

## Symposium 3. Big 4 Hurdles of HBP Surgery

# Long standing pancreatic fistula

### 개요

췌장루는 췌장외과 의사에게는 영원한 숙제이며, 많은 선구자들이 '아킬레스의 건'으로 표현해 왔습니다. 실제 대부분의 췌장루는 고식적 치료에 의해 자연적으로 호전되지만, 우리가 다룰 내용은 이를 제외한 임상적으로 의미가 있는 췌장루입니다. 대부분의 췌장루는 수술 후 수일 내에 확연히 진단되지만 일부에서는 복강내 아밀라아제도 정상범위이며 췌장루의 증거가 없다가 식이 진행 전, 후로 췌장-장 문합부 주위 배액관의 색깔이 탁하게 변하면서 나타나기도 하며, 퇴원 후 발생 할 수도 있습니다. 이 경우를 '잠재적인 췌장루'로 일컫기도 합니다. <sup>(1)</sup> International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF)의 정의로는, 영상학적 진단은 필수가 아닙니다. 그러나, '잠재적 췌장루'의 진단에는 수술 후 복부 단층 촬영 등의 영상진단이 도움이 되며, 췌-공장 혹은 췌-위장 문합부 주위의 비정상적인 복수의 형성이나, 농양이 보일 수 있습니다. 심해지면 문합부 분리를 동반한 췌관내 스텐트(stent)의 복강내로의 이동을 볼 수도 있습니다. <sup>(2)</sup> 최근 4000례 이상의 췌십이지장 절제술을 정리한 문헌에서는 임상적으로 의미 있는 췌장루를 약 11.5% 로 보고하고 있습니다. <sup>(3)</sup>

### 정의

다양한 췌장루의 정의들을 ISGPF 에서 2005년에 정리하여 발표하였습니다. A, B, C 3개의 등급으로 나누었고, 이 발표 후 각 기관의 췌장절제술의 결과를 객관적으로 비교할 수 있는 척도가 되어 왔습니다. 이를 다시 2016년에 재정리하여 발표하였으며, 주로 임상경과를 변화하게 하는 췌장루에 그 초점을 맞추었습니다. <sup>(4)</sup> 2005년 정의한 A등급은 췌장루의 정의에서 제외시켰으며, 'biochemical leak' 으로 명명하였습니다. 이는 복강내 문합부 주위 아밀라아제만 증가하고, 임상경과의 변화가 없는 경우입니다. 또한 B, C 등급의 경우에도 각각의 임상적 상황을 정리하여, 체크리스트로 기입하게 만들어 진단의 구분을 보다 간단하고, 명확히 했습니다. <sup>(5)</sup>

### 임상적 의의

2005년 정의에서는 배액관의 재배치 등이 있는 경우는 B등급으로 분류했으나, 침습적 시술 진행시에는 C등급으로 분류하여 (재배치는 주로 침습적 시술에 의함)모순되는 점이 있었습니다. 이후 2016년 정의에는 B등급이 명확해졌습니다. 기준은 3주이상 배액관을 두거나, 임상적으로 췌장루의 치료를 병행한 경우, 침습적 배액술, 혈관조영의 시행을 하였으며 장기손상의 증거는 없는 경우이어야 합니다. 이 개정된 등급에 관하여 이탈리아 베로나 그룹에서 분석 평가를 했는데, A등급이 제외되면서 전체 췌장루의 발병율은 33.7%에서 26.7%로 감소하였고, B는 11.5%에서 12.1%, C는 15.2 %에서 4.6%로 현저히 감소하였습니다. <sup>(6)</sup> 2005년 정의된 A등급과 췌장루가 없는 그룹의 임상양상을 비교하였을 때 재수술, 재입원, 합병증, 사망률 등 그 임상경과에는 차이가 없어서 grade A 즉 'biochemical leak' 을 췌장루의 정의에서 제외한 근거를 입증 하였습니다. 침습적 치료를 받았던 환자들을 대상으로 외부 배액술, 혈관조영술 등의 침습적 시술만을 받은 군과 재수술까지 시행한 군으로 나누어 비교하였을 때 중환자실 입원기간, 사망률, 패혈증의 발생률에서 차이를 보여 개정된 B, C등급의 구분점의 객관성 근거를 뒷받침 하였습니다. 장기부전의 유무도 임상양상의 확연한 차이를 보여주어 합당한 감별점이 됩니다. ISGPF에서는 2015년 C 등급에 관해 세부적 분석을 하였는데,

### Symposium 3. Big 4 Hurdles of HBP Surgery

4000례의 췌십이장절제술에서 C등급은 1.8%였으며, 그 사망률은 31.6%로 매우 높았습니다. (6) 그러나, 적극적인 치료가 C등급 환자의 3개월 사망률에는 영향을 미치지 못하여 이 경우에는 예방이 중요하다고 보입니다.

#### 위험인자

최근 펜실베이니아 대학의 연구진은 이전의 여러 췌장루 위험인자 모델 중 현재 가장 널리 적용되고 있는 췌장루 위험도 모델을 제시했습니다. (7) 이들은 여러 위험인자 중 췌장의 경화도, 병리 진단 (췌장암, 만성췌장염과 그 외 진단으로 구분), 췌관의 직경, 수술 중 출혈량을 등급화하여 점수를 각각의 경우에 부여하고 이를 다시 총점 10점 만점에, 0은 negligible, 1-2는 low, 3-6은 moderate, 그리고, 7-10은 high risk 로 구간을 나누었습니다. (8-11) 이러한 점수화는 확인(validation) 논문에서 위험점수가 0에서 10으로 증가할수록, 또한 negligible에서 high로 갈수록 임상적 췌장루의 발생이 증가하는 것을 증명해 주었습니다. 췌장루를 줄이고자 하는 노력으로, 수술 방법에 차이를 두고 각각의 경우 췌장루의 발생률을 비교했던 전향적 연구들이 있습니다. 이를 Yamaue 등이 정리하였고 (12), 췌-위장관 문합방법을 비교했을 때 췌-공장문합과 췌-위장문합을 비교한 논문에서는 3개 연구에서 위장과의 문합이 췌장루가 적었고, 가장 큰 최근 다기관연구에서는 두 방법에서는 차이를 보여주지는 않았습니다. 췌-공장문합시 넣은 췌관스텐트(stent)는 5개 연구에서 외부로의 배액이 스텐트가 없는 경우보다, 췌장루가 적었으며, 소마토스타틴의 사용은 대부분 이득이 없다고 하였습니다.

#### 치료

췌장루 발생 후에 치료는 금식보다는 경구영양이 우세한 결과를 보였고 (13), 앞서의 결과처럼 소마토스타틴은 의미가 없었으며, 췌장루 배액등의 중재시술과 수술을 고려할 수 있겠습니다. (14) 9개의 네덜란드 기관에서 연구한 결과에서는 지난 15년간 췌장루의 발생시 대부분 우선적으로 중재시술을 시행했던 것으로 나타났습니다. (15) 전 췌장절제는 각 기관의 연구마다 그 적응증의 약간의 차이를 보여주고 있으며, 이는 수술시 환자의 상태나 외과의사의 경험에 의존합니다. 췌장을 보존하는 술식은 다양한데, 이는 결과면에서 논란의 여지가 있습니다. (16) 전췌장의 절제는 주로 보존술식이나 중재적 치료가 불가능한 경우 시행 되었습니다. (17) 최근에는 췌장루 위험도를 예측하여 그에 맞는 수술 전후 예방 방법을 택할 수 있습니다. 펜실베이니아 위험도에서 고위험군은 (위험도 점수 7-10) 전체의 10%정도를 차지하는데, 그 임상적 췌장루의 빈도가 무려 30% 정도로 매우 높았습니다. (3,18) 이 high risk 그룹의 위험인자는 연구에서 (18) 췌-위장 문합술, octreotide의 사용, 췌관스텐트의 외부 배액이 없는 경우로 나타났고, 경감화 정책을 썼던 군에서 췌장루가 약 20% 감소하는 효과를 나타냈습니다. (18)

#### 좌측 췌장 절제술

좌측 췌장 절제술(Left side pancreatectomy)의 경우는 그 발생빈도가 18.6 ~ 64.9 % 로 높습니다. (19-21) 현재 많은 연구에서는 절제 후 절단면(stump) 에 주된 관심을 보이고 있으며, 두꺼운 췌장일수록 그 빈도는 상승합니다. (20,21) 췌장루를 줄이기 위하여, 절단면(stump) 봉합 방법, 추가 치료제제의 사용 여부, 수술 방법, 등 여러 예방 방법을 제시하고는 있지만 정립된 방법은 아직 없습니다. (22)

#### 결론

췌장루는 췌장 절제술 전후의 복잡하고, 여러 인자가 관여하는 임상 현상이며, 여전히 외과의사에게 부담을 주는 무서운 합병증입니다. 그 치료 및 예방은 확립되어 있지는 않으며, 환자 상태, 의사의 경험에 의존합니다. 그러나, 향후에 더 나은 결과를 가져오기 위하여 지속적 노력과 연구가 요구됩니다.

### Symposium 3. Big 4 Hurdles of HBP Surgery

#### 참고문헌

1. Malleo G, Pulvirenti A, Marchegiani G, Butturini G, Salvia R, Bassi C. Diagnosis and management of postoperative pancreatic fistula. *Langenbecks Arch Surg* 2014;399:801–810.
2. Bruno O, Brancatelli G, Sauvanet A, Vullierme MP, Barrau V, Vilgrain V. Utility of CT in the diagnosis of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy in patients with soft pancreas *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:W175.
3. McMillan MT, Soi S, Asbun HJ, et al. Risk-adjusted outcomes of clinically relevant pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy: a model for performance evaluation. *Ann Surg* 2016;264:344–52.
4. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* 2017;161:584–91.
5. Pulvirenti A, Marchegiani G, Pea A, Allegrini V, Esposito A, Casetti L et al. Clinical Implications of the 2016 International Study Group on Pancreatic Surgery Definition and Grading of Postoperative Pancreatic Fistula on 775 Consecutive Pancreatic Resections. *Ann Surg* 2017 (Epub ahead of print)
6. McMillan MT, Vollmer CM Jr, Asbun HJ, Ball CG, Bassi C, Beane JD, et al. The Characterization and Prediction of ISGPF Grade C Fistulas Following Pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2016;20:262–276.
7. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer CM Jr. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2013;216:1–14.
8. McMillan MT, Soi S, Asbun HJ, et al. Risk-adjusted outcomes of clinically relevant pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy: a model for performance evaluation. *Ann Surg*. 2016;264:344–352.
9. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, et al. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2013;216:1–14.
10. Miller BC, Christein JD, Behrman SW, et al. A multi-institutional external validation of the fistula risk score for pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2014;18:172–179.
11. Shubert CR, Wagie AE, Farnell MB, et al. Clinical Risk Score to predict pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: independent external validation for open and laparoscopic approaches. *J Am Coll Surg*. 2015;221:689–698.
12. Yamaue H, Kawai M, Kitahata YI. Clinical trials to reduce pancreatic fistula after pancreatic surgery—review of randomized controlled trials. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016;1:4.
13. Klek S, Sierzega M, Turczynowski L et al. Enteral and parenteral nutrition in the conservative treatment of pancreatic fistula: a randomized clinical trial. *Gastroenterology* 2011;141:157–63.
14. Gans SL, van Westreenen HL, Kiewiet JJS et al. Systematic review and meta-analysis of somatostatin analogues for the treatment of pancreatic fistula. *Br J Surg* 2012;99:754–760.

### Symposium 3. Big 4 Hurdles of HBP Surgery

15. Smits FJ, van Santvoort HC, Besselink MG, Batenburg MCT, Slooff RAE, Boerma D. Management of Severe Pancreatic Fistula After Pancreatoduodenectomy. *JAMA Surg* 2017;152(6):540–548.
16. Bouras AF, Marin H, Bouzid C, Pruvot FR, Zerbib P, Truant S. Pancreas-preserving management in reinterventions for severe pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg* 2016;401:141–149.
17. Dellaportas D, Tympa A, Nastos C, Psychogiou V, Karakatsanis A, Polydorou A et al. An ongoing dispute in the management of severe pancreatic fistula: Pancreatosplenectomy or not? *World J Gastrointest Surg* 2010;27: 381–384
18. McMillan MT, Fisher WE, Van Buren G, et al. The value of drains as a fistula mitigation strategy for pancreatoduodenectomy: something for everyone? Results of a randomized prospective multi-institutional study. *J Gastrointest Surg*. 2015;19:21–30.
19. Fox AM, Pitzul K, Bhojani F, Kaplan M, Moulton CA, Wei AC, et al. Comparison of outcomes and costs between laparoscopic distal pancreatectomy and open resection at a single center. *Surg Endosc*. 2012;26:1220–30.
20. Nakamura M, Wakabayashi G, Miyasaka Y, Tanaka M, Morikawa T, Unno M, et al. Multicenter comparative study of laparoscopic and open distal pancreatectomy using propensity score-matching. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22:731–6.
21. Ricci C, Casadei R, Buscemi S, Taffurelli G, D'Ambra M, Pacilio CA, Minni F. Laparoscopic distal pancreatectomy: what factors are related to the learning curve? *Surg Today*. 2015;45:50–6.
22. Miyasaka Y, Mori Y, Nakata K, Ohtsuka T, Nakamura M. Attempts to prevent postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Surg Today* 2017;47:416–424.
21. Ricci C, Casadei R, Buscemi S, Taffurelli G, D'Ambra M, Pacilio CA, Minni F. Laparoscopic distal pancreatectomy: what factors are related to the learning curve? *Surg Today*. 2015;45:50–6.
22. Miyasaka Y, Mori Y, Nakata K, Ohtsuka T, Nakamura M. Attempts to prevent postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Surg Today* 2017;47:416–424.