

REVIEW ARTICLE

췌장암에 의하여 발생하는 폐쇄의 호전

권창일

차 의과학대학교 분당차병원 소화기센터

Relief of Obstruction in the Management of Pancreatic Cancer

Chang-Il Kwon

Digestive Disease Center, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam, Korea

Pancreatic cancer is a major cause of cancer-related mortality and morbidity, and its incidence is increasing as the population is aging. On the other hand, significant improvement in the prognosis has not occurred. The absence of early diagnosis means that many patients are diagnosed only when they develop symptoms, such as jaundice, due to a biliary obstruction. The role of endoscopy in multi-disciplinary care for patients with pancreatic cancer continues to evolve. Controversy remains regarding the best preoperative biliary drainage in patients with surgically resectable pancreatic head cancer. In general, patients undergoing a surgical resection usually do not require preoperative biliary drainage unless they have cholangitis or receive neoadjuvant chemotherapy. If biliary drainage is performed prior to surgery, the patient's condition and a multidisciplinary approach should be considered. With the increasing life expectancy of patients with pancreatic cancer, the need for more long-time biliary drainage or pre-operative biliary drainage is also increasing. Strong evidence of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) as a first-line and essential treatment for biliary decompression has been provided. On the other hand, the use of endoscopic ultrasound-guided biliary drainage as well as percutaneous biliary drainage has been also recommended. During ERCP, self-expandable metal stent could be recommended instead of a plastic stent for the purpose of long stent patency and minimizing stent-induced complications. In this review, several points of view regarding the relief of obstruction in patients with pancreatic cancer, and optimal techniques are being discussed. (**Korean J Gastroenterol 2019;74:69-80**)

Key Words: Pancreatic neoplasms; Stents; Endoscopy; Biliary obstruction; Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde

서론

췌장암은 가장 흔한 악성 종양 중 하나로, 미국에서 암 관련 사망의 세 번째로 흔한 원인이며,¹ 우리나라는 2018년 보건복지부 중앙암등록본부 발표 자료에 따르면 전체 암 발생의 9위를 차지하고 있다. 췌장암 환자들은 대부분 발견 당시 이미 진행된 상태로 발견이 되며, 이는 초기 증상이 거의 없는 질병 자체의 성향 때문이며, 이로 인하여 치료 방법은 완치보다는 보존적 목적에 보다 중점을 두어 왔다. 췌장암의 5년 생

존율이 여전히 10% 미만이지만, 췌장암에 관련된 치료법은 불행하게도 원하는 만큼 크게 향상되지 않고 있다.^{2,3} 1985년도 보고에서 췌장암 수술 후 보조 화학항암요법과 보조 방사선요법을 시행하였을 경우 평균 생존 기간을 20개월로 보고를 하였지만, 새로운 화학항암요법제가 개발이 되어 왔음에도 불구하고 30년이 지난 2017년도 보고에서도 평균 생존 기간을 25-28개월로 보고하고 있어서 아직까지도 췌장암에 대한 획기적인 치료 방법이 없는 매우 안타까운 현실이다.^{4,5}

췌장암이 높은 사망률을 나타내는 주요 원인 중 하나는 췌

Received June 15, 2019. Revised July 1, 2019. Accepted July 5, 2019.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 권창일, 13496, 성남시 분당구 야탑로 59, 차 의과학대학교 분당차병원 소화기센터

Correspondence to: Chang-Il Kwon, Digestive Disease Center, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 13496, Korea. Tel: +82-31-780-5641, Fax: +82-31-780-5219, E-mail: endoscopy@cha.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3621-9023>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

장암 초기 단계에서 진단에 이용될 수 있는 방법들에 큰 발전이 없었거나 개발해내기가 매우 어렵기 때문이다. 실제로 췌장암의 20% 미만에서 수술을 고려할 수 있는 초기 단계에 진단이 되고 있으며, 현재까지는 수술적 절제만이 완치를 기대할 수 있는 유일한 방법이다.^{6,7} 하지만 수술이 가능하다고 판단되는 상황에서도 여러 가지 이유로 수술이 불가능할 수 있으며, 최근 들어 수술 전 선행 화학항암요법이 환자의 생존기간을 연장시킬 수 있다는 보고들이 지속되고 있기 때문에 진단 및 치료에서 관계된 모든 의사들이 팀을 이루는 다학제적 접근이 환자에게 도움이 될 수 있다.⁸⁻¹⁰

췌장암이 조기 진단이 되지 않는 이유 중 하나는 적용 가능한 초기 선별 검사가 없으며, CA 19-9와 같은 혈청 종양표지자 및 다른 선별 검사를 이용한 연구들에서 어떠한 이점도 입증하지 못하였기 때문이다.^{11,12} 또한, 의심스러운 병변에 대하여 내시경 초음파, 전산화단층촬영, 자기공명영상 등을 이용한 진단 방법들이 지속적으로 발전은 되고는 있지만, 내시경을 이용한 위암 진단처럼 이상적인 진단 방법이 되지는 못하고 있다.^{13,14} 췌장암의 조기 진단에 있어 또 다른 어려움은 종양 자체의 성장 속도 때문이다. 췌장암은 일반적으로 증상이 나타나기 전에 크기가 커져 있거나 매우 진행된 상태가 대부분이다. 따라서 췌장암 환자가 복부 통증, 체중 감소, 무력감, 식욕부진 등의 모호한 전신 증상을 호소할 때에는 이미 대부분 수술이 불가능한 상태로 진행된 상태이다.¹⁵

췌장암(췌관 선암)이 발생하는 가장 흔한 위치는 췌장 두부이며, 이 경우 초기 증상 및 가장 흔한 합병증으로 폐쇄성 황달이 동반된다.¹⁶ 따라서, 폐쇄성 황달을 해결하는 것이 췌장암 초기 치료에 중요한 사항이며 가장 빈번하게 접하는 문제이다. 황달을 동반한 췌장암 환자에서 수술 전 담도 배액술을 시행하는 데 있어 몇 가지 고려해야 할 사항이 있다. 우선 수술 전 담도 배액술을 시행할 것인지 여부에 대한 결정을 해야 하며, 둘째는 어떤 방법을 이용하여 담도 배액을 시행할 것인지를 고려해야 한다. 이번 종설에서는 주로 췌장암의 수술 전 담도 배액술의 필요성 및 이용 가능한 치료 방법들의 장단점을 비교하고 최근 보고된 연구 결과들을 근거로 권고사항에 대하여 논하고자 하며, 진행된 췌장암에서 동반되는 다발성 협착에 대한 배액술에 관해서도 알아보하고자 한다.

본 론

췌장암에서 발생하는 가장 흔한 합병증은 담도 폐쇄로, 이는 췌장 두부에서의 높은 발생률 및 췌장 두부와 담도의 근접성에서 기인한다.¹⁶ 이로 인하여 황달과 가려움증을 동반하게 되며, 종종 담도염과 연관되어 발생하는 패혈증으로 진행될 수 있다. 이는 수술 후 이환율에 영향을 줄 수 있으며 응고

장애, 신장 기능 장애 및 면역 조절 장애와도 연관이 될 수 있다.¹⁷⁻²⁰

담도 폐쇄를 치료할 때 중요한 두 가지 중요한 사항은 앞서 언급하였듯이 꼭 담도 배액이 필요한지, 담도 배액이 필요한 경우 어떤 방법을 이용해야 할지 결정해야 한다. 담도 배액의 이점은 황달 및 소양증의 완화, 소화 기능의 회복 및 화학항암요법 약제에 의한 간독성 예방 등이 있지만, 무균 장벽의 소실 및 시술과 관련된 합병증 같은 위험성도 무시할 수 없다.¹³ 이 질문에 대한 최근의 큰 변화가 있을 수 밖에 없었던 이유는 국소 진행형 췌장암에서 적극적인 선행 화학항암요법이 수술 후 생존율을 높일 수 있다는 연구 결과가 보고되었기 때문이다. 이에 따라 수술 전 배액술의 시행이 빠르게 늘고 있다.^{8-10,21,22} 이를 수치로 본다면, 미국 데이터베이스 연구에서 췌장-십이지장 절제술 시행 전에 담도 배액술을 시행받은 경우가 1995년 30%에서 2007년 59%로 증가되었으며,⁸ 전향적 연구에서는 선행 화학항암요법 전에 담도 배액술이 58%에서 필요하다고 보고하고 있다.⁹

1. 담도 배액술

악성 담도 폐쇄 환자에서 담도 배액술은 경피경간 담관 배액술(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD), 내시경 역행성 담췌관 조영술(Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)을 통한 내시경 역행성 담관 배액술(endoscopic retrograde biliary drainage, ERBD) 그리고 내시경 초음파 유도하 담관 배액술(endoscopic ultrasound-guided biliary drainage, EUS-BD)로 나누어진다. 우선 상황에 따라 담도 배액술의 필요성에 대하여 논하고, 어떠한 방법이 어떤 면에서 우월성을 가지고 있는지 장단점에 대하여 논하고자 한다.

1) 수술적 절제가 가능한 환자에서 수술 전 담도 배액술

수술 전 담도 배액술을 시행할지 여부는 담도 배액술의 이점과 시술로 인한 위험성 사이에서 판단이 필요하다. 담도 배액의 장점은 황달, 메스꺼움, 가려움증, 식욕 감퇴 등의 증상을 완화하고 선행 보조화학요법을 받는 환자의 간독성을 예방할 수 있다.¹³ 이와 반대로, 수술 전 담도 배액술의 합병증에 따른 부정적 측면을 보여주는 가장 중요한 연구는 2010년에 보고된 다기관 무작위 대조 연구였다.²³ 이 연구에서 환자는 담도 배액술을 시행한 후 4-6주 후 수술을 하는 군 또는 담도 배액술 없이 일주일 이내에 조기 수술을 하는 군으로 무작위 배정되었다. 연구의 1차 목적인 120일 동안의 심각한 합병증은 조기 수술 그룹에서 39%, 담도 배액술 그룹에서 74%를 보여 담도 배액술이 보다 심각한 합병증을 유발한다는 것을 보여주었으나 사망률과 입원 기간은 차이가 없었다. 그러나

이 연구는 참여한 많은 기관의 연간 ERCP 시행 건수가 매우 적었고, 초기 ERCP 실패율(25%) 및 ERCP 합병증 발생률(46%)이 높았다는 한계가 있다.

이와 같은 맥락으로 폐쇄성 황달 환자에서 수술 전 담도 배액술의 역할에 대하여 2개의 Cochrane 리뷰가 있었다. 2008년의 첫 번째 리뷰는 매우 빈약한 증거로 인하여 근거가 부족하였지만, 2012년의 후속 업데이트된 리뷰는 수술이 지연 없이 적절한 시기에 시행된다는 가정하에 수술 전 담도 배액술의 위험성이 이점보다 훨씬 높음을 입증하였으나 전체 사망률에는 차이가 없었다.^{24,25} 그러나 여기서 분석한 6건의 연구 중 4건의 연구가 ERCP보다 PTBD 증례를 많이 포함하였다는 제한점이 있다.

최근 발표된 두 건의 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서는 최신의 연구 및 이전보다 발전된 담도 배액술을 반영하여 동일한 문제를 조사하였다.^{7,26} 3개의 무작위 대조군 연구를 포함한 25개의 연구를 분석한 결과, 마찬가지로 생존율에는 차이가 없음을 보여주었지만 수술 전 담도 배액술은 창상 감염을 포함한 전체 합병증의 증가와 관련이 있다는 것을 보여주는 동일한 결론에 도달하였다. 따라서 최근 발표된 European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) 가이드라인에서는 수술이 예정된 환자에서는 가급적 수술 전 담도 배액술을 시행하지 않을 것을 권고하고 있지만²⁷ 현실적으로는 아직도 많은 환자에서 수술 의뢰 전에 담도 배액술이 시행되고 있다.

2) 선행 화학항암요법을 시행할 경우

절제 가능한 췌장암 환자에서 선행 화학항암요법의 역할은 논란의 여지가 있지만, 경계성 절제 가능 췌장암에서는 선행 화학항암요법이 유익하다는 점에 대하여 여러 연구자가 동의하고 있다. 선행 화학항암요법의 이점은 병기를 낮추며, 미세 전이를 치료함으로써 외과적 절제의 결과를 개선하고, 잠재적으로 수술이 가능한 환자의 범위를 증가시킬 수 있다. 또한 수술의 혜택을 받지 못할 가능성이 높은 급속히 진행되는 환자를 확인할 수도 있다. 또한, 앞서 언급하였듯이 국소 진행형 췌장암에서 적극적인 선행 화학항암요법이 수술 후 생존율을 높일 수 있다는 연구 결과들이 보고되면서 수술 전 배액술을 시행하는 경우가 급속도로 증가되고 있다.^{8-10,21,22}

수술 전 담도 배액술은 선행 화학항암요법의 전제 조건이다. 담도 폐색은 면역이 억제된 환자에서 독성 및 패혈증 발생의 위험성을 높이기 때문에 화학요법에 대하여 금기증으로 간주된다. 일반적으로 화학요법을 시작하기 전에 빌리루빈이 2 mg/dL 미만이거나 빌리루빈의 급격한 감소 추이를 확인해야 한다. 선행 화학항암요법이 필요한 췌장암 환자에서 담도 배액관 삽입의 효능을 조사한 전향적 연구에서 담도 감압술의

성공률은 높았다.²⁸ 따라서, 췌장암에서 수술 전 담도 배액술의 적응증은 수술이 지연될 경우에 환자가 견딜 수 없는 증상들을 동반한 경우(빌리루빈 15 mg/dL 이상, 전신 상태가 불량한 경우, 신장애가 동반된 경우 등), 급성 담도염이 동반된 경우 그리고 선행 화학항암요법을 시행하는 경우이다.²⁹

수술 전 담도 배액술을 시행한다면 다음으로 고려해야 할 사항이 있다. 담도 배액술의 방법, 환자의 동반 질환과 전신 상태, 위장관과 담도의 해부학적 변화 유무, 조직학적 진단의 필요성 유무를 고려해야 하며, 마지막으로 다학제적 접근이 포함되어야 한다. 일반적으로 담도 배액술로 먼저 고려되는 것은 ERCP를 통한 ERBD 삽입술이다. 이 방법은 일반적으로 숙련된 내시경 의사가 수행하게 되는데, ERCP가 가능하지 않거나 실패할 경우 다음으로 고려할 수 있는 방법은 EUS-BD 또는 PTBD 시술이다.

2. 담도 배액술의 방법

1) ERBD

ERBD는 1979년 Soehendra와 Reynders-Frederix³⁰에 의하여 처음 보고된 이래, 크게 발전하였고 대중화된 시술로 현재 가장 보편적으로 권고되는 시술이다.^{27,31} 시술 후 담도 내 삽입된 스텐트에 의하여 담즙이 십이지장 내로 배액되기 때문에 가장 생리적이며, 합병증만 발생되지 않는다면 시술 후 환자가 호소하는 불편감이 상대적으로 적다.³²

담도 삽관의 일반적인 성공률은 이전 연구에 따르면 약 85-95%로 보고되고 있다.³³ ERBD 시술 실패의 가장 흔한 이유는 바로 담관 삽관 실패이며, 그 원인은 담도로의 선택적 삽입 실패, 유두부 주위 계실 또는 악성 종양의 유두부 침범, 과거 위장관 수술로 인한 해부학적 구조 변화, 악성 종양에 의한 십이지장 폐쇄에 의하여 내시경적 접근이 불가능한 경우, 시술자의 경험 부족 및 환자의 불량한 전신 상태 등이 있다.³⁴⁻³⁶

일단 담도 삽관이 성공하면 이어서 다양한 술기가 수행될 수 있으며, 진단적인 절차를 시행하고 나서 ERBD를 시행한다. 일반적으로 자가확장 금속 스텐트(self-expandable metal stent, SEMS) 또는 플라스틱 스텐트를 삽입하게 되는데, 이전의 여러 연구에서 담도 폐쇄를 완화시키는 성공률은 위치에 따라 차이가 있으나 90% 이상으로 보고하고 있다.³⁷ ERBD로 인한 합병증은 약 11%에서 최고 36%까지 다양하게 보고되고 있는데, ERCP 시술과 연관된 췌장염, 담관염, 출혈, 천공 등과 삽입된 스텐트 폐쇄 또는 이탈 등이 있다.³⁸⁻⁴¹ 시술 관련 합병증은 숙련자가 시행하여도 환자의 5-8%에서 발생하기 때문에, 항상 합병증 발생을 염두에 두고 최대한 안전하게 시도하여야 한다.^{42,43} 최근에는 rapid onsite evaluation을 시행할 수 있는

기관에서는 악성 협착을 바로 진단하고, ERBD를 통하여 삽입하는 스텐트의 선택을 보다 자유롭게 하여 SEMS를 바로 삽입하는 방법도 채택하고 있다.

2) PTBD

ERCP가 담도 폐쇄의 첫 번째 치료법으로 권유되고 있지만 언제나 실패할 가능성이 있다. 비정상적인 해부학 구조 외에도 팽대부에 접근이 불가능한 여러 상황이 있으므로, 여러 가지 영상 검사들의 결과를 면밀히 검토한 후에 ERCP 실패에 대비하여 대체 방법을 미리 계획하는 것이 중요하다.

폐쇄성 황달 환자에서 담도 배액을 위하여 일반적으로 사용되는 두 번째 방법은 PTBD이다. PTBD는 일반적으로 진정 마취가 필요 없이 국소 마취만으로도 진행할 수 있어 임상적으로 상태가 좋지 않은 환자에게 도움이 될 수 있으며, 특수 장비 또는 내시경이 필요하지 않아 복부 초음파와 같은 표준 장비가 구비된 중재영상 검사실에서 시행할 수 있다는 장점이 있다.

PTBD는 ERBD가 시행되기 이전부터 시행되어 온 전통적인 방법이나 대부분의 기관에서 ERBD 실패 후, 환자의 해부학적 구조가 변형된 경우 또는 간문부 담도암에서 수술 전 배액을 주 적응증으로 하여 보편적으로 시행되고 있다. 최근에는 ERBD가 널리 시행됨에 따라 그 중요성이 이전보다 떨어지는 경향이 있지만 PTBD는 성공률이 매우 높아 여전히 큰 도움이 되는 시술이다.^{44,45} PTBD의 기술적 성공률은 연구에 따라 다양하지만 일반적으로 90% 이상으로 간주되며 담도 확장이 충분하다면 이 수치는 더욱 높아진다. PTBD와 연관된 합병증은 출혈, 담관염, 패혈증, 감염, 기흉, 배액관 폐쇄 및 이탈, 암 파종 등이 대표적이며, 총 발생률은 10-33%로 보고되고 있다.^{46,48} 또한, PTBD는 체외 배액관을 유지하고 있어야 하기 때문에 환자에게 불편하고 삶의 질이 나빠지며, 담즙이 체외로 소실되는 단점이 있다.⁴⁹ PTBD가 어려운 경우는 간내 담관이 충분히 확장되어 있지 않거나 다발성 간 전이, 복수, 혈액 응고 장애 등이 동반되어 있을 때이다.⁵⁰ PTBD는 내시경 치료의 구제 요법으로 점점 의존도가 줄고 있기는 하나 내시경 숙련자가 없는 기관 또는 부재중인 경우, 내시경을 이용한 배액이 실패할 경우에 내시경 의사들의 부담을 줄여 줄 수 있으며 안정되고 확실한 방법임에는 논란의 여지가 없다.

3) EUS-BD

EUS-BD는 세 가지 비수술적 담관 배액 방법 중 가장 근래에 개발된 시술로,⁵¹⁻⁵³ 현재까지 시술 가능한 기관이 한정되지는 제한점이 있지만 최근에 시술하는 기관이 빠르게 늘고 있고 많은 연구가 진행 중이다. EUS-BD는 내시경 초음파를 이용하여 담도 배액을 하는 방법으로, rendezvous technique (EUS-RV), transluminal stenting (choledochoduodenos-

tomy [EUS-CD] 또는 hepaticogastrostomy [EUS-HG]) 그리고 antegrade stenting (EUS-AG)으로 분류된다. 현재까지 transluminal stenting이 가장 많이 시행되고 있어 일반적으로 EUS-BD는 transluminal stenting을 주로 의미한다.

EUS의 유용성은 최근에 더 증대되고 있는데, 2016년 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통하여 20건의 연구와 1,186명의 환자를 조사한 결과 95%의 기술적 성공률과 92%의 임상적인 성공률을 보였으나, 합병증이 17%로 낮지만은 않았다.⁵⁴ EUS-BD와 관련된 합병증은 주로 담즙 유출, 출혈, 담도염 등이며, 이외에 천공, 스텐트 복강 내 이탈, 기복강, 가성동맥류 등이 있다.⁵⁵⁻⁶¹ 그러나 간과해서는 안될 것이 초창기 EUS-BD 시술 관련 설문조사에서는 성공률이 68%에 불과하였으며 합병증은 25%에서 발생하였고 시술 관련 사망률도 4%로 보고되었기 때문에, 기관의 전문성 및 시술자의 숙련도가 매우 중요할 것으로 판단된다.⁶² EUS-BD와 관련된 전용 기구 및 액세서리 장비들이 지속적으로 개발이 되고는 있지만, 대부분 ERCP에서 사용하는 기구를 사용하고 있기 때문에 EUS-BD의 보편화를 위하여 전용 기구 또는 전용 액세서리, 전용 스텐트 등의 개발도 지속되어야 한다.⁶³⁻⁶⁶

3. 각 시술의 장단점과 한계점 비교

현재까지 세 가지 시술 방법을 동시에 비교한 전향적 연구는 없기 때문에, 일반적인 적응 및 권고사항을 알아보고 상황에 따른 각 시술 간의 장단점을 짚어보고자 한다.

1) 일반적인 성적 비교

수술 전 담도 배액술의 일반적인 선택은 시술 기관의 수준 및 전문 기술에 따라 차이는 있지만, 일반적으로 권고되는 순서는 ERCP부터 시작하며, ERCP가 실패할 경우 EUS-BD 또는 PTBD가 선택된다.²⁷ ERCP가 1차 요법으로 사용되는 이유는 보편적인 이용 가능성, 높은 성공률, 상대적으로 낮은 합병증 발생률 때문이다. 췌장-십이지장 절제 수술 전 배액술이 필요한 환자를 대상으로 한 최근의 체계적 문헌고찰 및 메타분석 결과, 내시경 배액술과 비교하여 PTBD가 시술 후 합병증 및 수술 후 합병증을 현저히 감소시키는 것으로 나타났지만, 전반적인 사망률에는 차이가 없었다.⁶⁷ 악성 담도 폐쇄 환자를 대상으로 한 다른 메타분석 결과도 전체적인 합병증이나 사망률에는 차이가 없었으나, PTBD가 높은 기술적 성공률 및 낮은 담관염 발생률을 보였다.⁶⁸ 그러나 이 연구는 분석된 연구의 대부분이 후향적 연구였기 때문에 제한점이 있다. 이와 달리, 또 다른 메타분석에서는 기술적 성공률에 차이가 없었기 때문에 이 분야에서 여전히 논란의 여지가 있다.⁶⁹ 이 문제에 관하여 최근 보고된 연구들을 짚어보면, 미국 데이터베이스를 분석한 결과 ERBD군에서 PTBD군에 비하여 낮은 부작용

용 발생률, 짧은 입원 기간, 낮은 총 비용 등의 소견을 보였다.⁷⁰ 또한, PTBD가 보다 침습적이므로 통증 및 불편감을 피할 수 없고 삽입 경로를 따라 암세포가 전이할 가능성을 배제할 수 없으며, 환자 생존율에도 영향을 미친다는 연구 보고들도 있었다.^{44,48,71,72} 따라서, 최근의 ESGE 가이드라인은 근처 절제술을 시행할 악성 원위부 담도 폐쇄 환자에서 담도 배액술이 필요한 경우 환자 생존율 및 복막 또는 간 전이 위험성으로 PTBD보다 ERBD를 권고하고 있다.²⁷

ERCP가 실패한 환자에 대하여 EUS-BD 시행을 고려하는 것이 쉽지만은 않은데, EUS-BD가 새로운 치료법이기 때문에 시행 가능한 기관이 매우 적고 전문 지식의 부족 등 다양한 이유가 있다. 그러나 EUS가 치료 방법으로 급속하게 확대되면서 1차 요법으로 그 효능을 비교한 연구들이 많이 보고되었다. 최근에 보고된 두 전향적 무작위 연구들에서는 췌장암 환자에서 EUS-BD를 ERCP와 비교하여 1차 요법으로 시행하였다.^{73,74} 두 연구 모두에서 기술적 성공률, 임상적 성공률 또는 중대한 시술 관련 합병증에는 차이가 없었다. 아직까지 일반적으로는 ERCP를 1차 요법으로 선호하지만, EUS-BD와의 차이가 없다는 보고가 지속되고 있다. 최근의 한 메타분석에서는 EUS-BD가 ERCP에 비하여 합병증 발생률이 높았지만, 이 연구에서는 ERCP에서 삽관에 실패한 선택된 환자에서 EUS-BD가 시행되었다는 점을 고려해야 한다.⁵⁴ 따라서 90% 이상의 높은 임상적 성공률을 근거로,⁷⁵ ESGE 가이드라인은 ERCP에 실패하였을 경우 EUS-BD를 적극적으로 권고하고 있다.²⁷ 가장 최근 진행된 EUS-BD를 ERCP와 비교하여 1차 요법으로 시행한 전향적 무작위 다기관 연구에서는 양 군에서 기술적 성공률은 비슷하였으나, EUS-BD가 낮은 조기 및 후기 합병증 발생률, 높은 스텐트 개존율, 낮은 재시술률, 짧은 시술 시간, 보다 좋은 삶의 질 등의 긍정적인 결과들을 보였다.⁷⁶

EUS-BD에 관한 대부분의 연구는 ERCP에 실패한 환자에서 2차적으로 시행된 PTBD와의 비교 연구이다. PTBD와 EUS-BD를 비교한 전향적 다기관 연구에서 두 군 간에 시술 성공률은 차이가 없었으나, 시술 관련 합병증 발생률에서 EUS-BD가 적었다.⁷⁷ 하지만 시술 관련 합병증에 시술로 인한 통증을 포함시켜 분석하였기 때문에 합병증 발생률이 보다 높게 평가되었다는 제한점이 존재한다. 이에 대한 체계적 문헌 고찰 및 메타분석은 483명의 환자를 대상으로 한 9건의 연구 결과를 포함하였다. 기술적 성공의 측면에서 차이는 발견되지 않았지만 임상적 성공률이 EUS-BD에서 높았다. 그러나 전향적 연구를 제외한 분석이었기 때문에 한계가 있다. 하지만 EUS-BD가 PTBD보다 합병증 발생률이 낮았으며, 재시술률이 낮아서 비용-효과면에서 우월하였다.⁷⁸ 그러나 대부분의 EUS-BD 관련 연구가 소수의 큰 기관의 숙련자에 의하여 시행된 것이므로 아직 EUS-BD의 안전성이 확립되지 않았고,

장천공, 스텐트 복강 내 이탈 등의 매우 심각한 합병증이 발생할 수 있기 때문에 EUS-BD가 ERBD 및 PTBD보다 합병증 면에서 우월하다고 확정하기는 어렵다.⁷⁹

최근에는 EUS-BD에 대하여 스텐트 개통 측면에서 보다 더 적극적으로 접근하고 있다. EUS-BD는 스텐트를 악성 종양에 의한 협착 부위를 통과시켜 위치시킬 필요가 없기 때문에 스텐트 개통 기간 면에서 이론적으로 ERBD보다 유리할 수 있다.⁸⁰ ERBD와 EUS-BD를 비교한 후향적 연구에서 두 군 간에 스텐트 개통 기간의 차이는 없었다.⁸¹ PTBD와 EUS-BD와의 비교는 EUS-BD가 체외관 유지가 필요 없기 때문에 배액관 이탈의 염려가 없어 개통 기간 면에서 유리할 것으로 기대되며, 환자 삶의 질을 향상될 것으로 기대되었다. 그러나 PTBD와 EUS-BD를 비교한 전향적 다기관 연구에서 두 시술 간 스텐트 개존율 및 삶의 질은 차이를 보이지 않았다.⁷⁷

2) 상황에 따른 담도 배액 방법 선택

악성 담도 폐쇄 환자의 10-20%는 십이지장 폐쇄를 동반하고 있기 때문에 유두부까지 내시경 접근이 어려운 경우에는 ERBD보다 EUS-BD 및 PTBD가 유리하다.⁵⁵ 출혈 경향이 높은 환자에서는 ERBD가 유두부 괄약근 절개술 없이도 시행이 가능하기 때문에 다른 방법보다 안전할 수 있다.⁸² 췌장암의 수술적 절제가 가능한 경우, 수술 전 담관 배액술에 대한 EUS-BD 관련 연구가 없으므로 ERBD 또는 PTBD를 먼저 고려하는 것이 좋을 것으로 판단된다.⁸³ 췌장암과 관련이 적지만 간문부 이상의 근위부 담도 폐쇄에서는 ERBD보다 PTBD가 선호되며, 이는 시술 관련 담도염의 발생률이 낮고, 반복적 시술 횟수가 감소하기 때문이다.^{84,85} 또한, EUS-BD는 일반적으로 간 좌엽만 배액이 가능하기 때문에 간문부 이상의 담관 폐쇄에서는 사용이 제한적이지만, 좌우측 간내 담도를 연결하기 위하여 비피막형 SEMS를 추가적으로 삽입하는 방법도 보고되고 있다.⁸⁶⁻⁸⁹ 합병증 면에서는 EUS-BD는 유두부와 떨어진 부위에서 담관에 접근하기 때문에 췌장염 발생의 위험이 없으므로 이전에 ERCP 시행 후 췌장염이 심하게 발생되었던 경우 EUS-BD를 먼저 고려하는 것도 대안으로 판단된다.^{60,81}

4. Stenting

1) 플라스틱 스텐트 vs. SEMS

악성 폐쇄는 일시적이지 않고 폐쇄를 호전만 시킨다고 해결되는 것이 아니기 때문에, 담도 배액을 오래 유지하기 위해서는 스텐트 삽입술이 필요하다. 두 가지 주요 옵션은 플라스틱 스텐트 또는 SEMS인데, SEMS가 담도 개존 기간으로는 우월하지만 단기적으로는 고비용이다. 플라스틱 스텐트가 상대적으로 저비용임에는 분명하나 세균, 담즙 찌꺼기, 음식물

역류 등에 의하여 평균 3개월 내에 주로 막힌다.^{90,91} 따라서 플라스틱 스텐트가 막힘으로 인하여 재발성 황달 및 담도염이 발생이 되면 재시술을 시행해야 하는 위험성 및 의료비가 추가적으로 발생되기 때문에 어느 것이 우월할지 판단을 해야 한다.⁹²

최근의 체계적 문헌고찰 및 메타분석은 악성 담도 폐색 환자에서 플라스틱 스텐트 및 금속 스텐트 삽입술의 결과를 관찰하였다.⁹³ 총 1,713명의 환자가 포함되었으며, 분석 결과 플라스틱 스텐트에 비하여 SEMS를 삽입한 환자의 스텐트 개존 기간이 긴 것으로 나타났다. 스텐트 개존 기간의 차이는 대략 4.45개월이었다. 두 그룹 간에 전체 생존율에는 차이가 없었으나 SEMS 삽입군에서 후기 합병증의 발생 빈도가 적었고, 패혈증의 발생이 적었으며, 재시술을 덜 받았다. 다른 체계적 문헌고찰 및 메타분석은 한 개의 무작위 대조군 연구를 포함한 5개의 연구에 대하여 분석을 하였고, 대부분의 환자인 86.4%가 췌장암 환자였다.⁹⁴ 시술 후 재시술률 및 수술 후 췌장 누공 발생률이 SEMS군에서 적었으나, 수술 후 외과적 합병증 및 사망률은 차이가 없었다. 이 결과들은 수술 전 대기 시간이 짧다 하더라도 플라스틱 스텐트의 막힘이 쉽게 발생되어 이로 인한 합병증 발생률이 높기 때문에 이를 해결하기 위하여 재시술을 시행하는 경우가 보다 높기 때문이다.⁹⁵

외과적사의 입장에서는 SEMS 삽입으로 인하여 혈관 계통의 손상을 초래하게 되면 수술에 문제가 있을 수 있다는 부정적인 의견이 있었다. 그러나 이를 반박하는 연구가 있었는데, 593명의 환자를 대상으로 연구한 결과 SEMS군에서 창상 감염의 빈도가 높았고 수술 시간이 보다 길었지만 수술 후 합병증, 30일 사망률, 입원 기간, 담도 문합부 누공 등을 더 초래하지 않기 때문에 SEMS가 수술에 큰 영향을 주지 않는 것으로 보고하였다.⁹⁶ 이와 같은 맥락으로, 가장 최근에 시행된 다기관 전향적 코호트 연구에서는 수술 전 SEMS 삽입이 플라스틱 스텐트 삽입보다 수술과 연관된 합병증을 줄일 수 있을지 연구하였다. 완전 피막형 SEMS를 삽입한 군이 플라스틱 스텐트 삽입군에 비하여 완전 질제율이 높았으며, 내시경 시술 시 합병증 및 전체 합병증의 발생률도 낮았다.⁹⁷ 이 연구는 전향적 코호트 연구이지만, 이전의 데이터와 비교하여 시행한 불완전 무작위 비교인 단점이 있다. 그러나 수술 전 SEMS의 유용성을 밝힌 전향적 연구로, 수술 전 적극적인 SEMS 삽입을 고려할 수 있는 근거가 되었다. 또한, 비용 분석에서도 SEMS를 삽입하는 것이 재시술을 피할 수 있어 이득이라는 연구가 보고되었다.⁹⁸⁻¹⁰¹ 이에 따라, 최근 ESGE 가이드 라인은 수술 전 배액을 위하여 플라스틱 스텐트를 삽입하는 것을 더 이상 권고하지 않고 있으며, 대신 10 mm 구경의 SEMS 삽입을 권고하고 있다.²⁷

선행 화학항암요법을 받는 환자를 대상으로 플라스틱 스텐

트와 금속 스텐트를 비교한 연구에서는 플라스틱 스텐트가 7배나 높은 합병증 발생률을 보였으며 이로 인하여 입원 기간도 3배가 길었다.¹⁰² 또 다른 연구에서는 fully covered SEMS (FC-SEMS), uncovered SEMS (UC-SEMS), 플라스틱 스텐트 세 군으로 나누어서 연구를 진행하였는데, 비용적인 측면에서는 큰 차이는 없었으나 FC-SEMS군에서 스텐트 개존 기간이 길었으며 약물 치료 대기 시간이 짧았다.¹⁰⁰

2) UC-SEMS vs. FC-SEMS

SEMS는 여러 종류가 있는데, 한 후향적 연구에서는 FC-SEMS와 UC-SEMS 사이에서 전반적인 사망률에는 차이가 없었지만, FC-SEMS를 삽입한 환자군에서 스텐트 이탈률 및 췌장염 비율이 더 높았다.⁴¹ 위와 같은 두 종류의 SEMS를 비교한 메타분석은 UC-SEMS에 비하여 FC-SEMS에서 이탈률이 더 높았지만, 스텐트 개존율은 더 길다는 사실을 발견하였다.¹⁰³ 또 다른 체계적 문헌고찰 및 메타분석은 11개의 무작위 대조군 연구를 대상으로 하여 분석하였는데, 스텐트 실패율 및 사망률, 시술에 의한 합병증은 차이가 없었으나 스텐트 이탈률 및 담즙 오니 형성이 FC-SEMS에서 빈번하였다. 또한, FC-SEMS군에서 tumor ingrowth가 낮았으나 반대로 tumor overgrowth는 높아서, 결론적으로 FC-SEMS의 이점을 뚜렷하게 보여주지 못하였다.¹⁰⁴ 가장 최근 보고된 전향적 무작위 다기관 연구에서도 기존 연구 결과와 마찬가지로 FC-SEMS군에서 높은 스텐트 이탈률 및 초기 담즙 오니 형성에 의하여 스텐트 개존율이 UC-SEMS군보다 낮았다.¹⁰⁵

3) 새로운 SEMS

스텐트 개존율이 높은 것만으로 완전 피막형 SEMS를 권유해야 할지에 대해서는 무리가 따른다. 앞서 언급한 것처럼 tumor overgrowth 발생률이 높고 담낭염 발생률도 높다는 점 그리고 스텐트 이탈이 발생하면 이를 해결하기 위하여 재시술을 해야 한다는 점 등이 부담이 된다.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ 따라서 이를 해결하고자 여러 모양의 부분 피막형 금속 스텐트, 항역류 스텐트, 항이탈 완전 피막형 금속 스텐트, 다중 레이어 금속 스텐트, 방사능 방출 스텐트 등의 새로운 아이디어들이 꾸준히 나오고 있지만 뚜렷한 후속 결과가 없거나, 기존의 논문과 배치되는 연구 결과가 발표되는 등 아직 이렇다 할 발전은 없는 상태이다.¹⁰⁹⁻¹¹⁹

담도 폐색의 관리에서 흥미로운 한 분야는 약물 방출 스텐트이며, 화학항암요법 약물을 방출하여 전신적인 독성을 피하고 국소적으로 약물을 전달하는 것이다. 기존 파일릿 연구는 전통적인 SEMS에 비하여 paclitaxel이 포함된 SEMS를 사용할 때 생존 기간을 연장시키지는 못하였다. 이후 방출 기술을 보다 발전시킨 약물 방출 스텐트를 이용한 후속 연구에서

도 마찬가지로 결과를 보여주었다.^{120,121}

5. 췌장암 통증을 완화시키기 위한 췌관 스텐트 삽입술

만성 췌장염에서 췌관의 협착으로 인한 폐쇄로 인하여 통증이 발생되며, 췌관 스텐트 삽입으로 통증이 호전된다는 된다는 개념은 잘 정립되어 있다.^{122,123} 이와 비슷한 개념으로, 췌장암으로 인한 췌관의 폐쇄가 동반된 경우에 췌관 스텐트를 삽입하여 통증을 줄이고, 마약성 진통제의 의존을 줄이며, 삶의 질을 높이려는 시도들이 있었다.¹²⁴⁻¹²⁷ 이 보고들은 췌관 삽입술이 어렵지 않은 시술이며, 안전하고 합병증이 높지 않아 바람직한 치료 방법이라고 결론 짓고 있지만, 이후 관련된 후속 연구가 거의 없는 실정이며, 일반적인 치료 방법으로 권유되고 있지는 않다. EUS를 통한 췌관 배액술도 보고가 되고 있으나 반복적인 췌장염 발생에 대한 대안적인 치료 방법으로 보고가 되었으며, 통증 완화 같은 목적의 연구는 없는 실정이다.¹²⁸

6. 십이지장 폐색이 동반되었을 경우

담도 배액과 십이지장의 폐쇄를 위하여 내시경 치료와 외과적 수술을 비교한 연구는 없었다. 그러나 체계적 문헌고찰 또는 메타분석을 통하여 여러 조건에 대한 내시경 치료 및 외과적 접근법을 개별적으로 비교하면 기술적 성공률은 두 방법 모두 높았지만 임상적 성공률은 SEMS 삽입이 보다 높았으나, 식사 가능한 시간 및 입원 기간은 SEMS군에서 짧았다. 하지만 합병증은 SEMS군에서 보다 높게 발생하였다.¹²⁹⁻¹³³ 그러나 SEMS를 삽입할 경우 재협착이 문제가 되므로 이로 인하여 재시술을 해야 하는 부담 및 비용 때문에 6개월 이상의 생존 기간이 예측이 된다면 수술을 고려하는 것이 좋을 수 있다.¹³⁴

최근에는 악성 협착 부위를 넓히지 않고 EUS를 통한 EUS-gastroenterostomy (EUS-GE)가 시도되고 있으며, 정상 부위를 연결하기 때문에 재협착의 문제에서 자유로울 수 있다는 개념이다.¹³⁵ 기술적 성공률 및 임상적 성공률은 비교적 높기 때문에(90%) 기대할 만한 새로운 방법이지만, 생명을 위협하는 합병증들(스텐트 이탈, 복강 천공, 복막염, 출혈, 등)도 적지 않게 발생되기 때문에 대규모 연구 결과를 기다려봐야 한다.¹³⁶⁻¹³⁸

다른 관점에서 본 가장 최근에 발표된 한 연구에서는 악성 협착 부위에 대한 스텐트 삽입(enteral stent) 그룹 78명 대 EUS-GE 그룹 22명을 대상으로 분석하였다. Enteral stent가 높은 스텐트 기능 부전(32% vs. 8%) 및 높은 합병증(40% vs. 21%)을 보였기 때문에 EUS-GE 시술시에 lumen-apposing metal stent (LAMS) 삽입 위치 실패(8%)를 최소화하는 숙련자 및 전문 기관에서 시행이 된다면 또 하나의 치료 방침으로 자리 잡을 수 있다고 판단된다.¹³⁹

결론

췌장암 환자의 전반적인 생존율은 이전에 비하여 크게 향상되지는 않았다. 하지만 수술 전 담도 배액을 할 수 있는 방법들은 지속적으로 발전해 왔으며 보다 다양해지고 있다. 수술 전 담도 배액술이 필요한 경우는 담관염이 동반된 환자, 선행 화학항암요법을 계획 중인 환자 또는 여러 조건에 따라 수술이 지연되는 환자들이다. 담도 배액 방법에 대한 선택은 환자의 상태, 담도 폐쇄의 상태 또는 위치, 시술자의 숙련도 및 시술 기관의 전문화 정도 등에 따라 개별화되어야 한다. 앞서 언급한 여러 담관 배액술은 각각의 장단점이 있기 때문에 환자 치료에 있어 상호 보완적인 관계가 될 수 있다. 결론적으로 췌장암 환자의 치료는 여러 분야의 다학제적인 접근으로 이루어져야 하며, 소화기 내시경 의사의 역할이 보다 중요해지고 점점 커지고 있다.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
2. Karakas Y, Lacin S, Yalcin S. Recent advances in the management of pancreatic adenocarcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;18:51-62.
3. Kanji ZS, Gallinger S. Diagnosis and management of pancreatic cancer. *CMAJ* 2013;185:1219-1226.
4. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903.
5. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:1011-1024.
6. Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a "true" R0 resection? *Ann Surg* 2013;257:731-736.
7. Lee PJ, Podugu A, Wu D, Lee AC, Stevens T, Windsor JA. Preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2018;20:477-486.
8. Jenkins LJ, Parmar AD, Han Y, et al. Current trends in preoperative biliary stenting in patients with pancreatic cancer. *Surgery* 2013;154:179-189.
9. Cooper AB, Parmar AD, Riall TS, et al. Does the use of neoadjuvant therapy for pancreatic adenocarcinoma increase post-operative morbidity and mortality rates? *J Gastrointest Surg* 2015;19:80-87.
10. Yoo C, Shin SH, Kim KP, et al. Clinical outcomes of conversion surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with borderline resectable and locally advanced unresectable pancreatic can-

- cer: a single-center, retrospective analysis. *Cancers (Basel)* 2019;11:E278.
11. Zhang X, Shi S, Zhang B, Ni Q, Yu X, Xu J. Circulating biomarkers for early diagnosis of pancreatic cancer: facts and hopes. *Am J Cancer Res* 2018;8:332-353.
 12. DaVee T, Coronel E, Papafragkakis C, et al. Pancreatic cancer screening in high-risk individuals with germline genetic mutations. *Gastrointest Endosc* 2018;87:1443-1450.
 13. Lee JH, Ahmed O. Endoscopic management of pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2019;28:147-159.
 14. Wong JC, Lu DS. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1301-1308.
 15. Porta M, Fabregat X, Malats N, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 2005;7:189-197.
 16. Modolell I, Guarner L, Malagelada JR. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 4:82-84.
 17. Hunt DR, Allison ME, Prentice CR, Blumgart LH. Endotoxemia, disturbance of coagulation, and obstructive jaundice. *Am J Surg* 1982;144:325-329.
 18. O'Connor MJ. Mechanical biliary obstruction. A review of the multisystemic consequences of obstructive jaundice and their impact on perioperative morbidity and mortality. *Am Surg* 1985;51:245-251.
 19. Wait RB, Kahng KU. Renal failure complicating obstructive jaundice. *Am J Surg* 1989;157:256-263.
 20. Sauvanet A, Boher JM, Paye F, et al. Severe jaundice increases early severe morbidity and decreases long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2015;221:380-389.
 21. Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol* 2016;17:801-810.
 22. Mokdad AA, Minter RM, Zhu H, et al. Neoadjuvant therapy followed by resection versus upfront resection for resectable pancreatic cancer: a propensity score matched analysis. *J Clin Oncol* 2017;35:515-522.
 23. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010;362:129-137.
 24. Wang Q, Gurusamy KS, Lin H, Xie X, Wang C. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD005444.
 25. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, et al. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9):CD005444.
 26. Scheufele F, Schorn S, Demir IE, et al. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: a meta-analysis of current literature. *Surgery* 2017;161:939-950.
 27. Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline - updated October 2017. *Endoscopy* 2018;50:910-930.
 28. Aadam AA, Evans DB, Khan A, Oh Y, Dua K. Efficacy and safety of self-expandable metal stents for biliary decompression in patients receiving neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2012;76:67-75.
 29. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:1028-1061.
 30. Soehendra N, Reynders-Frederix V. Palliative biliary duct drainage. A new method for endoscopic introduction of a new drain. *Dtsch Med Wochenschr* 1979;104:206-207.
 31. ASGE Standards of Practice Committee, Eloubeidi MA, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the evaluation and management of patients with solid pancreatic neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2016;83:17-28.
 32. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004200.
 33. Peng C, Nietert PJ, Cotton PB, Lackland DT, Romagnuolo J. Predicting native papilla biliary cannulation success using a multinational Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) quality network. *BMC Gastroenterol* 2013;13:147.
 34. Freeman ML, Guda NM. ERCP cannulation: a review of reported techniques. *Gastrointest Endosc* 2005;61:112-125.
 35. Enochsson L, Swahn F, Arnelo U, Nilsson M, Löhr M, Persson G. Nationwide, population-based data from 11,074 ERCP procedures from the Swedish Registry for Gallstone Surgery and ERCP. *Gastrointest Endosc* 2010;72:1175-1184.e3.
 36. Williams EJ, Ogollah R, Thomas P, et al. What predicts failed cannulation and therapy at ERCP? Results of a large-scale multicenter analysis. *Endoscopy* 2012;44:674-683.
 37. Fogel EL, Sherman S, Devereaux BM, Lehman GA. Therapeutic biliary endoscopy. *Endoscopy* 2001;33:31-38.
 38. Das A, Sivak MV Jr. Endoscopic palliation for inoperable pancreatic cancer. *Cancer Control* 2000;7:452-457.
 39. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1781-1788.
 40. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc* 2009;70:80-88.
 41. Lee JH, Krishna SG, Singh A, et al. Comparison of the utility of covered metal stents versus uncovered metal stents in the management of malignant biliary strictures in 749 patients. *Gastrointest Endosc* 2013;78:312-324.
 42. Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, et al. Risk factors for complication following ERCP: results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy* 2007;39:793-801.
 43. Wang P, Li ZS, Liu F, et al. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:31-40.
 44. Speer AG, Cotton PB, Russell RC, et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987;2:57-62.
 45. Linder S, Boström L, Nilsson B. Pancreatic cancer in Sweden 1980-2000: a population-based study of hospitalized patients concerning time trends in curative surgery and other interventional therapies. *J Gastrointest Surg* 2006;10:672-678.

46. van Delden OM, Laméris JS. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. *Eur Radiol* 2008;18:448-456.
47. Saad WE, Wallace MJ, Wojak JC, Kundu S, Cardella JF. Quality improvement guidelines for percutaneous transhepatic cholangiography, biliary drainage, and percutaneous cholecystostomy. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:789-795.
48. Takahashi Y, Nagino M, Nishio H, Ebata T, Igami T, Nimura Y. Percutaneous transhepatic biliary drainage catheter tract recurrence in cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2010;97:1860-1866.
49. Baniya R, Upadhya S, Madala S, Subedi SC, Shaik Mohammed T, Bachuwa G. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage versus percutaneous transhepatic biliary drainage after failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol* 2017;10:67-74.
50. Kasuga A, Ishii H, Ozaka M, et al. Clinical outcome of biliary drainage for obstructive jaundice caused by colorectal and gastric cancers. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:1161-1167.
51. Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, Bories E, Lelong B, Delpero JR. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. *Endoscopy* 2001;33:898-900.
52. Giovannini M, Dotti M, Bories E, et al. Hepaticogastrostomy by echo-endoscopy as a palliative treatment in a patient with metastatic biliary obstruction. *Endoscopy* 2003;35:1076-1078.
53. Burmester E, Niehaus J, Leineweber T, Huetteroth T. EUS-cholangio-drainage of the bile duct: report of 4 cases. *Gastrointest Endosc* 2003;57:246-251.
54. Wang K, Zhu J, Xing L, Wang Y, Jin Z, Li Z. Assessment of efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2016;83:1218-1227.
55. Park DH, Jeong SU, Lee BU, et al. Prospective evaluation of a treatment algorithm with enhanced guidewire manipulation protocol for EUS-guided biliary drainage after failed ERCP (with video). *Gastrointest Endosc* 2013;78:91-101.
56. Paik WH, Park DH. Endoscopic ultrasound-guided biliary access, with focus on technique and practical tips. *Clin Endosc* 2017;50:104-111.
57. Kawakubo K, Isayama H, Kato H, et al. Multicenter retrospective study of endoscopic ultrasound-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;21:328-334.
58. Khashab MA, Valeshabad AK, Modayil R, et al. EUS-guided biliary drainage by using a standardized approach for malignant biliary obstruction: rendezvous versus direct transluminal techniques (with videos). *Gastrointest Endosc* 2013;78:734-741.
59. Paik WH, Park DH, Choi JH, et al. Simplified fistula dilation technique and modified stent deployment maneuver for EUS-guided hepaticogastrostomy. *World J Gastroenterol* 2014;20:5051-5059.
60. Dhir V, Itoi T, Khashab MA, et al. Multicenter comparative evaluation of endoscopic placement of expandable metal stents for malignant distal common bile duct obstruction by ERCP or EUS-guided approach. *Gastrointest Endosc* 2015;81:913-923.
61. Sharaiha RZ, Kumta NA, Desai AP, et al. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage versus percutaneous transhepatic biliary drainage: predictors of successful outcome in patients who fail endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc* 2016;30:5500-5505.
62. Vila JJ, Pérez-Miranda M, Vazquez-Sequeiros E, et al. Initial experience with EUS-guided cholangiopancreatography for biliary and pancreatic duct drainage: a Spanish national survey. *Gastrointest Endosc* 2012;76:1133-1141.
63. Park DH, Lee TH, Paik WH, et al. Feasibility and safety of a novel dedicated device for one-step EUS-guided biliary drainage: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1461-1466.
64. Zhang K, Sun S, Guo J, et al. Retrievable puncture anchor traction method for EUS-guided gallbladder drainage: a porcine study. *Gastrointest Endosc* 2018;88:957-963.
65. Boulay BR, Lo SK. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2018;28:171-185.
66. Khashab MA, Levy MJ, Itoi T, Artifon EL. EUS-guided biliary drainage. *Gastrointest Endosc* 2015;82:993-1001.
67. Dorcaratto D, Hogan NM, Muñoz E, et al. Is percutaneous transhepatic biliary drainage better than endoscopic drainage in the management of jaundiced patients awaiting pancreaticoduodenectomy? A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2018;29:676-687.
68. Zhao XQ, Dong JH, Jiang K, Huang XQ, Zhang WZ. Comparison of percutaneous transhepatic biliary drainage and endoscopic biliary drainage in the management of malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis. *Dig Endosc* 2015;27:137-145.
69. Duan F, Cui L, Bai Y, Li X, Yan J, Liu X. Comparison of efficacy and complications of endoscopic and percutaneous biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging* 2017;17:27.
70. Inamdar S, Slattery E, Bhalla R, Sejal DV, Trindade AJ. Comparison of adverse events for endoscopic vs percutaneous biliary drainage in the treatment of malignant biliary tract obstruction in an inpatient national cohort. *JAMA Oncol* 2016;2:112-117.
71. Strom TJ, Klapman JB, Springett GM, et al. Comparative long-term outcomes of upfront resected pancreatic cancer after preoperative biliary drainage. *Surg Endosc* 2015;29:3273-3281.
72. Miura F, Sano K, Wada K, et al. Prognostic impact of type of preoperative biliary drainage in patients with distal cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2017;214:256-261.
73. Bang JY, Navaneethan U, Hasan M, Hawes R, Varadarajulu S. Stent placement by EUS or ERCP for primary biliary decompression in pancreatic cancer: a randomized trial (with videos). *Gastrointest Endosc* 2018;88:9-17.
74. Park JK, Woo YS, Noh DH, et al. Efficacy of EUS-guided and ERCP-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction: prospective randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2018;88:277-282.
75. Khan MA, Akbar A, Baron TH, et al. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2016;61:684-703.
76. Paik WH, Lee TH, Park DH, et al. EUS-guided biliary drainage versus ERCP for the primary palliation of malignant biliary obstruction: a multicenter randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2018;113:987-997.

77. Lee TH, Choi JH, Park do H, et al. Similar efficacies of endoscopic ultrasound-guided transmural and percutaneous drainage for malignant distal biliary obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1011-1019.e3.
78. Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017;85:904-914.
79. Oh D, Park DH, Song TJ, et al. Optimal biliary access point and learning curve for endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy with transmural stenting. *Therap Adv Gastroenterol* 2017;10:42-53.
80. Paik WH, Lee NK, Nakai Y, et al. Conversion of external percutaneous transhepatic biliary drainage to endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy after failed standard internal stenting for malignant biliary obstruction. *Endoscopy* 2017;49:544-548.
81. Kawakubo K, Kawakami H, Kuwatani M, et al. Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy vs. transpapillary stenting for distal biliary obstruction. *Endoscopy* 2016;48:164-169.
82. Hui CK, Lai KC, Yuen MF, et al. Does the addition of endoscopic sphincterotomy to stent insertion improve drainage of the bile duct in acute suppurative cholangitis? *Gastrointest Endosc* 2003;58:500-504.
83. Matsumoto K, Takeda Y, Onoyama T, et al. Endoscopic treatment for distal malignant biliary obstruction. *Ann Transl Med* 2017; 5:190.
84. Paik WH, Park YS, Hwang JH, et al. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointest Endosc* 2009;69:55-62.
85. Kloeck JJ, van der Gaag NA, Aziz Y, et al. Endoscopic and percutaneous preoperative biliary drainage in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2010; 14:119-125.
86. Giovannini M, Bories E. EUS-guided biliary drainage. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:348719.
87. Park DH. Endoscopic ultrasonography-guided hepaticogastrostomy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22:271-280.
88. Ogura T, Sano T, Onda S, et al. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage for right hepatic bile duct obstruction: novel technical tips. *Endoscopy* 2015;47:72-75.
89. Moryoussef F, Sportes A, Leblanc S, Bachet JB, Chaussade S, Prat F. Is EUS-guided drainage a suitable alternative technique in case of proximal biliary obstruction? *Therap Adv Gastroenterol* 2017;10:537-544.
90. Kwon CI, Lehman GA. Mechanisms of biliary plastic stent occlusion and efforts at prevention. *Clin Endosc* 2016;49:139-146.
91. Kwon CI, Gromski MA, Sherman S, et al. Time sequence evaluation of biliary stent occlusion by dissection analysis of retrieved stents. *Dig Dis Sci* 2016;61:2426-2435.
92. Kaassis M, Boyer J, Dumas R, et al. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003;57:178-182.
93. Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. self-expandable metal stents for palliation in malignant biliary obstruction: a series of meta-analyses. *Am J Gastroenterol* 2017;112:260-273.
94. Crippa S, Cirocchi R, Partelli S, et al. Systematic review and meta-analysis of metal versus plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable periampullary or pancreatic head tumors. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:1278-1285.
95. Mullen JT, Lee JH, Gomez HF, et al. Pancreaticoduodenectomy after placement of endobiliary metal stents. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1094-1104.
96. Cavell LK, Allen PJ, Vinoya C, et al. Biliary self-expandable metal stents do not adversely affect pancreaticoduodenectomy. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1168-1173.
97. Tol JA, van Hooft JE, Timmer R, et al. Metal or plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer. *Gut* 2016;65:1981-1987.
98. Yoon WJ, Ryu JK, Yang KY, et al. A comparison of metal and plastic stents for the relief of jaundice in unresectable malignant biliary obstruction in Korea: an emphasis on cost-effectiveness in a country with a low ERCP cost. *Gastrointest Endosc* 2009; 70:284-289.
99. Walter D, van Boeckel PG, Groenen MJ, et al. Cost efficacy of metal stents for palliation of extrahepatic bile duct obstruction in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149: 130-138.
100. Gardner TB, Spangler CC, Byanova KL, et al. Cost-effectiveness and clinical efficacy of biliary stents in patients undergoing neoadjuvant therapy for pancreatic adenocarcinoma in a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2016;84:460-466.
101. Martinez JM, Anene A, Bentley TG, et al. Cost effectiveness of metal stents in relieving obstructive jaundice in patients with pancreatic cancer. *J Gastrointest Cancer* 2017;48:58-65.
102. Adams MA, Anderson MA, Myles JD, Khalatbari S, Scheiman JM. Self-expanding metal stents (SEMS) provide superior outcomes compared to plastic stents for pancreatic cancer patients undergoing neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Oncol* 2012;3:309-313.
103. Saleem A, Leggett CL, Murad MH, Baron TH. Meta-analysis of randomized trials comparing the patency of covered and uncovered self-expandable metal stents for palliation of distal malignant bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011; 74:321-327.e1-e3.
104. Tringali A, Hassan C, Rota M, Rossi M, Mutignani M, Aabakken L. Covered vs. uncovered self-expandable metal stents for malignant distal biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2018;50:631-641.
105. Conio M, Mangiavillano B, Caruso A, et al. Covered versus uncovered self-expandable metal stent for palliation of primary malignant extrahepatic biliary strictures: a randomized multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2018;88:283-291.e3.
106. Yoon WJ, Lee JK, Lee KH, et al. A comparison of covered and uncovered Wallstents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2006;63:996-1000.
107. Almadi MA, Barkun AN, Martel M. No benefit of covered vs uncovered self-expandable metal stents in patients with malign-

- nant distal biliary obstruction: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:27-37.e1.
108. Jang S, Stevens T, Parsi M, et al. Association of covered metallic stents with cholecystitis and stent migration in malignant biliary stricture. *Gastrointest Endosc* 2018;87:1061-1070.
 109. Mahajan A, Ho H, Sauer B, et al. Temporary placement of fully covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: midterm evaluation (with video). *Gastrointest Endosc* 2009;70:303-309.
 110. Park DH, Lee SS, Lee TH, et al. Anchoring flap versus flared end, fully covered self-expandable metal stents to prevent migration in patients with benign biliary strictures: a multicenter, prospective, comparative pilot study (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011;73:64-70.
 111. Kwon CI, Ko KH, Hahm KB, Kang DH. Functional self-expandable metal stents in biliary obstruction. *Clin Endosc* 2013;46:515-521.
 112. Hu B, Wang TT, Wu J, Shi ZM, Gao DJ, Pan YM. Antireflux stents to reduce the risk of cholangitis in patients with malignant biliary strictures: a randomized trial. *Endoscopy* 2014;46:120-126.
 113. Lee YN, Moon JH, Choi HJ, et al. Effectiveness of a newly designed antireflux valve metal stent to reduce duodenobiliary reflux in patients with unresectable distal malignant biliary obstruction: a randomized, controlled pilot study (with videos). *Gastrointest Endosc* 2016;83:404-412.
 114. Hamada T, Isayama H, Nakai Y, et al. Antireflux metal stent as a first-line metal stent for distal malignant biliary obstruction: a pilot study. *Gut Liver* 2017;11:142-148.
 115. Hamada T, Isayama H, Nakai Y, et al. Antireflux covered metal stent for nonresectable distal malignant biliary obstruction: a multicenter randomized controlled trial. *Dig Endosc* 2019 Feb 25. [Epub ahead of print]
 116. Kim DU, Kwon CI, Kang DH, Ko KH, Hong SP. New antireflux self-expandable metal stent for malignant lower biliary obstruction: in vitro and in vivo preliminary study. *Dig Endosc* 2013;25:60-66.
 117. Kwon CI, Moon JP, Yun H, et al. Evaluation of valve function in antireflux biliary metal stents. *BMC Gastroenterol* 2018;18:150.
 118. Zhu HD, Guo JH, Zhu GY, et al. A novel biliary stent loaded with (125)I seeds in patients with malignant biliary obstruction: preliminary results versus a conventional biliary stent. *J Hepatol* 2012;56:1104-1111.
 119. Hasimu A, Gu JP, Ji WZ, Zhang HX, Zhu DW, Ren WX. Comparative study of percutaneous transhepatic biliary stent placement with or without iodine-125 seeds for treating patients with malignant biliary obstruction. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:583-593.
 120. Suk KT, Kim JW, Kim HS, et al. Human application of a metallic stent covered with a paclitaxel-incorporated membrane for malignant biliary obstruction: multicenter pilot study. *Gastrointest Endosc* 2007;66:798-803.
 121. Jang SI, Lee SJ, Jeong S, et al. Efficacy of a multiplex paclitaxel emission stent using a Pluronic® mixture membrane versus a covered metal stent in malignant biliary obstruction: a prospective randomized comparative study. *Gut Liver* 2017;11:567-573.
 122. Rösch T, Daniel S, Scholz M, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy* 2002;34:765-771.
 123. Delhaye M, Arvanitakis M, Verset G, Cremer M, Devière J. Long-term clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1096-1106.
 124. Costamagna G, Gabbriellini A, Mutignani M, Perri V, Crucitti F. Treatment of "obstructive" pain by endoscopic drainage in patients with pancreatic head carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1993;39:774-777.
 125. Tham TC, Lichtenstein DR, Vandervoort J, et al. Pancreatic duct stents for "obstructive type" pain in pancreatic malignancy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:956-960.
 126. Costamagna G, Mutignani M. Pancreatic stenting for malignant ductal obstruction. *Dig Liver Dis* 2004;36:635-638.
 127. Wehrmann T, Riphaus A, Frenz MB, Martchenko K, Stergiou N. Endoscopic pancreatic duct stenting for relief of pancreatic cancer pain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1395-1400.
 128. Kamata K, Takenaka M, Minaga K, et al. EUS-guided pancreatic duct drainage for repeat pancreatitis in a patient with pancreatic cancer. *Oncology* 2017;93 Suppl 1:87-88.
 129. Hosono S, Ohtani H, Arimoto Y, Kanamiya Y. Endoscopic stenting versus surgical gastroenterostomy for palliation of malignant gastroduodenal obstruction: a meta-analysis. *J Gastroenterol* 2007;42:283-290.
 130. Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007;7:18.
 131. Ly J, O'Grady G, Mittal A, Plank L, Windsor JA. A systematic review of methods to palliate malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc* 2010;24:290-297.
 132. Zheng B, Wang X, Ma B, Tian J, Jiang L, Yang K. Endoscopic stenting versus gastrojejunostomy for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Dig Endosc* 2012;24:71-78.
 133. Nagaraja V, Eslick GD, Cox MR. Endoscopic stenting versus operative gastrojejunostomy for malignant gastric outlet obstruction-a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized trials. *J Gastrointest Oncol* 2014;5:92-98.
 134. Khashab M, Alawad AS, Shin EJ, et al. Enteral stenting versus gastrojejunostomy for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc* 2013;27:2068-2075.
 135. Khashab MA, Kumbhari V, Grimm IS, et al. EUS-guided gastroenterostomy: the first U.S. clinical experience (with video). *Gastrointest Endosc* 2015;82:932-938.
 136. Itoi T, Tsuchiya T, Tonozuka R, Iijima M, Kusano C. Novel EUS-guided double-balloon-occluded gastrojejunostomy bypass. *Gastrointest Endosc* 2016;83:461-462.
 137. Tyberg A, Perez-Miranda M, Sanchez-Ocaña R, et al. Endoscopic ultrasound-guided gastrojejunostomy with a lumen-apposing

- metal stent: a multicenter, international experience. *Endosc Int Open* 2016;4:E276-E281.
138. Irani S, Baron TH, Itoi T, Khashab MA. Endoscopic gastroenterostomy: techniques and review. *Curr Opin Gastroenterol* 2017;33:320-329.
139. Ge PS, Young JY, Dong W, Thompson CC. EUS-guided gastroenterostomy versus enteral stent placement for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc* 2019 Feb 6. [Epub ahead of print]