스타트업 기업들이 이 스마트글라스를 기반으로 새로운 형태의 의료서비스 사업을 시작하였다. 문헌에 발표된 스마트안경의 임상적 이용처는 의료인간/환자방향 커뮤니케이션, 의학 교육, 마취모니터링, 영상유도수술, 환자 안전 향상, 치료성적 상승, 사용자 근골격계 질환 완화, 임상정보센터기능 등이다. 연구는 주로 실시간 혹은 실제 임상상황을 염두에 두고 진행되었다. 스마트글라스가 임상적으로 유용할 가능성은 확인하였으나 무작위 임상시험 같은 높은 임상적 증거능력을 가진 연구는 적었다. 제시된 스마트글라스의 문제점은 짧은 배터리 사용시간, 핸드프리 기능과 관련된 어려움, 어지러움, 좁은 시야, 무거운 무게 등이었다.

현재까지 연구결과로는 스마트안경의 임상적 효과에 대한 임상증거는 부족하다. 스마트안경을 내시경, 복강경 등의 의료현장에 사용하려 할 때 기본적인 궁금증으로 첫 번째, 스마트안경에서 보이는 화면의 질이 임상적으로 사용할 수준인지 여부, 두 번째, 스마트안경을 사용하는 경우 실제로 사용자의 인체공학적 사용자경험이 개선되는 지 여부, 세 번째, 스마트안경을 넘어서 좀 더 자유로운 증강현실기기의 가능성은 없는 가 등이 있다. 이 강의에서는 증강현실 안경을 이용한 간단한 시험과 현재 진행 중인 연구내용을 통해 기본적인 궁금증을 간략히 살펴보고자 한다.

최근, 식약처는 “가상·증강현실(VR·AR) 기술이 적용된 의료기기의 허가·심사 가이드라인”을 발표하였다. 스마트 안경은 이미 국내에서도 행정적 지원을 준비하고 있고, 몇 가지 임상적 활용처가 확립된다면 더욱 활발히 활용될 수 있을 것이다.

Memo

Memo

Memo

Memo

Memo

Memo

Memo

Memo

Memo

Memo



한국간담췌외과학회
The Korean Association of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery

한국간담췌외과학회

서울 서대문구 연세로 50-1 연세대학교 신촌캠퍼스 러들로교수동 2층 232호
Tel: 02-2051-8299 Fax: 02-2051-8298 E-mail: khbps@khbp.or.kr

ISTS 2018 준비 사무국: (주) 피플엑스

서울특별시 강남구 역삼로 17길 16 해오름빌딩 1층
Tel: 02-557-8422, 8423 Fax: 02-566-6087 E-mail: ists@ists.or.kr

Aesculap® Challenger® Ti-P

World Innovation - First pneumatic driven multifire clip system



product
design award



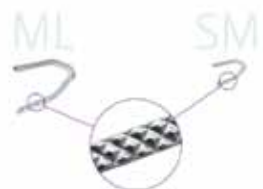
- Elaborate Jaw Design
- Strong Ligation Power

- Endoscopic Clip

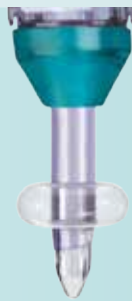
Only One 4mm Automatic Endoscopic Clip
8mm General Automatic Endoscopic Clip

- Open Clip

Only One Gun Type
SM 4mm Et ML 8mm



Enhanced Clinical Outcomes





TS-1



티에스원 **췌장암** 보험 급여

항암요법	투여대상	투여단계	투여요법
티에스원 단독요법 (6주요법 ^{a)})	국소진행성, 전이성	1차 이상	고식적 요법 (Palliative)

티에스원 **위암 3주 요법** 보험 급여

항암요법	투여대상	투여단계	투여요법
티에스원 단독요법 1) 6주 요법 ^a 2) 3주 요법 ^b	진행성, 전이성, 수술불가능, 재발성	1차 이상	고식적 요법 (Palliative)
티에스원 + cisplatin 병용요법 1) 5주 요법 ^c 2) 3주 요법 ^d			

티에스원
용법 · 용량

- a. 티에스원 단독요법 (6주 요법) 초회 기준량으로 1일 2회, D1~D28 (매 6주마다 투여)
 b. 티에스원 단독요법 (3주 요법) 초회 기준량으로 1일 2회, D1~D14 (매 3주마다 투여)
 c. 티에스원 + cisplatin 병용요법 (5주 요법) 초회 기준량으로 1일 2회, D1~D21, cisplatin 60mg/m²/day D8 (매 5주마다 투여)
 d. 티에스원 + cisplatin 병용요법 (3주 요법) 티에스원 80mg/m²/day 1일 2회, D1~D14, cisplatin 60mg/m²/day D1 (매 3주마다 투여)

[티에스원 초회기준량]

체표면적	초회기준량 (테가푸르 상당량)
1.25m ² 미만	40mg/회
1.25m ² 이상 ~ 1.5m ² 미만	50mg/회
1.5m ² 이상	60mg/회

Ref) 건강보험심사평가원 공고 제 2015-291호

Fresenius Kabi,

**Your Confident Partner
with Reliable Products**



Volulyte



Fresofol MCT



Kabi Remifentanyl



Kabi Paracetamol



Kabi Granisetron



Kabi Rocuronium



Kabi Ropivacaine

오랜시간 이식환자의 지킴이가 되어준 프로그램

20

“

장기간복용에도 안전한 프로그램은
20년동안 입증한 효능과 안정성으로
이식환자의 희망의 불을 밝힙니다!

”

References

1. Kramer BK, et al. *Transpl Int*. 2016 Mar;29(3):307-14. doi: 10.1111/tri.12716. Epub 2015 Dec 11.

Hepa-Merz® offers effective liver therapy with **DUAL ACTION**.

간해독 작용과 간세포 재생 간질환 치료제, 헤파멜즈



간 해독작용

“혈액 내 독성물질 감소”
(특히 암모니아)

간 세포회복

“핵산합성에 직접 관여”
에너지 생성

간 해독작용 및 대사기능에 필요한 LOLA 함유

LOLA 성분은 체내에서 오르니틴 (Ornithine) 과 아스파테이트 (Aspartic Acid) 등 2개의 아미노산으로 분해가 되어 각기 다른 Dual-Action 기능을 통해 간 해독작용 및 간 세포회복을 통해 간 기능을 향상시켜 피로회복과 활력증진 및 만성 간질환 치료에 탁월한 효능을 발휘합니다.

헤파멜즈는 독일 Merz Pharmaceuticals사에서 개발한 L-ornithine-L-aspartate가 주성분인 오리지널 간장질환 치료제입니다.



한화제약

원료공급 · 기술제공
Merz Pharmaceuticals GmbH

Hepa-Merz®
L-ornithine-L-aspartate

헤파멜즈 산 - 성분 · 함량 1포(3.6g) 중 주성분 : L-ornithine-L-aspartate ~ 3g **성 상** 오렌지색의 산체 **효능 · 효과** 다음의 증상의 간질한 해독의 보조치료 : 간경변, 만성간염 **용법 · 용량** 1. 만성간염 : 심한 증상에서 L-아스파르트산-L-오르니틴으로서 1회 3g, 1일 1-2회 식후에 복용한다, 2. 간경변 : 가벼운 증상에서 L-아스파르트산-L-오르니틴으로서 1회 6g, 1일 2회 많은 양의 물에 녹여 식후에 복용한다, **사용상의 주의사항** 제품 포장제 참조 **저장방법** 기밀용기, 실온보관(1~30℃) **보합코드** 651600805 **보합약가** 599원 / 3.6g (1포) **포장단위** 3.6g/포 X 50, 100포

헤파멜즈 주 - 성분 · 함량 1병(5mL) 중 주성분 : L-ornithine-L-aspartate ~ 500mg **성 상** 무색 투명한 액이 들어있는 갈색 유리 앰플체 **효능 · 효과** 다음의 증상의 간질한 해독의 보조치료 : 간염, 간염후유증, 간경변 **용법 · 용량** 치료초기 (주말간은 L-아스파르트산-L-오르니틴으로서 1일 1g(2병들)씩 주사하는 것이 바람직하며 본 용량은 3~4주 계속할 수 있으며, 또는 주사와 경구요법을 각주로 사용할 수 있다, 중증에는 1일 2g(4병들)으로 증량할 수 있다, 증상에 따라 적절히 증감한다, **사용상의 주의사항** 제품 포장제 참조 **저장방법** 기밀용기, 실온보관(1~30℃) **보합코드** 651600321 **보합약가** 700원 / 5mL (1병들) **포장단위** 5mL X 10병들 **헤파멜즈 인퓨전주 - 성분 · 함량** 1병(10mL) 중 주성분 : L-ornithine-L-aspartate ~ 5g **성 상** 무색 내지 옅은 황색의 투명한 액이 충전된 갈색의 앰플체 **효능 · 효과** 다음의 증상의 간질한 해독 : 간성뇌증 (혼수 전단계, 혼수 포함) **용법 · 용량** 간성뇌증(혼수전단계-혼수 포함)에서 L-아스파르트산-L-오르니틴으로서 1일 40g(8병들)까지 적정 수액제에 혼합하여 점적 주사할 수 있다, 증상에 따라 적절히 증감한다, **사용상의 주의사항** 제품 포장제 참조 **저장방법** 기밀용기, 실온보관(1~30℃) **보합코드** 651600311 **보합약가** 1,634원 / 10mL (1병들) **포장단위** 10mL X 10병들

High Quality Capecitabine



젤로빅[®] 정(카페시타빈) 150mg, 500mg

효능·효과 ○결장 직장암 - 전이성 결장직장암의 1차요법 - stage III(Dukes'C)의 결장암의 수술 후 보조요법(Adjuvant treatment), stage III(Dukes'C)의 결장암 환자에서 원발 종양을 수술로 완전히 절제 (complete resection)하고 fluoropyrimidine 치료요법이 우선 선택되는 경우 단독으로 사용, stage III(Dukes'C) 결장암 원발 종양을 완전히 절제 (complete resection)하고 옥살리플라틴과 병용하여 사용
○유방암 - Taxanes(파클리탁셀 또는 도세탁셀) 및 anthracycline계 약물포함 화학요법치료 모두에 실패하였거나 Taxanes(파클리탁셀 또는 도세탁셀) 요법에 실패한 환자로서 더 이상 anthracycline 치료 계획이 없는(예, 누적량으로 독소루비신 400mg/m² 또는 이에 상당하는 독소루비신 유도제를 투여한 환자) 국소진행성 또는 전이성 유방암 치료 - docetaxel과 병용(combination)하여, anthracycline계 약물을 포함한 세도독성화학요법에 실패한 국소진행성 또는 전이성 유방암 치료 ○ 위암 - 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 위암 - 백금계 약물을 기본으로 하는 요법과 병용하여 진행성 위암의 1차 치료 - 옥살리플라틴과 병용하여 stage II, III 환자의 위암 수술 후 보조 요법

용법·용량 ○결장직장암, 유방암 : 이 약의 권장 용법용량은 3주간을 주기로 1일 2회(아침, 저녁) 1회 1,250mg/m²를 2주간 경구투여 후 1주 휴약한다. 이 약은 식사후 30분 이내에 물과 함께 삼켜야 한다. 도세탁셀과 병용하는 경우 이 약의 권장 용법용량은 3주간을 주기로 1일 2회(아침 12시간 간격) 1회 1,250mg/m²를 2주간 경구투여 후 1주 휴약하고, 3주마다 도세탁셀 75mg/m²를 1시간동안 정맥 주사한다. 이 약과 도세탁셀을 병용하는 경우 도세탁셀 투여 전에 도세탁셀의 허가사항에 따라 전처치(premedication regimen)를 하여야 한다. stage III(Dukes'C) 결장암의 수술 후 보조 요법시, 다음과 같이 투여 한다. 이 약의 단독요법으로 투여 시, 3주간을 주기로 1일 2회(아침, 저녁) 1회 1,250mg/m²를 2주간 경구투여 후 1주 휴약하며 총 8주기(24주)를 투여하는 것이 권장된다. 이 약과 옥살리플라틴을 병용하는 경우, 3주간을 주기로 이 약은 1일 2회(아침, 저녁) 1회 1,000mg/m²를 2주간 경구투여 후 1주 휴약하며 옥살리플라틴은 주기 제1일째 아침 최초 용량 투여 전 130mg/m²를 2시간에 걸쳐 정맥내 주입 하고, 총 8주기(24주)를 투여하는 것이 권장된다. 이 약과 옥살리플라틴을 병용하는 경우 옥살리플라틴의 허가사항에 따라 옥살리플라틴 투여 전에 항구토제와 전처치(premedication)하는 것이 권장된다. ○위암 : 1) 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 위암 : 이 약의 권장 용법용량은 3주간을 주기로 1일 2회(아침, 저녁) 1회 1,250mg/m²를 2주간 경구투여 후 1주 휴약한다. 이 약은 식사후 30분 이내에 물과 함께 삼켜야 한다. 2) 백금계 약물을 기본으로 하는 요법과 병용하여 진행성 위암의 1차 치료 : 이 약의 최초 용량을 1,000mg/m²으로 1일 2회, 2주간 경구 투여 후 1주 휴약하는 3주간을 주기로 투여하거나 625mg/m²를 1일 2회, 3주간 연속 투여하는 것이 권장된다. 이 약은 식사후 30분 이내에 물과 함께 삼켜야 한다. 이 약과 시스플라틴을 병용하는 경우 시스플라틴 투여 전에 시스플라틴의 허가사항에 따라 전처치(premedication regimen)를 하여야 한다. ① 시스플라틴과 병용하는 경우 이 약의 권장 용법용량은 3주간을 주기로 1일 2회(아침, 저녁) 1회 1,000mg/m²으로 2주간 경구 투여 후 1주 휴약하고, 3주마다 시스플라틴 80mg/m²를 2시간동안 정맥주입 한다. ② 시스플라틴 및 에피루비신과 병용하는 경우 이 약의 권장 용법용량은 3주간을 주기로 1일 2회(아침, 저녁) 1회 625mg/m²를 3주간 연속투여하고, 3주마다 시스플라틴 60mg/m²를 2시간동안 정맥주입하고, 3주마다 에피루비신 50mg/m²를 정맥으로 bolus투여한다. ③ 옥살리플라틴 및 에피루비신과 병용하는 경우 이 약의 권장 용법용량은 3주간을 주기로 1일 2회(아침, 저녁) 1회 625mg/m²를, 3주간 연속투여하고, 3주마다 옥살리플라틴 130mg/m²를 2시간동안 정맥주입하고, 3주마다 에피루비신 50mg/m²를 정맥으로 bolus투여한다. 3) stage II, III 위암의 수술 후 보조요법 으로 옥살리플라틴과 병용하는 경우 이 약의 권장 용법 용량은 3주간을 주기로 2주 동안 1일 2회 1000 mg/m²를 경구 투여 하고 1주 휴약 하며, 옥살리플라틴은 3주마다 130 mg/m²를 2시간에 걸쳐 정맥으로 정적 주입한다.

사용상의 주의사항 1. 경고 표시, 탈수, 수족중추근 등 [보다 자세한 제품정보는 제품설명서를 참조하시기 바랍니다]

일동제약주식회사 ○본사: 서울구 비우로 27길 2 ○공장: 경기도 안성시 공단1로 25 ○소배자상담실 (전화)080-022-1010

항암면역세포치료제 이문셀-엘씨

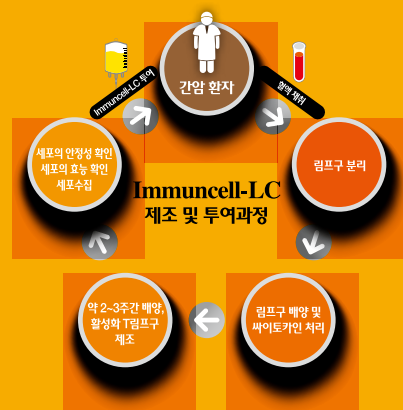


Immuncell-LC

Anticancer Cellular Immunotherapeutics

이문셀-엘씨는 환자 자신의 몸 속에 있는 면역세포를 이용하여 암세포를 제거하는 치료제로 2007년 식품의약품안전처의 승인을 받은 항암제입니다

- 효능 · 효과 : 간세포암 제거술(수술, 고주파열치료, 경피적 에탄올 주입술) 후 종양재발이 확인된 환자에서 보조요법
- 용법 · 용량 : 투여 전 백혈구 부드럽게 3~4회 정도 잘 흔들어 세포가 용제에 완전히 부유될 수 있게 한다. 투여 시 22G 이하의 주사침으로 정맥정적 주사하며 1시간 이내에 투여될 수 있도록 한다. 1회 투여용량은 $1 \times 10^6 \sim 2 \times 10^6$ 세포가 포함된 200mL이며, 투여주기는 1주 간격 4회, 2주 간격 4회, 4주 간격 4회, 8주 간격 4회로 총 16회 투여



제조/판매원



소비자 상담실 : 080-597-3540 / www.greencrosscell.com