

진행성 담도암과 췌장암에서 혈전색전증의 임상적 예후인자로서의 의의

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 암연구소 서울성모병원 중앙내과

신갑수 · 이명아

Thromboembolic Events as Prognostic Clinical Markers in Advanced Pancreatic and Biliary Tract Cancer

Kabsoo Shin and Myung Ah Lee

*Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, Cancer Research Institute, College of
Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Background/Aims: Venous thromboembolic events (VTEs) are common events in patients with advanced cancer. We analyzed the clinical characteristics of VTEs in advanced pancreatic and biliary tract cancer to determine the clinical significance, especially in palliative settings.

Methods: Seventy-nine patients with advanced pancreatic cancer or biliary tract cancer who had thromboembolic events were retrospectively reviewed. We investigated the correlation between clinical course and thromboembolic events, and the laboratory risk factors, such as complete blood count profile.

Results: The 79 patients consisted of 40 men (50.6%) and 39 women (49.4%) with a median age of 65 years old (range: 41-80). Forty-three patients (54.4%), had thromboembolic events without any symptoms. Pulmonary thromboembolism occurred in only 31 cases (39.2%), and combined thrombosis at more than two sites occurred in 17 cases (21.5%). Of the 51 patients with active chemotherapy, 45 showed progressive disease. The median survival times were 11.9 weeks in all patients, 15.3 weeks in the treatment group, and 3.4 weeks in the palliative group. There was no difference in survival time between patients treated with dalteparin only and those treated with dalteparin combined with thrombolytic intervention.

Conclusions: VTE can be poor prognostic indicator in pancreatic and biliary tract cancer patients, suggestive of progressive disease and a sign of short life expectancy, requiring hospice and terminal care. (Korean J Med 2018;93:457-463)

Keywords: Pancreatic cancer; Biliary tract cancer; Venous thromboembolism; Prognostic factor

Received: 2017. 10. 19

Revised: 2017. 11. 8

Accepted: 2017. 11. 15

Correspondence to Myung Ah Lee, M.D., Ph.D.

Division of Medical Oncology, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea

Tel: +82-2-2258-6044, Fax: +82-2-599-3589, E-mail: angelamd@catholic.ac.kr

Copyright © 2018 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

혈전색전증(venous thromboembolism)은 암환자의 약 20%에서 발생하는 합병증으로, 심부정맥혈전증(deep vein thrombosis) 혹은 폐색전증(pulmonary thromboembolism)의 형태를 포함하여 다양한 장내 혈관의 색전증으로 나타날 수 있으며 진행 암환자에서는 주요 사망 원인이기도 하다[1,2]. 악성종양 자체가 혈중 응고인자를 활성화시키기 때문에 양성 질환에 비하여 발생 위험도가 높으며 이의 발생을 예측하기 위한 여러 가지 모델이 제시되고 있지만 진료 현장에서 적용이 될 수 있는 예방 방법이 없어서 현재까지 예방적 치료에 대한 방법은 알려져 있지 않다.

고형암 환자에서 혈전색전증은 무증상인 경우, 정기적 경과 관찰을 위한 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)에서 혈관의 색전증으로 진단이 되기도 하지만 증상이 발생한다면 다리 부종, 통증, 호흡곤란 등의 급성 증상이 나타나며 감별진단이 어렵지 않아 진단과 치료가 지연되는 경우는 드물다. 특히 췌장암과 담도암은 다른 고형암과 비교하였을 때에 혈전색전증의 위험도가 높은 종양으로 알려져 있어서, 보고된 바에 의하면 췌장암으로 사망한 환자를 부검한 결과 60%의 환자에서 색전증이 관찰되었다고 하였다[3]. 한편 고형암에서 색전증이 동반되면 그렇지 않은 환자에 비하여 생존율이 떨어지게 되는데, 특히 수술을 못한 췌장암 환자의 경우 색전증이 동반된 환자의 생존 중앙값은 5.8개월로 색전증이 없는 환자의 10.8개월에 비하여 짧은 것으로 알려져 있다[4,5]. 혈전색전증은 수술 후 경과를 관찰하는 과정에서부터 적극적인 치료를 받고 있는 과정 그리고 암의 진행으로 인한 결과로도 나타날 수 있다. 그러나 기존의 연구들이 대부분 혈전색전증에 대한 위험인자를 밝히거나 예방, 치료에 대하여 집중되어 있으며, 특히 항암화학요법에 저항성이 생겨 더 이상의 치료를 받지 않거나 고식적 대증요법을 받는 환자에서의 혈전색전증에 대한 연구가 많지 않아 이것이 임상 경과에서 어떠한 의미를 갖는지에 대해서는 좀 더 연구가 필요한 상태이다. 특히 위암, 대장암, 폐암에서 혈전색전증은 암으로 인하여 발생할 수 있는 하나의 증상이며, 광범위한 폐색전증이나 뇌졸중이 아닌 이상 이로 인하여 사망에 이르는 경우는 흔하지 않지만 간담도 췌장암의 경우 혈전색전증의 발생이 사망 원인인 경우가 흔하며 단순한 임상 증상의 하나로 보기에 그 예후가 매우 불량한 것으로 알려져 있다.

본 연구에서는 특히 예후가 불량하다고 알려진 진행성 췌장암과 담도암 환자의 임상 경과에서 혈전색전증이 진단하였을 경우 이것이 어떠한 임상적 의미가 있는지 알아보고자 하였으며, 특히 혈전색전증 이후 잔여 생존기간을 질병의 알려진 중앙 생존값과 비교함으로써 불량한 예후인자로서의 가능성이 있는지 탐색하고자 하였다.

대상 및 방법

대상

2012년 9월부터 2016년 7월 사이에 가톨릭대학교 서울성모병원에서 췌장암, 담도암 또는 담낭암으로 진단받고 수술 혹은 항암화학요법 치료를 받았던 환자 중 혈전색전증이 진단된 환자를 대상으로 분석하였다. 또한 진단 시점부터 암에 대한 치료를 받기 어려울 정도의 장기 기능 부전이 동반되거나 일상생활 수행 능력이 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 기준 4인 환자, 진단 당시 호스피스 센터로의 전과를 위한 협진 상태이거나 말기 간호를 받고 있는 환자, 그리고 패혈증과 말기 상태의 장기 기능 부전이 동반된 환자는 혈전색전증으로 인한 영향 이외 기저 질환의 상태가 영향을 미칠 수 있으므로 분석에서 제외하였다.

수술을 받은 환자의 경우, 진단 당시, 수술 후 4주, 그리고 수술 후 보조요법 치료를 시작한 시점부터 2년 동안 2개월마다 흉부와 복부 CT를 시행하였고 이후 추가 3년동안 3-6개월마다 CT 검사를 시행하였다. 재발 혹은 전이된 경우 항암화학요법 치료를 하는 동안 반응 평가를 위하여 6-8주마다 흉부와 복부 CT 검사를 시행하였다. 추적 검사에서 증상이 없더라도 CT에서 혈전색전증이 진단되었거나 CT 촬영 시기와 관계없이 상하지 부종, 호흡곤란, 뇌졸중의 증상, 흉통과 같이 혈전색전증의 증상이 생기면 진단을 위하여 바로 이에 대한 혈관조영 CT 검사를 시행하였다.

평가 항목

의무 기록을 통하여 임상 양상과 함께 혈전색전증의 위험인자로 알려진 백혈구, 적혈구, 혈소판 수에 따른 증상의 유무와 생존 기간의 차이를 관찰하였다. 혈전색전증의 증상과 관련하여 임상증상이 없지만 영상 소견에서 색전증이 진단된 경우에 대하여 무증상으로 정의하였으며 하지 부종, 호흡곤란, 뇌신경학적 증상 등 환자가 호소하는 증상이 있거나 진

료 중 계통 문진을 통하여 관련 증상이 있음을 인지하는 경우 모두 증상이 나타난 것으로 정의하였다. 질병의 상태는, 재발 혹은 전이된 환자의 경우 CT 촬영을 통하여 RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) version 1.1 기준에 의한 진행성 병변(progressive disease)이 확인되었을 때 진행성 병변으로 정의하였으며 안정성 병변(stable disease) 이거나 부분 반응(partial response)을 유지하고 있는 상태는 모두 안정성 병변이라고 정의하였다. 처음 진단받으면서 혈전색전증이 진단된 경우를 초기 진단(initial)으로, 수술 후 무병 상태였으나 재발이 진단되면서 혈전색전증이 진단된 경우를 재발 당시 진단(recurrence)으로 정의하였다. 혈전색전증이 진단된 시점에서 항암화학요법 치료를 받고 있는 환자와 치료를 받지 않는 환자군으로 분류하였을 때, 항암화학요법 치료를 받고 있는 군은 수술 후 보조요법, 1차 표준 치료, 1차 요법에 실패한 후 2차 치료를 포함하여 항암화학요법을 받고 있는 상태라면 치료군으로 정의하였으며, 수술 후 보조요법이 종료된 상태이거나 1차 표준요법 후 안정성 병변으로 항암화학요법 휴약 후 경과 관찰만 하고 있는 환자, 혹은 1차 표준요법 후 진행성 병변을 보였으나 더 이상의 항암화학요법을 거부하여 경과 관찰만 하고 있는 환자를 치료받고 있지 않는 군으로 정의하였다. 치료를 받고 있는 군과 치료를 받고 있지 않는 군의 생존기간을 분석하였으며 혈전색전증의 치료형태를 분석하였다. 본 연구에서의 생존기간의 정의는 혈전색전증이 진단된 시점부터 연구 대상자의 사망 시점 혹은 마지막 추적까지의 기간으로 하였다

통계학적 분석

본 연구의 통계는 SPSS-PC version 19.0 (Statistical package for the Society Science, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) 이용하였으며 생존기간 분석은 Kaplan Meyer 생존곡선을 이용하여 분석하였다.

결 과

대상자의 임상적 특징

췌장암, 담도암 혹은 담낭암으로 진단받고 치료를 받은 전체 환자 중 CT 혹은 도플러 초음파로 혈전색전증이 확진이 된 환자 중 분석 대상의 기준에 맞는 환자는 총 79명이었다. 남자 40명, 여자 39명으로 성비는 동일하였으며 연령 중앙값은 65세였다. 진단으로는 췌장암이 37명(46.8%)으로 가장 많

았고 담도암이 28명(35.4%), 담낭암이 14명(17.7%)이었다. 혈전색전증은 폐색전증의 형태가 가장 흔하였으며(39.2%), 하지 심부정맥 외, 장간막정맥, 경부정맥, 간문맥, 기타 신체내 다른 부위의 혈관에서 색전증이 관찰된 경우가 23명(29.1%)이었다. 이들 중 폐색전증이나 하지 심부정맥, 그리고 신체내 다른 부위의 혈관에서 최소 2군데 이상 복합적으로 혈전이 진단된 경우는 17명(21.5%)이었다. 대부분의 경우에서(66명, 83.6%) 진행성 암으로 치료받고 있던 중 진단이 되었으나 3명의 수술 후 보조항암화학요법을 받던 중 혹은 치료가 종료되어 경과 관찰하던 중 재발이 진단되는 시점에서 혈전색전증이 같이 진단되었으며 10명은 암의 진단 당시부터 색

Table 1. Patient characteristics

	Value
Sex	
M : f	40:39
Age	
Median (range)	65.0 (41-80)
Diagnosis	
Pancreatic cancer	37 (46.8)
Bile duct cancer	28 (35.4)
GB cancer	14 (17.7)
Symptom	
Symptomatic	36 (45.6)
Asymptomatic	43 (54.4)
ECOG PS at diagnosis	
0	13 (16.5)
1	64 (81.0)
2	2 (2.5)
Type	
PTE	31 (39.2)
DVT	8 (10.1)
Mixed	17 (21.5)
Others	23 (29.1)
Disease status	
Recurrent	3 (3.80)
Progressive	45 (57.0)
Stable state	21 (26.6)
Initial diagnosis	10 (12.7)
Treatment state	
Active treatment	51 (64.6)
No treatment	28 (35.4)

Values are presented as number (%).

M, male; f, female; GB, gall bladder; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, performance status; PTE, pulmonary thromboembolism; DVT, deep vein thrombosis.

전증이 동반되어 있었다. 43명(54.4%)에서 증상이 없는 상태에서 영상학적 검사로 진단이 되었으며 항암화학요법에 대한 진행성 병변이 확진되었을 때 혈전색전증이 동시에 진단된 환자는 45명(57.0%)이었다. 표준 1차 치료를 포함한 적극적인 항암화학요법을 받고 있는 경우가 51명(64.6%)이었으며 항암화학요법을 받지 않고 정기적 추적 검사, 통증 조절 등과 같은 대증요법만을 받고 있는 군은 28명(35.4%)이었다 (Table 1).

Table 2. Clinical presentation according to blood cell component

	Asymptomatic	Symptomatic
WBC ($p = 0.03$)		
> 10,000 mm^3	15 (19.0)	8 (10.1)
< 10,000 mm^3	35 (44.3)	21 (26.6)
Hemoglobin ($p = 0.38$)		
> 14.0 g/dL	3 (3.8)	1 (1.3)
< 14.0 g/dL	40 (50.6)	35 (44.3)
Platelet ($p = 0.08$)		
> 450,000 mm^3	4 (5.0)	0 (0)
< 450,000 mm^3	39 (49.4)	36 (45.6)

Values are presented as number (%).
WBC, white blood cell.

혈전색전증의 위험지표로 알려져 있는 백혈구, 혈소판, 헤모글로빈은 혈전색전증이 진단되기 이전 1주일 이내 측정된 것을 기준으로 한 것으로 수에 따른 증상 발현을 비교하였을 때 혈소판 숫자와 헤모글로빈은 증상의 발현과 관계가 없었다. 그러나 백혈구 숫자가 $10,000/\text{mm}^3$ 이상인 경우에는 증상이 없이 혈전색전증이 더 많이 나타나는 양상을 보여, 백혈구 증가 자체가 위험인자로 작용하지 않더라도 임상적인 염증의 소견이 없이 백혈구 증가를 보일 경우 색전증에 대한 주의가 필요할 것이다(Table 2).

혈전색전증에 대한 치료

진단이 된 모든 환자는 저분자량 헤파린 주사인 dalteparin (fragmin®, Pfizer Inc., New York, NY, USA)을 첫 1개월간 kg

Table 3. Treatment of venous thromboembolism

	Value
Dalteparin	50 (63.3)
Dalteparin + thrombectomy	7 (8.8)
Dalteparin + stent insertion	1 (1.3)
Dalteparin + IVC filter + thrombectomy	21 (26.6)

Values are presented as number (%).
IVC, inferior vena cava.

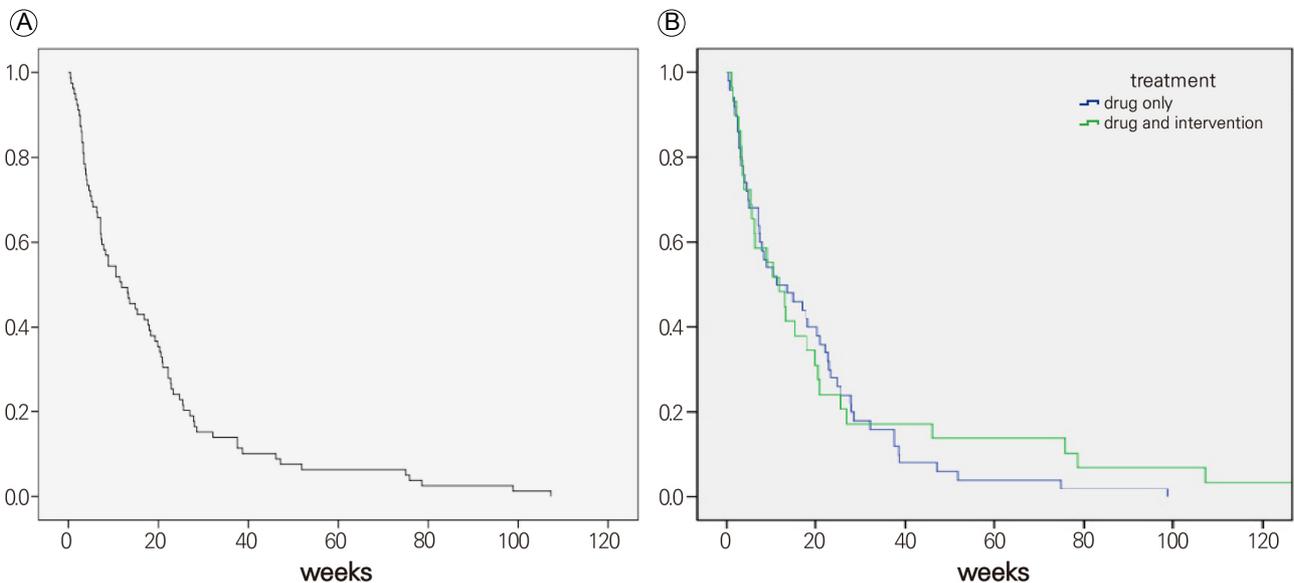


Figure 1. Survival outcome. (A) The median overall survival time was 11.9 weeks (95% CI: 6.2-17.6 weeks). (B) Median overall survival according to treatment for VTE. There was no significant difference between drug only (11.4 weeks, 95% CI: 1.5-21.3 weeks) and drug with intervention (11.9 weeks, 95% CI: 4.5-19.3 weeks) ($p = 0.585$). CI, confidence interval; VTE, venous thromboembolic event.

당 200 unit을 치료한 후 이후 5개월 예정으로 kg당 150 unit을 자가 주사하도록 하였다. 21명의 대상자에서 주사 전 혈전제거술과 폐색전증을 예방하기 위한 하대정맥 필터삽입술을 시행하였고, 7명은 혈전제거술, 1명에서는 스텐트삽입술을 병행하였다(Table 3). 주사요법 단독으로만 치료한 군의 중앙 생존값은 11.4주였으며 주사요법과 다른 시술을 병행한 군에서의 중앙 생존값 11.9주와 유의한 차이는 없었다($p = 0.585$, Fig. 1B).

임상 경과

혈전색전증이 진단된 시점부터 생존 유무 확인 시점 혹은 마지막 방문일까지의 전체 대상자 중앙 생존값은 11.9주(95% 신뢰구간: 6.2-17.6주)였다(Fig. 1). 항암화학요법 치료를 받는 군의 중앙 생존값은 15.3주(95% 신뢰구간: 7.9-23주)로 고식적 항암화학요법을 받고 있는 담도암과 췌장암에서 전통적으로 알려져 있는 중앙 생존값인 6-8개월에 비하여 현저히 짧았다($p = 0.005$, Fig. 2) 치료를 받지 않는 군의 생존값은 3.4주(95% 신뢰구간: 1.6-5.2주)로 대상 환자군이 안정성 병변을 유지하고 있던 중이라도 혈전색전증이 진단되는 시점에서는 질병의 악화가 가속화되는 현상을 보였다. 혈전색전증의 위험인자로 알려져 있는 임상 검사 지표에 따른 생존기간의 차이는 없었다(Table 4).

적극적 치료를 받은 51명의 대상자 중 진행성 병변 상태

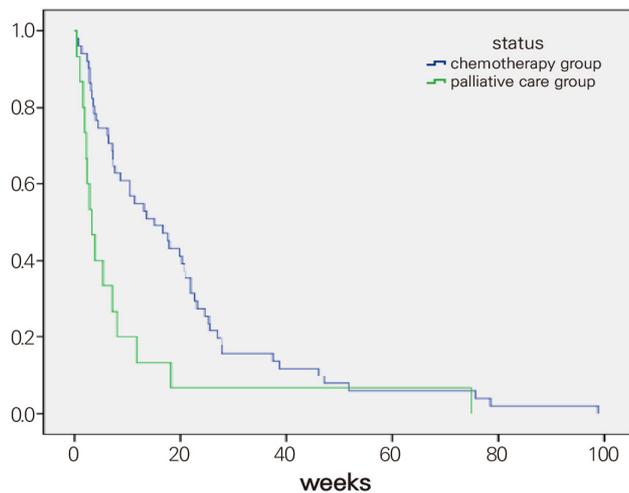


Figure 2. Overall survival according to anticancer treatment. The median overall survival was 15.3 weeks (95% CI: 7.9-23 weeks) in the active treatment group, and 3.4 weeks (95% CI: 1.6-5.23 weeks) in the palliative group ($p = 0.005$). CI, confidence interval.

가 진단되면서 동시에 혈전색전증이 진단된 33명에서는 혈전색전증이 진단된 시점이 항암화학요법의 중단 시점이 되었으며 이후 호스피스 완화 치료를 받았다. 전체 79명의 대상자 중 14명(17.7%)에서 광범위한 폐색전증 혹은 광범위한 뇌졸중이 발생하여 혈전색전증이 직접적 사망 원인으로 작용하였다.

고찰

췌장암 혹은 담도암 환자에서 혈전색전증이 발생하는 경우 그렇지 않은 환자에 비하여 생존율이 현저히 떨어진다는 사실은 이미 잘 알려져 있다[6,7]. 이러한 현상은 증상의 발현과 관계없이 무증상인 경우에도 해당되므로 혈전색전증의 유무는 췌담도암 환자에서는 임상적으로 중요한 의미를 나타낼 수 있다. 췌장암과 담도암이 다른 고형암에 비하여 혈전색전증이 더 잘 발생하기는 하지만 그 기전에 대해서는 알려진 바가 없다. 한 가설에 의하면 응고인자가 활성화되기 위한 조직인자(tissue factor)가 췌장암에 특히 더 많이 발현하기 때문에 이로 인하여 혈중 응고 상태가 더 가속화된다는 보고가 있었으나 실제 임상연구에서는 췌담도암의 병기와 진행 정도가 이와 일치하지 않았기 때문에 종양의 직접적 효과로 설명하기에는 근거가 부족하다[8]. 본 연구에서도 혈전색전증이 진단되는 시점이 대부분 진행성 병변이 확인되는 시점이기는 하였지만 병의 초기 증상으로 나타내거나 재발 시점에 진단이 되는 경우가 있어서 병의 진행 정도와 일치한다고 볼 수는 없겠다. 과거 보고된 연구에서도 병의 진행을 나타내는 병기는 불량한 전신 상태를 반영하기는 하지만 혈

Table 4. Survival outcome according to blood cell component

Survival outcome (weeks)	
WBC ($p = 0.546$)	
> 10,000 mm ³	8.9
< 10,000 mm ³	14.9
Hemoglobin ($p = 0.77$)	
> 14.0 g/dL	14.9
< 14.0 g/dL	11.9
Platelet ($p = 0.87$)	
> 450,000 mm ³	8.3
< 450,000 mm ³	11.9

WBC, white blood cell.

전색전증에 대한 위험인자로서는 의미있는 연관성을 보이지 않았다[9].

국내 연구진들이 췌장암 환자를 대상으로 혈전색전증의 발생에 관하여 많은 환자를 대상으로 한 연구가 보고된 바 있는데[10], 이 연구에서는 췌장암으로 진단받은 1,115명의 환자를 대상으로 혈전색전증의 발생빈도와 위험인자, 생존 기간을 비교하였다. 1,115명의 환자 중 132명(11.8%)의 환자에서 혈전색전증이 발생하였는데, 수술이 가능한 환자와 전이가 동반된 환자 등 모든 병기의 환자를 포함한 상태에서 중앙 생존값은 9.4개월이었으며, 혈전색전증이 발생한 환자의 생존값 9.5개월과 차이를 보이지 않았고, 혈전색전증이 발생하지 않은 환자의 생존값인 9.3개월과 차이가 없어서 혈전색전증 자체가 생존기간에 영향을 미치지 않는 것으로 분석되었다. 이러한 결과는 기존의 유방암과 같은 다른 고형암에서의 결과와는 차이가 있는데 이것은 췌장암 자체의 임상 경과가 매우 불량하며 생명의 위협을 줄 수 있는 다양한 합병증이 흔하게 발생하기 때문에 췌장암 전체 환자를 대상으로 하였을 경우에는 혈전색전증 자체가 생존기간에 아무런 영향을 미치지 않았기 때문인 것으로 생각된다 [11,12].

본 연구에서는 기존의 담도암과 췌장암에서 혈전색전증이 진단되었을 때 임상적 상태와 연관성을 찾고자 하는 기존의 연구와 다르게 역으로 혈전색전증이 진단된 이후의 예후를 관찰함으로써 혈전색전증이 생존기간을 예측하는 임상적 예후 지표로서의 가능성을 보고자 하였다. 고형암에서 혈전색전증은 비교적 드물지 않은 합병증으로 나타나지만, 진료 현장에서 혈전색전증이 진단되어도 이를 암으로 인하여 나타날 수 있는 하나의 증상으로 생각하기 때문에 통증, 복수, 출혈과 마찬가지로 항응고제와 같은 치료를 할 뿐, 불량한 예후 지표로 설명하거나 교육이 되지 않는다. 실제 대장암이나 간암의 경우 혈전색전증이 나타나더라도 이로 인한 사망은 매우 드물며 특히 간암에서 간문맥의 혈전이 생기는 경우 색전술을 못하는 대상으로서의 의미가 있을 뿐이며 이에 대한 적극적인 치료는 이루어지지 않을 때도 있다. 그러나 담도암과 췌장암에서는 혈전색전증의 존재가 매우 불량한 생존기간을 예측할 수 있으며 이는 본 연구의 결과나 기존의 다른 연구의 결과에서 보듯이 병의 진행 정도와 관련없이 짧은 생존기간을 나타내고 있다. 본 연구의 결과에서 나타났듯이 혈전색전증의 진단부터의 생존기간은 매우 짧아서 치료를 받고 있지 않는 환자뿐 아니라 적극적 치료를 받고 있는

환자와 수술 후 재발이 진단된 환자의 경우에서도 유사한 양상을 보이고 있다. 특히, 항암화학요법 치료를 받고 있던 군의 경우 혈전색전증이 진단되는 시점에서 기존의 치료에 반응을 보이지 않는 진행성 병변이 동시에 진단될 뿐 아니라 이후 2차 혹은 3차 전신 항암화학요법 치료가 이루어지지 않고 중단된 점으로 보았을 때 현재 호스피스 완화 치료 대상을 판정하기 위한 항암화학요법 중단 기준인 장기 기능 저하, 전신 상태 저하 등의 요소와 함께 혈전색전증의 발생도 중요 인자로서의 가능성이 있음을 보여주고 있다. 그러나 본 연구에서는 후향적으로 단일 기관에서 소규모의 담도암과 췌장암 환자를 대상으로 한 분석으로 많은 제한점이 있어서 이에 대한 결론을 도출하기에는 부족하다. 다른 고형암과 달리 담도암과 췌장암에서 혈전색전증의 예후인자로서의 가능성을 확인하기 위해서는 좀 더 많은 환자를 대상으로 하여 전향적으로 비교 분석하는 연구가 필요할 것이다.

혈전색전증의 치료는 최근 다양한 형태의 저분자량 헤파린 소개되고 있다. 이 중 진행성 암환자를 대상으로 한 결과가 보고되어 국내 암환자에서도 치료제로 이용되고 있는 약제는 dalteparin과 rivaroxaban이지만 이들 약제의 사용이 생존기간을 연장시키는 효과는 없는 것으로 알려져 있다 [13,14]. 본 연구에서도 혈전색전증에 대하여 모든 환자가 저분자량 헤파린 치료를 받고 있었음에도 불구하고 79명 중 14명의 사망의 직접적 원인이 혈전색전증이었다. 최근 이를 보완하기 위하여 예방 약제의 사용, 위험군의 규명, 색전증 치료를 위한 시술 등의 병합 치료가 병행되어 시도되고 있으나 현재까지 뚜렷한 효과를 나타내고 있는 치료법은 없다. 본 연구에서도 약제만을 투여받은 군과 시술을 병행한 군을 비교하였을 때의 생존기간의 차이를 나타내지 못하고 있어 치료 효과와 합병증, 비용적 효용성을 고려하였을 때 호스피스 완화 치료 대상 환자에게 이러한 시술의 시행이 적절한지에 대해서는 좀 더 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구는 단일 기관에서 후향적으로 분석된 연구이기 때문에 그 결과를 바로 해석하고 적용하기에는 한계점이 있다. 그러나 본 연구에서 분석된 결과를 참고로 하였을 때 진행된 췌장암과 담도암 환자에서는 질병의 진행과 치료 유무와 별개로 혈전색전증이 진단된 경우 잔여 생존기간이 6개월 이내로 예상될 수 있으므로 고식적 항암화학요법의 지속 유무, 고식적 대증요법의 단계에서 호스피스 완화 진료의 대상자로서 치료 전환을 고려해야 할 것이다. 혈전색전증의 진단이 이러한 치료 결정과 판단에 도움이 되는 임상적 지표로서의

가능성을 확인하기 위하여 향후 좀더 많은 환자를 대상으로 하는 전향적 연구가 필요할 것이다.

요 약

목적: 혈전색전증은 진행된 췌장암과 담도암 환자에서 흔하게 관찰되며, 다양한 부위의 혈관에 나타날 수 있다. 본 연구에서는 진행성 췌장암과 담도암 환자의 임상 경과에서 혈전색전증 진단의 임상적 의미가 무엇인지 알아보려고 하였으며, 특히 혈전색전증 이후 잔여 생존기간을 분석하여 불량한 예후인자로서의 가능성이 있는지 탐색하고자 하였다.

방법: 본 연구는 2012년 9월부터 2016년 7월 사이에 가톨릭대학교 서울 성모병원에서 췌장암, 담도암 또는 담낭암으로 치료받은 환자 중 혈전색전증이 진단된 환자를 대상으로 후향적 분석을 하였다. 연구에 포함된 환자 수는 79명이었으며, 이들의 임상양상의 특징을 분석하였고, 혈전색전증의 위험인자로 알려진 백혈구 수, 혈색소 및 혈소판에 따른 증상의 유무와 생존 기간의 차이를 관찰하였으며, 혈전색전증 진단 이후 잔여 생존기간을 질병의 알려진 중앙 생존값과 비교하였다.

결과: 총 79명의 환자 중 40명 (50.6%)은 남자, 39명은 여자(49.4%)였으며, 연령의 중앙값은 65세였다. 43명(54.4%)의 환자는 혈전색전증 진단 당시 무증상이었으며, 폐혈전색전증은 31명(39.2%)에서 관찰되었고, 두 부위 이상에서 혈전색전증이 발견된 경우는 17명(21.5%)이었다. 51명의 항암 치료군 중에서는 45명이 진행성 병변을 보였다. 중앙 생존값은 모든 환자에서 11.9주였으며, 치료군에서는 15.3주, 치료를 받지 않는 군에서는 3.4주를 보였다. Dalteparin 투여군과 dalteparin 및 중재술을 동시에 시행한 군에서 생존에 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

결론: 적극적 치료를 받고 있는 췌장암 및 담도암 환자에서 혈전색전증이 나타나는 경우 진행성 질환을 예측하며 잔여 생존기간이 짧으며 호스피스 완화 진료의 대상자임을 고려해야 하는 임상적 지표로서의 가능성이 있다.

중심 단어: 췌장암, 담도암, 혈전색전증, 예후인자

REFERENCES

1. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245-1248.
2. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5:632-634.
3. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol* 2004;5:655-663.
4. Sørensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-1850.
5. Mandalà M, Reni M, Cascinu S, et al. Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients. *Ann Oncol* 2007;18:1660-1665.
6. Larsen AC, Brøndum Frøkjær J, Wishwanath Iyer, V, et al. Venous thrombosis in pancreaticobiliary tract cancer: outcome and prognostic factors. *J Thromb Haemost* 2015;13:555-562.
7. Menapace LA, Peterson DR, Berry A, Sousou T, Khorana AA. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost* 2011;106:371-378.
8. Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, et al. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:2870-2875.
9. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005;104:2822-2829.
10. Lee JC, Ro YS, Cho J, et al. Characteristics of venous thromboembolism in pancreatic adenocarcinoma in East Asian ethnics: a large population-based observational study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3472.
11. Chew HK, Wun T, Harvey DJ, Zhou H, Whiet RH. Incidence of venous thromboembolism and the impact on survival in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2007;25:70-76.
12. Shaib W, Deng Y, Zilberman D, Lundberg B, Saif MW. Assessing risk and mortality of venous thromboembolism in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res* 2010;30:4261-4264.
13. Jean GW, Kelly K, Mathew J, Larumbe E, Hughes R. Venous thromboembolism treatment outcomes in cancer patients and effect of third-party payers on anticoagulant choice. *Support Care Cancer* 2017;25:59-66.
14. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004;22:1944-1948.