

出國報告（出國類別：開會）

## 出席 2019 世界消化系醫學會議出國報告

服務機關：核能研究所  
姓名職稱：王美惠 副研究員  
派赴國家/地區：土耳其伊斯坦堡  
出國期間：108 年 9 月 19 日~108 年 9 月 26 日  
報告日期：108 年 11 月 21 日



## 摘要

本次國外公差主要目的為赴土耳其伊斯坦堡中心參加 2019 世界消化系醫學會會議(World Congress of Gastroenterology, WCOG)，大會主題為肝臟移植，由於本所肝功能造影劑的應用方向為肝臟手術前的肝貯存量評估，而這個主題與本所肝功能造影劑將來臨床試驗應用方向有關，奉派參加此一會議，發表核能研究所研發成果，並參與國際會議的各項主題課程，作為提升核能研究所肝病診療研發計畫規劃方向之參考。

WCOG每兩年輪流在美洲、歐洲、中東與亞太等地區舉辦，今年是第17屆年會，由土耳其消化醫學會主辦，於9/21-9/24在土耳其伊斯坦堡會議中心舉行四天之會議。據大會統計，參加人數超過2,000人，邀請的講員和座長有178人，獲接受之投稿論文共1,016篇，台灣共發表9篇，包括核能研究所3篇、國衛院1篇、雙和醫院2篇、成大醫院3篇，所有投稿論文摘要刊登於Turkish Journal of Gastroenterology。

本次會議對於肝膽胰熱門話題、肝移植過去現在與未來、C 肝/B 肝/脂肪肝炎/脂肪肝/肝癌/慢性肝衰竭急性發作研討會、慢性胰臟炎、HDV/HEV/藥毒性肝炎新知、胰臟癌的區分風險、肝癌篩檢有效性、肝硬化與高血壓等皆邀請國際知名專家學者詳細介紹。大會提到肝臟移植主要的對象為膽道閉鎖不全、肝衰竭、肝癌、慢性肝炎急性發作等，面對肝臟移植與再生之治療策略需搭配好的預測指標(診斷工具)才能做好適切治療。要做為殘餘肝功能的診斷技術，必須有一定的靈敏度、專一性、容易取得，而且可以早期診斷，此目標與本所新藥開發方向契合。

本屆大會提到脂肪肝炎治療藥是另一塊值得開發的園地，由本次國際會議觀察到抗氧化壓力的藥物具有抗發炎抗纖維化之潛力。目前國際上有很多脂肪肝新藥開發皆朝抗發炎抗纖維化方向努力，但因為其病因是氧化壓力造成，若能由抗氧化機制之方向著手，或許能做到更早期的治療控制。

本屆大會提到的新技術主要是 AARC score，這是一種評估慢性肝炎急性發作存活率的新方法。AARC score 的準確度是靠 AUROC 的統計法，此模式可供本所肝功能造影劑建立 ROC 曲線 (receiver operating characteristic curve)參考，以做為未來和傳統方法準確度比較之用。

本所以多聚醣技術應用於肝病診療，需要對肝病相關疾病之需求面有系統性之瞭解，並為推廣本所肝功能造影劑研發成果，這是本所第一次參加世界消化系醫學會，收穫豐碩，除完成論文發表提高國際能見度，也蒐集世界消化系醫學的最新進展與未來方向，達成原定提高國際能見度，肝病診療需求面資訊搜尋(包括新技術、新知識、新藥物進展)以及啟發新藥物診療方向之既定目標。

# 目 次

(頁碼)

一、目 的 . . . . .	1
二、過 程 . . . . .	3
三、心 得 . . . . .	27
四、建 議 事 項 . . . . .	31
五、附 錄 . . . . .	33

# 一、目的

肝病新診療用核醫藥物開發計畫，為配合肝標靶分子於肝貯存量診療工作之推動，派遣王美惠博士前往伊斯坦堡國際會議中心，參加為期四天(9/21-9/24)的 2019 世界消化醫學會議 (World Congress of Gastroenterology, WCOG)，蒐集世界肝病診療需求與技術發展資訊。目的包括提高國際能見度、需求面調查(包括新技術、新知識、新藥物進展)，作為未來開發新藥物診療方向之參考。

本所以多聚醣肝標靶技術開發肝功能造影劑已完成一期臨床試驗，有關未來二期臨床以及其他新藥開發，都有必要實際了解第一線臨床的需求，參加國際會議是最快能地毯式了解臨床需求之捷徑，同時為推廣本所肝功能造影劑，特別派員參加消化系國際醫學會議。希望藉由消化系醫學會議參與，了解臨床實際需求，設計契合臨床應用的研究題材與方向，作為計畫方向修正與策略擬定之參考。

2019 WCOG 今年是第 17 屆，於 9/21-9/24 在土耳其伊斯坦堡會議中心(Istanbul Congress Center, ICC)舉行，由世界消化醫學會(World Gastroenterology Organization, WGO)和土耳其消化醫學會(The Turkish Society of Gastroenterology, TSG)聯合舉辦。這次大會主席特別挑選肝臟移植為主題，和本所目前研發成果肝標靶分子於肝貯存量診斷之應用有相關，議程包括肝膽胰(例如肝臟移植、肝衰竭、脂肪肝炎、酒精性肝炎, HBV, HCV, HDV, 肝硬化、膽管癌、胰臟炎等)與胃腸熱門話題；受獲選之創新性論文(包括口頭和壁報論文)專刊刊登於土耳其消化醫學雜誌(The Turkish Journal of Gastroenterology, TJG)。本所今年有三篇獲選，因此特別安排此次研習，以能更深入了解肝標靶分子於肝臟疾病診療未來產業潛力、機會與挑戰。發表論文之題目如表一。

表一、本所於 2019WCOG 所發表的 3 篇論文

作者	題目
Mei-Hui Wang, Hung-Man Yu, Ching-Liang Kuo, Ruoh-Fang Yen, Yao-Ming Wu, Chun-Hung Yang, Chen-Hsun Chan, Ping-Yen Wang and Chuan-Yi Chien	Safety and biodistribution of Ga-68-NOTA-Hexavalent Lactoside in Pig and Healthy Volunteer
Mei-Hui Wang, Ping-Yen Wang and Chuan-Yi Chien	Correlation of residual parenchymal liver mass measured by Ga-68-NOTA hexa lactoside imaging and indocyanine green test
Mei-Hui Wang, Hung-Man Yu, Chuan-Yi Chien, Ping-Yen Wang and Wu-Jyh Lin	Liver reserve and dosimetry evaluation using <sup>68</sup> Ga-NOTA hexa-lactoside imaging biomarkers

本次國外公差獲得成效有三：

1. 完成最新世界消化系疾病診療之需求面調查，蒐集有助本所肝標靶分子於肝貯存量診療新藥開發之資訊。
2. 獲得最新世界消化系疾病診療之新技術、新知識、新藥物進展，作為本所發展新藥研發、分子影像及技術建立之參考。
3. 論文接受刊登於土耳其消化醫學雜誌，有助提高本所肝貯存量相關研發成果於國際之能見度。

## 二、過 程

### (一) 行程

本次國外公差共計 8 天。9/19-9/20 為旅程，9/21 完成會議報到手續與取得會議資料後，隨即參加 9/21-9/24 為期四天的世界消化系醫學會議，9/25-9/26 為回程。

### (二) 世界消化系醫學會簡介

世界消化系醫學會的發起人是比利時的一位外科醫師與放射學家 Georges Brohé (1887-1957)，他在 1928 年設立比利時消化醫學會，並於 1935 年在布魯塞爾舉辦國際聯合消化系醫學會議。透過他於現代消化醫學教育的致力推廣，逐步孕育產生了第一屆世界消化系醫學會議。第一屆世界消化系醫學會議是 1958 年在美國華盛頓州舉行，自 1958 年後世界消化醫學會議每 4 年輪流在美洲、歐洲、亞太地區舉行。2017 年起改為每兩年輪流在美洲、歐洲、中東與亞太等地區舉辦，迄今在全世界擁有 23 個訓練中心(包括已開發及開發中國家，土耳其是其中一個據點)，100 個學會組織，50,000 個會員，負責訓練、教育、提供交流合作平台以及鼓吹對消化系疾病公共衛生之注意。

### (三) 2019 世界消化系醫學會議紀實

2019 WCOG 今年是第 17 屆，於 9/21-9/24 在土耳其伊斯坦堡會議中心(Istanbul Congress Center, ICC)舉行，由世界消化醫學會(World Gastroenterology Organization, WGO)和土耳其消化醫學會(The Turkish Society of Gastroenterology, TSG)聯合舉辦。據大會統計，參加人數超過 2000 人，邀請的講員和座長有 178 人，獲接受之投稿論文共 1016 篇，呈現方式包括口頭 31 篇，壁報 975 篇，錄影檔 10 篇，所有投稿論文摘要刊登於 Turkish Journal of Gastroenterology volume 30 supplement 3, September 2019. (該期刊影響係數為 1.107)。

不同於其他國際會議，顧及到與會人員專長的不同，本屆大會主席 Stehat Bor 教授和 WGO 理事長 Cihan Yurdaydin 教授致歡迎詞是分別在第二天議程的上午肝臟場次與下午的內視鏡場次分別舉行。上午由土耳其消化醫學會理事長 Stehat Bor 教授致

歡迎詞後，馬上由世界消化系醫學會理事長 Cihan Yurdaydin 教授擔任座長，介紹 Mehmet Haberal 教授演講本屆議程的亮點「肝臟移植的過去現在與未來」。下午由世界消化系醫學會 Cihan Yurdaydin 教授致歡迎詞並擔任座長，開啟 Henry Bockus 講座，邀請 Richard Kozarek 教授演講治療性內視鏡的進展(備註:Henry Bockus 是第一屆世界消化系醫學會理事長，撰寫過很多消化系醫學叢書，迄今世界消化系醫學會仍常以 Henry Bockus 獎頒發給績效卓著的消化系醫學家)。因為議程同時段尚有 HBV 與脂肪肝研討會，所以職沒有參加世界消化系醫學會理事長的致歡迎詞，包括 WGO Presidential Address 與 Henry Bockus lecture.

土耳其消化系醫學會的現任理事長為 Stehat Bor 教授，會員有 902 位，員工 82 位，成立已有 60 年，在土耳其共有共 6 個分會，其中一個在伊斯坦堡。他致詞中有提到他的學會是為會員而設立，主要聚焦在 5 個主題，分別為內視鏡、神經胃腸學與消化蠕動醫學、大腸癌息肉醫學、胰臟癌、土耳其脂肪肝研究等。土耳其消化系醫學會每年參加消化醫學周會議以及歐洲消化醫學會議，並聯合其他消化系醫學會合辦胃腸醫學高峰會，走訪各主要消化醫學訓練中心(今年包括約翰霍普金斯大學、南韓、荷蘭等)，提高曝光率，雜誌影響係數每年逐步爬升(今年已由 0.869 爬升到 1.107)，本次大會摘要論文刊登在此一期刊(包括本所 3 篇)，對本所對第一線肝臟科臨床醫師國際能見度之擴散具推廣之意義。土耳其消化系醫學會迄今贊助過 1 百萬里拉提供臨床醫師作為研究經費，也舉辦多場推廣認知說明會加強民眾對大腸癌、肝炎之認識；社交媒體有包括 Facebook/TurkgastroenterolojeDerneği、Linkdin/in/tgd、Gastrointestinal.TV 並不定期發表文宣或記者會。今年負責主辦 2019 消化系醫學國際會議，因應國際潮流，論文摘要是在 USB 當中，沒有另外發放紙本版，議程也做成迷你袖珍版，剛好可以塞入大會名字掛牌中。

2019WCOG 四天議程包括 postgraduate course 3 場、symposium 32 場、sunrise session 11 場、satellite symposium 4 場、endoscopy video symposium 1 場、Pro Con session 6 場、endoscopy video session 1 場、free paper 6 場，內容涵蓋所有消化系統之最新進展，包括胃腸道與肝膽胰熱門話題、發炎性腸病、健康與疾病之微生物群、胃腸藥理最新

進展、胃腸蠕動異常、便失禁最新進展、幽門螺旋桿菌可否根除、肝移植過去現在與未來、C 肝/B 肝/脂肪肝炎/脂肪肝/肝癌/慢性肝衰竭急性發作研討會、內視鏡進展、胃癌預防、發炎性腸病處置、大腸癌篩檢、巴雷斯特食道癌治療、麩質過敏怎麼辦、胰外分泌不足治療、減肥手術後併發症、發炎性腸病生物標記有效性、胃食道逆流診斷處理與併發症、慢性胰臟炎、HDV/HEV/藥毒性肝炎新知、發炎性腸病治療性藥物監測新知、胃食道逆流氫幫浦抑制劑、內視鏡超音波、手動腹部超音波操作基礎、克隆氏症處置、大腸息肉 2019 新知、食道癌、腹部脹氣如何消除、食道賁門弛緩不能症、潰瘍性腸炎之生物製劑世代、其他肝病、功能性消化不良、大腸鏡之挑戰、大腸癌息肉切除、下消化道急慢性發炎、內視鏡逆行性腸胰管攝影、胰臟癌的區分風險、肝癌篩檢有效性、肝硬化與高血壓、上胃腸道出血等(本次議程詳如附錄一)，同時段平行分散在伊斯坦堡國際會議中心 Ephesus hall、Troy hall、Aspendos hall、Beylerbeyi hall、Cappadocia hall 等 5 個會議室平行舉辦。4 天議程內容相當豐富，同時滿足肝膽胰胃腸診療研究學者之需求，但受限於時間，只能選擇性則要參加，且因為會後沒有提供錄影檔，所以無法對沒有參加的場次做紀錄。職所參加的場次如附錄二。

本次國外公差以蒐集臨床需求/新知識/技術/藥物資訊為目標，由於內容太多，謹將與本所較為相關之議題分為十大類摘錄於下。

### 1. 肝移植/肝衰竭/肝功能:

這個主題是由世界消化醫學會現任理事長 Cihan Yurdaydin 擔任座長，敦請土耳其 Başkent 大學創辦人同時也是土耳其器官移植與燒傷治療基金會的創始人 Mehmet Haberal 教授擔任演講，講題為肝臟移植的過去現在與未來。他首先提到器官移植自古至今的演變(如附錄三)，說明他赴美向肝移植之父 Thomas Starzl 教授實習肝臟移植技術後，如何讓土耳其從沒有切肝換肝技術到全球首例成功成人左肝葉切除和全球首例成功肝腎合併移植，甚至成為國際跟進的典範與經驗。他引進技術，並推動立法使肝臟移植合法化，設立移植中心與基金會克服資源限制，設 Baskent University、蓋附設醫院、研究中心與動物設施。土耳其在過去 31 年間(1988-2019)共計完成 642 例器官移植(小兒:成人=298:344)，其中有超過 2/3 由 Baskent University 獨力完成，打破世界紀錄(most transplant recipients in one place)，目前中東與中亞都

送到 Baskent University 來做器官移植，成功率 69%。

Haberal 教授接著說明換肝需求面，主因為膽道阻塞、肝衰竭與 B 肝。就治療面，器官移植最大的挑戰是器官來源不足，目前能接受的器官包括活體、配偶或親屬、同意器捐、同意死後器捐，未來透過更多人同意死後捐贈器官，可能解決器官有限之缺點。

來自美國 Mayo Clinic 的 Patrick Kamath 教授說明慢性肝炎急性肝衰竭診斷的重要性，因為急性肝衰竭可能會因多重器官衰竭而死亡，需要在加護病房照顧，或需要儘早執行肝移植。殘餘肝功能評估會決定他是否需要獲得生物人工工程肝臟或再生醫療。只要處置得當，肝功能就有恢復的希望，因此診斷非常重要。要做為殘餘肝功能的診斷技術，必須有一定的靈敏度、專一性、容易取得，而且可以早期診斷。目前臨床診斷方法是以 SOFA (Sequential organ failure assessment)、APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)、NACSELD (The North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease 等 score 來做評分(各評分模式說明如附錄四)。Kamath 教授特別強調，這些評分是器官衰竭的評分，不能作為肝衰竭的早期預測工具，因為若已到多重器官衰竭階段，對治療時機來說，都已無法做治療的早期介入，可說為時太晚。

面對代償性肝硬化的需求面，”Discrimination: Who will Get Gold?” Kamath 教授對現況答案是”Less accuracy to the end-point”。也就是說目前針對非硬化性慢性肝炎、代償性肝硬化，仍欠缺一個好的殘餘肝功能診斷工具，可以作為預測死亡的指標，未來對肝臟移植與再生之治療策略需搭配好的預測指標(診斷工具)才能做好適切治療。面對失償性肝硬化(亦即肝硬化已出現黃疸、腹水、肝性腦病變等症狀)的需求面，Kamath 教授認為門脈高壓、白蛋白和 MELD score (MELD: Model for End-Stage Liver Disease)可診斷有無失償，在失償情形下，MELD score 評估死亡機率準確度有稍微提高，但這其實還是器官衰竭的指標，不能反應真正的殘餘肝功能，且最大缺點就是”too late”，亦即到多重衰竭的階段了，對治療療效幫助有限。有關 MELD score 說明如附錄四。

慢性肝炎急性發作常與細菌感染有關，到底細菌感染是因還是果?來自巴塞隆納的 Vicente Arroyo 教授說明可能的機制，細菌感染急性死亡是因為嚴重擋不住的感染，較晚死亡則是因持續感染消耗太多免疫細胞，造成免疫抑制而死亡。他的研究發現慢性肝炎急性發作併發感

染的死亡率還是比急性失償併發感染來得高，他發現細菌感染(敗血症)會加劇慢性感染急性發作死亡率，而慢性肝炎也會因此容易細菌感染，沒有誰是因誰是果，雖然細菌感染為獨立變因，但可以肯定的是慢性肝炎急性發作遇上細菌感染的死亡機率的確是會更高。

來自印度的 Sarin 教授，介紹亞太肝臟研究學會(APASL)對慢性肝炎急性發作(ACLF)研究團體(research consortium)所提出的一種評估死亡率的新技術(AARC-ACLF score)。AARC 是由 26 個亞洲國家所建立的大數據，可以用來預測未來一周內需介入換肝的急迫性，係以黃疸、凝血、肌酸肝、肝性腦病、乳酸的值來反應肝臟死亡率的評估方式(備註:AARC 是 APASL-ACLF Research Consortium，APASL 是亞太肝臟學會，ACLF 是慢性肝炎急性發作的縮寫，AARC-ACLF 就是 AARC 團體對慢性肝炎急性發作所做的嚴重度分數評估術，可簡稱為 AARC)。依照這 5 項檢驗分別給予 1-3 分(如表二)，由總積分對照生存評估表，推測未來 13 周可能的存活率(如表三)。

表二、AARC 評分法與如何應用於慢性肝炎急性發作嚴重度之分類

AARC score					
Points	Total bilirubin (mg/dl)	HE grade	PT-INR	Lactate (mmol/l)	Creatinine (mg/dl)
1	<15	0	<1.8	<1.5	<0.7
2	15–25	I–II	1.8–2.5	1.5–2.5	0.7–1.5
3	>25	III–IV	>2.50	>2.5	>1.5

Minimum 5, maximum 15

AARC ACLF grade	
Grade	Score
I	5–7
II	8–10
III	11–15

表三、AARC 評分術生存評估表

Week	AARC score	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th	11th	12th	13th
5		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
6		100	96	94	87	87	79	79	79	79	79	79	79	79
7		99	96	92	92	88	87	86	85	83	82	81	80	80
8		96	92	87	81	77	74	74	74	74	73	70	70	70
9		90	80	75	70	63	60	56	54	53	53	53	52	50
10		89	77	69	63	58	57	54	54	52	51	50	48	45
11		83	64	53	43	37	34	28	26	26	26	26	26	26
12		65	49	39	33	27	25	22	22	20	20	19	19	17
13		46	30	21	17	14	14	14	14	12	12	12	12	12
14		40	20	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
15		23	15	15	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0

Sarin 教授提出慢性肝炎急性發作，若無敗血症，可以 APASL-AARC 數學演算法評估換肝的優先次序；但若有敗血症，則需以 EASL-CLIF 方法來決定換肝的優先次序(備註:CLIF score 是歐洲肝臟研究學會針對呼吸系統，心血管系統，肝臟系統，凝血系統，腎臟系統和神經系統是否衰竭做評分。CLIF 是 chronic liver failure 的縮寫)。Sarin 教授說明 AARC 是一種評估慢性肝炎急性發作存活率的新技術，根據各評估方法 AUROC 統計計算(備註:AUROC 是一種評估準確度的統計方法，曲線下面積越接近 1 準確度越高)，AARC(AUROC 0.8)評分法的準確度比 MELD (AUROC 0.76)、CLIF-C (AUROC 0.75)、SOFA(AUROC 0.72)、APACHE (AUROC 0.69)都來得高，各種針對慢性肝炎急性肝衰竭生存率評估的計分模式，以 AUROC 統計方法比較如圖 1。

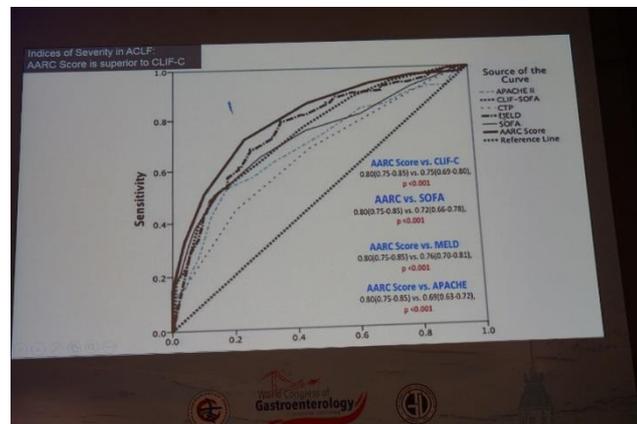


圖 1、慢性肝炎急性發作的評分術中以 AARC score 法的準確度最高

## 2. 肝癌

肝癌場次首先由美國消化醫學會理事長(美國德克薩斯州休士頓貝爾醫學院 Hashem El Serag 教授)報導肝癌診斷的重要性(包括 why? who? how?)。肝癌在全球癌症死因排名第二高，不管是哪一個期別，只要沒治療，很快瀕臨死亡。診斷主要靠超音波和胎兒蛋白。篩檢診斷對肝癌治療十分重要。Hashem El Serag 教授指出靠超音波和胎兒蛋白篩檢出的肝癌患者遠比因症狀就診的肝癌患者還多。依靠診斷工具，可以及早篩檢出早期肝癌病患，做有效治療，如此可有效降低肝癌死亡率。那些人要做篩檢不可? Hashem El Serag 教授指出，肝硬化、脂肪肝、高齡 B/C 肝帶原者、家族有肝癌者、非洲 B 肝帶原者都是高危險群。因為超過 90% 肝癌患者是由肝硬化而產生，每年會有 2-3% 肝硬化患者產生肝癌。而脂肪肝患者每年約 20-25% 會進展產生脂肪肝炎，並有 11% 會在 15 年內產生肝硬化。而且也有脂肪肝或脂肪肝炎直接進展到肝癌的。就診斷技術，胎兒蛋白有 8-9 成專一性，但靈敏度只有 4-6 成。所幸目前已知肝癌的胎兒蛋白結構不同於一般人的胎兒蛋白，肝癌的胎兒蛋白(AFP-L3)比一般人的胎兒蛋白 (AFP)在乙醯氨基葡萄糖的氨基端(N-acetylglucosamine)上增加了  $\alpha$ 1-6 fucose(岩藻糖)殘基。AFP-L3 只能由腫瘤細胞產生，是 HCC 的一個特異性標記物。這是大會介紹診斷肝癌的新生物標記。另外還有一個 decarboxy-prothrombin 也是肝癌的特異性生物標記。根據日本肝臟學會針對高風險族群所訂定最新的肝癌診斷指引為每6個月要進行以下的檢查,包括超音波、胎兒蛋白、AFP-L3 與 decarboxy-prothrombin。

來自摩洛哥的 Mustapha Benazzouz 醫師報導肝癌治療進展，目前肝癌的治療都是由肝臟科和腫瘤科醫師共同會診，決定治療策略。根據歐洲肝臟學會指引所訂規則，若腫瘤只有一顆且小於 2cm，為 0 期，採射頻腫瘤燒灼和切肝治療法，所謂射頻腫瘤燒灼(ablation)，是利用一治療探針(Needle Probe)置入腫瘤組織中，當電流由儀器治療探針經過身體組織和體表的電極片時，在探針周圍產生高射頻作用於腫瘤及附近細胞，並產生熱能，當溫度達到攝氏 50-100°C 時便可造成腫瘤細胞凝固性壞死。切肝會做靛氫綠(ICG)檢驗，所謂的 ICG 檢驗是將 ICG 注射 15 分鐘後計算血清殘留比率的檢驗法，殘留 14-17% 可做 major hepatectomy，若是高達 22% 可做 minor hepatectomy，若是高達 40% 則只能做 limited hepatectomy。若有 2-3 顆腫瘤但仍 < 3cm，則會評估是要換肝或採射頻腫瘤燒灼術。依據 Milan Criteria，單顆 < 5cm 或 3

顆以內且皆 $< 3\text{cm}$ ，以及未轉移之肝癌可做肝臟移植。通常是符合 Milan Criteria 但切肝沒把握者就可以考慮換肝。換肝，平均 MELD score  $<9$ ,  $9-10$ ,  $\geq 11$  換肝的 1 年存活率分別為 100%, 94%, 74%。若是大於  $5\text{cm}$ ，會做切肝或栓塞的評估。Mustapha Benazzouz 醫師提到對於復發的腫瘤，若還是小於  $5\text{cm}$ ，使用射頻腫瘤燒灼術，但若是單顆的大腫瘤，選擇切肝手術。Mustapha Benazzouz 醫師最後提及肝癌治療策略擬定需要多學門專業團隊參與，考量範圍包括病患肝硬化程度(要靠 Child pugh/MELD 評估術做診斷)、有無門脈高血壓併發症、評估可切肝範圍大小、腫瘤大小位置、顆數、惡化與否以及相關生物標記、並且要考量有無其他併發症、專業團隊技術熟練度以及可利用資源。

來自埃及的 Sameh Abdelwahab 醫師也傳授埃及對肝癌的診療經驗，埃及是肝癌的主要熱點之一，主要是由 C 型肝炎引起。埃及肝癌的篩檢方法也是靠超音波和胎兒蛋白( $>200\text{ ng/dL}$ )，符合異常加上三相電腦斷層確診，就診斷為肝癌。若否，持續每兩個月以超音波和胎兒蛋白篩檢一次，若腫瘤大小有變大，就要以三相電腦斷層確診。若電腦斷層還無法判定要用 MRI，若還是無法確診，就要使用組織病理切片確診。肝癌治療方法有電燒、切肝、肝臟移植、栓塞、蕾莎瓦治療、與最佳支持性療法。電燒是安全的，可重複進行多次，手術前手術後都可進行；若是針對已侵犯到門脈的肝硬化患者最好使用放射栓塞(Y-90 microsphere)。相對於化學栓塞，放療栓塞的存活率較高，平均 13.3 個月肝癌才又復發，化學栓塞則為 6.8 個月。而且因為是局部治療，也可因此放較多放射性於局部。化學栓塞和電燒合併治療的效果，電燒後 3-5 天做化學栓塞療效會比化學栓塞後 45 天做電燒效果來得好。Sameh Abdelwahab 醫師最後提及雖然合併治療有較佳的生存率，但實驗病例數不夠多以及臨床試驗計畫未標準化，都使得合併治療的成效還需進一步做評估。

最後由來自蘇丹的 Salma Barakat Modawi 醫師報導 WGO 肝癌診療指引。肝癌主要罹患區在亞洲和非洲(非洲 20 歲以上男性，亞洲 40 歲以上男性，亞洲非洲 50 歲以上女性)，分布和 HBV/HCV 罹患區相當。脂肪肝引起的肝癌沒有統計資料，但預測未來脂肪肝進展為肝癌定會越來越多。診斷方法有超音波、胎兒蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)  $>400\text{ng/mL}$  (在非洲， $>90\%$  肝癌患者 AFP  $>500\text{ng/mL}$ )，CT/MRI，超音波導引下切片檢查；治療術包括換肝、切肝或射頻燒灼術、肝動脈栓塞治療、系統性化療與最佳支持性療法。防治工作依照

資源取得難易度，防治策略也有不同，換肝容易的區域為高資源區，有切肝和電燒技術但無換肝技術為中資源區，幾乎沒有治療資源的為低資源區；低資源區因為缺乏切肝換肝技術，主要防治重點放在預防病毒性肝炎感染與肝硬化發生。一級預防措施，包括積極教育避免濫用針頭、避免病毒肝炎感染、避免肥胖與代謝疾病、加強食物保存品質、施打疫苗，若感染 B/C 型肝炎則需積極治療等。二級防護是加強篩檢，篩檢的主要目的是早期診斷找出沒有症狀的早期肝癌患者，因為常人的習慣是有症狀才會去求醫治療，唯有加強篩檢，才能因早期診斷早期治療，獲得較佳的療效。若篩檢出有腫瘤宜先就近尋求電燒或切肝手術的可行性。此外，Hashem El Serag 醫師有指出肝癌好發於男性(普遍來說男性:女性=2:1)，每年肝硬化有 2-3 % 演化為肝癌，90% 肝癌源於肝硬化，少部份源自脂肪肝炎。肝癌早期診斷目前仰賴超音波和胎兒蛋白，早期診斷早期治療，比已有症狀才就醫的 5 年存活率高兩倍，但也有限制，例如肥胖和脂肪肝會干擾超音波檢查。就診斷來說，MRI 貴但靈敏度比超音波好很多(靈敏度 MRI:超音波=86%:28%)。以美國西奈山醫院對 174 位受試者，62 位肝癌患者的臨床試驗為例，整個程序約 15 分鐘，包括 Eovist phase , T2-weighted SSFSE sequence, diffusion weighted imaging sequence，靈敏度 80.6%，專一性 96.1%，準確度 90.6%，陽性預測值 92.0%，陰性預測值 90.0%。其靈敏度結果比超音波法好 2-3 倍。雖然胎兒蛋白(AFP) >400 或 500 ng/mL 多和肝癌有相關，但若 AFP 不高也可能有肝癌。**肝癌最新的生物標記是 AFP-L3 和 decarboxy prothrombin，若增加肝癌專一性的生物標記做診斷，可提高肝癌檢出靈敏度。**若是肝癌風險評估，有人採納 Gender、Age、AFP-L3、AFP、Decarboxy-prothrombin(GALAD)之模式來做評估之參考。

### 3. 肝硬化

來自耶魯的 Guadalupe García Tsao 教授報導，肝硬化最常見的併發症是腹水，腹水的治療可灌注白蛋白或使用非選擇性貝它阻隔劑(non-selective beta blocker, NSBB)。有關肝硬化患者，HBVDNA >20000 IU/mL 必須以貝樂克(Entecavir, ETV), 惠立妥(Tenofovir, TDF), Vemlidy (Tenofovir alafenamide, TAF)等類核苷酸藥物或組合治療；若 HBVDNA <20000 IU/mL 需定期監測，必要時也要以類核苷酸藥物做治療。

#### 4. 脂肪肝

脂肪肝場次，首先由來自土耳其的 Yusurf Yilmaz 教授以「了解非酒精性肝炎」為題喚起大家的注意。根據 2016 年 WHO 健康觀察調查報告，超過 18 歲的男女都各有 39% 有過重困擾。2019 年 *Hepatology* 期刊報導脂肪肝佔該地區的比例，中東為 31.79%、亞洲為 27.37%、美洲為 24.13%、歐洲為 23.71%、非洲為 13.48%。當出現肥胖、糖尿病、代謝異常、肝臟轉胺酶濃度增加卻沒有其他肝臟疾病時，就很可能有脂肪肝，且脂肪肝也有直接引發肝癌的案例。在過去，很少人關注脂肪肝，Yusurf Yilmaz 教授引用 2015 年 *Am J Gastroenterol* 的報導數據，非酒精性脂肪肝雖然常沒有被認可是一種病，但其中有 40% 患者會注意到他們 ALT(一種肝發炎指數)有異常的上升，有 20-30% 的人有做 NAFLD/NASH 診斷，有 15 % 的患者會尋求生活型態的改變。脂肪肝患者纖維化 F2/F3 的檢查非常重要，土耳其的 Yusurf Yilmaz 教授引用 *Hepatology* 2017; 65:1557 追蹤 17452 病人(其中有 1495 名為 NAFLD 病患)，F3/F4 會增加 3-6 倍死亡風險。現行的 fibroscan 會受肝臟發炎干擾，Yusurf Yilmaz 教授說 “We don't use fibroscan in advanced hepatitis.”, ”MRI is better than fibrosis scan”。有時空腹測出來正常，飯後測卻不正常，也說明 fibroscan 只能參考，並不是很準。

接著由來自巴西的 Mario Reis Alvares-da-Silva 醫師報導「酒精性肝病的未來」，在美國，肝病住院和死亡主要都是因為酒精性肝病，一般人都認為酒精性肝病治療的最好方式就是戒酒，但很難做到，歐洲肝臟學會為此設立了歐洲酒精性肝病研究組織，致力成立酒精性肝病生物資料庫、收集酒精性肝硬化患者的 DNA 檢體、發展新的組織病理切片判讀評分系統。目前最好治療酒精性肝病最好的方式是換肝(Mario Reis Alvares-da-Silva 醫師宣稱 There are no ALD effective therapies other than transplant.)。酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)和非酒精性肝病病理症狀相似，都有 leaky gut 症狀，以及全身性感染發生，腸道微生物叢失調。酒精性肝病分子層次的影響很複雜，近期發現酒精性肝病會誘發腸道菌叢失衡，而腸道菌叢失衡容易引發細菌感染，而細菌感染會因此使酒精性肝炎更惡化。2019 年 Yuan 博士在 *Cell* 發表高濃度的酒精引發的 *Klebsiella pneumoniae* 感染會破壞肝臟造成脂肪肝，因此新式酒精性脂肪肝治療也包括重建微生物代謝或生物工程微生物之策略。已有多篇報導顯示酒精餵養斑馬魚以益生菌治療可有效降低脂肪發炎現象(Schneider et al *World J Hepatol* 2017;

Bruch-Bertani et al J Am Coll Nutr, 2019)。2019 年 Brush-Bertani 博士以斑馬魚做試驗，A 組處在一般環境，B 組處在高酒精環境，C 組處在高酒精加益生菌環境，結果病理切片報告顯示 C 組的脂肪明顯比 B 組減少(p=0.023)。Mario Reis Alvares-da-Silva 醫師最後也傳達酒精性肝病是常見卻被忽略的嚴重疾病，診斷都靠醫師問診追蹤，普遍都有腸道失衡及 leaky gut 的現象，缺乏好的治療策略與動物模式，簡言之，gut 是酒精性肝病解決之道，酒精性肝病的未來處理可能需要考量改善腸道菌叢平衡，換肝考量以前，腸道益生菌叢治療策略是未來發展的方向。我在會場也有遇到雙和醫院的高碧珍醫師，高醫師分享雙和醫院的情形提及門診最常遇到的急症肝病患者確實以酒精性肝炎居多，一般人可能以為戒酒即可，但並非如此，影響因子還有基因、環境、氣候等，患者比我們想像還多。

非酒精肝炎新藥開發被排在 postgraduate course 3 議程，由來自伊朗的 Siavosh Nasserimoghaddam 主講。關於脂肪肝，醫界認為最有效的方法還是減重，雖然減肥藥資源龐大，但其實還是沒有很大突破。尤其 NASH(脂肪肝炎)不是單純只是脂肪堆積在肝，它是肝中脂肪破壞了肝，因此有很多藥物策略都是以減少肝臟破壞為主，不僅要減少肝炎更要防止進一步產生肝硬化及肝癌。所以目前有很多有潛力新藥開發進入臨床前與臨床，致力於減低肝臟的破壞。依照分類，脂肪肝又分非酒精性脂肪肝病(NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease)和非酒精性脂肪肝炎(NASH, non-alcohol steatohepatitis)，不同在 NASH 是脂肪肝炎，有發炎且有肝纖維化。當 Fibroscan 掃描出來疑似肝臟有肝纖維化的時候，就有做切片確診的必要性。脂肪肝的治療目標主要在處理代謝併發症，治療策略以減重和改變生活型態為主，若有必要再以藥物治療。

由於脂肪肝的進展為 steatosis (NAFL)→steatohepatitis (NASH)→NASH with fibrosis→cirrhosis→hepatocellular carcinoma，因此治療策略也是在想如何減低進程的發生。脂肪肝可能原因有四：第一、是否有胰島素抗性或內毒素導致脂肪堆積；第二、是否有氧化壓力導致發炎；第三、是否有氧化壓力導致纖維化；第四、是否有基因突變導致腫瘤發生。相對這些原因所開發標靶係與胰島素受體、抗氧化/抗發炎/抗纖維化及細胞凋亡有關。雖然已有 55 個脂肪肝藥物在開發，但迄今尚無一個藥物上市，有 4 個已在臨床三期(Gilead Selonsertib, Intercept Obeticholic acid, Genfit Elafibranor, Allergan Cenicriviroc，如圖 4)，抗氧化抗發炎抗

纖維化藥物開發策略是脂肪肝藥物開發的治療主流，但也有組合式治療在開發。目前沒有一個減重藥有效，所有藥物開發方向導向皆為防止肝臟發炎、防止肝纖維化或使肝纖維化逆轉。

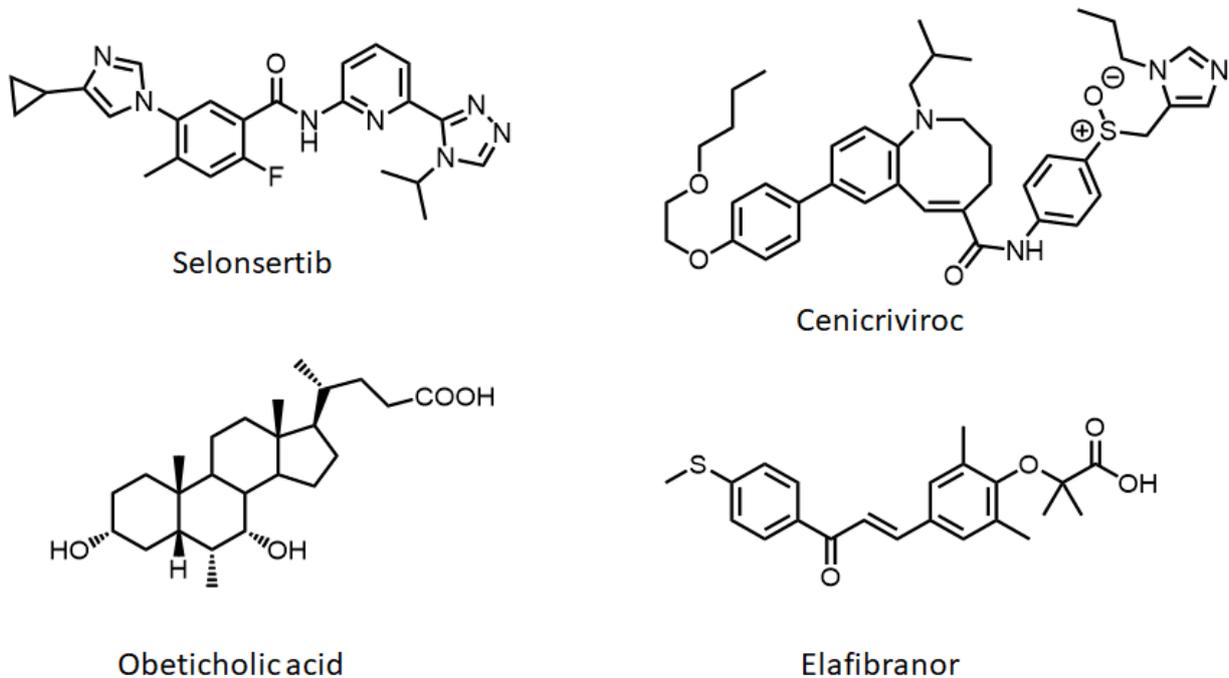


圖 2、進入臨床三期的脂肪肝用藥

說明如下：

- (1) Selonsertib: 作用在抗發炎、抗凋亡與抗纖維化。Selonsertib 是凋亡訊息傳導磷酸酶 (ASRK1:Apoptosis signal regulating kinase 1)的抑制劑，會阻斷控制發炎的兩個酵素 c-Jun N-terminal kinase 及 p38 mitogen-activated protein kinase。二期臨床顯示將近一半有效，可使肝纖維化顯著好轉一階，且肝纖維化和脂肪肝也都有 20% 以上的減少。很嚴重的肝纖維化臨床試驗正以 Selonsertib/Cilofexor/Firsocostat 組合式療程進行中，預計今年底解盲。
- (2) Obeticholic acid: 半合成膽酸類似物。是 Farnesoid X 受體(FXR)拮抗劑，FXR 在體內專司膽酸、脂肪與葡萄糖代謝，且與三酸甘油酯之調節蛋白、腸道菌叢、肝臟再生有關。有 23% 肝纖維化因此改善，且沒有人脂肪肝有更加惡化。
- (3) Elafibranor: 是 PPAR (Peroxisome Proliferator-Activating Receptors)  $\alpha/\beta$ 拮抗劑，但沒有 PPAR  $\gamma$ 拮抗劑的副作用(增胖、水腫)，維持肝臟平衡，阻止肝纖維化進行。二期臨床結

果在脂肪和脂蛋白都有很好改善，抗發炎、對提升胰島素靈敏度和加強葡萄糖代謝也都有改善，且具心臟保護功效。三期臨床目標為 2000 人，預計今年底解盲。

(4) **Cenicriviroc**:是 CCR2 和 CCR5 (是白血球表面 chemokine receptor，與促進發炎反應有關)的雙拮抗劑，負責調節發炎與纖維化的程序。二期臨床試驗結果顯示 **Cenicriviroc** 能有效降低肝纖維化，且具心臟保護功效。

其他尚有未進入三期的有潛力藥物，如圖 3。

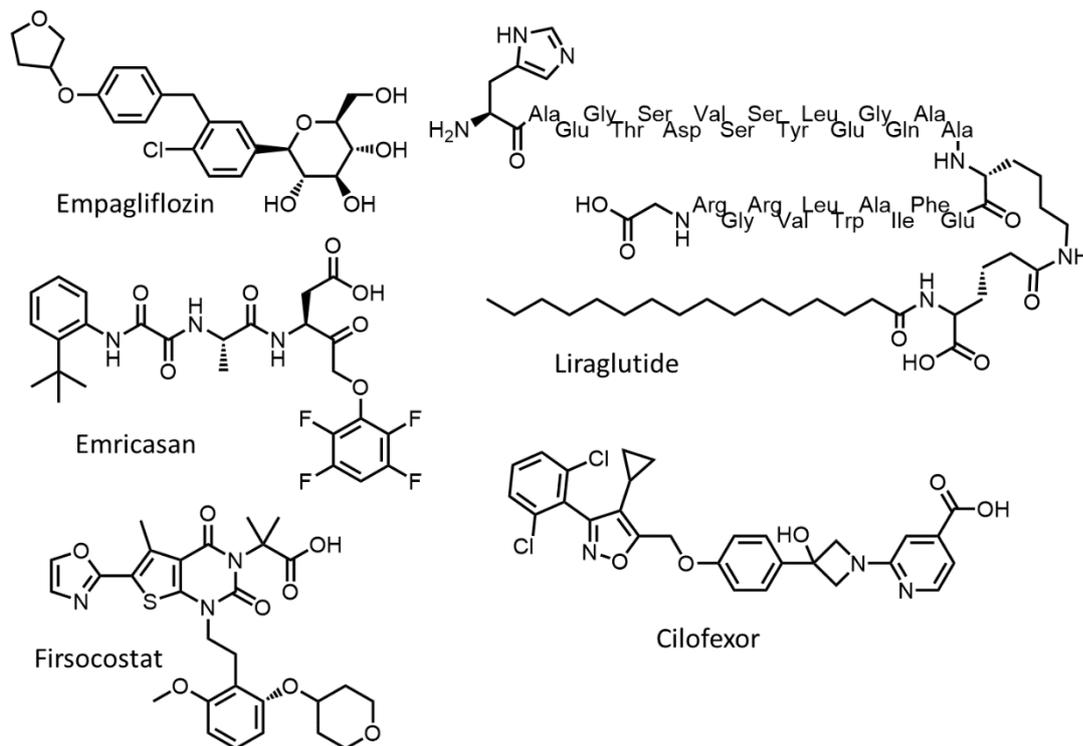


圖 3、其他有潛力的脂肪肝治療候選藥物

說明如下:

- Liraglutide**，這是胰島素的增敏劑，核准可用在糖尿病與肥胖患者，目前試驗結果對減重及減輕脂肪肝炎很有潛力；
- Empagliflozin**，這是 sodium-glucose cotransporter 的抑制劑，會將 glucose 排除到尿液，減少 glucose 的體內吸收，也可減重，試驗還在進行中；
- Firsocostat (GS-0976)**，這是肝臟 ACC (acetyl coenzyme A carboxylase)的抑制劑，ACC 是脂肪生成起始步驟所需的酵素，臨床 2 期試驗結果顯示 **Firsocostat** 能有效降低肝脂肪發炎、肝纖維化與肝臟發炎酵素指數，目前正在進行與 **Cilofexor** 和 **Selonsertib** 合併用藥的試驗；

- d. 另外有一個很新的動物試驗於 2019 年 9 月正在試驗中，係依據 NASH 會產生大量 Interleukin 11，因此試驗設計係以 anti-IL11 的抗體去阻止下游的訊息傳導反應發生，預期可減少肝纖維化、脂肪肝炎、肝細胞死亡、肝發炎反應與高醣血症。

最後 Siavosh Nasser-Moghaddam 教授有特別強調，不要以為用藥治療就很容易達成減重目標，Siavosh Nasser-Moghaddam 教授特別強調”**It’s not true!**” 即使已有很多抗發炎抗纖維化抗胰島素阻抗藥物在開發，脂肪肝炎第一線的治療方式還是要持續減重，減重甚至有機會可以反轉肝硬化程度。

來自德國的 Ali Canbay 教授說明相較於 B/C/酒精性肝炎的高於 90 %肝硬化罹患率，脂肪肝炎僅 55 % 產生肝硬化，且臨床上脂肪肝炎大多是死於代謝併發症，比如糖尿病或中風，因此很難評估潛在可能發生肝癌之病患。脂肪肝炎若進展到肝硬化，98%都已是失償型的肝硬化，死亡風險比沒有肝硬化前多 2-4 倍，因此**對脂肪肝炎早期辨識追蹤有無肝纖維化，無論是使肝纖維化不再惡化或甚至好轉，或安全有效治療脂肪肝炎的策略，都是目前很重要的課題**；近年來，因脂肪肝炎最後施以肝臟移植的人數正逐年爬升中。此外，相較於 B/C 型肝炎，脂肪肝炎和酒精性肝炎得糖尿病的比例也偏高(超過 6 成)。

來自土耳其的 Müjdat Zeybel 教授報導脂肪肝的發炎機制。Müjdat Zeybel 教授首先報導脂肪肝炎的病理因人而異，若是因肥胖引起，必須減重；若是因糖尿病引起，必須控制血醣；若是代謝症候群，可能要以藥物治療，或改變生活型態。部分族群的脂肪肝是因 PNPLA3 基因變異(I148M)，使三酸甘油酯過度堆積無法代謝，後來發現這樣的基因變異與非酒精性脂肪肝病發展硬化及肝癌風險有關。另一個帶基因變異 TM6SF2 E167K variant 容易產生肝纖維化；**PNPLA3 和 TM6SF2 基因變異的脂肪肝患者，是最需藥物治療監控的高危險群**。

來自義大利的 Patrizia Burra 醫師報導哪些脂肪肝癌患者(who)需要做肝臟移植治療。脂肪肝炎患者肝臟移植一直到 2000 年才被注意，因為脂肪肝炎常伴隨高血壓、糖尿病、肥胖、高血脂，因此有這些症候群的患者都應該定期檢視肝臟發炎情形與評估 MELD score；同時也要注意其生活史以方便判定是新生的脂肪肝炎還是復發的，這些評估可做為肝臟移植前判定手術後是否衰竭或死亡之參考。

## 5. 膽管癌

來自西班牙的 Raul Andrade 教授報導 50% 膽管癌的患者沒有症狀，通常是因不斷有肝檢測異常才被診斷出來，常有腹痛與體重減輕之臨床表徵。膽管癌迄今沒有好的生物標記，診斷通常要靠影像診斷，比如超音波、電腦斷層、膽道核磁共振等。治療藥是 Ursodeoxycholic acid (UDCA)，抗發炎、抗凋亡；免疫調節、維持粒線體完整性。UDCA 目前是膽管癌的第一線治療藥。UDCA 的結構如圖 4。

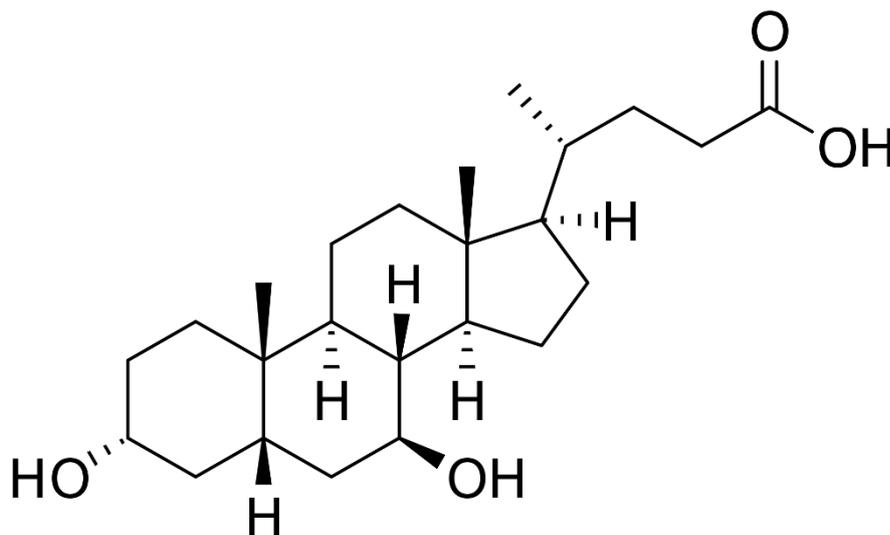


圖 4、膽管癌治療藥 ursodeoxycholic acid 的藥物結構

## 6. 病毒性肝炎

- (1) HBV: 根據巴基斯坦阿迦汗大學 Saeed Hamid 教授對 1965-2013 近 50 年共 1800 篇論文的地毯式搜尋，HBV 全球感染率 3.61%，主要集中在非洲和西亞。至今全球仍有將近 2 億 5 千萬帶原者，每年死亡人數約 69 萬人口，以 2013 年為例，因 B 肝死亡的肝病和肝癌人數高達 68 萬 6 千人。在歐洲地區 B 肝有逐年攀升的趨勢，主要是因為移民遷入；另外，美國 70-90% B 肝的新感染紀錄也是因為外來族遷入，其他感染症包括肺結核、HIV、瘧疾等都是逐年下降，只有 B 肝新感染病例是逐年上升。會場有特別提及台灣疫苗之成效，台灣 B 肝之所以逐年減少可能原因有社經地位轉好、施打疫苗與有效治療。台灣施行疫苗使 B 肝帶原由 9% 降到不到 1%，HCC 罹患率降低三倍，HCC 死亡率也因此降低 2 倍，證明預防 B 肝施行疫苗是最有效的策略。非洲疫苗施打率僅 1/10，

導致非洲 45% 有肝硬化與感染，據非洲統計，5 歲以下因施打疫苗可使感染率由 4.7% 降到 1.3%。WHO 的目標是希望 2030 年 B 肝檢出率可由 10% 提升到 90%，但目前 B 肝最大的問題是 **diagnosis gap**，全球 B 肝感染人數估計有 2 億 6 千萬人，但接受診斷的只有 2 千 7 百萬人，B 肝帶原者接受定期篩檢的人數太少構成全球重大死因。B 肝治療現況由來自加拿大的 Kelly Burak 教授報導，根據 2007-2018 年統計，49% 的 B 肝患者產生肝硬化或發炎或 B 肝複製，在歐洲更是嚴重佔高達 80%；全球 B 肝感染率約 5% (3 億 6 千萬帶原者)，每年奪走 50 萬人口生命，但 2015 年 B 肝僅 170 萬人口接受治療，2016 年治療人數爬升到 450 萬，治療人數太少也是構成全球重大死因之一。Kelly Burak 教授表示有關 B 肝治療策略有賴 B 肝嚴重度檢驗，Kelly Burak 教授報導 B 肝病毒包含表面抗原、e 抗原、核心抗原、X protein 及 polymerase。檢驗方法主要是評估 HBVDNA 含量和血中 ALT 酵素值(備註:肝臟發炎 ALT 會自肝臟是放到血液中，血中濃度會大量增加，異常標準 male >35 IU/mL, female >25 IU/mL)。誰該接受治療? 主要看血液中是否測得到 HBVDNA，當血液中測得到 HBVDNA，表示 HBV 正在複製，**HBVDNA 含量越高越容易發生肝硬化**。對肝硬化患者只要測得出 HBVDNA，都該介入治療；B 肝帶原者無論是表面抗原陽性或核心抗原陽性，只要 DNA >20000 IU/mL 及 ALT 異常都必須治療；DNA <20000 IU/mL 及 ALT 正常，維持每 3 個月再檢；DNA >20000 IU/mL 及 ALT 正常，需進一步做纖維化篩檢，纖維化二期以上一定要治療；DNA <20000 IU/mL 及 ALT 異常，須懷疑有其他肝病，須持續做殘餘肝功能與肝癌診斷的 monitoring。但現在也有人強烈建議只要纖維化期別大於 1 就該介入治療，早期診斷早期治療。治療都是以類核苷酸治療(如圖 5)。

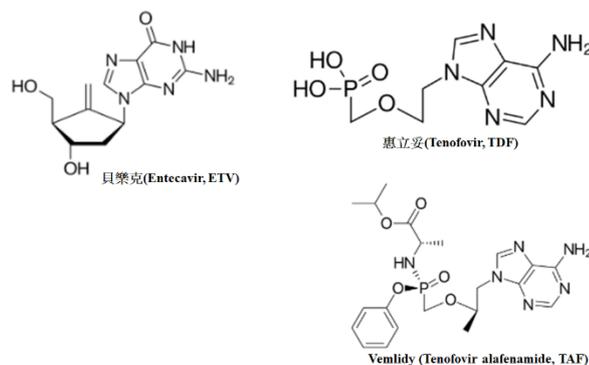


圖 5、B 肝治療用類核苷酸藥物

來自羅馬尼亞的 Anca Trifan 教授報導 B 肝治療其實每一個案例都很困難，他舉了兩個臨床比較頭痛的案例。第一個是免疫耐受性的 B 肝患者，這種患者表面抗原和 e 抗原皆陽性，明明 HBVDNA 已高出標準 10 萬倍，但 ALT 就是正常，肝纖維化也不明顯，但根據他們觀察十年，這種免疫耐受性病患發生肝癌或死亡的機率不會比較低，約高出兩倍( $p < 0.001$ )。這種免疫耐受性的挑戰有兩個說法，一說是患者體內產生 HBV-specific T cell，所以不會攻擊 HBV 病毒；另一說是 HBV 嵌入肝臟 DNA 中以致於體內對 HBV 產生耐受性。目前的新知知道，這裡所謂的免疫耐受性並不是合適的說法，合適的說法應為 innate and trained immunity quite active，它所呈現的臨床現象=high replicative, low inflammatory=HBeAg positive chronic HBV infection。如何對這些 B 肝免疫耐受性患者施予治療，”wait for new treatment”。第二個案例是 e 抗原陰性施予貝樂克治療 7 年，已測不到 HBVDNA，ALT 也都正常，若無健保給付，病人就不願再接受治療。臨床上的確是有些表面抗原轉陰性的情形，表面抗原轉陰性時可謂”functional cure”。根據 2018 年美國肝臟學會 AASLD 最新公布指引，若表面抗原轉陰性則可能可以考慮停藥，但必須要求這類病患停藥後須定期回診，因為表面抗原值有可能隨時上升並發生猛爆性肝炎，因此密切回診是必須的。

- (2) HCV: HCV 場次，首先由 Mario Reis Alvares-da-Silva 教授報導 HCV 的治療現況。HCV 在歐洲比在亞美來的多。自 2011 年直接作用抗病毒藥物(Direct-acting antiviral agent, DAA)問世，免用干擾素療法(Interferon-free treatment)之後，有關 C 肝的藥物開發研究就越來越少。直接作用抗病毒藥物是以 HCV 的非結構蛋白(包括 NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B 等)為標靶來干擾病毒複製(DAA 藥物結構如圖 6)。

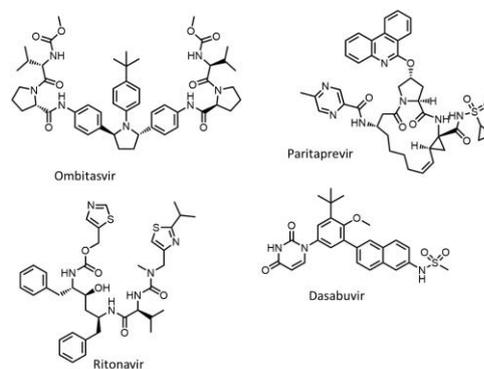


圖 6、C 型肝炎直接作用抗病毒藥物(DAA)臨床用藥的藥物種類

根據 Pawlotsky, et al J Hepat 2015 報導，迄 2019 年因為 DAA 治療，HCV 患者 8-9 成一年內找不到 HCV RNA，目前也的確是如此，甚且高達 95%，治療後幾乎就是 cure，且不論 HCV 基因型態、肝纖維化等級或病毒量多寡，都是相同治療策略，the same regimen for different patients，自此 HCV 的治療已被公認達到安全有效之階段。如今迄 2017 年全球已有 500 萬人接受 DAA 治療，WHO 認為當務之急就是儘速增加治療病患，以達成 2030 年完成 85% HCV 患者皆接受 DAA 治療，並在治療後一年內皆測不到 HCV RNA 之目標。來自巴西的 Guilherme Macedo 教授報導全球 C 肝病患者有 1 億 7 千萬人，WHO 致力要在 2030 年消除 HCV，為此已有 36 個國家參與臨床試驗計畫。來自莫斯科的 Vasily A. Isakov 教授報導截至 2017 年底僅有 500 萬 C 肝患者接受 DAA 治療，若要達到 2030 年 80% 完成治療之目標還需很大努力。C 肝治療後 1-2 年間復發的機率有 50%，原則上所有 C 肝患者都需要接受治療，尤其是肝纖維化二期以上、肝失償在等待換肝期間、肝臟移植患者以及有肝以外併發症者，治療優先度更需要提前。對於少數以 DAA 治療失敗的 C 肝患者，可以合併其他 DAA 並加上貝樂克一起治療，並拉長療程。

- (3) HDV: HDV 場次由世界消化系醫學會理事長 Cihan Yurdaydin 主講。D 型肝炎只能感染 HBV 患者，因為它必須藉助 B 型肝炎病毒的表面抗原蛋白才能蛻變為具有感染力的完整病毒，HDV 常與 HBV genotype D/E 型並存。治療策略包括 Myrcludex B (抑制 sodium taurocholate cotransportation polypeptide)，使 HDV 無法進入肝細胞；Lonafarnib (抑制 farneyl transferase，這是 HDV 外套合成必須的蛋白；Rep-2139-Ca，是 nucleic acid polymer，抑制 HDVDNA 複製；pegylated interferon (會和 interferon gamma receptor 結合，調解免疫提升抗病毒活性)。HDV 的臨床治療用藥的結構圖如圖 7。

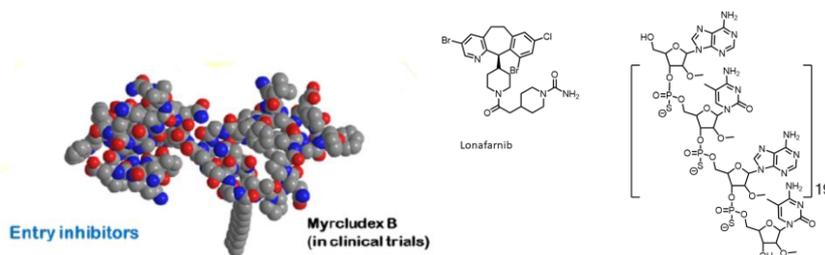


圖 7、HDV 肝發炎臨床治療用藥之藥物結構

除以上新藥，尚有干擾性核糖核酸、TLR 拮抗劑、檢查點抑制劑、HBV 疫苗等，可以

朝 HBV functional cure 方向努力，因為 HBV functional cure 表 HBV 表面抗原轉陰性，HBV 測不到表面抗原，HDV 也就無法生存。

(4) HEV: HEV 場次由土耳其 Fulya Günşar 教授主講。HEV 會藉口腔傳染病毒可在糞便中存在，只有 1/3 會有症狀，大多數人雖沒有症狀但肝臟相關檢驗異常，也是有人因肝功能太差必須做肝臟移植。由於初期感染沒有症狀可長達一周，且急性肝炎臨床症狀和其他肝炎很像，臨床很難分辨，診斷必須靠聚合酶連鎖反應測 RNA 含量，若血清中測得到 IgM anti-HEV antibody 也能說明是最近受到 HEV 感染。這個病很少會肝衰竭，通常是因為本來就有慢性肝炎若合併感染 HEV 就可能發生急性肝衰竭，致死率 70%，在亞洲，1/5 急性肝衰竭導因於 HEV 感染。HEV 常以 Ribavirin 做治療，當 HEV RNA 已測不到時，Ribavirin 治療就可以終止；雖然如此最近還是有因 Ribavirin 抗性治療失敗之報導。目前只有中國大陸有 phase II/III 重組蛋白疫苗，其臨床試驗正在進行中。預防方式為注重飲水安全與衛生汙物的處理，加強飯前洗手、不吃不潔與未煮熟的食物。Ribavirin 的結構如圖 8。

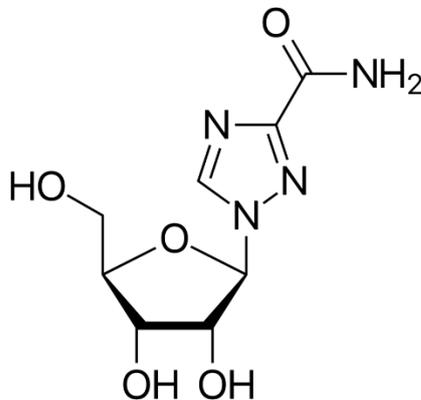


圖 8、Ribavirin 的結構

## 7. 肝併發症:

肝性腦病場次由世界消化系醫學會理事長 Cihan Yurdaydin 主講。肝臟不好會影響蛋白質代謝---氨(Ammonia)從腸胃道排出，氨聚積體內引起氨中毒造成肝昏迷或肝性腦病變。肝性腦病變是可逆反應，篩檢主要還是要靠血中氨的檢驗，腸道微生物叢協助排毒可減輕症狀。靜脈曲張出血議題由來自印度的 Sarin 教授主講，靜脈曲張出血也是肝病常見併發症，存在 12-15%死亡風險，這是因肝門脈高壓造成，特別是肝硬化可能會有此一併發症，

治療藥通常是給 beta blockers，以減輕門脈高壓為治療策略。

**8. 其他肝病:** 由澳洲的 Ferenci 教授介紹 Wilson disease。Wilson's disease 是一種罕見遺傳性疾病，這種病患的肝臟無法排除銅，因為銅異常堆積產生神經與精神之異常不到 40%。全球有 240000 例患者。雖然 ceruloplasmin 是攜銅蛋白，但 ceruloplasmin 的量受很多因素影響，無法以 ceruloplasmin 量來做 Wilson's disease 的診斷。尿中銅含量測定可反應血中銅含量，但若病患無尿，就缺乏準確度。最準的方法是血檢 ATP7B，這是銅轉運時所需的 ATP 酵素，Wilson's disease 病患會明顯缺乏，無法傳遞銅自肝排出以致造成全身大量堆積。約 1/6 急性肝衰竭是因為 Wilson disease 需要做肝移植。最後，Ferenci 教授傳達 Take home message 的觀念是 Wilson disease 是可以治療的疾病，早期發現可使用銅螯合劑進行銅的排除，若肝衰竭則要進行肝移植。

**9. 胰臟癌:** 由來自墨爾本的 Bronte Holt 教授主講。胰臟癌發生率越來越高，可怕在早期無症狀，囊腫可能是腺癌的前身，在未轉移前診斷就以手術切除，五年存活率幾乎可達 100% 之機率，因此早期診斷非常重要，未來早期診斷的方法包括開發分子生物標記、囊胞 DNA 檢查(看是否有 GNAS 或 KRAS DNA 突變)、以及切片檢查。胰臟炎很多是膽源性胰臟炎，除仰賴新的 biomarker 外，目前內視鏡逆行性膽胰管造影術(ERCP)無可取代。

#### **10. 摘要論文重點整理與技術創新趨勢描述**

依照投稿摘要論文集進行統計，2019WCOG 共有 70 個國家與會，拜地緣之利，以歐亞最多，分別佔 43% 及 34%，非洲第三佔 17%，美洲第四佔 5%，大洋洲佔 0.5%。若以國別，台灣排名第 19 名，前 15 國分別為土耳其(25%)、摩洛哥(11%)、印度(7%)、伊朗(6%)、蘇聯(4%)、葡萄牙(3%)、巴基斯坦(3%)、突尼西亞(3%)、英國(3%)、羅馬尼亞(3%)、美國(2%)、韓國(2%)、菲律賓(2%)、中國(2%)、日本(2%)。若以消化系器官位置來做來分類，肝膽胰佔 24.3%，其他佔 75.7%。有關摘要論文重點整理如下，其創新趨勢大致和講座內容是一致的。

- (1) 就需求面: 來自台灣義大肝臟中心許耀峻主任報告「惠立妥」(藥品學名 tenofovir disoproxil fumarate，簡稱 TDF，商品名 Viread) 治療慢性 B 肝有效性之臨床試驗結果，治療組肝組織發炎可降到 31.5% (安慰組為 57.5%); 肝纖維化可減少到 26%

(安慰組 46.6%) ( $p=0.02$ )，但兩組都還是處於 HBsAg 陽性狀態，無法 cure。膽道閉鎖不全除了在土耳其報導排名換肝之列第一名，在伊朗也是常見，伊朗普遍接受肝臟移植，大多是母傳給子，換肝後可以存活 7-9 年。

- (2) 就殘餘肝功能檢驗 AARC score 之進展: 來自巴基斯坦的學者 Butt 博士認為 AARC 這個方法雖然好，但準確度 AUROC 僅 0.72，還有很多成長空間。在他的研究中，他是以 AUROC 統計法比較 AARC 和其他的評分方法對 HEV-慢性肝炎急性發作的生存率準確度，結果 AARC 和 MELD 法相當(AUROC 皆為 0.72)，但優於 APACHEE (AUROC 0.71)、SOFA (AUROC 0.70)、CLIF (AUROC 0.70)、MELD-Na (AUROC 0.69), CTP (AUROC 0.68)(備註:CTP 是 Child-Turcotte-Pugh (CTP) score，係以肝性腦病、腹水、黃疸、白蛋白、凝血等 5 項各給 1-3 之評分，依照總積分將肝硬化分為 A、B、C 三級。)。因此 Butt 博士總結有關 Butt 博士針對 HEV 誘發慢性肝炎急性發作 30 天存活率之各種模式評分術之比較如圖 9。

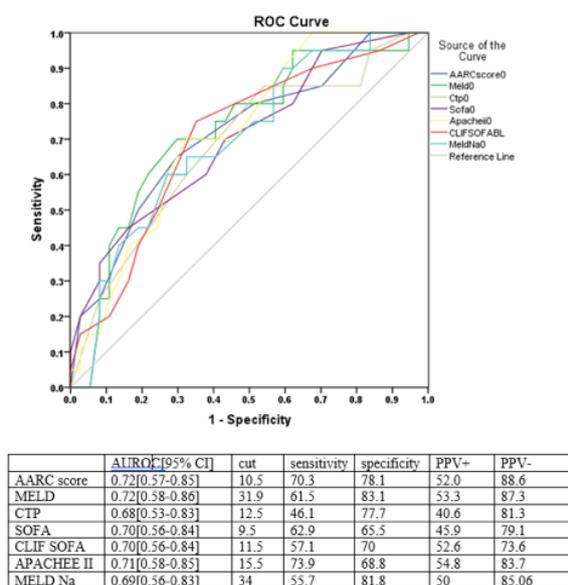


Figure 1: Comparison of various prognostic models for predicting 30 days mortality in patients

圖 9、HEV 誘發慢性肝炎急性發作 30 天存活率評估模式之比較，AUROC 值在各種評分模式中的差異並不大

- (3) 就其他殘餘肝功能檢驗方法之進展: 來自印度的 Chakrabarti 學者提出 ALBI (Albumin-Bilirubin) score 作為慢性肝炎急性發作的存活率評估，研究結果有 65% 靈敏度與 100% 專一性，且和 Child-Pugh score 及 MELD score 有正相關，只是這個研究只用了 50 個重症病例，其可信度還需繼續觀察。

- (4) 就脂肪肝炎藥物開發:俄羅斯 Pyrochkin 學者研究 L-carnitine，因為 L-carnitine 可幫助長鏈脂肪酸代謝，紅肉為最佳的食物來源。研究結果顯示若 L-Carnitine 缺乏時，脂肪酸會堆積在細胞內無法利用，建議作為治療藥。
- (5) 就肝癌治療藥物開發：來自伊朗的 Esmailnejad 學者，認為 glutathione S-transferase(GST)可清除自由基減低氧化壓力，不過他的研究成果顯示，對伊朗民族來說，缺少 GST 基因並沒有使肝癌發生增加。他解釋這可能是因為 HCC 受試者太少(僅 41 位)，未來仍必須納入更多受試者重新評估才行。
- (6) 就肝纖維化診斷新技術:來自孟加拉的 Hossain 學者說明 Cytokeratin 18(CK18)是肝細胞凋亡程序產生的蛋白，在他的研究中發現 CK18 fragment M30 可作為 B 肝纖維化(F1-F3)的生物標記。
- (7) 就肝癌診斷新技術: 來自蘇丹 Allam 博士研究出 PIVKAI 蛋白可有效自肝硬化患者中挑出肝癌患者。他是以多變數 ROC 曲線來評估 PIVK II 和 AFP。結果 AUROC of PIVK II 是 0.912，AFP 為 0.798 ( $p < 0.05$ )，顯示 PIVKAI 蛋白診斷肝癌和肝硬化準確度比 AFP 來得好。同時他也訂定出參考閾值，PIVKA II  $> 105$ ，對肝癌診斷靈敏度 94.3%、專一性 97.1%。PIVKA II  $> 85$ ，對肝硬化診斷靈敏度 85%、專一性 1.4%。
- (8) 就其他生物標記新技術: 印度學者 Padia 博士提出肝硬化腎臟衰竭新生物標記 Cystatin C 有 83%靈敏度與 70%專一性。
- (9) 就肝癌治療療效評估: 南韓 Yang 學者研究成果發現完成肝動脈栓塞化學療法和肝動脈栓塞放射療法後，若 PIVKAI 蛋白數值有下降有較好的存活率( $p < 0.001$ )。
- (10) 就 C 肝治療藥物新知: 來自巴基斯坦的 Babar 學者證實 C 肝 DAA(Sofosbuvir)不但可以治療 C 型肝炎，對 C 肝合併重症慢性腎臟疾病仍是有效。來自伊朗學者 Sadeghi 研究成果也顯示 C 肝經 DAA 治療後肝纖維化也顯著地反轉恢復。來自蘇聯 Borisov 博士研究成果顯示 C 肝第三型患者，合併 Sofosbuvir+Velpatasvir 療效優於 Sofosbuvir+Daclatasvir(後者對於嚴重肝纖維化有 3 例失效)。
- (11) 就其他病毒性肝炎新知: 來自土耳其 Altintas 學者研究基因體學發現有 LDLR

exon 12 rs688 基因多型性變異者容易得 C 肝，而 LDLR exon 13 rs5925 基因多型性變異者不容易得 C 肝。土耳其學者 Kilic 博士研究惠立妥應用於 B 肝治療的腎毒性，他的病患並沒有發現有腎毒性，但他還是呼籲受試者還是需要接受腎臟功能評估，以避免發生肝腎衰竭併發症。

- (12) 就其他肝癌/肝硬化新知:來自印度的 George 學者以 Re-188 Lipiodol 針對末期肝癌，對肝動脈栓塞化學療法無效但仍有一定肝貯存量 33 位患者，實施肝動脈栓塞放射療法，結果 good response 為 15%。來自俄羅斯的 Hauryleuka 研究成果證實肝硬化有感染多重抗藥性細菌統計高達 31.3%，在抗生素的使用上要更加地小心與正確。
- (13) 就其他脂肪肝新知:烏克蘭 Nikiforova 學者研究脂肪肝炎突變基因多型性，研究結果發現具有 PPARG2 基因(Pro12Ala)、ADRB2(Arg16Gly)、FABP2 基因(Thr54Ala) 等容易有脂肪肝炎。伊朗學者 Maleki 對伊朗族群脂肪肝炎做基因檢測，結果證實伊朗族群脂肪肝炎非來自 PNPLA3/TM6SF2 等基因變異。伊朗學者 Hormati 博士研究成果顯示 phlebotomy(針灸)對脂肪肝炎肝纖維化有治療效果，但對肝臟轉胺酶降低沒有幫助。烏克蘭 Bubnov 學者研究腸道菌叢，研究成果顯示益生菌確實明顯改善 BMI。來自菲賓的 Castro 學者研究發現糖尿病患者有 40.9%有脂肪肝，他建議糖尿病應注意脂肪肝篩檢，若有脂肪肝應做肝纖維化的篩檢。來自土耳其 Ulasoglu 學者研究 515 位脂肪肝炎病患，發現轉胺酶正常組，發生肝纖維化機率和轉胺酶組是一樣的。來自土耳其的 Canitez 學者呼籲土耳其脂肪肝炎發生率已高達 55.6%，他預測脂肪肝炎將來不只是一種病，而是公共衛生難題。
- (14) 就其他肝臟移植新知:捷克 Mazanko 學者執行單中心懷孕婦女肝臟移植是可挽救生命的。但術前評估需要多學門專家一起參與。
- (15) 就肝纖維化診斷新知識: 伊朗學者 Sohrabi 博士研究隱匿性 B 型肝炎急性發作常是突然，正確診斷肝纖維化有其必要，但他研究這類病患肝臟纖維掃描術和 B 肝病毒含量沒有正相關。因此他認為對隱匿性 B 型肝炎定期追蹤肝臟纖維掃描術和 B 肝病毒含量都是必需的。來自摩洛哥的 Benjira 學者以 204 個 B 肝患者，評估

APRI/FIB-4 兩種模式偵測肝纖維化可靠度。其中 APRI 是 AST/Platelet 的比值，而 FIB-4 是含 ALT、AST、Platelet 和患者年齡的總和評估；他以 Cohen's kappa coefficient ( $\kappa$ ) 做統計，結果顯示 APRI 與 FIB-4 具有很好相關性( $k=0.655$ )，但肝纖維化掃描 vs FIB-4 相關性很不好( $k=0.10$ )，而肝纖維化掃描 vs APRI 則相關性中等( $k=0.248$ )。來自土耳其的 Qzercan 學者比較 Echosen 和 Livertouch 兩款肝纖維化掃描術，結果顯示這兩種儀器掃描結果無差異，和 FIB-4 統計相關性顯著，但和 APRI 統計相關性略差，由於 APRI 與 FIB-4 非肝纖維化標準方法，未來還是要再和組織切片比對才能定論。印度學者 Kumar 博士比較 enhanced liver fibrosis score (這是以血清生物標記 TIMP-1, PIIINP, hyaluronic acid 的積分方式)和肝臟纖維掃描儀對肝纖維化診斷的準確度，肝臟纖維掃描儀的專一性有 86% 優於 enhanced liver fibrosis score 的 42%。

- (16) 就急性酒精性肝炎新知識:來自葡萄牙的 Gaspar 學者研究 49 位急性酒精性肝炎病患，51% 產生感染，主要是泌尿道感染(56%)，28 天後死亡的佔 22%，他在研究中呼籲要正視急性酒精性肝炎感染併發症的早期診斷與治療。他在研究中也提及他的病患肝硬化患者主因是酒精所造成。

### 三、心得

此次國外公差是參加 2019 世界消化系醫學會議，蒐集國際最新肝臟與消化性疾病診療最新進展與未來方向。心得摘要如下：

- (一) 本所在分子影像藥劑之開發已有超過 20 年的經驗，但在題材和臨床應用面較弱，肝病新診療用核醫藥物開發計畫，為配合肝標靶分子於肝貯存量診療工作之推動，有必要突破同溫層，加入第一線醫師常參加的研討會，以能廣泛蒐集最新肝臟診療臨床需求、新技術、新藥物與新知識，作為本所執行計畫的參考，感謝本所長官給予我機會參加此一會議，這次的講座內容很豐富，收穫很多。講員引用相當多的文獻，讓我們能在很短時間同時獲取新知識，對計畫從事肝疾病診療用核醫藥物開發，適時吸收與更新手邊資訊，對計畫方向之掌握有很多幫助。由這次的世界消化系醫學國際會議，以及去年的歐洲消化系醫學會議，可略窺肝臟移植手術已成氣候，而國際上對器捐策略以及在類器官研究的努力，也為肝臟來源帶來希望。只是目前就早期診斷而言，仍缺少一個很好的預測指標。
- (二) 終末期肝病模式 (MELD score) 是一種以肌酸酐、膽紅素與凝血酶原演算法獲得的評分術，MELD Score < 9 分：可做大範圍的肝葉切除手術，1 年存活率幾乎是 100%；9-10 分：僅能進行限制性的切除手術，1 年存活率 94%；> 11 分：術後 1 年肝衰竭的機會有 26% (A. Cucchetti Liver Transpl 2006.)。但這種方法比較是用來觀察多重器官衰竭的程度，作為殘餘肝功能的診斷指標，需有更好、更能早期觀察到肝器官已惡化的方法。
- (三) 本次會議提出來的 AARC score 新技術，是在看生存率，必須受試者人數很多，而且是以很嚴重瀕臨死亡的受試者做試驗，由於本所肝功能造影劑是全新的藥劑，很難一下子在臨床試驗獲得這樣的有效性佐證，但可以設計動物試驗，因為動物的生命較人類短很多，且動物肝病狀況變異性也較小，由動物試驗結果可預測本所肝功能造影劑之功效，進而預測未來轉譯成功之機率，且動物試驗之結果可以提供做為臨床試驗撰寫方向之參考。本所最大的優勢是擁有分子影像系統，在臨床試驗前，可以動物試驗模擬臨床試驗，先行快速取得有效性之預試驗佐證，以減少臨床試驗設

計不當轉譯失敗之風險至最低。

- (四) **AARC score** 是亞太肝臟研究學會對慢性肝炎急性發作研究團體所提出的一種評估死亡率的方式，係以黃疸、凝血、肌酸肝、肝性腦病、乳酸的值來反應肝臟死亡率的評估方式。依照這 5 項檢驗分別給予 1-3 分，由總積分對照生存評估表，推測未來 13 周可能的存活率。比起傳統的 **MELD score** (以黃疸、凝血、肌酸肝的值來評估)，多了肝性腦病、乳酸兩項檢驗。但由巴基斯坦學者 **Butt** 博士對 **HEV** 慢性肝炎急性肝衰竭的研究，**AARC score** 的準確度和 **MELD score** 的準確度相當。由於動物試驗很難對肝性腦病(這個診斷是靠臨床問診，看患者有無肝昏迷)做檢驗，因此本所在動物試驗上還是先採取 **MELD score** 來與本所肝功能造影劑造影定量作比對為宜。
- (五) 另外靛氰綠檢驗法應用於可切肝範圍大小之評估，摩洛哥 **Mustapha Benazzouz** 醫師報導的參考值和台灣使用參考值不一致，是否是因族群人種差異所導致，未來在臨床試驗作為參考值範圍前，我們仍需仔細評估。
- (六) 部份 **B** 肝族群確實會有表面抗原轉陰的現象(**functional cure**)，但其實可能只是隱匿性 **B** 型肝炎，因為還是有病患後來又出現表面抗原引發猛爆性肝炎，所以隱匿性 **B** 型肝炎雖然可暫時停藥，但有定期回診追蹤殘餘肝功能的必要，以預防猛爆性肝炎之發生。
- (七) 就臨床需求面，由土耳其肝臟移植講座，可以觀察到臨床換肝的族群以膽道閉鎖不全、肝硬化、肝癌、慢性肝炎急性發作、肝衰竭為主，其中膽道閉鎖不全造影劑本所過去曾有開發，若醫界真有需求與市場，我們會考慮繼續推動。**B** 肝的檢查首重 **HBV DNA** 的定量和 **ALT** 的檢驗，檢驗結果決定進一步的診療方向。治療方向以降低 **HBV DNA** 含量為優先。
- (八) 新藥開發方面，由本次國際會議可以略窺抗氧化壓力的藥物應該具有抗發炎抗纖維化之潛力。目前國際上有很多脂肪肝新藥開發是朝抗發炎抗纖維化方向努力，但因為其病因是氧化壓力造成，因此以抗氧化機制之方向著手，或許能做到更早期的治療控制。
- (九) **B** 型肝炎治療藥，目前臨床採用 **B** 肝類核苷酸藥物，只能減緩肝病理繼續惡化，但

無法使表面抗原轉陰，表示病毒還是有複製的機會。由於 C 型肝炎 DAA 藥物已可使 HCV 有 90% 以上 cure 的機會，參考 DAA 的藥物設計是選擇 C 肝病毒非結構蛋白抑制劑作為藥物主成分，因此 B 肝 cure 藥劑的設計或許也能朝向 B 肝複製相關蛋白抑制劑方向著手。本所若能開發出可以使 B 肝 cure 的藥劑，就能解決此一困境。

(十) 新生物標記的開發帶來更精準的診斷，本次大會提到的 AFP-L3 和 decarboxy prothrombin 都對肝癌有高專一性，是肝癌的新生物標記。AFP-L3，它是原來 AFP 多一個 fucose，目前只有日本採用，尚不普及。本所開發醣質藥物已有 13 年歷史，亦可朝向快速檢驗試劑方向努力，做出肝癌專一性診斷藥劑；同時本所亦可以分子影像技術之優勢，開發體內腫瘤造影技術和體外檢驗技術相搭配，開創體內外雙效診斷工具。正確診斷帶來適切治療，精確診斷技術之開發，是本所新藥開發的方向與目標。

(十一) 世界消化系醫學會(World Gastroenterology Organization, WGO) 在全世界擁有 23 個訓練中心(包括已開發及開發中國家)，100 個學會組織，50,000 個會員，每兩年輪流在美洲、歐洲、中東與亞太等地區舉辦世界消化醫學會議(World Congress of Gastroenterology, WCOG)，也是屬於很有規模的國際組織。今年參與的人數有 2000 人，但有高達 70 個國家參與，主辦單位是土耳其消化系醫學會，議程方面內容很豐富，邀請相當多講員(含座長)高達 178 人，因此四天會議下來，獲得不少肝臟類最新研發資訊與需求，特別是肝臟移植和慢性肝炎急性肝衰竭的存活率預測模式，可做本所肝功能造影劑有效性臨床試驗設計之參考。

(十二) 本次大會論文收錄在 Turkish Journal of Gastroenterology supplement 20(3), 2019. 除了收錄 31 篇 oral free paper，尚有 975 篇壁報論文，其中台灣核能研究所三篇、國衛院一篇、雙和醫院兩篇、彰化基督教醫院三篇。該期刊有影響係數 1.107，有助提高本所肝病研究國際能見度。

(十三) 這次大會並沒有公告投稿論文的被接受率，但由這次的議程邀請講座之多，一開始就可以預期 oral free papers 的篇數勢必受到壓縮。由於本次 oral free paper 時間

和其他講座場次有衝突，因此無法分身前往聆聽，但這些論文摘要都有收錄在 Turkish Journal of Gastroenterology supplement 20(3), 2019.會後還是可以透過繼續追蹤相關領域專家學者的研究成果，為計畫尋求合適的合作夥伴。

(十四) **Haberal** 教授面對認為該做的事，就會立下目標，並盡全力向政府建言完成相關立法的精神與態度，終於改變土耳其肝臟移植技術由低資源區提升到高資源區。由土耳其 **Mehmet Haberal** 教授傳授土耳其肝臟移植的成功經驗，我們看到自反而縮雖千萬人吾往矣的勇氣與精神。再者，我們也看到跨單位合作的重要性，**Haberal** 教授從成立器官移植基金會，到扶植各地移植中心如雨後春筍林立，到創校蓋醫院，使 **Baskent University** 從無到有到可以執行鄰近歐亞中東等肝臟移植病患手術，使 **Baskent University** 醫學中心最後能完成多項世界紀錄；**Haberal** 教授引進資源模式，以及自反而縮雖千萬人吾往矣的執著與勇氣，提供我們從事醫學研究很好的典範。

## 四、建議事項

本次參加 2019 世界消化系醫學會議，攜回國際肝臟與消化性疾病診療研發與臨床現況、需求、新技術/新藥物/新知識，作為計畫修正之參考，對本所生技製藥發展有如下建議：

(一)持續參加國內外消化系醫學會議，時時聽取第一線臨床的現況、建言與需求。

本所參加國際會議主要目的是為研究計畫方向做修正與調整，由於計畫研發成果是為了提供第一線醫療更好品質，因此有必要常去和第一線醫師接觸，從零思維，並擴張思維，儘可能透過腦力激盪達到創新思維的產出。尤其本所藥物正在推到第一線醫療應用，掌握第一線醫療的需求相形更為重要。未來不僅參加國際消化系醫學會，也要走入國內消化系討論會，設法將自己融入國際消化系醫學的學習環境，有助在設計與推動本所藥物開發時能更精準契合國際民生之需求。

(二) 持續追蹤肝臟界學者專家研究成果，注意同領域研究之研究進展，開創合作研究之契機。

在人力資源有限的情況下，多注意同領域研究之研究進展，有助擴張合作機會與管道，尤其是跨領域的合作，在互享資源與成果的前提下，可以減少資源之投入，讓研究成果較快有亮點產出。國內消化系第一線醫師通常比較忙碌，要同時聚集各界專家開研討會其實不是一件很容易的事，未來將改採走動式參與的方式，也就是我們實際去參與各家醫院的會議，使自己融入他們的團隊，不但積極了解他們的實際需求與現況，也能藉由多次接觸打下合作研究之基礎與默契，擴充研發團隊的智庫群。

(三) 發展肝貯存量早期診斷技術，提高精準肝病治療策略之擬定

由這次大會可知肝貯存量檢驗仍是很大成長空間，本所開發肝功能造影劑，未來必須面對與國際上各種生存率預測模式之比較，建立相關統計資訊(比如 AUROC curve)刻不容緩，但由於該 AUROC curve 的建立涉及存活率評估，不妥直接以臨床試驗進行，但可以本所分子影像平台優勢，先行由動物試驗評估建立本所肝功能造影劑之 AUROC 曲線，進而做為臨床試驗計畫書撰寫方向之參考。在臨床試驗前，以動物試驗模擬臨床試驗，先行快速取得有效性之預試驗佐證，可減少臨床試驗設計不當轉譯失敗之風險至最低。

(四) 將所開發的藥物或技術，作最大效益的應用

HCV 治療藥 DAA 問世後，幾乎解決 HCV 大部分問題，類似這樣 **the same regimen for different patients** 的願景也將是我們未來努力的方向。比如目前切肝手術是以電腦斷層和靛氰綠方法來評估殘餘肝功能，而目前肝臟移植手術時 **waiting list priority** 的評估則是以 **MELD score** 方法來評估殘餘肝功能，未來本所肝受體造影劑若經驗證可用於切肝換肝治療策略之評估，也算是 **one regimen of liver reserve assessment for all liver surgery**。以所開發的藥物或技術作最大效益的應用，將是我們未來努力的方向與目標。

# 五、附 錄

## (一)2019 WCOG 議程表



**World Congress of Gastroenterology**  
21-24 September 2019  
Istanbul Congress Center, Istanbul

**MEI-HUI WANG**  
Taiwan



**MINI PROGRAM**

SEPTEMBER 21, SATURDAY

EPHESUS HALL

**POSTGRADUATE COURSE 1 - HOT TOPICS IN GASTROENTEROLOGY**

**08:30-10:10 All Things Esophagus and Stomach**  
Chairs : **Andre Smout, Leonid Lazebnik**

**08:30-08:50 Eosinophilic Esophagitis from A to Z: Diagnosis and Management**  
**Andre Smout**

**08:50-09:10 Refractory GERD: How Best to Manage?**  
**Edoardo Savarino**

**09:10-09:30 Lumps and Bumps in the Upper GI Tract: Management of Incidental Subepithelial Masses**  
**Bronte Holt**

**09:30-09:50 Atrophic Gastritis & Intestinal Metaplasia – Surveillance Strategies**  
**Arnoldo Riquelme**

**09:50-10:10 Q&A**

**10:15-10:45 Coffee Break ☕**

**10:45-12:10 Issues Involving the Small and Large Bowel**  
Chairs : **Reza Malekzadeh, Ömer Özbakır**

**10:45-11:05 Celiac Disease: From Aretaeus of Cappadocia to Present Time**  
**Arzu Ensari**

**11:05-11:25 Chronic Constipation: Getting Things Moving with Novel Pharmacological Treatment**  
**Henriette Heinrich**

**11:25-11:45 Diverticular Disease of the Colon – Evolving Concepts in Classification, Presentation, and Management**  
**Giovanni Barbara**

SEPTEMBER 21, SATURDAY

**11:45-12:05 What is New in CRC Screening?**  
**Thierry Ponchon**

**12:05-12:15 Q&A**

**12:15-13:45 Lunch 🍴**

**13:45-15:30 Issues in Hepatobiliary and Pancreatic Disorders**  
Chairs : **Mario Reis Alvares-da-Silva, Birol Özer**

**13:45-14:05 Understanding Non-Alcoholic Fatty Liver Disease**  
**Yusuf Yilmaz**

**14:05-14:25 Looking to the Future: New Concepts in Alcoholic Liver Disease**  
**Mario Reis Alvares-da-Silva**

**14:25-14:45 Cystic Lesions of the Pancreas: Management Approaches**  
**Bronte Holt**

**14:45-15:05 Cholestatic Liver Disease: Differential Diagnosis, Pathogenesis and Treatment**  
**Raul Andrade**

**15:05-15:30 Q&A**

**15:30-16:00 Coffee Break ☕**

**16:00-17:30 Hot Topics in Inflammatory Bowel Disease**  
Chairs : **Ala Sharara, Yusuf Erzin**

**16:00-16:20 IBD: Global Epidemiology and Risk Factors**  
**Ala Sharara**

**16:20-16:40 When It Is Not IBD: Differential Diagnosis**  
**Minhu Chen**

**16:40-17:00 Therapeutic Drug Monitoring in IBD**  
**Zeljko Krznaric**

**17:00-17:20 Dysplasia and CRC Surveillance: Current Approaches**  
**Desmond Leddin**

**17:20-17:30 Q&A**

SEPTEMBER 21, SATURDAY

TROY HALL

**POSTGRADUATE COURSE 2 - THE BUGS AMONG US: MICROBIOTA IN HEALTH AND DISEASE**

**08:30-10:10 The Microbiome in Health and Disease**  
Chairs : **Francisco Guarner, Kadri Güven**

**08:30-08:50 The Microbiome and its Role in Health**  
**Eamonn Quigley**

**08:50-09:10 The Role of Microbiota in Immunity and Inflammation**  
**Giovanni Barbara**

**09:10-09:30 Gut Microbiota and Liver Diseases**  
**Francisco Guarner**

**09:30-09:50 Gut Microbiota and Obesity: Role in Etiology and Potential Therapeutic Target**  
**Tarkan Karakan**

**09:50-10:10 Q&A**

**10:15-10:45 Coffee Break ☕**

**10:45-12:10 The Microbiome: Treatment and Therapeutics**  
Chairs : **Eamonn Quigley, Dinç Dinçer**

**10:45-11:05 The Multifaceted Role of the Intestinal Microbiota in CRC**  
**Marcellus Simadibrata**

**11:05-11:25 The Microbiota-Gut- Brain-Axis**  
**Jan Tack**

**11:25-11:45 Diet, Prebiotics and Probiotics Influence on Host Microbiota**  
**Eamonn Quigley**

**11:45-12:05 Current Status and Future Perspectives of FMT**  
**Christina M. Surawicz**

**12:05-12:15 WGO Guidelines on Prebiotics and Probiotics**  
**Francisco Guarner**

**12:15-13:45 Lunch 🍴**

POSTGRADUATE COURSE 3 - ADVANCES IN GI PHARMACOLOGY

- 13:45-15:30 **GI Pharmacology in Clinical Practice**  
Chairs : **Ala Sharara, Taylan Kav**
- 13:45-14:05 Drug Therapy in the Pregnant Patient  
**Marko Brinar**
- 14:05-14:25 The Approach to Drug Use in the Elderly  
**Canan Uluoğlu**
- 14:25-14:45 Biologics and Biosimilars in IBD: What, When and in Whom?  
**Ala Sharara**
- 14:45-15:05 Resistant HP: What Drugs Should I Use?  
**Henry Cohen**
- 15:05-15:30 Q&A
- 15:30-16:00 **Coffee Break** ☕
- 16:00-17:30 **Pharmacologic Therapy: What's New?**  
Chairs : **Miguel Valdovinos, Aamir Ghafoor Khan**
- 16:00-16:20 A Proactive Management Approach to IBS-C and CIC  
**Henriette Heinrich**
- 16:20-16:40 Shutting Down the Hydrogen Pumps: What is New in Acid Inhibition?  
**Mark Fox**
- 16:40-17:00 Keeping things moving: Prokinetics in GI diseases  
**Miguel Valdovinos**
- 17:00-17:20 Reducing the Fat: New Drugs for NASH  
**Siavosh Nasser-Moghaddam**
- 17:20-17:30 Q&A

SEPTEMBER 21, SATURDAY

ASPENDOS HALL

- 08:30-10:10 **Endoscopy Video Sessions**  
Coordinators: **Seth Gross, Jonathan Leighton**  
Chair : **Vivek Kaul**
- Ibrahim Mostafa**  
**Klaus Mönkemüller**  
**Bronte Holt**
- 08:30-08:37 VP-4 GI BLEED DUE TO EROSION OF GASTRODUODENAL ARTERY IN A SEVEN YEAR OLD GIRL
- 08:37-08:40 Questions & Answers
- 08:40-08:47 VP-2 NEW SURGICAL TECHNIQUE APPLIED IN MULTIPLE GIANT HEPATOLITHIASIS PATIENTS: ULTRA-MINI PERCUTANEOUS HEPATOLITHOTOMY FIRST 6 CASES
- 08:47-08:50 Questions & Answers
- 08:50-08:57 VP-7 ESOPHAGEAL PERFORATION: A PITCH FOR THE STITCH, NO STENT FOR THE RENT
- 08:57-09:00 Questions & Answers
- 09:00-09:07 VP-6 MANAGEMENT OF FISTULA BETWEEN NEO BLADDER & RECTUM BY ASD CLOSURE DEVICE
- 09:07-09:10 Questions & Answers
- 09:10-09:17 VP-9 SUCCESSFUL CAP-ASSISTED ENDOSCOPIC RESECTION OF A LARGE BRUNNER'S GLAND HAMARTOMA CLOSED WITH AN OVER-THE-SCOPE CLIP
- 09:17-09:20 Questions & Answers

SEPTEMBER 21, SATURDAY

- 09:20-09:27 VP-3 INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA : PERCUTANEOUS HEPATOCHOLANGIOSCOPIC BIOPSY
- 09:27-09:30 Questions & Answers
- 09:30-09:37 VP-10 EUS-GUIDED CHOLEDOCHODUODENOSTOMY AND EUS-GUIDED GASTROJEJUNOSTOMY IN A PATIENT WITH COMBINED MALIGNANT BILIARY AND GASTRIC OUTLET OBSTRUCTION
- 09:37-09:40 Questions & Answers
- 09:40-09:47 VP-8 MANAGEMENT OF DUODENAL VARICES & PORTAL BILIOPATHY
- 09:47-09:50 Questions & Answers
- 09:50-09:57 VP-1 DIRECT IMAGE-GUIDED RETROPERITONEAL APPROACH AND TREATMENT TO THE PANCREAS USING NOTES AND ENDOSCOPIC ULTRASOUND (EUS).
- 09:57-10:00 Questions & Answers
- 10:00-10:07 VP-5 DRAINAGE OF LIVER HYDATID CYST BY ERCP
- 10:07-10:10 Questions & Answers

SEPTEMBER 21, SATURDAY

SEPTEMBER 22, SUNDAY

EPHESUS HALL

- 08:00-08:45 **Sunrise Session 1- Doctor, Why Do I Leak? An Update on Fecal Incontinence**  
Chair : **Bület Baran**  
Speaker : **Mark Scott**  
08:00-08:35 Q&A  
08:35-08:45
- 08:45-09:30 **Pro Con Session 1 - To Eradicate or Not H.Pylori in All Patients**  
Chair : **Arnoldo Riquelme**  
PRO : **Xavier Calvet**  
08:45-09:05 CON: **Henry Cohen**  
09:05-09:25 Final Comments of the Moderator and Q&A  
09:25-09:30
- 09:30-09:40 **Presidential Address**  
**Serhat Bor**
- 09:40-10:15 **The Past, the Present and the Future of Liver Transplantation**  
Chairs : **Cihan Yurdaydin, Fatih Hilmioğlu**  
09:40-10:10 Speaker : **Mehmet Haberal**  
10:10 -10:15 Q&A
- 10:15-10:45 **Coffee Break** ☕
- 10:45-12:05 **Symposium 1 - Advances in Hepatitis C**  
Chairs : **Maryam Al Khatri , Sebahattin Kaymakoglu**
- 10:45-11:05 Current Treatment of HCV  
**Mario Reis Alvares-da-Silva**
- 11:05-11:25 How to Promote Hep C Elimination? Real Life Experiences from a Western Country  
**Guilherme Macedo**
- 11:25-11:45 The Day-after "Game Over": How to Follow Treated Patients?  
**Vasily A. Isakov**

BEYLERBEYI HALL

- 13:00-16:00 **GI MOTILITY MADE EASY** (registration only)



Understand the Benefits of Motility Testing in a Practical Setting

- **Prof. Serhat Bor (Chair)**, EGE University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey; High Resolution Esophageal Manometry & Chicago Protocol
- **Prof. Francois Mion**, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France. Intraesophageal Ambulatory Impedance-pH monitoring
- **Dr. Mark Scott**, Queen Mary University, London, UK; High Resolution Anorectal Manometry & London Protocol
- **Prof. Radu Tutuian**, Bürgerspital Solothurn, Solothurn, Switzerland; case discussions with motility analysis (all participants)

		SEPTEMBER 22, SUNDAY			SEPTEMBER 22, SUNDAY
11:45-11:55	WGO Guidelines on Hepatitis C Gamal Esmat		16:00-16:30	Coffee Break ☕	
11:55-12:05	Q&A -		16:30-18:00	<b>Symposium 7 - How to Manage IBS</b> Chairs : Douglas Drossman , Dan Dumitrascu	
12:15-13:00	<b>SATELLITE SYMPOSIUM</b>  Setting Priorities for Chronic Hepatitis B: Multidisciplinary Case Discussions Cihan Yurdaydin, Hakan Şentürk, Rümeyza Kazancıoğlu, Oğuzhan Deyneli		16:30-16:50	Global Epidemiology and Etiology Alexander Ford	
13:00-13:45	Lunch 🍽️		16:50-17:10	Biomarkers: How Accurate Are They? Uday Ghoshal	
13:45-13:55	<b>WGO Presidential Address</b> Cihan Yurdaydin		17:10-17:30	New Pharmacotherapy for IBS Jan Tack	
13:55-14:30	<b>Henry Bockus Lecture</b> The Evolution of Therapeutic Endoscopy: Where Have We Been? Where Are We Going? Chair: Cihan Yurdaydin		17:30-17:50	Communication Strategies to Improve the Patient Provider Relationship Douglas Drossman	
13:55-14:25	Speaker : Richard Kozarek		17:50-18:00	Q&A	
14:25-14:30	Q&A				
14:30-15:50	<b>Symposium 4 - Prevention of Gastric Cancer</b> Chairs : Arnoldo Riquelme , Orhan Sezgin				
14:30-14:50	H. Pylori Eradication in 2019: How, When and With What Jaw-Town Lin				
14:50-15:10	The Significance of OLGA and OLGIM Staging Systems in the Risk Assessment Arnoldo Riquelme				
15:10-15:30	Proactive Strategies for Early Detection Reza Malekzadeh				
15:30-15:40	WGO Guidelines on H. Pylori in Developing Countries David Armstrong				
15:40-15:50	Q&A				

		SEPTEMBER 22, SUNDAY			SEPTEMBER 22, SUNDAY
<b>TROY HALL</b>			13:00-13:45	Lunch - Poster Session 🍽️	
08:00-08:45	<b>Sunrise Session 2 - Update on Hereditary CRC</b> Chair : Levent Erdem		14:30-15:45	<b>Symposium 5 - Colorectal Cancer Screening: A Global Perspective</b> Chairs : Carol Burke , Murat Saruç	
08:00-08:35	Speaker : Finlay Macrae		14:30-14:50	Global Epidemiology and Approach Rodrigo Jover	
08:35-08:45	Q&A		14:50-15:10	CRC Screening in Regions with Limited Resources Joseph Sung	
08:45-09:30	<b>Pro Con Session 2 - In Barrett's Disease: Should All Low Grade Dysplasia Patients Get Ablation Therapy?</b> Chair : Filiz Akyüz		15:10-15:30	CRC Screening Beyond Colonoscopy Carol Burke	
08:45-09:05	PRO : Lawrence Ho		15:30-15:45	Q&A	
09:05-09:25	CON: Prateek Sharma		16:00-16:30	Coffee Break ☕	
09:25-09:30	Final Comments of the Moderator and Q&A		16:30- 18:00	<b>Symposium 8 - WGO Session with Guidelines Launch</b> Chairs : Greger Lindberg, Sedat Boyacıoğlu	
10:15-10:45	Coffee Break ☕		16:30-16:50	WGO Programs (TTT, Training Centers) Naima Amrani	
10:45-12:05	<b>Symposium 2 - Gluten-Related Disorders: Where Are We and Where Are We Going?</b> Chairs : Elena Verdu, Bülent Sivri		16:50-17:10	WGO Guidelines Greger Lindberg	
10:45-11:05	Clinical Manifestations and Diagnostic Criteria of Celiac Disease Chris Mulder		17:10-17:25	Guidelines Launch: Diet and the Gut Govind Makharia	
11:05-11:25	Microbial Determinants of Gluten-Related Disorders Elena Verdu		17:25-17:40	Guidelines Launch:Tuberculosis Mohamed Tahiri	
11:25-11:45	Non Celiac Gluten Sensitivity: What is the Culprit? Carolina Ciacci		17:40-17:55	Guidelines Launch: Strongiloidiasis Paul Kelly	
11:45-11:55	WGO Guidelines on Celiac Disease Carolina Olano		17:55-18:00	Q&A	
11:55-12:05	Q&A				
12:15-13:00	<b>SATELLITE SYMPOSIUM</b>  Diagnosis and Management of Pancreatic Exocrine Insufficiency in 2019 Chair : Müjde Soytürk Matthias Löhr, Dilek Oğuz				
					<b>AUDITORIUM</b> <b>Opening Ceremony</b> <b>18:00-19:00 Cihan Yurdaydin, Serhat Bor</b> <b>The Legendary Dance Show – Fire of Anatolia</b> <b>19:00-22:00 Opening Cocktail - Terrace</b>

ASPENDOS HALL		SEPTEMBER 22, SUNDAY	SEPTEMBER 22, SUNDAY
08:00-08:45	<b>Sunrise Session 3 - Management of Post Bariatric Surgery Complications</b> Chair : <b>Yücel Üstündağ</b> Speaker : <b>James Toouli</b> Q&A		
08:35-08:45			
08:45-09:30	<b>Pro Con Session 3 - The Use of Biomarkers in IBS is Useful</b> Chair : <b>Uday Ghoshal</b> PRO : <b>Dan Dumitrascu</b> CON : <b>Brian Lacy</b> Final Comments of the Moderator and Q&A		
08:45-09:05			
09:05-09:25			
09:25-09:30			
10:15-10:45	<b>Coffee Break ☕</b>		
10:45-12:05	<b>Symposium 3 - Management of GERD and Its Complications: A Decade of Progress</b> Chairs : <b>Daniel Sifrim, Serhat Bor</b>		
10:45-11:05	Diagnosis of GERD: Symptoms, Endoscopy or Ambulatory Impedance-pH Monitoring <b>Daniel Sifrim</b>		
11:05-11:25	Complications of GERD: Barrett's Esophagus, Strictures and Cancer <b>Prateek Sharma</b>		
11:25-11:45	Difficult to Treat GERD: When to Consider Medical Therapy vs Surgery <b>Filiz Akyüz</b>		
11:45-11:55	WGO Guidelines on GERD <b>Greger Lindberg</b>		
11:55-12:05	Q&A		
13:00-13:45	<b>Lunch - Poster Session 📄</b>		
14:30-15:45	<b>Symposium 6 - Chronic Pancreatitis: Exploring the Hidden</b> Chairs : <b>Nevin Oruç, Dilek Oğuz</b>		
14:30-14:50	Chronic Pancreatitis: Etiology and Practice Essentials <b>Nevin Oruç</b>		
14:50-15:10	Diagnosis of Early Chronic Pancreatitis <b>Mark Topazian</b>		
15:10-15:30	Treatment of Pain in Chronic Pancreatitis <b>Vivek Kaul</b>		
15:30-15:45	Q&A		
16:00-16:30	<b>Coffee Break ☕</b>		
16:30-17:45	<b>Symposium 18 - The Real World of IBD : Dilemmas and Discussions</b> Chairs : <b>Simon Travis, Atilla Ertan</b>		
16:30-16:50	Clinical Utility of Biomarkers in IBD <b>Zeljko Krznaric</b>		
16:50-17:10	Challenging Cases in UC <b>Simon Travis</b>		
17:10-17:30	Challenging Cases in Crohn's Disease <b>Kai Chun Wu</b>		
17:30-17:45	Q&A		

CAPPADOCIA HALL		SEPTEMBER 22, SUNDAY	SEPTEMBER 22, SUNDAY
08:00-08:45	<b>Sunrise Session 11 - Hepatitis D</b> Chair : <b>Mesut Akarsu</b> Speaker : <b>Cihan Yurdaydin</b> Q&A		
08:00-08:35			
08:35-08:45			
08:45-10:15	<b>Women in GI session</b> Chairs : <b>Naima Amrani, Maryam Al Khatry, Hale Akpınar</b> Career Opportunities for Women in GI <b>Guadalupe Garcia Tsao</b>		
08:45-09:05			
09:05-09:25	Role of Women Mentors and How to Establish an Academic Career in GI <b>Carolina Ciacci</b>		
09:25-09:45	Do Women in GI Have the Same Opportunities in the East and West? <b>Nurdan Tözün</b>		
09:45-10:05	Tips and Tricks for a Successful Career in GI : Pearls from an Expert <b>Christina M. Surawicz</b>		
10:05-10:15	Q&A		
10:15-10:45	<b>Coffee Break ☕</b>		
10:45-12:00	<b>Symposium 16 - Management of Crohn's Disease</b> Chairs : <b>Rami Eliakim, Aykut Ferhat Çelik</b>		
10:45-11:05	Optimizing the Efficacy of Current IBD Therapies <b>Gerhard Rogler</b>		
11:05-11:25	Endoscopic Management of Complications in Crohn's Disease <b>Rami Eliakim</b>		
11:25-11:45	PO Crohn's Disease: Do All Patients Need Medications? <b>Simon Travis</b>		
11:45-12:00	Q&A		
13:00-13:45	<b>Lunch - Poster Session 📄</b>		
14:30-15:50	<b>Symposium 28 - Hepatitis B</b> Chairs : <b>Kelly Burak , Fatih Beşşik</b>		
14:30-14:50	Global Epidemiology <b>Saeed Hamid</b>		
14:50-15:10	Chronic Hepatitis B: Who Should be Treated and With What? <b>Kelly Burak</b>		
15:10-15:30	HBV – Difficult Cases <b>Anca Trifan</b>		
15:30-15:40	WGO Guidelines on Hepatitis B <b>Vasily A. Isakov</b>		
15:40-15:50	Q&A		
16:00-16:30	<b>Coffee Break ☕</b>		
16:30-17:50	<b>Symposium 30 - NASH and NAFLD</b> Chairs : <b>Ali Canbay, Ramazan İdilman</b>		
16:30-16:50	The Clinical Picture of NAFLD/NASH <b>Ali Canbay</b>		
16:50-17:10	Mechanisms of Injury <b>Müjdat Zeybel</b>		
17:10-17:30	Which Patients Should be Considered for Transplantation? <b>Patrizia Burra</b>		
17:30-17:40	WGO Guidelines on NASH and NAFLD <b>Saeed Hamid</b>		
17:40-17:50	Q&A		

BEYLERBEYI HALL		SEPTEMBER 22, SUNDAY
<b>HANDS-ON ULTRASONOGRAPHY COURSE</b> Course directors: <b>Dieter Nuernberg, Ioan Sporea</b>		
08:45-16:00	<b>BASICS AND INTRODUCTION IN ABDOMINAL ULTRASOUND</b> Chairs: <b>Dieter Nuernberg, Ioan Sporea</b>	
08:45-08:55	Introduction And Aims of the Course <b>Dieter Nuernberg</b>	
08:55-09:10	The View in the Body – Examination Technique and Sonoanatomy <b>Dieter Nuernberg</b>	
09:10-09:25	Abdominal Vessels - Landmarks <b>Alina Popescu</b>	
09:25-10:15	Training: Hands-on – Focus Abdominal Vessels <b>Yusuf Erzin, Alina Popescu, Orhan Sezgin, Matthias Wüstner</b>	
10:15-10:45	<b>Coffee Break ☕</b>	
	Moderation: <b>Alina Popescu, Matthias Wüstner</b>	
10:45-11:00	Examination of Liver <b>Ioan Sporea</b>	
11:00-11:15	Examination of Gall Bladder and Bile Duct <b>Alina Popescu</b>	
11:15-12:15	Training: Hands-On – Focus Liver and Biliary System <b>Yusuf Erzin, Alina Popescu, Orhan Sezgin, Matthias Wüstner</b>	
13:00-13:45	<b>Lunch / Poster Session 📄</b>	
14:15-16:00	Chairs: <b>Dieter Nuernberg, Ioan Sporea</b>	
14:15-14:30	Physics and Technical Basics <b>Dieter Nuernberg</b>	
14:30-14:45	Examination of Pancreas <b>Ioan Sporea</b>	
14:45-15:00	Examination of (abdominal) Lymph Nodes <b>Dieter Nuernberg</b>	
15:00-15:15	Where to Check for Free Fluid and Gas? <b>Alina Popescu</b>	
15:15-15:40	Training: Hands-on – Focus Pancreas and FAST (for free fluid) <b>Yusuf Erzin, Alina Popescu, Orhan Sezgin, Matthias Wüstner</b>	
15:40-15:50	First Look at Stomach and Bowel – Typical Positions - Live Demonstration <b>Matthias Wüstner</b>	
15:50-16:00	Closing Remarks & Certificates for the First Day <b>Ioan Sporea</b>	
16:00-16:30	<b>Coffee Break ☕</b>	
16:30-18:00	Training: Individual Hands-on Training <b>Yusuf Erzin, Alina Popescu, Orhan Sezgin, Matthias Wüstner</b>	

EPHESUS HALL		SEPTEMBER 23, MONDAY
08:00-08:45	<b>Sunrise Session 4 - Tools for Diagnosing Esophageal Motility Disorders</b> Chair : <b>Edoardo Savarino</b>	
08:00-08:35	Speaker : <b>Ronnie Fass</b>	
08:35-08:45	Q&A	
08:45-10:05	<b>Symposium 10 - HCC</b> Chairs : <b>Hashem el Serag, Yilmaz Çakaloğlu</b>	
08:45-09:05	Diagnosis and Surveillance: Whom, How and How Often? <b>Hashem El Serag</b>	
09:05-09:25	Curative Therapeutic Options for HCC Which One to Use and When <b>Mustapha Benazzouz</b>	
09:25-09:45	Locoregional Management of HCC <b>Sameh Abdelwahab</b>	
09:45-09:55	WGO Guidelines on HCC <b>Salma Barakat Modawi</b>	
09:55-10:05	Q&A	
10:15-10:45	<b>Coffee Break ☕</b>	
10:45-12:00	<b>Symposium 13 - Serrated Polyps: What's New in 2019?</b> Chairs : <b>Rodrigo Jover, Mehmet Cindoruk</b>	
10:45-11:05	The Entities: From Hyperplastic Polyps to Serrated Lesions <b>Rodrigo Jover</b>	
11:05-11:25	Clinical Characteristics of Serrated Polyps and Endoscopic Approach <b>Michael Bourke</b>	
11:25-11:45	Endoscopic Techniques for Identifying and Managing Serrated Polyps <b>Yutako Saito</b>	
11:45-12:00	Q&A	
12:15-13:00	<b>SATELLITE SYMPOSIUM OLYMPUS</b> <b>Advanced Endoscopy Techniques, from Now to the Future</b> <b>Fatih Aslan</b>	
13:00-13:45	<b>Lunch - Poster Session 📄</b>	
13:45-16:00	<b>FREE PAPERS</b> Chair : <b>Ömer Topalak</b>	
13:45-13:55	OP- 1 EFFICACY AND SAFETY OF EXTRACORPOREAL SHOCK WAVES LITHOTRIPSY IN BILIARY AND PANCREATIC STONES: A 12-YEARS EXPERIENCE	
13:55-14:00	Questions	
14:15-14:25	OP- 3 ENDOSCOPIC, MUSCLE CELL-DERIVED PROGENITOR CELL IMPLANTATION INTO LOWER ESOPHAGUS SPHINCTER. A NEW EXPERIMENTAL INVASIVE MODEL IN THE TREATMENT OF GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	
14:25-14:30	Questions	
14:30-14:40	OP-23 THE EFFECTS OF PROPHYLACTIC PROTON PUMP INHIBITORS IN COMBINATION WITH DUAL ANTIPLATELET THERAPY ON THE DEVELOPMENT OF POST-STENTING ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS AND CORONARY STENT THROMBOSIS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME	
14:40-14:45	Questions	
14:45-14:55	OP-5 POEM IN PRAGUE SINCE 2012: A SINGLE CENTER EXPERIENCE WITH MORE THAN 300 POEMS FOR ACHALASIA	
14:55-15:00	Questions	

SEPTEMBER 23, MONDAY		TROY HALL	SEPTEMBER 23, MONDAY
15:00-15:10	OP-6 BIFIDOBACTERIUM ADOLESCENTIS ATCC15703 AMELIORATE CHRONIC COLITIS BY PROMOTING TH2 TREG RESPONSE AND GUT MICROBIOTA REMODELING Questions	08:00-08:45	<b>Sunrise Session 5 - Cannabis Use in Gastrointestinal Disorders</b> Chair : <b>Kamil Özdil</b> Speaker : <b>Raquel Abalo</b> Q&A
15:10-15:15		08:00-08:35	
15:15-15:25	OP-7 PREDICTION OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES BY GENETIC RISK SCORE IN ASIAN GENERAL POPULATIONS	08:35-08:45	
15:25-15:30	Questions	08:45-10:00	<b>Symposium 11 - The Black Box: The Evolution of SB Imaging</b> Chairs : <b>Jean Christophe Saurin, Kadir Bal</b>
16:00-16:30	Coffee Break ☕	08:45-09:05	Capsule Endoscopy, Does One Size Fit All? <b>Jean Christophe Saurin</b>
16:30-17:45	<b>Symposium 14 - EMR/ESD</b> Chairs : <b>Vitor Arantes, Sadettin-Hülagü</b>	09:05-09:25	Deep Enteroscopy, Single, Double or Spiral? <b>Klaus Mönkemüller</b>
16:30-16:50	Detection and Treatment of Early Stage Esophageal Cancer <b>Vitor Arantes</b>	09:25-09:45	Cross-sectional Imaging: What the Gastroenterologist Should Know <b>Jonathan Leighton</b>
16:50-17:10	Detection and Management of Early Gastric Cancer: When and How <b>Adolfo Parra Blanco</b>	09:45-10:00	Q&A
17:10-17:30	Endoscopic Resection in Colon: When is EMR/ESD Sufficient? <b>Yutako Saito</b>	10:15-10:45	Coffee Break ☕
17:30-17:45	Q&A	10:45-12:00	<b>Symposium 15 - How to Get Rid of the Abdominal Gas: Belching, Bloating and Flatulence</b> Chairs : <b>Nicholas Talley, Ümit Akçüz</b>
18:00-19:00	Secrets of Istanbul <b>Sunay Akin</b>	10:45-11:05	Supragastric Belching: Why it Happens and How to Make it Stop <b>Nicholas Talley</b>
		11:05-11:25	Bloating and Abdominal Distention: Old Misconceptions and Current Knowledge <b>Magnus Simren</b>
		11:25-11:45	How to Manage Patients with Increase GI Gas <b>Miguel Valdovinos</b>
		11:45-12:00	Q&A

SEPTEMBER 23, MONDAY		SEPTEMBER 23, MONDAY	
12:15-13:00	<b>SATELLITE SYMPOSIUM</b>  <b>Alginates: From the Ocean to Gastroesophageal Reflux Disease Treatment</b> Chair: <b>Serhat Bor</b> <b>Filiz Akyüz, Dinç Dinçer, Altay Çelebi, İsmail Hakkı Kalkan</b>	16:30-17:45	<b>Symposium 17 - Education</b> Chairs : <b>Carolina Olano, Nurdan Tözün</b>
13:00-13:45	Lunch - Poster Session 🍽️	16:30-16:50	Modern Methods of Teaching Gastroenterology <b>Geoffrey Metz</b>
14:00-16:00	<b>INTERACTIVE ROME FOUNDATION SESSION</b> <b>Rome Foundation Update 2019 – IBS, Functional Dyspepsia and Neuromodulator Treatments</b> Moderators: <b>Douglas A. Drossman, Serhat Bor</b>	16:50-17:10	How to Improve the Assessment of Trainees <b>David Bjorkman</b>
14:00-14:05	Introduction	17:10-17:30	How to Improve Trainer's Competence in Gastroenterology <b>Jean Christophe Saurin</b>
14:05-14:25	Functional Dyspepsia <b>Jan Tack</b>	17:30-17:45	Q&A
14:25-14:45	Role of Nutrients and Microbiota in IBS <b>Magnus Simren</b>		
14:45-15:05	The Role of Central Neuromodulators for Treating Disorders of Gut-Brain Interactions <b>Douglas A. Drossman</b>		
15:05-15:25	IBS-D Treatment <b>Douglas A. Drossman</b>		
15:25-15:40	Functional Dyspepsia <b>Jan Tack</b>		
15:40-15:55	IBS <b>Magnus Simren</b>		
16:00-16:30	Coffee Break ☕		

ASPENDOS HALL		SEPTEMBER 23, MONDAY	SEPTEMBER 23, MONDAY
08:00-08:45	<b>Sunrise Session 6 - BEWARE: Drug-, Herb- and Dietary Supplement-induced Liver Injury</b> Chair : <b>Ulus Salih Akarca</b> Speaker : <b>Raul Andrade</b> Q&A		
08:45-10:00	<b>Symposium 12 - Achalasia</b> Chairs : <b>Paul Fockens, Ömer Özütemiz</b>		
08:45-09:05	The Role of Chicago Classification on the Management of Achalasia <b>Mark Fox</b>		
09:05-09:25	Botulinum Toxin vs Balloon Dilatation vs Heller Myotomy: When and Which? <b>Paul Fockens</b>		
09:25-09:45	Apart from Dilatation and Heller, What is the Evolving Role of POEM? <b>Fatih Aslan</b>		
09:45-10:00	Q&A		
10:15-10:45	<b>Coffee Break</b> ☕		
10:45-12:00	<b>Symposium 29 - Pancreatic Cancer</b> Chairs : <b>Mark Topazian, Hasan Özkan</b>		
10:45-11:05	Has the Time Come for Pancreatic Cancer Screening? <b>Pedro Moutinho Ribeiro</b>		
11:05-11:25	The Changing Practice of Genetic Testing <b>Davor Stimac</b>		
11:25-11:45	Role of EUS Detecting Pancreatic Cancer Missed on Cross-Sectional Imaging <b>Vivek Kaul</b>		
11:45-12:00	Q&A		
13:00-13:45	<b>Lunch - Poster Session</b> 📌		
13:45-16:00	<b>FREE PAPERS</b> Chair : <b>Ahmet Bektaş</b>		
13:45-13:55	OP-8 STEADY-STATE TROUGH CONCENTRATIONS AND THEIR RELATIONSHIP TO SELECTED DEMOGRAPHIC AND CLINICAL RESPONSE MEASURES IN ETRASIMOD TREATED PATIENTS WITH MODERATELY-TO-SEVERELY ACTIVE ULCERATIVE COLITIS		
13:55-14:00	Questions		
14:00-14:10	OP-9 IS THERE A CORRELATION BETWEEN CLINICAL, ENDOSCOPIC AND HISTOLOGICAL ACTIVITY IN ULCERATIVE COLITIS (RCH): PRELIMINARY RESULTS OF A PROSPECTIVE STUDY OF EVALUATION OF MAYO SCORE AND NANCY INDEX?		
14:10-14:15	Questions		
14:15-14:25	OP-10 THE RISK OF COLORECTAL CANCER IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS		
14:25-14:30	Questions		
14:30-14:40	OP-11 COLONIC RNF186 GENE EXPRESSION IN ULCERATIVE COLITIS PATIENTS		
14:40-14:45	Questions		
15:00-15:10	OP-13 DEFLAMIN, A NON-TOXIC OLIGOMER FROM LUPINUS ALBUS SEEDS, RESISTS DIGESTION AND INHIBITS COLITIS BY TARGETING MMP-9 ACTIVITY IN VITRO AND IN VIVO		
15:10-15:15	Questions		

CAPPADOCIA HALL		SEPTEMBER 23, MONDAY	SEPTEMBER 23, MONDAY
15:15-15:25	OP-14 SERUM SPLICEOSOME-ASSOCIATED PROTEIN 130 (SAP130) AS A NOVEL ALARMIN TO PREDICT DISEASE SEVERITY AND THE CLINICAL EFFICACY OF EXCLUSIVE ENTERAL NUTRITION IN CROHN'S DISEASE		
15:25-15:30	Questions		
16:00-16:30	<b>Coffee Break</b> ☕		
16:30-17:50	<b>Symposium 9 - UC in the Era of Biologics</b> Chairs : <b>Gerhard Rogler, Hülya Över Hamzaoğlu</b>		
16:30-16:50	Biologics in UC: Which to Use <b>Kai Chun Wu</b>		
16:50-17:10	How to Avoid Complications: Vaccines, Vectors and Viruses <b>Gerhard Rogler</b>		
17:10-17:30	Mucosa Healing and Beyond: Definition and Evaluation <b>Hale Akpınar</b>		
17:30-17:40	WGO Guidelines on IBD <b>Rami Eliakim</b>		
17:40-17:50	Q&A		
08:00-08:45	<b>Sunrise Session 10 - Hydatid Cyst Disease</b> Chair : <b>Zeyad Sharaiha</b> Speaker : <b>Necati Örmeci</b> Q&A		
08:45 - 10:00	<b>JCG Session</b> Chairs : <b>Ronnie Fass, Alejandro Piscoya</b>		
08:45-09:15	Sessile Serrated Polyps: Cancer Risk and Appropriate Surveillance <b>Carol Burke</b>		
09:15-09:45	First, Second and Third-Line Treatment for H Pylori Infection in 2019 <b>Xavier Calvet</b>		
09:45-10:00	Q&A		
10:15-10:45	<b>Coffee Break</b> ☕		
10:45-12:00	<b>Symposium 32 - Acute on Chronic Liver Failure: A Distinct Clinical Condition</b> Chairs : <b>Vicente Arroyo, Selim Gürel</b>		
10:45-11:05	Infection in ACLF: Cause or Consequence? <b>Vicente Arroyo</b>		
11:05-11:25	Definition, Diagnosis and Clinical Characteristics <b>Patrick Kamath</b>		
11:25-11:45	Management Challenges and Patient Selection for Liver Transplantation <b>Shiv Sarin</b>		
11:45-12:00	Q&A		
13:00-13:45	<b>Lunch - Poster Session</b> 📌		

		SEPTEMBER 23, MONDAY			SEPTEMBER 23, MONDAY
13:45-16:00	<b>FREE PAPERS</b> Chair : <b>Selçuk Dişibeyaz</b>		16:30-17:45	<b>Symposium 26 - Liver Diseases</b> Chairs : <b>Joost Drenth, Macit Gülten</b>	
13:45-13:55	OP-15 INDUCTION THERAPY WITH TOFACITINIB IN PATIENTS WITH MODERATE –TO –SEVERE ULCERATIVE COLITIS		16:30-16:50	Wilson's Disease: Risk Factors, Causes and Symptoms <b>Peter Ferenci</b>	
13:55-14:00	Questions		16:50-17:10	Learning About Alpha 1 Antitripsin Deficiency <b>Joost Drenth</b>	
14:00-14:10	OP-16 ENDOSCOPIC MANAGEMENT OF POST SLEEVE GASTRECTOMY COMPLICATIONS, WHERE ARE WE NOW?		17:10-17:30	Autoimmune Hepatitis <b>Siavosh Nasser-Moghaddam</b>	
14:10-14:15	Questions		17:30-17:45	Q&A	
14:15-14:25	OP-17 ENDOSCOPIC ULTRASOUND FINE-NEEDLE BIOPSY AND MACROSCOPIC ON-SITE EVALUATION (MOSE) WITH COMBINED CYTOLOGICAL AND HISTOLOGICAL ANALYSIS MAY OVERCOME THE NEED OF RAPID ON-SITE EVALUATION (ROSE): A PROSPECTIVE STUDY				
14:25-14:30	Questions				
14:30-14:40	OP-18 TECHNICAL OUTCOME BY ORGAN OF ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION USING THE CLUTCH CUTTER FOR EARLY DIGESTIVE TRACT EPITHELIAL TUMORS				
14:40-14:45	Questions				
14:45-14:55	OP-19 ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION WITH TUNNELING METHOD VERSUS CIRCUMFERENTIAL INCISION FOR TREATMENT OF SUPERFICIAL ESOPHAGEAL CANCER				
14:55-15:00	Questions				
15:00-15:10	OP-20 EXPERIMENTAL RESEARCH ON EXTERNAL MAGNETIC ASSISTED GASTROSCOPY FOR TRANSGASTRIC AND ABDOMINAL EXPLORATION BIOPSY				
15:10-15:15	Questions				
16:00-16:30	<b>Coffee Break</b> ☕				

		SEPTEMBER 23, MONDAY			SEPTEMBER 23, MONDAY
<b>BEYLERBEYI HALL</b>					
<b>HANDS-ON ULTRASONOGRAPHY COURSE</b> Course Directors: <b>Dieter Nuernberg, Ioan Sporea</b>					
08:45-18:00	<b>Pathology and Special Topics in Abdominal Ultrasound</b> Chairs: <b>Dieter Nuernberg, Ioan Sporea</b>		14:00-14:10	Better Examination (tips and tricks) - Live Demonstration - How to Find the Appendix? <b>Matthias Wüstner</b>	
08:45-08:50	Introduction and Aims of the Course <b>Dieter Nuernberg</b>		14:10-14:25	Pancreas Pathology - Focal Lesions <b>Alina Popescu</b>	
08:50-09:05	Gall Bladder Pathology: Stones and Tumours <b>Matthias Wüstner</b>		14:25-14:40	Pancreas Pathology – Inflammatory Changes <b>Ioan Sporea</b>	
09:05-09:20	Bile Duct Pathology: Causes of Obstruction <b>Alina Popescu</b>		14:30-15:15	Training: Hands-on – Focus Pancreas and Bowel <b>Yusuf Erzin, Alina Popescu, Orhan Sezgin, Matthias Wüstner</b>	
09:20-09:35	Liver Pathology: Diffuse Changes <b>Ioan Sporea</b>		15:15-15:30	Other Abdominal and Retroperitoneal Pathology Interesting for Gastroenterologists <b>Dieter Nuernberg</b>	
09:35-10:15	Training: Hands-on – Bile duct, Liver and Portal System <b>Yusuf Erzin, Alina Popescu, Orhan Sezgin, Matthias Wüstner</b>		15:30-15:55	Interesting Cases – Video-Demonstration <b>Alina Popescu</b>	
10:15-10:45	<b>Coffee Break</b> ☕		15:55-16:00	Closing Remarks 2nd Day & Certificates <b>Ioan Sporea</b>	
	Chairs: <b>Alina Popescu, Matthias Wüstner</b>		16:00-16:30	<b>Coffee Break</b> ☕	
10:45-11:00	Better Examination (tips and tricks) - live demonstration <b>Dieter Nuernberg</b>		16:30-18:00	Training: Individual Hands-on Training <b>Yusuf Erzin, Alina Popescu, Orhan Sezgin, Matthias Wüstner</b>	
11:00-11:15	Focal Liver-Lesions <b>Ioan Sporea</b>				
11:15-11:30	Pathology of Abdominal Vessels <b>Matthias Wüstner</b>				
11:30-12:15	Training: Hands-on – Liver Segments, Abdominal Vessels <b>Yusuf Erzin, Alina Popescu, Orhan Sezgin, Matthias Wüstner</b>				
13:00-13:45	<b>Lunch / Poster Session</b> 🍽️				
	Chairs: <b>Ioan Sporea, Dieter Nuernberg</b>				
13:45-14:00	Pathology of Gastrointestinal Tract <b>Dieter Nuernberg</b>				

SEPTEMBER 24, TUESDAY

EPHEUS HALL

- 08:00-08:45 **Sunrise Session 7 - Therapeutic Drug Monitoring in IBD: Practice, Reactive or Both**  
Chair : Neşe İmeryüz
- 08:00-08:35 Speaker : Minhu Chen  
08:35-08:45 Q&A
- 08:45-09:30 **Pro Con Session 6 - All Patients on PPI Therapy for GERD Will Need Surgery**  
Chair : Prateek Sharma
- 08:45-09:05 PRO : Ronnie Fass  
09:05-09:25 CON : Daniel Sifrim  
09:25-09:30 Final Comments of the Moderator and Q&A
- 09:30-10:15 **TSG Lecture Gastrointestinal Behcet's Disease**  
Chair : Zeynel Mungan  
Speaker : Ferhat Aykut Çelik
- 10:15-10:45 **Coffee Break** ☕
- 10:45-12:00 **Symposium 19 - Interventional EUS**  
Chairs : Shyam Varadarajulu, Deniz Duman
- 10:45-11:05 New Development in EUS Guided Ablation  
**Shyam Varadarajulu**
- 11:05-11:25 Advances in EUS Guided Access  
**Isaac Rajjman**
- 11:25-11:45 Tips and Trick EUS Guided Drainage  
**Paul Fockens**
- 11:45-12:00 Q&A
- 12:15-13:45 **Lunch** 🍽️

- 13:45-14:30 **Georges Brohee Lecture - Evidence Based Medicine: How Good is the Evidence?**  
Chair: Naima Amrani
- 13:45-14:15 Speaker : Michael Fried  
14:15-14:30 Q&A
- 14:30-15:45 **Symposium 22 - When Acid is Not the Problem: Issues with Functional Dyspepsia**  
Chairs : Brian Lacy, Dimitry Bordin
- 14:30-14:50 Epidemiology of Functional Dyspepsia: A Global Perspective  
**Alexander Ford**
- 14:50-15:10 Non Acid Dyspepsia: Risk Factors and Diagnostic Criteria  
**Eamonn Quigley**
- 15:10-15:30 Functional Dyspepsia: What is the Best Treatment?  
**Magnus Simren**
- 15:30-15:45 Q&A
- 16:00-16:30 **Coffee Break** ☕
- 16:30-17:45 **Symposium 24 - The Difficult Colonoscopy**  
Chairs : Thierry Ponchon, Cengiz Pata
- 16:30-16:50 How Often Should Colonoscopy be Incomplete and What are the Predictors?  
**Adolfo Parra Blanco**
- 16:50-17:10 Techniques to Overcome the Difficult Colonoscopy  
**Thierry Ponchon**
- 17:10-17:30 Incomplete Colonoscopy: What Should We Do When Endoscopy Fails?  
**Jonathan Leighton**
- 17:30-17:45 Q&A

SEPTEMBER 24, TUESDAY

TROY HALL

- 08:00-08:45 **Sunrise Session 8 - Hepatitis E Update 2019**  
Chair : Murat Akyıldız
- 08:00-08:35 Speaker : Fulya Günşar  
08:35-08:45 Q&A
- 08:45-09:30 **Pro Con Session 7 - ESD or EMR for Large Colorectal Polyps**  
Chair : Adolfo Parra Blanco
- 08:45-09:05 ESD : Vitor Arantes  
09:05-09:25 EMR : Fatih Aslan  
09:25-09:30 Final Comments of the Moderator and Q&A
- 10:15-10:45 **Coffee Break** ☕
- 10:45-12:00 **Symposium 20 - Acute and Chronic Infections of Lower GI Tract**  
Chairs : Govind Makharia, Murat Tuncer
- 10:45-11:05 Intestinal Tuberculosis: A Worldwide Problem  
**Uday Ghoshal**
- 11:05-11:25 Emerging Bacterial Infections: Causes and Consequences  
**Serhat Ünal**
- 11:25-11:45 Intestinal Parasitosis: A Diagnosis that Should be Considered Regardless of the Setting  
**Govind Makharia**
- 11:45-12:00 Q&A
- 12:15-13:45 **Lunch** 🍽️
- 14:30-15:45 **Symposium 25 - Difficult Situations in ERCP**  
Chairs : Elias Makhoul, Osman Cavit Özdoğan
- 14:30-14:50 Approach to Large Common Bile Duct Stones  
**Nageshwar Reddy**

- 14:50-15:10 Tackling the Resistant Benign Biliary Stricture  
**Elias Makhoul**
- 15:10-15:30 ERCP in Surgically-altered Anatomy: Options and Considerations  
**Ibrahim Mostafa**
- 15:30-15:45 Q&A
- 16:00-16:30 **Coffee Break** ☕
- 16:30-17:45 **Symposium 27 - Risk Stratification of Pancreatitis: Why Bother? What's Best?**  
Chairs : Nageshwar Reddy, Hakan Şentürk
- 16:30-16:50 Medical and ICU Management of Severe Acute Pancreatitis  
**Davor Stimac**
- 16:50-17:10 ERCP in Severe Acute Pancreatitis  
**Nageshwar Reddy**
- 17:10-17:30 Management of Walled-off Pancreatic Necrosis  
**Isaac Rajjman**
- 17:30-17:45 Q&A

SEPTEMBER 24, TUESDAY

SEPTEMBER 24, TUESDAY

ASPENDOS HALL		SEPTEMBER 24, TUESDAY	SEPTEMBER 24, TUESDAY
08:00:08:45	<b>Sunrise Session 9 - Quality in the Endoscopy Unit: Improving Safety and Outcomes</b> Chair : Selçuk Dişibeyaz 08:00-08:35 Speaker : Vivek Kaul 08:35-08:45 Q&A		
08:45-09:30	<b>Pro Con Session 8 - HCC Screening is Worthwhile</b> Chair : Mustapha Benazzouz 08:45-09:05 PRO : Hashem El Serag 09:05-09:25 CON : Guilherme Macedo 09:25-09:30 Final Comments of the Moderator and Q&A		
10:15-10:45	<b>Coffee Break</b> ☕		
10:45-12:00	<b>Symposium 21 - Non Variceal Upper GI Bleeding</b> Chairs : Neena Abraham, Müjde Soytürk		
10:45-11:05	Help! I Can't Stop this Bleeding! What New Endoscopic Options Do I Have? <b>Klaus Mönkemüller</b>		
11:05-11:25	I Can't Find an Ulcer: Uncommon Causes of Upper GI Bleeding <b>Mark Topazian</b>		
11:25-11:45	Management of Anti-thrombotic Agents and DOACs Peri Endoscopy <b>Neena Abraham</b>		
11:45-12:00	Q&A		
12:15-13:45	<b>Lunch</b> 🍴		
		14:30-15:45	<b>Symposium 23- Cirrhosis and HTP</b> Chairs : Shiv Sarin, Fulya Günşar
		14:30-14:50	Ascites Management <b>Guadalupe García Tsao</b>
		14:50-15:10	Hepatic Encephalopathy <b>Cihan Yurdaydin</b>
		15:10-15:30	Portal Hypertensive Bleeding: Varices and Beyond <b>Shiv Sarin</b>
		15:30-15:45	Q&A
		16:00-16:30	<b>Coffee Break</b> ☕
		16:30-17:45	<b>Symposium 31 - Important Topics in IBD</b> Chairs : Susana Lopes, Ülkü Dağlı
		16:30-16:50	Liver Disease and IBD <b>Susana Lopes</b>
		16:50-17:10	Malignancy Risk in Immunosuppressed Patients <b>Taylan Kav</b>
		17:10-17:30	Management of Refractory IBD <b>Atilla Ertan</b>
		17:30-17:45	Q&A

BEYLERBEYI HALL 1		SEPTEMBER 24, TUESDAY	SEPTEMBER 24, TUESDAY
08:00-09:00	<b>FREE PAPERS</b> Chair : Bülent Değertekin		
08:00-08:10	OP-21 EFFECTS AND MECHANISM OF CONDITIONED MEDIUM DERIVED FROM BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELL WITH INFLAMMATORY ACTIVATION ON REGENERATION OF RADIATION-INDUCED INTESTINAL INJURY IN VITRO		
08:10-08:15	Questions		
08:15-08:25	OP-22 EFFECT OF ADVANCED DIAGNOSIS MODALITIES AND DISEASE PHENOTYPES ON RPI RESPONSE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE		
08:25-08:30	Questions		
08:30-08:40	OP-4 THE ROLE OF ESOPHAGEAL EPITHELIAL INTEGRITY ON PROTON PUMP INHIBITOR RESPONSE IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE		
08:40-08:45	Questions		
08:45-08:55	OP-24 EFFICACY OF COMBINED TREATMENT USING HELICOBACTER PYLORI ERADICATION THERAPY WITH ANXIOLYTIC IN COMPARISON WITH ERADICATION THERAPY IN PATIENTS WITH POSTPRANDIAL DISTRESS SYNDROME: A RANDOMIZED TRIAL		
08:55-09:00	Questions		
10:50-11:45	<b>FREE PAPERS</b> Chair : İbrahim Halil Bahçecioğlu		
		10:50-11:00	OP-25 CORRELATION OF NOTCH SIGNAL PATHWAYS AND TARGET PROTEINS, AND MATRIX METALLOPROTEINASES WITH TYPE OF GASTRIC ADENOCARCINOMA TUMORS
		11:00-11:05	Questions
		11:05-11:15	OP-26 EVALUATION OF GASTROINTESTINAL SUBEPITHELIAL LESIONS FOLLOWED BY ENDOSCOPIC ULTRASONOGRAPHY (EUS); SINGLE CENTER EXPERIENCE
		11:15-11:20	Questions
		11:20-11:30	OP-27 PROSPECTIVE STUDY SHOWING THE CORRELATION BETWEEN THE SEVERITY OF HP GASTRITIS AND PRE-NEOPLASTIC LESIONS IN A MOROCCAN POPULATION
		11:30-11:35	Questions
		11:35-11:45	OP-28 ASSOCIATION OF NOTCH SIGNAL PATHWAYS AND TARGET PROTEINS, AND MATRIX METALLOPROTEINASES WITH PROGRESSION, INVASION AND METASTASIS OF GASTRIC ADENOCARCINOMA TUMORS
		11:45-11:50	Questions

BEYLERBEYI HALL 2

SEPTEMBER 24, TUESDAY

08:00-09:00 **FREE PAPERS**

Chair : **Mesut Akarsu**

08:00-08:10 OP- 29 TENOFOVIR FOR PREVENTING PROGRESSION OF CHRONIC HEPATITIS B IN PATIENTS WITH MINIMALLY RAISED AMINOTRANSFERASE (TORCH-B): A MULTICENTER RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO CONTROLLED TRIAL

08:10-08:15 Questions

08:15-08:25 OP-30 EFFICACY AND SAFETY OF SOFOSBUVIR BASED ANTIVIRAL THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C INFECTION IN PATIENTS WITH ADVANCED CHRONIC KIDNEY DISEASE

08:25-08:30 Questions

08:30-08:40 OP-31 VALIDATION AND COMPARISON OF AARC SCORE IN PREDICTING MORTALITY AMONG PATIENTS WITH ACLF DUE TO HEPATITIS E IN ASIA PACIFIC REGION

08:40-08:45 Questions

08:45-08:55 OP-32 IL-2, IL-15 AND STEM CELL FACTOR ENHANCE CYTOTOXICITY OF CD3-CD56+CD16+ NK CELLS AGAINST HUMAN HEPATOCELLULAR CARCINOMA CELL LINES

08:55-09:00 Questions



(二)本所參加 2019WCOG 與會之場次與內容

月	日	星期	工作紀要
9	21	四	<p>報到、張貼海報</p> <p><b>POSTGRADUATE COURSE 2 - THE BUGS AMONG US: MICROBIOTA IN HEALTH AND DISEASE</b>                      The Microbiome in Health and Disease (Chairs : Francisco Guarner, Kadri Güven)                      The Microbiome and its Role in Health (Eamonn Quigley)                      The Role of Microbiota in Immunity and Inflammation (Giovanni Barbara)                      Gut Microbiota and Liver Diseases (Francisco Guarner)                      Gut Microbiota and Obesity: Role in Etiology and Potential Therapeutic Target (Tarkan Karakan)</p> <p><b>POSTGRADUATE COURSE 1 - HOT TOPICS IN GASTROENTEROLOGY</b>                      Issues in Hepatobiliary and Pancreatic Disorders (Chairs : Mario Reis Alvares-da-Silva, Birol Ö zer)                      Understanding Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (Yusuf Yılmaz)                      Looking to the Future: New Concepts in Alcoholic Liver Disease (Mario Reis Alvares-da-Silva)                      Cystic Lesions of the Pancreas: Management Approaches (Bronte Holt)                      Cholestatic Liver Disease: Differential Diagnosis, Pathogenesis and Treatment (Raul Andrade)</p> <p><b>POSTGRADUATE COURSE 3 - ADVANCES IN GI PHARMACOLOGY</b>                      Pharmacologic Therapy: What´s New?(Chairs : Miguel Valdovinos, Aamir Ghafoor Khan)                      A Proactive Management Approach to IBS-C and CIC (Henriette Heinrich)                      Shutting Down the Hydrogen Pumps: What is New in Acid Inhibition? (Mark Fox)                      Keeping things moving: Prokinetics in GI diseases (Miguel Valdovinos)                      Reducing the Fat: New Drugs for NASH (Siavosh Nasser-Moghaddam)</p> <p>摘要論文與相片整理</p>
22	五	五	<p><b>Presidential Address (Serhat Bor)</b>                      The Past, the Present and the Future of Liver Transplantation (Chairs : Cihan Yurdaydın, Fatih Hilmioğlu)                      Speaker : Mehmet Haberal</p> <p><b>Symposium 1 - Advances in Hepatitis C</b> (Chairs : Maryam Al Khatry , Sebahattin Kaymakoğlu)                      Current Treatment of HCV (Mario Reis Alvares-da-Silva)                      How to Promote Hep C Elimination? Real Life Experiences from a Western Country (Guilherme Macedo)                      The Day-after “Game Over”: How to Follow Treated Patients? (Vasily A. Isakov)                      WGO Guidelines on Hepatitis C (Gamal Esmat)</p> <p><b>SATELLITE SYMPOSIUM</b>                      Setting Priorities for Chronic Hepatitis B: Multidisciplinary Case Discussions (Cihan Yurdaydın, Hakan Şentürk, Rümeyza Kazancıoğlu, Oğuzhan Deyneli)</p> <p><b>Opening Ceremony</b></p> <p><b>Pro Con Session 3 - The Use of Biomarkers in IBS is Useful (Chair : Uday Ghoshal)</b>                      PRO : Dan Dumitrascu                      CON : Brian Lacy                      Final Comments of the Moderator and Q&amp;A</p> <p><b>Sunrise Session 11 - Hepatitis D (Chair : Mesut Akarsu)</b>                      Speaker : Cihan Yurdaydın</p> <p><b>Symposium 28 - Hepatitis B (Chairs : Kelly Burak , Fatih Beşışık)</b>                      Global Epidemiology (Saeed Hamid)                      Chronic Hepatitis B: Who Should be Treated and With What? (Kelly Burak)                      HBV – Difficult Cases (Anca Trifan)                      WGO Guidelines on Hepatitis B (Vasily A. Isakov)</p> <p><b>Symposium 30 - NASH and NAFLD (Chairs : Ali Canbay, Ramazan İdilman)</b>                      The Clinical Picture of NAFLD/NASH (Ali Canbay)                      Mechanisms of Injury (Müjdat Zeybel)                      Which Patients Should be Considered for Transplantation? (Patrizia Burra)                      WGO Guidelines on NASH and NAFLD (Saeed Hamid)</p> <p><b>POSTER SESSION</b>                      摘要論文與相片整理</p>
23	六	六	<p><b>Symposium 10 – HCC (Chairs : Hashem el Serag, Yılmaz Çakaloğlu)</b>                      Diagnosis and Surveillance: Whom, How and How Often? (Hashem El Serag)                      Curative Therapeutic Options for HCC Which One to Use and When (Mustapha Benazzouz)                      Locoregional Management of HCC (Sameh Abdelwahab)</p>

		<p>WGO Guidelines on HCC (Salma Barakat Modawi)</p> <p><b>Symposium 32 - Acute on Chronic Liver Failure: A Distinct Clinical Condition (Chairs : Vicente Arroyo, Selim Gürel)</b>  Infection in ACLF: Cause or Consequence? (Vicente Arroyo)  Definition, Diagnosis and Clinical Characteristics (Patrick Kamath)  Management Challenges and Patient Selection for Liver Transplantation (Shiv Sarin)</p> <p><b>Symposium 26 - Liver Diseases (Chairs : Joost Drenth, Macit Gülten)</b>  Wilson's Disease: Risk Factors, Causes and Symptoms (Peter Ferenci)  Learning About Alpha 1 Antitrypsin Deficiency (Joost Drenth)  Autoimmune Hepatitis (Siavosh Nasseri-Moghaddam)</p> <p><b>POSTER SESSION</b>  摘要論文與相片整理</p>
24	日	<p><b>Sunrise Session 8 - Hepatitis E Update 2019 (Chair : Murat Akyıldız)</b>  Speaker : Fulya Günşar</p> <p><b>Symposium 25 - Difficult Situations in ERCP (Chairs : Elias Makhoul, Osman Cavit Özdoğan)</b>  Approach to Large Common Bile Duct Stones (Nageshwar Reddy)  Tackling the Resistant Benign Biliary Stricture (Elias Makhoul)  ERCP in Surgically-altered Anatomy: Options and Considerations (Ibrahim Mostafa)</p> <p><b>Symposium 27 - Risk Stratification of Pancreatitis: Why Bother? What's Best? (Chairs : Nageshwar Reddy, Hakan Şentürk)</b>  Medical and ICU Management of Severe Acute Pancreatitis (Davor Stimac)  ERCP in Severe Acute Pancreatitis (Nageshwar Reddy)  Management of Walled-off Pancreatic Necrosis (Isaac Rajjman)</p> <p><b>Pro Con Session 8 - HCC Screening is Worthwhile (Chair : Mustapha Benazzouz)</b>  PRO : Hashem El Serag  CON : Guilherme Macedo  Final Comments of the Moderator and Q&amp;A</p> <p><b>Symposium 23- Cirrhosis and HTP (Chairs : Shiv Sarin, Fulya Günşar)</b>  Ascites Management (Guadalupe García Tsao)  Hepatic Encephalopathy (Cihan Yurdaydın)  Portal Hypertensive Bleeding: Varices and Beyond (Shiv Sarin)</p> <p>摘要論文與相片整理</p>

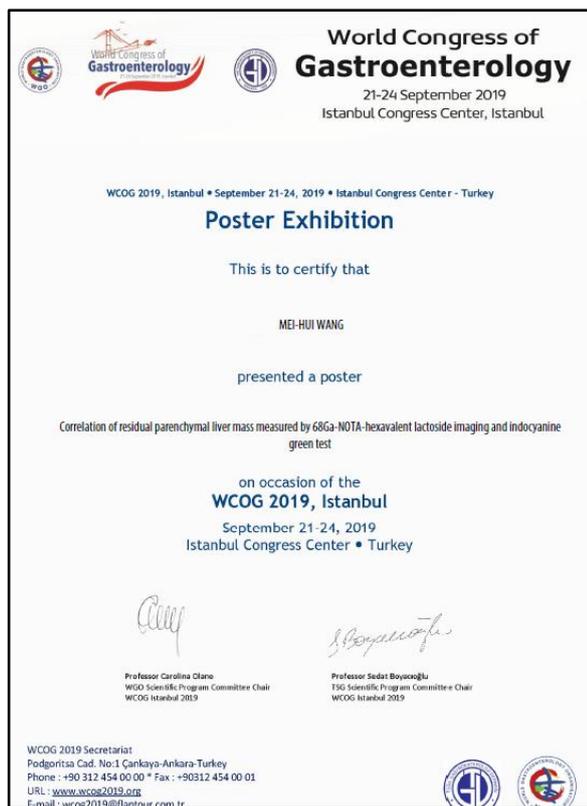
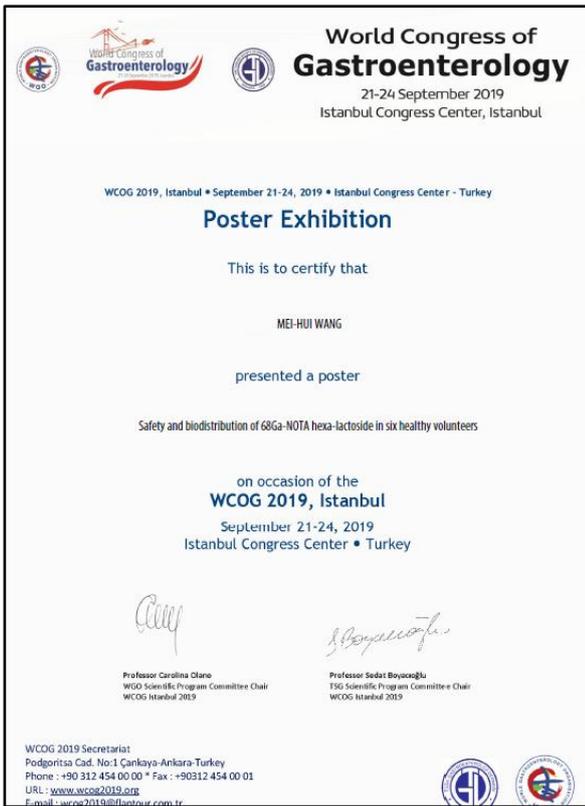
### (三)土耳其如何發展切肝換肝技術之肝臟移植歷程

年份	人名	事蹟
1912	Carrel Alexis	諾貝爾醫學獎得主，出生於法國里昂，他在 1902 年發表血管吻合術 (three-point end to end vessel anastomosis)，開始有人進行腳的移植，這個技術到今天仍然沿用(長達 117 年)。
1906	Mathieu Jaboulay	法國醫生，首度進行以豬和羊腎臟進行人體器官移植，因為慢性腎衰竭發生而告失敗。
1933	Yurii Vironoy	烏克蘭醫師，首度以 6 例死去病患腎臟進行人體移植，全數失敗，其中第一例確定是因為捐贈者缺氧太久且血型不合所造成。
1954	Joseph Murray	諾貝爾醫學獎得主，美國外科醫生，成功完成第一例腎臟器官移植，該手術在雙胞胎之間進行。1990 年，他由於在「人體器官和細胞移植的研究」的貢獻而獲得諾貝爾醫學獎。
1967	Thomas Starzl	美國醫生，他為 3 例小孩執行肝臟移植，受試者因此存活 13 個月，1968 年 Thomas Starzl 在 Annals of Surgery 發表第一次人類肝臟移植手術經驗， <b>Thomas Starzl 後來被稱為“現代移植之父”。</b> (Haberal 醫師赴美實習肝臟移植技術 1.5 年)
1967	Christiaan Barnard	南非外科醫生，全球首例成功執行人類心臟移植手術，文章發表於 1967 年 South African Med J 1967;41:1271-1274. 受試者因此存活了 18 個月。
1968	Haberal 等	土耳其開始心臟器官移植，第一例活了 18 小時，第二例活 36 小時。
1975		土耳其才開始有一例成功由母親給兒子的腎臟移植，文章發表於 Transplant Proc 2001; 33: 3027-3029.值得一提的是那時土耳其並無任何移植相關之立法。一直到 1976 年 Hacettepe University 設立了一個移植單位。
1978		土耳其首次接受歐洲器官移植國際基金會的屍腎成功完成移植手術，當時技術冷凍保存屍腎運輸已可長達 110 小時。
1978		Mehmet Haberal 教授開始和政府當局向民間推廣器官移植的好處並向專業人士說明可能的挑戰。迄今 Mehmet Haberal 教授仍不間斷透過媒體、宗教與慈善團體宣傳器官移植年起，對延長生命的益處。
1979		土耳其完成立法(Transplant Legislation Law No.2238)，禁止器官買賣，違者坐監 2-4 年並罰款 5-10 萬里拉(大約是 25-50 萬元台幣左右)。自 1979 年立法後一個月，土耳其 Hacettepe University 開始第一例自當地取得 diseased kidney 成功完成腎臟移植手術。
1980		Mehmet Haberal 教授在土耳其成立了器官移植與燒傷治療基金會。專責幫助窮人醫療給予資金救援、推廣器官捐贈、實施訓練教育、設立國際合作管道、建立新的移植中心等。
1982		土耳其有感於數千人死於車禍，來不及簽署同意書，因此土耳其增修法令(Transplant Legislation Law No.2594)，從此增加意外死亡患者也可器捐。
1984		器官移植與燒傷治療基金會設立了自己的第一間醫院，名為 Turkish Organ Transplantation and Burn Treatment Foundation Hospital。
1988		器官移植與燒傷治療基金會醫院成功完成屍肝器官移植，成果刊登於 Transplant Proc 1991; 23(5):2563-2565. & Transplant Proc 1992; 24(5):1967-1969.
1990		Turkish Organ Transplantation and Burn Treatment Foundation Hospital 完成首例小兒切肝手術；同年並成功完成【史上首例】成人左肝葉切除手術。
1992	Turkish Organ Transplantation and Burn Treatment Foundation Hospital 成功完成【史上首例】肝腎合併移植手術。	
1993	Mehmet Haberal 教授成立 Baskent University 及其附設醫院及其醫學研究中心及其實驗動物中心。	
1996	土耳其將其器官移植立法經驗發表於 Transplant Proc 1996; 28(1):382-3.從此成為很多國家跟進之典範。	
2013	Baskent University 開始參加國際品質高峰會，獲多次獎項，包括 2013 年於紐約獲金獎，2015 年於巴黎獲鉑金獎，2016 年於法蘭克福獲鑽石獎。	

#### (四)現行各種肝臟存活率模式的介紹

SOFA	Sequential organ failure assessment	順序器官衰竭評估分數（以前稱為敗血症相關器官衰竭評估分數）用於跟踪人在重症監護病房中的狀態，以確定該人器官功能的程度或衰竭率。該分數基於六個不同的分數，每個分數針對呼吸系統，心血管系統，肝臟系統，凝血系統，腎臟系統和神經系統。										
CLIF	Chronic liver failure	是歐洲肝臟研究學會，係針對呼吸系統，心血管系統，肝臟系統，凝血系統，腎臟系統和神經系統是否衰竭做評分。										
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) score 即急性生理和慢性健康評分，計分內容包括 12 項生理檢查，病患年齡、以及慢性疾病狀態，評分時以住進加護病房 24 小時內最差的數據為準，很多的研究均肯定 APACHE II 準確地反應加護病房重症病人的實際死亡率。										
NACSELD	The North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease	是一種肝以外有兩種或更多種器官衰竭的計算方式，以是否休克、是否洗腎、肝性腦病嚴重度、是否要使用呼吸器來做評分。										
MELD	Model for End-Stage Liver Disease	<p>在歐美國家肝臟移植則以 MELD score 為評估工具，係以黃疸、凝血、肌酸肝的值來反應肝臟死亡率的評估方式，項目包括為總膽紅素、凝血時間、腎功能。公式計算如下：</p> $\text{MELD} = 3.78 \times \ln[\text{serum bilirubin (mg/dL)}] + 11.2 \times \ln[\text{INR}] + 9.57 \times \ln[\text{serum creatinine (mg/dL)}] + 6.43$ <p>In interpreting the MELD Score in hospitalized patients, the 3 month mortality is:</p> <table border="0"> <tr> <td>≥ 40 or more</td> <td>71.3% mortality</td> </tr> <tr> <td>30–39</td> <td>52.6% mortality</td> </tr> <tr> <td>20–29</td> <td>19.6% mortality</td> </tr> <tr> <td>10–19</td> <td>6.0% mortality</td> </tr> <tr> <td>&lt;9</td> <td>1.9% mortality</td> </tr> </table>	≥ 40 or more	71.3% mortality	30–39	52.6% mortality	20–29	19.6% mortality	10–19	6.0% mortality	<9	1.9% mortality
≥ 40 or more	71.3% mortality											
30–39	52.6% mortality											
20–29	19.6% mortality											
10–19	6.0% mortality											
<9	1.9% mortality											
MELD-Na	Model for End-Stage Liver Disease-sodium	將原 MELD 再增加 serum sodium 以及一周內有無透析超過 2 次來評分。										
AARC	APASL-ACLF Research Consortium	亞太肝臟研究學會對慢性肝炎急性發作研究團體所提出的一種評估死亡率的方式，係以黃疸、凝血、肌酸肝、肝性腦病、乳酸的值來反應肝臟死亡率的評估方式。依照這5項檢驗分別給予1-3分，由總積分對照生存評估表，推測未來13周可能的存活率。										
CLIF	Chronic liver failure	係針對呼吸系統，心血管系統，肝臟系統，凝血系統，腎臟系統和神經系統是否衰竭做評分。										
CTP	Child-Turcotte-Pugh (CTP) score	係以肝性腦病、腹水、黃疸、白蛋白、凝血等 5 項各給 1-3 之評分，依照總積分將肝硬化分為 A、B、C 三級。										

(五) 大會核發的 certificate





# World Congress of Gastroenterology

21-24 September 2019  
Istanbul Congress Center, Istanbul

WCOG 2019, Istanbul • September 21-24, 2019 • Istanbul Congress Center - Turkey

## Poster Exhibition

This is to certify that

MEI-HUI WANG

presented a poster

Liver reserve and dosimetry evaluation using  $^{68}\text{Ga}$ -NOTA hexa-lactoside and  $^{111}\text{In}$ -DTPA hexa-lactoside imaging biomarkers

on occasion of the  
**WCOG 2019, Istanbul**  
September 21-24, 2019  
Istanbul Congress Center • Turkey

Professor Carolina Di Iorio  
WCO Scientific Program Committee Chair  
WCOG Istanbul 2019

Professor Sedat Boyacıoğlu  
TSG Scientific Program Committee Chair  
WCOG Istanbul 2019

WCOG 2019 Secretariat  
Podgoritsa Cad. No:1 Çankaya-Ankara-Turkey  
Phone : +90 312 454 00 00 \* Fax : +90312 454 00 01  
URL : [www.wcog2019.org](http://www.wcog2019.org)  
E-mail : [wcog2019@istanbultour.com.tr](mailto:wcog2019@istanbultour.com.tr)

