

## ORIGINAL ARTICLE

# 피부보존 유방절제술 및 즉각적인 유방복원수술 이후 발생하는 폐혈전색전증에 대한 Enoxaparin의 예방적 투여 효과

정민성 · 윤호성 · 손병호<sup>1</sup> · 이정선<sup>1</sup> · 김희정<sup>1</sup> · 박은하<sup>1</sup> · 안세현<sup>1</sup> · 이택중<sup>2</sup> · 엄진섭<sup>2</sup> · 최혜숙<sup>3</sup> · 광범석<sup>4</sup>

한양대학교 의과대학 외과학교실, 울산대학교 의과대학 서울아산병원<sup>1</sup>외과학교실 · <sup>2</sup>성형외과학교실, <sup>3</sup>동국대학교 의과대학 포항병원 호흡기내과학교실, <sup>4</sup>일산병원 외과학교실

## The Efficacy of Enoxaparin for the Prevention of a Pulmonary Thromboembolism in a Skin-sparing Mastectomy with Immediate Reconstruction in Breast Cancer

Min Sung Chung, Ho Sung Yoon, Byung Ho Son<sup>1</sup>, Jung Sun Lee<sup>1</sup>, Hee Jeong Kim<sup>1</sup>, Eun Hwa Park<sup>1</sup>, Sei Hyun Ahn<sup>1</sup>, Tack Jong Lee<sup>2</sup>, Jin Sup Eom<sup>2</sup>, Hye Sook Choi<sup>3</sup>, Beom Seok Kwak<sup>4</sup>

Department of Surgery, College of Medicine, Hanyang University, Seoul; Departments of <sup>1</sup>Surgery and <sup>2</sup>Plastic Surgery, University of Ulsan, College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul; <sup>3</sup>Department of Pulmonology, College of Medicine Dongguk University Pohang Hospital, Pohang; <sup>4</sup>Department of Surgery, College of Medicine Dongguk University International Hospital, Goyang, Korea

**Purpose:** Performance of a skin-sparing mastectomy with immediate reconstruction provides psychological satisfaction and good cosmetic outcome for patients with breast cancer. However, this is a lengthy procedure to perform, and there is increased risk of pulmonary thromboembolism (PTE). The purpose of this study was to evaluate the efficiency of the use of low molecular weight heparins (enoxaparin) for prophylaxis against a pulmonary thromboembolism followed by mastectomy with an immediate transverse rectus abdominis myocutaneous flap (TRAM) in breast cancer.

**Methods:** A total of 123 patients underwent a skin-sparing mastectomy with an immediate TRAM. The "non-enoxaparin group" wore compression stockings for PTE prophylaxis and the "enoxaparin group" received enoxaparin (40 mg SC injection, once daily starting 2 hr before surgery and continuing for 6 days postoperatively) in conjunction with the use of compression stockings. Lung perfusion, inhalation scans, and serum D-dimer assays were performed on post-operative day 3. If findings were clinically suspicious or intermediate to high probability of a PTE in a lungs scan, em-

bolism computed tomography was performed. Patients were prospectively investigated according to the clinicopathological data. We compared the incidence of PTE and hemorrhagic complications between the two groups.

**Results:** There were no significant clinicopathological differences between the two groups. Eleven patients developed a PTE (nine patients in the non-enoxaparin group and two patients in the enoxaparin group). The prevalence rate of a PTE was 17.3% and 3.2% for each group, respectively ( $p=0.01$ ). One patient in the non-enoxaparin group required a second operation for bleeding control and three patients in the enoxaparin group needed transfusions. There were minor hemorrhagic complications in the enoxaparin group that improved after supportive management.

**Conclusion:** Although there were minor hemorrhagic complications, enoxaparin is safe and effective in preventing PTE in patients that undergo immediate reconstruction after a skin-sparing mastectomy.

**Key Words :** Breast cancer, Pulmonary thromboembolism, Skin sparing mastectomy, Immediate reconstruction, Enoxaparin

**중심단어 :** 유방암, 폐혈전색전증, 피부보존유방절제술, 즉각적 유방 복원술, 에녹사파린

책임저자 : 손병호

138-736 서울시 송파구 풍납2동 388-1, 울산대학교 서울아산병원 외과

Tel: 02-3010-3927, Fax: 02-474-0927

E-mail : brdrson@korea.com

접수일 : 2008년 5월 27일 게재승인일 : 2008년 8월 29일

## 서 론

폐혈전색전증과 심부정맥혈전증과 같은 정맥혈전색전증은 암 환자에서 흔하게 나타날 수 있는 합병증이다. 암환자에서는 종양 자체에서 전혈액응고인자(procoagulant factor) 등의 사이토카인(cytokine)들이 분비되고 신생혈관이 생성되며 종양에 의한 직접적인 내피세포의 손상이나 압박, 그리고 암세포에 의한 혈소판 응집과 유착 등에 의해 응고기전이 대부분 항진되어 있어 일반 환자에 비해 정맥혈전색전증의 위험이 4배 이상 높다고 보고되고 있다.(1-3) 또한 정맥혈전색전증의 위험인자인 수술, 운동 제한, 항암화학치료, 항호르몬치료, 정맥혈전색전증의 과거력, 비만, 에스트로젠 복용력, 고령 그리고 중심정맥 삽관 등을 동반할 경우에는 암환자에서 정맥혈전색전증의 위험성은 더욱 높아지게 된다.(2) 암과 관련된 수술을 받을 경우 정맥혈전색전증의 발생 위험은 더욱 증가하게 되어 아무런 예방조치 없이 수술을 받을 경우에는 많게는 50%에서 정맥혈전색전증이 생길 수 있으며 암 관련 수술이 아닌 수술에서도 암환자에서는 수술 후 정맥혈전색전증이 2배 높게 보고되었다.(4,5)

American College of Chest Physicians (ACCP)를 비롯한 여러 정맥혈전색전증의 예방에 대한 권고안에서는 정맥혈전색전증에 대해 중등도 이상의 위험성을 가지거나 모든 암환자의 수술에서는 항응고제 투여의 금기사항이 없다면 예방적으로 항응고제를 투여하고 선택적으로 물리적 예방법을 사용할 것을 권고하고 있다.(4,6,7) 예방적 항응고제로 와파린, 저용량 헤파린, 저분자량 헤파린이 사용되는데 이 중 에녹사파린(enoxaparin)은 저분자량 헤파린으로 여러 임상연구를 통해 정맥색전혈전증의 예방에 효과가 입증되었고 기존의 헤파린에 비해 예방효과는 유사하면서 투여가 간편하고 혈액검사 측정할 필요가 없으며 간혹 나타날 수 있는 헤파린에 의한 혈소판감소증과 같은 합병증의 위험도 적은 것으로 알려져 있다.(8,9)

유방암에 의해서도 혈액과다응고(hypercoagulability) 상태가 유도된다는 것은 이미 알려진 사실이며 유방암 환자에서의 심부정맥혈전증이나 심각한 폐혈전색전증을 경험한 적이 있다고 하는 외과의사들은 많으나 이에 대한 대규모의 연구나 체계적인 보고가 이루어진 것은 매우 적다.(10) 그리고 현재까지 유방암으로 수술을 받는 환자에서 정맥혈전색전증의 예방에 관한 무작위 전향적인 연구가 이루어진 것은 없다.

최근 유방암 환자에서 많이 시행되고 있는 피부보존 유방절제술 및 자가조직을 이용한 즉각적인 유방복원 수술은 안전하면서도 수술 후에 환자에게 심리적, 미용적인 측면에서 이득을 주는 수술로 자리를 잡아감에 따라 그 빈도가 증가하고 있다.(9) 피부보존 유방절제술 및 자가조직을 이용한 즉각적인 유방복원 수술

은 기본적으로 암 수술이면서 수술 소요시간이 길고 수술 후에도 일정 기간 동안 침상안정을 해야 한다는 점에서 수술 후에 폐혈전색전증과 같은 정맥혈전색전증의 합병증을 일으킬 위험성이 높은 고위험군에 속한다고 할 수 있다. 저자들은 이전의 연구에서 유방절제술 및 즉각적인 유방복원 수술 후에 증상을 동반한 폐혈전색전증 7예(3.2%; 7/216)에 대해 보고하였고,(11) 이후 전향적인 연구를 통하여서 무증상인 경우를 포함하여 높은 빈도(16.7%; 9/54)의 폐혈전색전증이 발생한 것을 보고하였다.(12) 하지만 현재 유방암과 관련 수술에 대한 예방적인 항응고제 투여에 대한 연구는 매우 드물고 보다 위험성이 높은 피부보존 유방절제술 및 자가조직을 이용한 즉각적인 유방복원 수술에서 예방적인 항응고제의 효과와 안전성에 대한 연구는 없었다.

이에 본 연구에서는 유방절제술 및 즉각적인 유방복원 수술 후 폐혈전색전증에 대한 예방으로 저분자량 헤파린인 에녹사파린을 사용했을 때의 효과와 안전성에 대해 알아보려고 하였다.

## 방 법

2005년 1월부터 2006년 6월까지 서울아산병원 유방암 클리닉에서 임상적으로 0기에서 II기의 조기유방암으로 진단받고 피부보존 유방절제술 및 즉각적인 횡복직근피판을 이용한 유방복원술(transverse rectus abdominis myocutaneous flap, TRAM)을 시행받은 환자는 모두 123명이었고, 이 중 2005년 1월부터 5월까지 에녹사파린을 투여하지 않고 수술을 받은 환자는 52명, 2006년 1월부터 6월까지 에녹사파린을 투여한 환자는 63명이었다. 수술시간의 차이를 고려하여 유리 피판 횡복직근피판을 이용한 환자와 양측유방을 수술한 환자는 제외하였고 한쪽 유방에 대해 유경(pedicle) 횡복직근피판술을 시행한 환자만을 대상으로 하여 에녹사파린을 투여하지 않은 군(non-enoxaparin group) 52명과 예방적으로 에녹사파린을 투여한 군(enoxaparin group) 63명을 비교 분석하였다. 에녹사파린을 투여한 군 중에 혈액응고질환, 최근에 심혈관계의 혈전성 질환을 앓은 병력, 최근에 헤파린을 사용한 병력이 있거나, 헤파린에 대한 과민반응, 기존에 간질환이나 신질환과 같은 금기사항을 가진 환자는 없었다.

예방적으로 에녹사파린 투여한 군에서는 에녹사파린 (Clexane®, Sanofi Aventis, Paris, France) 40 mg을 수술 2시간 전에 피하 주사하였고 수술 후 6일 동안 매일 1회씩 피하 주사하였다.

모든 환자들은 수술 전후에 허벅지까지 고탄력 압박스타킹을 착용하였고 복부 창상과 횡복직근 피판의 안정을 고려하여 수술 후 2일까지는 침상안정을 하였다. 간헐적 공기 압박기(intermittent pneumatic compression device, IPC)가 있는 수술

실에서 수술을 받은 환자에서는 수술 중에 압박기를 착용하였다.

폐혈전색전증 증상이 없는 환자들은 수술 후 3일째 폐 환기/관류 스캔과 혈중 D-dimer 수치를 측정하였다. 수술 후 회복기간 중 호흡곤란, 흉통 등의 폐혈전색전증 증상을 보인 환자들은 즉각적으로 흉부 전산화 단층촬영과 환기/관류 스캔을 검사하였고, 혈중 D-dimer 수치를 측정하였다.

폐색전증의 진단은 폐 스캔 검사에서 환기는 정상이면서 두 구역(segment) 이상에서 관류 결손이 있을 때를 고위험(high probability)으로 분류하였으며, 이때 시행한 흉부 전산화단층촬영에서 폐동맥 내 혈전이 보이는 경우를 폐혈전색전증이라고 진단하였다. 폐 스캔 검사에서 intermediate probability로 진단된 환자에서는 흉부 전산화 단층촬영을 시행하여 정상인 경우는 관찰하였고, 의심스러운 경우는 1주일 뒤에 추적검사를 시행하였다(Fig 1).

폐혈전색전증이 진단된 환자에서는 증상의 여부에 관계없이 저분자량 헤파린을 투여하면서 와파린(wafarin, Coumadin® Je Il Pharm, Seoul, Korea) 10 mg으로 International Normalization Ratio (INR)을 조절하면서 전환하였고 퇴원 후 6개월 동안 투약하였다. 예방적으로 저분자량 헤파린을 투여하던 환자는 지속적으로 사용하다가 와파린으로 전환하여 동일하게 치료하였다.

본 연구에서 저자들은 피부보존 유방절제술 및 횡복직근피판술을 이용한 즉각적 유방복원술 환자군에서 에녹사파린을 예방적으로 사용한 군과 사용하지 않은 군에서의 환자의 나이, 체질량지수(body mass index, BMI), 수술시간, D-dimer 수치, 알려진 폐혈전색전술의 위험인자 및 병리소견을 비교하였고 양 군에서 흉부 전산화 단층촬영에서 진단된 폐혈전색전증 환자의 발생

빈도의 차이와 수혈여부, 재수술, 수술 후 1일째 배액량, 배액관 제거일 등을 t-test, chi-square test를 이용하여 비교 분석하였다.

**결 과**

대상 환자들은 모두 여성이었고 전체 환자의 평균연령은 41.2±7.4 (23-63)세였다. 에녹사파린 비투여군과 에녹사파린 투여군 각각의 평균연령은 42.4±6.3세와 40.2±8.1세로 양 군 간의 연령에 따른 통계학적인 차이는 없었다. 체질량지수는 평균 22.78±2.89 (17.48-33.8) kg/m<sup>2</sup>이었고 양 군 간의 차이는 없었다(p=0.77). 폐혈전색전증의 위험인자인 당뇨, 고혈압, 흡연력, 음주력, 호르몬 치료 경력을 가진 환자는 비투여군에서는 8명, 투여군에서는 5명이 있었다. 수술 후 D-dimer 수치와 병리학적 소견에서는 모두 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 평균 수술 시간은 에녹사파린 투여군에서 524.0±77.0분으로 비투여군의 488.4±52.4분에 비해 유의하게 길었다(p=0.02) (Table 1).

에녹사파린 비투여군에서 폐 스캔 검사상에서 'intermediate probability'인 환자가 9명(17.3%)이었고, 'high probability'인 환자는 6명(11.5%)이었다. 이들 중 폐 전산화 단층촬영을 통해 폐혈전색전증으로 진단된 환자는 9명(17.3%)이었다. 이 중 2명의 환자에서는 호흡곤란 등의 증세가 있었고 나머지에서는 증상이 없었다. 진단된 환자 중 폐혈전색전증의 위험인자가 있는 환자는 2명이었다. 에녹사파린 투여군에서는 'intermediate probability'인 환자가 7명(11.1%)이었고, 'high probability'인 환자는 2명(3.2%)이었으며, 폐 전산화 단층촬영에서는 폐 스캔에서 'high probability'로 진단된 2명(3.2%)에서만 폐혈전색전증으로 진단되었다. 그리고 진단된 2명은 검사 이전에 각각 호흡곤란

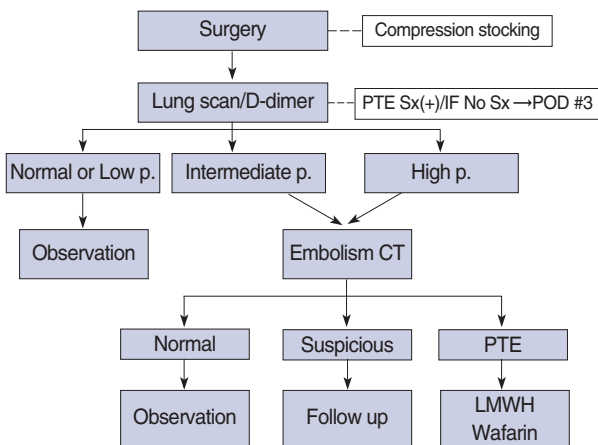


Fig 1. Design of the study. PTE=pulmonary thromboembolism; Sx=symptom; POD=postoperative day; p.=probability; LMWH=low-molecular-weight heparin.

Table 1. Clinicopathologic characteristics of patients

	Non-enoxaparin group (N=52)	Enoxaparin group (N=63)	p-value
Mean age (yr)	42.4±6.4	40.6±8.0	0.16
Mean BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.8±2.7	22.6±2.8	0.77
Mean operative time (min)	488.4±52.4	524.0±77.0	0.004
Mean D-dimer level (μg/mL)	2.3±7.2	0.6±0.4	0.09
Mean tumor size (mm)	18.8±16.1	18.9±16.0	0.97
No. of LN metastais	0.8±2.2	0.8±1.7	0.97
Stage			
0	17 (32.7%)	7 (11.3%)	
I	17 (32.7%)	30 (48.4%)	
II	14 (26.9%)	19 (30.6%)	
III	4 (7.7%)	6 (9.7%)	

BMI=body mass index; LN=lymph node.

**Table 2.** The incidence of PTE with diagnostic method

	Non-enoxaparin group (N=52)	Enoxaparin group (N=63)
Lung scan		
Normal	26 (50%)	37 (58.7%)
Low probability	11 (21.2%)	17 (27.0%)
Intermediate probability	9 (17.3%)	7 (11.1%)
High probability	6 (11.5%)	2 (3.2%)
Total	52 (100%)	63 (100%)
Embolism CT		
Normal	6 (40%)	7 (77.8%)
PTE	9 (60%)	2 (22.2%)
Total	15 (28.8%)	9 (14.3%)

CT=computed tomography; PTE=pulmonary thromboembolism.

**Table 3.** PTE diagnosis

PTE diagnosed by	Non-enoxaparin group (N=52)	Enoxaparin group (N=63)	p-value
Embolism CT	9 (17.3%)	2 (3.2%)	0.01
Lung scan or embolism CT	11 (21.2%)	2 (3.2%)	0.002

PTE=pulmonary thromboembolism; CT=computed tomography.

과 심계항진을 호소하였던 환자였으며 이 중 한 명은 고혈압으로 치료받고 있는 환자였다(Table 2).

양 군 간에 발생한 폐혈전색전증의 빈도는 각각 9명(17.3%)과 2명(3.2%)으로 통계학적으로 의미 있는 차이로 에녹사파린을 투여한 군에서 낮게 나타났다(Table 3).

수술 후 1일째 배액량은 투여군에서 유의하게 많이 배액되었고 (200.92±66.05 mL vs 266.53±79.68 mL;  $p<0.001$ ), 배액관을 모두 제거하는 데 소요한 시간도 투여군에서 더 오래 걸렸다 (8.65±1.98 vs 9.43±2.3;  $p=0.06$ ). 수술 후 낮은 혈색소 농도로 수혈을 받은 환자는 비투여군에서는 없었고 투여군에서는 3명 (4.8%)이 있었으나 2명에서는 1단위만 수혈하였고 1명에서는 2단위의 수혈을 하였으나 출혈이 심하지 않았고 모두에서 에녹사파린을 중단하지 않았다. 수술 후 출혈로 지혈을 위해 재수술을 시행한 환자는 비투여군에서 1명(1.9%)이 있었다. 폐혈전색전증으로 진단된 환자들 가운데 사망한 환자는 없었으며 치료 후 모두에서 심각한 합병증 없이 호전되었다(Table 4).

### 고 찰

본 연구는 저자들의 선행 연구를 기반으로 하여 유방암에서 정맥혈전색전증에 대한 고위험 인자를 가지게 되는 유방절제술 및 즉각적인 유방보존 수술을 받는 환자들을 대상으로 하여 예방적

**Table 4.** Mean drainage volume, postoperative days of drain removed and the incidence of transfusion and re operation after the surgery

	Non-enoxaparin group (N=52)	Enoxaparin group (N=63)	p-value
*Mean drainage volume (mL)	200.90±66.05	266.53±79.68	<0.001
Drain remove (POD)	8.65±1.98	9.43±2.29	0.06
Transfusion	0 (0%)	3 (4.8%)	0.12
Re operation	1 (1.9%)	0 (0%)	0.2

POD=postoperative day.

\*Mean drainage volume of postoperative day #1.

**Table 5.** PTE incidence between IPC use

	IPC	No IPC	p-value
No enoxaparin group	6/35 (17.1%)	3/17 (17.6%)	0.964
Enoxaparin group	1/33 (3%)	1/30 (3.3%)	0.945

PTE=pulmonary thromboembolism; IPC=intermittent pneumatic compression device use during operation.

항응고제의 효과와 안전성에 대한 최초의 연구이고 본 연구를 통해서 고위험군의 환자에서 저분자량 헤파린인 에녹사파린이 폐혈전색전증의 예방에 효과적임을 알게 되었다( $p=0.01$ ).

암환자에서 암 관련 수술을 받는 경우에는 정맥혈전색전증의 위험성은 증가하게 되는데 암이 아닌 비슷한 종류의 수술을 받는 환자에 비해 심부정맥혈전증의 위험이 최소 2배 이상 높고, 심각한 폐혈전색전증은 3배 이상 높다고 알려져 있다.(13) 또한 암 관련 수술 환자에서 정맥혈전색전증에 대한 예방적 치료가 없는 경우에는 20-40%에서 심부정맥혈전증이 정맥조영술에서 확인되었고, 이들 중에 정맥혈전색전증의 위험인자가 동반된 경우에는 40-60%까지 빈도가 증가한다고 하였다.(4) 비록 무증상인 심부정맥혈전증과 증상 있는 정맥혈전색전증의 빈도가 대부분의 연구보고에서 5:1에서 10:1의 비율로 나타났고,(14) 본 연구에서도 예방적 처치를 시행하지 않았던 군에서 증상이 없는 폐혈전색전증 환자들과 증상이 있는 폐혈전색전증 환자들의 비율은 3.5:1의 비율을 보였지만(7:2명), 무증상의 심부정맥혈전증은 언제든지 임상적으로 심각한 정맥혈전색전증로 발전할 수 있기 때문에 많은 경우의 암 관련 수술에서는 정맥혈전색전증에 대한 적극적인 예방을 권고하고 있다.

일반적인 암과 이에 관련한 수술에 대한 정맥혈전색전증의 보고와는 달리 유방암과 유방암 수술 후에 발생하는 정맥혈전색전증에 대한 보고는 많지 않다. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)의 adjuvant breast cancer therapy 연구에서는 유방절제술이나 유방보존 수술을



Table 6. Risk factors for venous thromboembolism

Surgery
Trauma (major or lower extremity)
Immobility, paresis
Malignancy
Cancer therapy (hormonal, chemotherapy, or radiotherapy)
Previous VTE
Increasing age
Pregnancy and the postpartum period
Estrogen-containing oral contraception or hormone replacement therapy
Selective estrogen receptor modulators
Acute medical illness
Heart or respiratory failure
Inflammatory bowel disease
Nephrotic syndrome
Myeloproliferative disorders
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Obesity
Smoking
Varicose veins
Central venous catheterization
Inherited or acquired thrombophilia

VTE=venous thromboembolism.

받은 1,332명의 환자에서 수술 후 6주 이내에 0.8%의 환자에서 정맥혈전색전증이 발생하였다. (15, 16) 유방절제술을 시행한 91명의 환자 중 5명(5%)에서 심부정맥혈전증이 발생하였고 2명(2%)에서는 폐혈전색전증이 생겼고 1명이 사망한 예가 보고되기도 하였다. (16) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)의 adjuvant therapy for breast cancer 연구의 보고에 의하면 수술 후 보조적 치료를 받은 환자의 5.4%에서 정맥혈전색전증이 발생하였고 보조치료를 받지 않은 환자에서는 1.6%에서 발생하여 유의한 차이를 보여서( $p < 0.001$ ) 수술 후 보조치료를 시행할 경우 정맥혈전색전증의 빈도가 높아졌다. (17) Fisher 등(18)은 유방암 수술 후 보조요법 중 발생한 정맥혈전색전증의 빈도를 타목시펜을 복용하는 경우 0.9%, 항암치료를 받은 경우 2.1%, 타목시펜과 항암치료를 모두 시행한 경우에는 4-13% 발생하였다고 보고하였다.

유방암 수술 후 유방복원 수술을 시행한 후에 발생한 정맥혈전색전증에 대한 보고는 매우 적는데 유리피판 횡복직근피판술을 시행한 16명의 환자에서 2명의 심부정맥혈전증과 1명의 폐혈전색전증에 대한 보고가 있었고 횡복직근피판술을 시행한 76명의 환자에서 회복기간 중에 1명의 심부정맥혈전증이 발생한 것을 보고한 예가 있었다. (19)

여러 문헌과 치료지침에서는 이러한 암환자에 대한 적극적인 예방적 항응고제를 투여를 권고하고는 있는데 그 이유는 첫째, 앞서 기술하였듯이 정맥혈전색전증은 실제로 대부분의 암환자에서

높은 빈도로 나타나지만 이 중 어떤 환자가 증상이 있고 심각한 정맥혈전색전증으로 진행될지 예측할 수가 없고 진단을 위해 신체검진이나 비침습적인 검사를 모든 환자에서 시행하는 것은 진단에 효과적이지 않으며 경제적인 면에서 효율적이지 못하기 때문이다. 둘째, 예방하지 않아서 증상이 있는 정맥혈전색전증으로 발전할 경우에는 이에 대한 진단과 치료에 따른 추가적인 위험과 비용을 부담해야 하고 정맥혈전색전증이 한 번 발생하면 재발의 위험성은 더 높아지게 되며 본 연구에서처럼 심각한 합병증인 폐혈전색전증이 생길 경우에는 환자의 생명을 직접적으로 위협할 수도 있기 때문이다. 셋째, 예방적 항응고제는 정맥혈전색전증 예방에 매우 효과적인 것으로 확인되었고 이는 결국 폐혈전색전증을 예방하게 되며 여러 연구들을 통해 예방을 통한 비용 대비 효율성이 입증되었기 때문이다. (4)

ACCP에서는 혈전색전증에 대한 예방적 처치가 없이 수술을 받는 환자에서 정맥혈전색전증의 위험도에 대해 환자의 연령, 수술종류, 위험인자(Table 6)를 기준으로 저위험, 중등도 위험, 고위험, 최고위험군으로 분류하여 정맥혈전색전증의 발생률을 보고하고 각각에 따른 예방처치를 권고하였는데 고위험군의 기준은 대수술을 받는 환자 중 60세 이상 또는 40-60세 환자 중 추가적인 위험인자(암, 선행 정맥색전혈전증 병력 등)가 있는 경우를 말하며 최고위험군은 수술을 받는 환자 중 여러 개의 위험인자가 있는 경우, 고관절 또는 슬관절의 관절성형술을 받는 경우, 그리고 중증의 외상에 의한 수술을 받는 경우에 해당한다. ACCP에서는 수술 환자에서 임상적인 폐혈전색전증과 생명을 위협하는 심각한 폐혈전색전증의 빈도를 각각 저위험군에서는 0.2%, <0.01% 중등도 위험군은 각각 1-2%, 0.1-0.4%, 고위험군은 각각 2-4%, 0.4-1%, 그리고 최고위험군은 각각, 4-10%, 0.2-5%에서 발생한다고 하였다. (4) 본 연구에서는 에녹사파린을 투여하지 않고 압박스타킹만 착용한 경우에 증상이 있는 임상적인 폐혈전색전증의 빈도는 3.7%로 ACCP의 고위험군에서의 빈도와 유사한 결과를 보였다.

각 군에 따른 예방처치는 위험인자가 없는 상황에서 소수술을 시행하는 저위험군에서는 특별한 예방없이 수술 후 조기 운동, 중등도 이상의 위험군에서는 모두 저용량의 기존 헤파린이나 저분자량 헤파린과 물리적인 예방법의 병행처치를 선택사항으로 권장하고 있다. ACCP 예방 권고의 기준으로 보면 본 연구처럼 유방암 환자에서 유방절제술 및 즉각적인 유방복원술을 받는 환자들은 여러 위험인자들(암, 수술, 장시간의 수술시간, 수술 후 운동제한)을 가지고 있는 고위험군 이상에 속하게 되므로 예방적 항응고제 투여가 적응이 된다.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)에서는 암환자에 대해 더 포괄적으로 예방적 항응고제 투여 지침을 권

고하고 있는데 이는 입원하고 있는 모든 성인 암환자 중에서 항응고제 투여에 대한 금기사항이 없는 이상 예방적 항응고제와 선택적으로 물리적 예방장치들을 사용하고 항응고제를 사용할 수 없는 환자에서는 물리적 예방장치들을 사용할 것을 권유하고 있다.(7)

수술 전후 혈전색전증의 예방은 물리적인 방법과 약물을 이용한 방법이 있다. 물리적인 방법으로는 조기에 운동을 시행하는 것과 압박스타킹이나 간헐적 공기압박장치의 착용하는 방법이 있다. 메타 분석에서 압박스타킹의 착용은 중등도의 위험성을 가진 환자의 2/3에서 효과적으로 정맥혈전색전증을 예방한다고 하였다.(20) 그러나 고위험군 환자에서는 물리적인 예방법 단독으로는 예방적 항응고제보다 효과적이지 못하고 항응고제 투여가 금기인 환자에서는 대안으로 사용할 수 있겠다.(21)

물리적 예방법과 항응고제의 병용에 대해서는 일부 연구에서는 예방에 보다 효과적이라고 하였으나 아직 이에 대해서는 불분명하다. 본 연구에서는 모든 환자에서 수술 당일부터 입원기간 동안 허벅지까지 오는 압박 스타킹을 예방적으로 착용하였고 간헐적 공기압박장치가 구비된 수술실에서 수술을 받은 환자들은 수술 중에는 기구를 착용하였다. 에녹사파린 비투여군과 투여군 각각에서 수술 중 간헐적 공기압박장치의 착용 유무에 따른 폐혈전색전증의 발생빈도의 차이는 없었다( $p=0.95, 0.96$ ) (Table 5).

약물을 이용한 방법으로는 예방적 항응고제로 기존의 헤파린(unfractionated heparin, UFH)과 저분자량 헤파린인 dalteparin, enoxaprin, tinzaparin 등이 있고 anti-factor Xa inhibitor인 fondaparionux가 있다. 모두에서 유사한 정맥혈전색전증의 예방효과를 가지고 있으나 저분자량 헤파린이 기존의 헤파린에 비해 하루 한 번만 피하주사하면 되므로 투여가 간편하고 INR을 측정할 필요가 없으며, 드물지만 기존의 헤파린에서 생길 수 있는 헤파린에 의한 혈소판감소증 같은 합병증의 위험이 적고 일부 환자에서는 외래를 통하거나 집에서 혼자 투여할 수도 있기 때문에 현재 많이 사용되어지고 있으며 많은 연구들을 통해 효과와 안전성이 입증되었다.(8) 이 중 복부와 골반의 암 수술을 받는 고위험군의 환자를 대상으로 한 전향적 무작위 연구인 ENOXACAN I study에서 기존의 헤파린과 저분자량 헤파린인 에녹사파린을 비교하였는데 두 약제는 효과와 안전성에서 유사하였고 저분자량 헤파린이 보다 간편하여 효율적인 것으로 보고하였다.(22) 본 연구에서도 에녹사파린을 예방적 항응고제를 사용하였고 대부분 7-10일간 투여를 권고하고 있으므로 본 연구에서도 수술 당일을 포함하여 7일간 투여하였다. 하지만 에녹사파린의 투여 기간에 대해서는 ENOXACAN II study를 통해 기존의 수술 후 1주일 투여와 수술 후 4주간의 연장투여를 비교하였는데 고위험군의 환자에서 에녹사파린을 4주간 투여한 군에서 1주간 투여한 군에 비해 출혈의 위험 없이 정맥혈전색전증의 위험이 60%

감소한다는 보고를 통해 입원뿐만 아니라 퇴원 후에도 연장적으로 사용할 것을 권고하였다.(23)

유방암 수술 시 예방적 항응고제 투여와 관련된 문헌으로는 Lee 등(24)이 75명의 환자에서 나트륨 헤파린, 칼슘 헤파린 그리고 압박 스타킹만을 착용한 세 군으로 나누어 시행한 연구가 있었다. 헤파린을 사용한 50명 중 10명에서는 출혈의 부작용이 있었으므로 정맥혈전색전증에 대한 위험군 환자에서만 헤파린의 예방적 사용할 것을 주장하였다. 후향적인 연구로는 예방적으로 저용량의 헤파린을 사용한 뒤 유방절제술을 받은 50명의 환자와 대조군을 비교한 연구에서 예방적 헤파린을 사용한 군에서 수술 후 총 배액량이 유의하게 증가와 긴 재원 기간을 보고한 바가 있다.(25) 이는 모두 기존의 헤파린을 사용한 연구였고 Bakker와 Roumen(26)은 186명의 환자에서 예방적으로 저분자량 헤파린을 투여하고 206예의 유방부분절제술을 시행했는데 23예(11.2%)에서 출혈성 합병증이 있었고 저분자량 헤파린의 수술 직전 투여와 수술 전날 투여에 출혈의 차이는 통계적으로 의미가 없었다고 하였다. 이 연구에서는 유방부분절제술만을 시행하였는데 유방의 부분절제술은 혈관이 없는 면을 따라 박리하는 수술이 아니므로 이러한 높은 출혈결과를 보였다고 설명하였다. 반면 유방부분절제술과 유사한 유방축소 수술에 있어서는 예방적 헤파린 투여와 혈종과는 상관 관계가 없다는 보고도 있었다.(27)

본 연구에서 에녹사파린을 사용하면서 나타난 특별한 부작용은 없었으나 에녹사파린을 투여한 군에서 수술소요 시간이 보다 길었는데 이는 역설적이지만 오히려 위험인자인 수술시간이 길어졌음에도 폐혈전색전증의 빈도가 적게 나타난 것으로 에녹사파린의 예방적 효과를 입증한다고 볼 수도 있겠다. 예방적 항응고제를 투여한 군에서 심각한 출혈은 없었고 모두 대증적인 치료로 호전되었다. 투여군 중에서 수혈이 필요했던 환자는 3명이었고 출혈로 인해 재수술이 필요한 환자는 없었다. 오히려 예방적 항응고제를 투여하지 않은 군에서 1명이 출혈로 인해 재수술을 받았다. 하지만 수술 후 1일째 배액량은 에녹사파린 투여군에서 통계적으로 의미 있게 많았고 배액관을 모두 제거하는 데 걸린 시간도 예방적 항응고제를 사용한 군에서 더 오래 걸렸으나 통계적으로는 유의하지 않았다.

유방암으로 수술이 필요한 모든 환자들이 동일하게 정맥혈전색전증에 대한 위험을 갖는다고 볼 수 없고 유방암과 비교적 짧은 전신 마취 및 수술시간이 고려할 때 유방암으로 수술받는 모든 경우에 예방적 항응고제가 반드시 필요하다고 할 수는 없겠다. 하지만 이외에 추가적인 위험인자를 가지고 있는 환자들에서는 항응고제와 선택적으로 물리적인 예방법을 병용하는 것이 바람직하겠다. 기존에 정맥혈전색전증의 병력이 있거나 고령의 환자들이나 유전적 과다응고질환이 있는 유방암환자의 수술에서는 예방적

항응고제의 투여를 고려하는 것이 좋겠다. 그리고 본 연구의 경우 같이 장기간의 수술시간과 수술 후 운동제한이 필요한 유방절제술 및 즉각적인 유방복원 수술을 시행받거나 본 연구에는 포함되지 않았으나 유방암 수술 후 항암화학요법이나 항호르몬치료를 시행한 이후에 자가조직복원을 시행하는 경우에도 정맥혈전색전증의 위험인자들을 모두 가지고 있으므로 이와 같은 경우에는 적극적인 예방을 시행해야 할 것이다.

## 결 론

저자들의 연구에서 저분자량 헤파린인 에녹사파린의 예방적인 투여는 유방암으로 피부보존 유방절제술 및 즉각적인 유방복원술이 필요한 환자에서 발생할 수 있는 심각한 합병증인 폐혈전색전증을 효과적이고 비교적 안전하게 예방하였다.

## 참고문헌

- Lee AY. Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms. *Cancer Treat Rev* 2002;28:137-40.
- Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005;6:401-10.
- Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:109-11.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:S338-400.
- Rickles FR, Levine MN. Epidemiology of thrombosis in cancer. *Acta Haematol* 2001;106:6-12.
- Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American society of clinical oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5490-505.
- Venous thromboembolic disease clinical practice guidelines in oncology-v.1.2007. National Comprehensive Cancer Network: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/vte.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/vte.pdf). accessed June 26, 2008.
- Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001;88:913-30.
- Yoon HS. Nationwide breast cancer data of 2002 in Korea. *J Breast Cancer* 2004;7:72-83.
- Patiar S, Kirwan CC, McDowell G, Bundred NJ, McCollum CN, Byrne GJ. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients with breast cancer. *Br J Surg* 2007;94:412-20.
- Son BH, Kwak BS, Kim JK, Kim HJ, Hong SJ, Lee JS, et al. Symptomatic pulmonary thromboembolism following skin-sparing mastectomy with Immediate TRAM reconstruction in breast cancer patients. *J Korean Surg Soc* 2006;70:281-7.
- Lee JS, Son BH, Choi HS, Jung MS, Hong SJ, Kim JK, et al. Pulmonary thromboembolism following mastectomy with immediate TRAM in the patients with breast cancer: a prospective study. *J Breast Cancer* 2006;9:354-60.
- White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003;90:446-55.
- Ibrahim EH, Iregui M, Prentice D, Sherman G, Kollef MH, Shannon W. Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis. *Crit Care Med* 2002;30:771-4.
- Clahsen PC, van de Velde CJ, Julien JP, Floiras JL, Mignolet FY. Thromboembolic complications after perioperative chemotherapy in women with early breast cancer: a European organization for research and treatment of cancer breast cancer cooperative group study. *J Clin Oncol* 1994;12:1266-71.
- Wedgwood KR, Benson EA. Non-tumour morbidity and mortality after modified radical mastectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1992;74:314-7.
- Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:286-94.
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1673-82.
- Olsson EH, Tukiainen E. Three-year evaluation of late breast reconstruction with a free transverse rectus abdominis musculocutaneous flap in a county hospital in Sweden: a retrospective study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2005;39:33-8.
- Wells PS, Lensing AW, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994;154:67-72.
- Clarke-Pearson DL, Dodge RK, Synan I, McClelland RC, Maxwell GL. Venous thromboembolism prophylaxis: patients at high risk to

- fail intermittent pneumatic compression. *Obstet Gynecol* 2003;101:157-63.
22. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006;243:89-95.
23. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975-80.
24. Lee RE, Ho KN, Karran SJ, Taylor I. Haemorrhagic effects of sodium heparin and calcium heparin prophylaxis in patients undergoing mastectomy. *J R Coll Surg Edinb* 1989;34:149-51.
25. Steele RJ, Richmond JD, Lee D, Chetty U, Davies GC. The effect of low-dose subcutaneous heparin on wound haemorrhage, a controlled study of mastectomy patients. *Br J Clin Pract* 1983;37:95-8.
26. Bakker XR, Roumen RM. Bleeding after excision of breast lumps. *Eur J Surg* 2002;168:401-3.
27. Hussien M, Lee S, Malyon A, Norrie J, Webster M. The impact of intraoperative hypotension on the development of wound haematoma after breast reduction. *Br J Plast Surg* 2001;54:517-22.