

치료연관 골수계 종양의 발생 현황과 고위험군 선별을 위한 위험요인 분석

치료연관 골수계 종양의 발생 현황과 고위험군 선별을 위한 위험요인 분석

2021. 3. 31.

주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 연구윤리심의위원회 승인(NECA IRB 20-006)을 받은 연구사업입니다.
2. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과 보고서로 한국보건의료연구원 연구기획관리위원회의 심의를 받았습니 다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과 과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

연 구 진

주관 연구책임자

홍준식 서울대학교 의과대학 혈액종양내과 부교수

공동 연구책임자

이나래 한국보건의료연구원 부연구위원

참여연구원

하혜림 인하대학교 의과대학 혈액종양내과 임상조교수

김효정 한국보건의료연구원 주임연구원

박주현 한국보건의료연구원 연구원

차 례

요약문	i
Executive Summary	vi
I. 서론	1
1. 연구배경	1
2. 연구의 필요성	4
3. 연구 목적	5
II. 선행연구	6
1. 임상진료지침	6
2. 일차 연구	7
III. 연구 방법	14
1. 자료원	14
2. 분석대상자	16
3. 결과지표	20
4. 자료분석	24
IV. 연구 결과	27
1. 골수계 종양 발생현황	27
2. 치료연관 골수계 종양 발생 위험도	29
V. 결과 요약 및 고찰	59
1. 결과 요약	59
2. 연구의 의의	66
3. 연구의 제한점 및 후속연구 제안	70
VI. 결론 및 정책 제언	73
1. 연구의 결론	73
2. 정책 제언	74
VII. 참고문헌	75

표 차례

표 1. 자료원 상세 내역	15
표 2. 연구대상자 선정/제외기준	16
표 3. 선행암종	16
표 4. 항암화학요법 관련 코드	18
표 5. 방사선 치료 관련 코드	19
표 6. 골수계 종양 상병코드	20
표 7. 치료연관 골수계 종양 발생까지의 시나리오	22
표 8. 환자정의를 위한 검토 코드	22
표 9. 위험요인별 분석	26
표 10. 분석대상자 특성	31
표 11. 분석대상자 특성(2)	32
표 12. 분석대상자 특성(3)	34
표 13. 항암제 사용 종류(중복허용)	36
표 14. 전체 대상자에서의 발생위험도	38
표 15. 추적관찰기간별 발생위험도	40
표 16. 치료방법별 발생위험도	43
표 17. 백혈병유발성 계열의 항암제 사용여부별 발생위험도	45
표 18. 백혈병유발성 계열의 항암제 사용여부별 발생위험도(2)	47
표 19. 표적치료제 단독 사용 환자에서의 치료연관 골수계 종양 발생 현황	49
표 20. 성별 발생위험도	50
표 21. 연령별 발생위험도	52
표 22. 유방암환자에서 치료 시나리오별 발생위험도	54
표 23. 방사선요오드 치료 여부별 발생위험도	55
표 24. 치료연관 골수계 종양 누적발생률	55
표 25. 치료연관 골수계 종양 환자의 추적관찰기간별 의료이용(원)	57
표 26. 20-64세 치료연관 골수계 종양 환자의 추적관찰기간별 의료이용(원)	58

그림 차례

그림 1. 치료연관 골수계 종양의 치료	6
그림 2. 연구 대상자 분석 개요	14
그림 3. 연도별 골수계 종양 발생 현황	27
그림 4. 연도별 골수계 종양 발생 현황: 50세 미만	28
그림 5. 연도별 골수계 종양 발생 현황: 50-64세	28
그림 6. 연도별 골수계 종양 발생 현황: 65세 이상	29
그림 7. 환자선정 흐름도	30

요 약 문

□ 서 론

‘치료연관 골수계 종양(therapy-related myeloid neoplasms)’은 선행암에 대한 항암화학요법이나 방사선치료에 의한 유전적 손상으로 인하여 새롭게 발생한 골수형성이상 증후군, 급성 골수성 백혈병 등 골수계 혈액암을 의미한다. 항암화학요법과 방사선치료로 인한 세포의 손상으로 짧게는 1년에서 길게는 10년 이내에 발생하는 것으로 알려져 있으며 대다수는 5년 이내에 발생한다.

치료연관 골수계 종양은 1) 예후가 좋지 않고, 2) 선행암의 치료로 이미 상당한 부담을 겪은 환자들에게서 치료에 고비용이 소요되는 난치 혈액암의 속발로 인한 신체적, 경제적, 사회적 파탄의 우려가 있으며, 3) 학술적으로는 이차암 발생 기전 연구에 유용한 모델이라는 점에서 중요한 이차암 질환군이다.

최근 정밀한 유전자 분석 기술의 발전에 따라 선행암 진단 시 혈액검사에서 ‘클론성 조혈증(clonal hematopoiesis; 혹은 clonal hematopoiesis of indeterminant potential; CHIP)’으로 불리는 혈액 조혈세포의 일부 특정 유전자 변이가 존재할 경우 치료연관 골수계 종양 발생 위험이 증가한다는 점이 알려졌다. 이를 통하여 치료연관 골수계 종양은 혈액암의 병인 탐구를 위한 더욱 중요한 모델로 떠올랐다. 그러나 절대적인 발생률이 낮아 선행암으로 치료받은 환자들을 장기간 추적 관찰하는 양질의 대규모 암 코호트를 만들고 유지하기 어려워 그 중요성에 비하여 잘 구성된 연구가 드물다.

따라서 본 연구는 암등록자료와 건강보험 청구자료를 연계하여 치료연관 골수계 종양의 국내 현황을 파악하고 치료연관 골수계 종양의 발생 고위험군을 적절히 정의함으로써, 선제적인 유전자 검사와 암 백신 등 새로운 화학적 예방요법(chemo-prevention)에 대한 임상연구의 적절한 대상을 제시하고자 하였다.

□ 연구방법

치료연관 골수계 종양의 발생 현황과 고위험군을 선별하기 위하여 국립암센터 암등록자료와 국민건강보험공단의 건강보험 청구자료를 연계하여 분석하였다. 2009년 1월 1일부터 2013년 12월 31일까지 선행암을 진단받은 암등록자료에 등록된 성인으로 선행암 코호트를 구축하였으며, 해당 대상자들의 2002년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지 건강보험 청구자료를 연계하여 치료연관 골수계 종양 발생에 대한 후향적 추적관찰 코호트(retrospective cohort)를 구축하였다. 연구대상자는 암이 발생한 신환자 중 항암화학

요법 또는 방사선요법을 받은 환자로 정의하였으며 선행암으로는 일부 희귀암과 골수계 종양을 제외하고 독립적인 특징이 있는 원발성 고형암과, 림프계 종양, 형질세포종양을 분석 대상으로 정의하였다.

본 연구의 선행암 코호트에 등록된 환자들을 2009년 7월 1일부터 2019년 12월 31일까지 추적관찰하여 대상자의 치료연관 골수계 종양 발생 여부를 분석하였다. 대상자의 추적관찰은 치료연관 골수계 종양이 발생하거나, 본 연구의 최대 추적관찰 기간인 2019년 12월 31일이 되는 경우 종료하였다. 치료연관 골수계 종양은 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, AML)과 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)으로 정의하였으며 산정특례(V193, V194) 2회 이상 청구와 함께 국제질병분류(ICD-10)에 따라 아래의 상병코드를 이용하였다.

치료연관 골수계 종양의 위험도(risk) 분석은 선행암 코호트에 등록된 환자들 중 항암 화학요법(단클론항체 치료 등 표적 치료 포함), 방사선치료, 방사성동위원소 치료 중 적어도 한 가지 이상의 치료를 받은 대상자의 선행암 진단 시 평균연령, 성별, 원발암의 병기와 치료 내역(항암화학요법 단독, 방사선치료 단독, 두 요법 병합, 방사성동위원소 단독 등으로 분류)을 선행암종별로 분석하고 대상자에서의 치료연관 골수계 종양의 표준화 발생비와 누적발생률을 분석하였다. 치료연관 골수계 종양의 발생 위험은 표준화 발생비(standardized incidence ratio, SIR=observed/expected)와 95% 신뢰구간(Poisson-based 95% confidence intervals)으로 추정하였다. 표준화 발생비는 일반인 구집단에서의 골수계 종양 발생률에 대비하여 본 연구의 최종 코호트에서의 골수계 종양 발생률을 비교하는 비율의 형태이다. 이때 비교집단이 되는 일반인구집단은 우리나라 전체 인구로 정의하고 건강보험공단에 청구된 모든 골수계 종양으로 5세 연령 그룹 및 성별에 따라 기대빈도를 계산하였다.

□ 연구결과

국립암센터 암등록자료를 통해 확인된 2009년부터 2013년까지 본 연구에서 정의된 선행암¹⁾이 발생한 성인 환자는 총 755,965명이었다. 이중 국립암센터 암등록자료를 통해 2개 이상 선행암을 가지고 있는 환자(n=30,554)가 제외되어 건강보험 청구자료와 연계한 대상자는 총 725,441명이었다. 건강보험 청구자료 연계 후 선행암 진단 1년 이내

1) 경구암, 식도암, 위암, 결장암, 직장암, 항문암, 간암, 췌장암, 담도암, 후두암, 폐암, 골암, 연조직암, 유방암, 자궁경부암, 자궁암(Corpus), 난소암, 상피암, 생식세포암, 고환암, 방광암, 신경암(Nerves), 신장암, 전립샘암, 악성림프종, 형질세포종

사망한 환자(n=1,116), 선행암 진단 이전 암 진단 또는 관련 치료 청구력이 있는 환자(n=31,707), 항암화학요법 또는 방사선치료를 받지 않은 환자(n=330,682)가 제외되었으며, 최종 분석대상자는 총 342,875명이었다.

선행암 코호트 대상자 342,875명(갑상샘암 포함) 중 추적관찰 기간 동안 치료연관 골수계 종양이 확인된 환자는 629명으로 단순 비율 계산 시 0.18%에 해당하였다. 갑상샘암을 제외할 경우에는 총 250,155명 중 555명(0.22%)에서 치료연관 골수계 종양이 발생하였다. 이를 통하여 치료연관 골수계 종양의 절대적인 발생률 자체는 낮음을 확인하였다. 선행암 코호트의 환자 중 갑상샘암을 제외한 전체 환자에서의 SIR은 3.40(95% CI 3.13-3.70) 이었다. 치료연관 골수계 종양 발생 555예 중 선행암 진단 후 1년 후부터 5년 경과시점까지 진단 받은 경우가 366명으로 다수를 차지하였고 SIR도 선행암 진단 첫 5년 이내가 더욱 높았다. 치료연관 골수계 종양 내에서 살펴보면, 여성 유방암 환자가 115명으로 전체의 20.72%로 가장 많았고, 림프종 68명, 형질세포종 44명의 순이었다. 림프종과 다발골수종을 합쳐서 '림프계종양'으로 묶을 경우 유방암과 발생자 수가 거의 같았다. 이와 같이 치료연관 골수계 종양 환자 내에서 유방암과 림프계종양이 가장 흔한 선행암이었는데 이는 위험에 노출된 분모 환자 수가 많은 것이 영향을 미친 것으로 판단되며 서양의 기존 소규모 관찰 연구들의 결과와 일치한다. 그 외 폐암, 난소암, 대장암, 위암의 순으로 발생자가 많았다.

개별 선행암 내에서 살펴보면, 골암에서 SIR 값이 가장 높았고, 형질세포종, 연부조직암, 림프종, 난소암이 높은 SIR 값을 보였다(표 14). 경구암, 담도암, 유방암, 자궁경부암, 위암, 폐암, 간암, 전립샘암도 SIR 값의 95% 신뢰 구간 하한선이 1.0을 초과하여 일반 인구집단보다 유의하게 높은 발생률을 보였다. 이를 통하여 선행암 치료를 받는 모수가 적어 치료연관 골수계 종양 환자의 주된 선행암에 들지 못하지만 암종 자체의 절대적인 위험도가 상당히 높은 암종들을 확인하였다. 만 20-49세에서의 SIR은 4.30(95% CI 3.64-4.95)으로 만 50-64세 및 만 65세 이상에서의 SIR보다 높았다(표 20). 급성 골수성 백혈병과 골수형성이상증후군의 경우 일반 인구집단에서 고령일수록 발생률이 급격히 증가하는 질환임을 감안할 때, 치료연관 골수계 종양은 선행암에 대한 세포독성치료라는 특별한 병인으로 인하여 고령이 발생의 주요한 위험요인이 되지 않는다는 점을 확인하였다. 유방암과 난소암의 경우에도 폐경 전 연령대인 만 20-49세에서 SIR이 높았다.

남성과 여성 모두에서 치료연관 골수계 종양의 SIR은 증가하였다. 여성에서는 유방암과 난소암이 치료연관 골수계 종양 환자의 다수를 이루어 여성암의 치료에서 치료연관 골수계 종양의 위험이 높음을 확인하였다. 남성에서는 간암과 폐암을 선행암으로 둔 치료

연관 골수계 종양 환자들이 많았다. 림프종과 형질세포종은 남녀 모두에서 영향을 미쳤다.

분석 대상 선행암 코호트 환자군 중 항암화학요법과 방사선치료를 동시에 받은 경우의 SIR은 항암화학요법만 단독으로 받은 경우보다 유의하게 높았다. 반면, 방사선치료 단독으로 치료받은 경우는 SIR 1.16(95% CI 0.76-1.56)으로 일반 인구에서의 골수계 종양 발생과 비교할 때 통계적으로 유의한 SIR의 증가를 보이지 않았다.

기존의 연구 결과들을 참고하여 알킬화제, 제2형 토포이소머라제 억제제, 그리고 백금계 화합물 3가지를 백혈병 호발제제(leukemogenic agent)로 분류하고 이들의 사용 여부에 따른 치료연관 골수계 종양 발생의 위험을 분석한 결과 백혈병 호발제제를 사용하지 않은 경우에 비하여 사용한 경우에서 더 높은 SIR 값을 보였다. 백혈병 호발제제 중 한 가지를 단독으로 사용한 경우에서의 SIR을 확인한 결과 알킬화제를 단독으로 사용한 경우 SIR이 4.75(95% CI 3.46-6.04), 토포이소머라제2 억제제를 단독으로 사용한 경우는 6.57(95% CI 5.1-8.5)으로 높았다(표 18). 특히 2개 이상의 백혈병 호발제제를 사용한 경우에는 SIR이 8.94(95% CI 7.95-9.94)로 더욱 상승하여 약제의 중복 사용이 위험요인임을 확인하였다. 반면, 비세포독성항암제인 단클론항체제제 혹은 티로신키나제 억제제만을 사용한 환자에서는 치료연관 골수계 종양의 위험이 일반인구집단 대비 높지 않았다.

치료연관 골수계 종양 환자에서 진단 후 1년 이내와 3년 이내의 의료비용을 분석한 결과 진단 후 첫 1년 간의 1인당 의료비용은 50,412,061원, 3년 이내의 평균 전체 비용은 62,015,873원으로 대부분의 진료비용이 첫 1년에 집중되는 것을 확인하였다. 건강보험심사평가원 암 상병 진료비 통계자료를 통하여 분석할 때 2015년 건강보험통계연보의 연령별 성별 신규 중증(암)등록환자의 진료현황에 보고된 신규 암환자(새롭게 진단 받고 1년 동안 실제로 진료를 받은 자로 정의) 실 인원 1인당 진료비 총액이 9,324,610원임을 감안하면, 치료연관 골수계 종양은 1인당 진료비가 매우 높은 고액암임을 알 수 있었다. 고강도 항암화학요법과 조혈모세포이식이 이루어지는 만 20세-64세 연령대로 한정 시 치료연관 골수계 종양 발생 후 첫 1년 간 진료비는 57,738,338원으로 더욱 증가함을 확인하였다.

□ 결론 및 정책적 제언

본 연구에서는 2009년부터 2013년까지의 국내에서 발생한 25개 암환자에서 치료연관 골수계 종양의 발생 현황을 확인하고 SIR을 통한 위험도와 주요 특성을 확인하였다. 이를 통하여 여러 암종 및 특성에 따라 항암화학요법과 방사선치료 전 치료연관 골수계 종

양과 관련된 유전적 소인에 대한 사전검사 적용과 치료 후 보다 세심한 혈액학적 추적 관찰이 필요한 환자군을 확인하였다. 앞으로 치료연관 골수계 종양의 발생 위험을 줄이기 위한 화학적 예방요법(chemoprevention), 암백신을 통한 암 예방법(cancer vaccines) 등 새로운 증재요법에 대한 임상시험 시 본 연구가 대상자의 선정 기준으로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

최근 치료연관 골수계 종양의 발생에 클론성 조혈증과 유전성 암 소인 증후군 등 암 진단 전 환자가 이미 보유한 기저의 유전 이상이 큰 영향을 끼치는 점이 밝혀졌으며, 미국에서는 2018년부터 혈액암의 발생 위험을 모니터하기 위한 클론성 조혈증 클리닉을 개설하였고 진단 기술과 새로운 연구결과들의 누적에 따라 그 운영이 점차 활발해지고 있다. 국내에서도 치료연관 골수계 종양 발생 위험 예측을 위한 상세 유전자 검사에 대한 관심과 수요가 항암화학요법과 방사선치료를 받는 암환자 내에서 늘어날 것으로 예상된다. 그러나 이와 같은 유전자 검사들은 현재 고가이며, 위험군 규명이 명확하게 정립되지 않아 실제 적용 시 과도한 검사의 우려가 있다. 따라서 치료연관 골수계 종양 위험 예측을 위한 의학적 목적의 클론성 조혈증과 유전암소인증후군 유전자검사를 모든 암환자에서 지나치게 무분별한 시행이 이루어지지 않도록 제한이 필요하며, 위험도가 명백히 높은 환자군에서 선별적으로 허용하여 새로운 고급 진단 기법 도입으로 인한 의료 현장의 혼란을 막고 잠재적 이익이 있을 수 있는 환자들에게는 수준 높은 의료 서비스가 조기에 제공될 수 있도록 할 수 있는 정책이 필요하다.

지금까지 암과 관련된 대부분의 임상 연구는 효과적인 치료에 집중되어 왔다. 암 예방에 대한 연구는 상대적으로 긴 시간이 필요하며 무엇보다 이후의 암 발생 여부를 예측하기 어렵기 때문에 유효성과 안전성에 대한 통계적인 증거가 어려운 한계가 있다. 그러나 아직도 대다수 선진국의 사망원인 1위를 암이 차지할 정도로 암이 정복되지 않은 상황에서 치료 외에도 예방과 조기 발견에 대한 수준 높고 장기간 추적관찰을 요하는 전향적 연구가 필요하다. 또한 암백신 등을 통한 면역학적인 방법으로 암을 예방하려는 연구가 태동하고 있는 바, 이에 가장 일차적인 연구 대상이 될 것으로 예상되는 치료연관 골수계 종양에 대한 고위험군 환자들의 전향적 코호트 구축을 장려할 필요가 있다. 따라서 명백한 고위험군에 한정하여 치료연관 골수계 종양 병인의 상세 규명과 효과적인 예방적 증재법 규명을 위한 장기적인 전향적 코호트 구축과 임상시험 지원을 제안한다.

주요어 작성

치료연관 골수계 합병증, 암 경험자, 이차암

Analysis of incidence of therapy-related myeloid neoplasms and its risk factors for the selection of high risk group

Hong Jun Sik², Lee Na Rae¹, Ha Hye Rim³, Kim Hyo Jeong¹,
Park Ju Hyun¹

1 National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

2 Seoul National University Hospital

3 Inha University Hospital

□ Introduction

: Therapy-related myeloid neoplasms result from genetic damage caused by chemotherapy or radiotherapy for previous cancers and include myeloid dysplasia syndrome (MDS), acute myeloid leukemia (AML), and other myelogenous hematological cancers. They occur within 1 to 10 years of the original therapy, usually within 5 years.

Furthermore, they have poor prognosis and cause physical, economic, and social disruption. In particular, they involve recurring, incurable hematological cancers, which are expensive to treat in patients who have already suffered considerable burden due to prior cancer treatment. Moreover, they are a scientifically important secondary cancer group because they provide a useful model for research into the mechanism of secondary cancers.

Recently developed techniques for precise gene analysis have shown that the risk of therapy-related myeloid neoplasms is greater in individuals with specific gene mutations in hematopoietic cells. These mutations are known as clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) and can be identified in a blood test performed at the time of the original cancer diagnosis. Because of CHIP mutations, therapy-related myeloid neoplasms

have emerged as an important model for exploring the etiology of hematological cancer. However, CHIP mutations have a low absolute incidence rate, so it is difficult to create and maintain a high-quality, large-scale cohort to carry out long-term monitoring of patients treated for cancer.

Therefore, the present study used data from cancer registration and health insurance claims to identify therapy-related myeloid neoplasms and define high-risk groups, which constitute an appropriate target for clinical research into new chemo-prevention methods, such as pre-emptive genetic testing and cancer vaccines.

□ **Methods**

: To identify the prevalence of therapy-related myeloid neoplasms and high-risk groups, the data on cancer registration at the National Cancer Center were analyzed in conjunction with the data on health insurance claims from the National Health Insurance Service. A prior cancer cohort was established comprising all adults who had been diagnosed with cancer between January 1, 2009 and December 31, 2013. A retrospective cohort of therapy-related myeloid neoplasms was set up by linking the data on health insurance claims by these subjects between January 1, 2002 and December 31, 2019. The subjects comprised all new patients with cancer who had received chemotherapy or radiotherapy. Prior cancers were defined as primary solid cancers, lymphoid tumors, or plasma cell tumors with independent characteristics, excluding some rare cancers and myeloid neoplasms.

Patients enrolled in the prior cancer cohort were followed up from July 1, 2009 to December 31, 2019 to see whether they developed therapy-related myeloid neoplasms. Follow-up was terminated upon the development of therapy-related myeloid neoplasms or when the final follow-up date (December 31, 2019) was reached. Therapy-related myeloid neoplasms comprised AML and MDS, with the following disease codes were used in

accordance with the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision (ICD-10) : V193, V194. In addition, at least two of the claims were made under exceptional circumstances.

In these groups, the standardized and cumulative incidence values of therapy-related myeloid neoplasms were analyzed. The risk of developing therapy-related myeloid neoplasms was estimated using standardized incidence ratio (SIR = observed/expected) with Poisson-based 95% confidence intervals (CIs). The SIR compared the incidence of myeloid neoplasms in the final cohort to that in the general population of South Korea, which constituted the control group. The expected frequency was calculated in each 5-year age and sex group using all claims mentioning myeloid neoplasms in the National Health Insurance Service.

□ Results

: The total number of adult patients with cancer between 2009 and 2013 was 755,965, according to the cancer registration data of the National Cancer Center. Among them, those with at least two prior cancer diagnoses (n = 30,554), according to the cancer registration data of the National Cancer Center, were excluded. Thus, the total number of subjects whose data were linked to National Health Insurance claims was 725,441. Next, patients who died within 1 year of the original cancer diagnosis (n = 1,116) were also excluded, as were those with claims mentioning cancer diagnosis or related treatments before the original cancer diagnosis (n = 31,707) and those who did not receive chemotherapy or radiotherapy (n = 330,682). Thus, the final analysis included 342,875 subjects.

In this prior cancer cohort, which included patients with thyroid cancer, 629 patients (0.18%) had therapy-related myeloid neoplasms during the follow-up period. When thyroid cancer was excluded, 555 out of 250,155 patients (0.22%) developed therapy-related myeloid neoplasms. Clearly, the absolute incidence of therapy-related myeloid neoplasms was low. The SIR among all patients, excluding those with thyroid cancer, was 3.40 (95% CI:

3.13-3.70). Among the 555 patients with therapy-related myeloid neoplasms, 366 were diagnosed from 1 to 5 years after the original cancer diagnosis; the SIR was also higher within the first 5 years of the original cancer diagnosis. However, among patients with therapy-related myeloid neoplasm, there were 115 cases (20.72%) of breast cancer, 68 lymphomas, and 44 plasmacytomas. When lymphoma and multiple myeloma were combined and grouped as “lymphoid tumors,” the number of cases was almost equal to that of breast cancer. Thus, breast cancer and lymphoid tumors were the most common prior cancers among patients with therapy-related myeloid neoplasms, probably because a large number of the patients were exposed to risks for these cancers. This is consistent with previous small-scale observational studies in the West. In addition, lung, ovarian, colorectal, and stomach cancers were common.

When the prior cancers were individually examined, bone cancers had the highest SIR value, followed by plasmacytoma, soft tissue cancer, lymphoma, and ovarian cancer. Oral, biliary tract, breast, cervical, stomach, lung, liver, and prostate cancers also showed a significantly higher incidence than in the general population, as the lower limit of the 95% CI of the SIR exceeded 1.0. In this way, we identified carcinomas that had a very high absolute risk in themselves, but which did not rank among the most common prior cancers in patients with therapy-related myeloid neoplasms because few of the patients had received. The SIR in patients aged 20-49 years was 4.30 (95% CI: 3.64-4.95), which was higher than those in patients age 50-64 years and in patients aged over 65 years (Table 20). In the case of AML and MDS, given that the incidence in the general population increases rapidly with age, the results confirmed that old age was not a major risk factor for therapy-related myeloid neoplasms because cytotoxic therapy for prior cancers constitutes a special etiology. In the case of breast and ovarian cancer, the SIR was high in the premenopausal group (women aged 20-49 years).

The SIR of therapy-related myeloid neoplasms increased in both men and

women. Among women, most patients with therapy-related myeloid neoplasms had breast cancer and ovarian cancer, and the results confirmed that the risk of therapy-related myeloid neoplasms was high in the treatment of female cancer. In men, many patients with therapy-related myeloid neoplasms had liver or lung cancer as their prior cancers. Lymphoma and plasmacytoma affected both men and women.

In the prior cancer cohort, the SIR of patients who received chemotherapy and radiotherapy at the same time was significantly higher than in those who received chemotherapy alone. In contrast, in the case of radiotherapy alone, the SIR was 1.16 (95% CI: 0.76-1.56), which did not indicate a significant increase over the incidence of myeloid neoplasms in the general population.

Based on the results of previous studies, alkylating agents, type 2 topoisomerase inhibitors, and platinum-based compounds were classified as leukemogenic agents, and the risk of developing therapy-related myeloid neoplasms associated with their use was evaluated. The results showed that the SIR was higher when leukemogenic agents were used than when they were not. When only alkylating agents were used, the SIR was 4.75 (95% CI: 3.46-6.04), while it was 6.57 (95% CI: 5.1-8.5) when topoisomerase 2 inhibitors were used alone (Table 18). When two or more leukemogenic agents were used, the SIR increased to 8.94 (95% CI: 7.95-9.94), confirming that repeated use of these drugs was a risk factor. On the other hand, patients who only received non-cytotoxic anticancer drugs, such as monoclonal antibodies or tyrosine kinase inhibitors, had a similar risk of therapy-related myeloid neoplasms as the general population.

When medical expenses within 1 or 3 years of diagnosis were analyzed in patients with therapy-related myeloid neoplasms, treatment expenses were concentrated in the first year, with the average medical expenses per person totaling 50,412,061 won 1 year after diagnosis and 62,015,873 won 3 years after diagnosis. Among new cancer patients reported by age and sex in the new severe cancer registration of the 2015 Health Insurance Statistical

Yearbook, which was based on statistical data of cancer medical expenses from the Health Insurance Review and Assessment Service, the total cost of treatment was 9,324,610 won per patient. It follows that therapy-related myeloid neoplasms are very expensive to treat. When the age of high-intensity chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation was restricted to 20 to 46 years, the treatment cost after the first year of therapy-related myeloid neoplasms was even higher, at 57,738,338 won per person.

□ Conclusions and policy suggestions

: The present study investigated the incidence of therapy-related myeloid neoplasms in patients with 25 cancers that commonly occurred in South Korea between 2009 and 2013, identifying the risk and major characteristics using SIR. The results identified which patients require preliminary examination for the genetic predisposition associated with therapy-related myeloid neoplasms before chemotherapy and radiotherapy, as well as which require more detailed hematological follow-up after treatment based on the type and the characteristics of their carcinomas. The results could be used as patient selection criteria for new interventional therapies, such as chemoprevention and cancer vaccines to reduce the risk of developing therapy-related myeloid neoplasms.

Recent studies have shown that underlying genetic abnormalities possessed by patients before cancer diagnosis, such as clonal hematopoiesis and hereditary cancer predisposition syndrome, have a significant impact on the occurrence of therapy-related myeloid neoplasms. In the United States, clinics for clonal hematopoiesis have been opening since 2018 to monitor the risk of hematological cancer. These clinics are gradually becoming more active as diagnostic technology and new research results accumulate. In South Korea, the interest and demand for detailed genetic tests to predict the risk of therapy-related myeloid neoplasms are expected to increase among cancer patients receiving chemotherapy and radiotherapy. However,

these genetic tests are currently expensive, and no clear risk group has been established, so excessive testing may be impractical. As such, genetic testing for clonal hematopoietic and genetic cancer biomarkers to predict the risk of therapy-related myeloid neoplasms should be restricted. It should not be performed indiscriminately in all cancer patients. Moreover, a policy is needed to prevent any confusion that may be caused by new advanced diagnostic techniques and to ensure that high-quality medical services are provided early to patients who are most likely to benefit.

To date, most clinical studies on cancer have focused on effective treatment. Research into cancer prevention necessitates relatively long study durations. More importantly, it is difficult to predict the occurrence of cancer in the future, so it is difficult to statistically demonstrate efficacy and safety. Nonetheless, cancer remains the number one cause of death in most developed countries, and high-level studies with longer duration are needed for prevention, early detection, and treatment. With the emergence of cancer prevention using immunological methods such as cancer vaccines, future studies should recruit a prospective cohort of high-risk patients for therapy-related myeloid neoplasms, who are likely the primary study targets. Therefore, we propose that a long-term, prospective cohort be established and that supportive clinical trials be carried out to ascertain the detailed etiology of therapy-related myeloid neoplasms and identify effective preventive interventions in high-risk groups.

1. 연구배경

1.1. 개요

국가 암 등록 통계에 따르면 우리나라 암환자들의 5년 생존율은 1993~1995년 41.2%에서 2011~2015년 70.7%까지 향상되었으며²⁾, 건강 검진 강화에 따른 암 조기 발견과 치료 발전 등으로 지속적인 암 경험자(암 생존자) 증가가 예상된다. 암 경험자들은 재발의 부담 외에도 치료의 합병증으로 인한 신체적 제약과 정서적 손상을 경험하면서 경제적 손실, 직업 상실, 가족 우울도 증가 등 다양한 개인적, 사회적 고통을 겪게 된다³⁾.

이차암은 암 경험자에게 가장 중대한 합병증 중 하나로, 전체 발생률 파악과 흡연, 비만, 당뇨 등 일반 위험인자의 확인 등에 초점을 맞추어 진행되었던 한국의 이차암 연구를 통해 암 경험자에서 일반인 대비 이차암 발생 위험이 높음이 보고된 바 있다⁴⁾. 암 생존자에서 이와 같은 이차암 발생 위험과 예방의 중요성을 고려하여 2018년 암 생존자 통합지지 시범사업에 이차암 스크리닝이 포함되었다. 그러나 선행암의 종류나 치료 방법, 이차암의 유형 등에 따른 보다 구체적인 추가 연구들이 필요하다.

이차암 가운데 ‘치료연관 골수계 종양(therapy-related myeloid neoplasms)’은 선행암에 대한 항암화학요법이나 방사선치료에 의한 유전적 손상으로 인하여 새롭게 발생한

2) 국가암등록사업 연례 보고서(2015년 암등록통계), 보건복지부, 중앙암등록본부, 국립암센터. 2017.12.

다음의 국립암센터 홈페이지내 암등록통계자료 게시판에서 확인, 인용함.

<https://ncc.re.kr/cancerStatsView.ncc?bbsnum=438&searchKey=total&searchValue=&pageNum=1>

3) Rowland JH, Bellizzi KM. Cancer survivorship issues: life after treatment and implications for an aging population. J Clin Oncol. 2014;32:2662-8.

4) Park SM, Lim MK, Jung KW, Shin SA, Yoo KY, Yun YH, Huh BY. Prediagnosis smoking, obesity, insulin resistance, and second primary cancer risk in male cancer survivors: National Health Insurance Corporation Study. J Clin Oncol. 2007;25:4835-43. 위 다수의 연구

골수형성이상증후군, 급성 골수성 백혈병 등 골수계 혈액암을 의미한다. 항암화학요법과 방사선치료로 인한 세포의 손상으로 짧게는 1년에서 길게는 10년 이내에 발생하는 것으로 알려져 있으며 대다수는 5년 이내에 발생한다⁵⁾.

치료연관 골수계 종양은 1) 예후가 좋지 않고, 2) 선행암의 치료로 이미 상당한 부담을 겪은 환자들에게서 치료에 고비용이 소요되는 난치 혈액암의 속발로 인한 신체적, 경제적, 사회적 파탄의 우려가 있으며, 3) 학술적으로는 이차암 발생 기전 연구에 유용한 모델이라는 점에서 중요한 이차암 질환군이다. 일반적으로는 유전적 소인을 가진 환자가 오랜 시간에 걸쳐 유해한 환경적 요인들에 조금씩 노출됨으로써 암이 발생한다고 할 수 있는데, 최근 골수계 종양에서는 질병 발생 전 전백혈병 단계(pre-leukemic state)라는 전암 단계가 존재하는데 전백혈병단계에서 골수계 종양이 실제 발생하는 기전을 찾고 이를 바탕으로 질병 발생을 예방하려는 노력이 시도되고 있다. 치료연관 골수계 종양은 암 환자가 항암화학요법과 방사선 치료라는 집중적이고 밀도 있는 유해 인자에 노출되고, 이로 인하여 짧은 기간 내에 이차암이 발생한다. 최근 정밀한 유전자 분석 기술의 발전에 따라 선행암 진단 시 혈액검사에서 ‘클론성 조혈증(clonal hematopoiesis; 혹은 clonal hematopoiesis of indeterminant potential; CHIP)’으로 불리는 혈액 조혈세포의 일부 특정 유전자 변이가 존재할 경우 치료연관 골수계 종양 발생 위험이 증가한다는 점이 알려졌다⁶⁾. 또한 유전암소인증후군(hereditary cancer predisposition syndrome)으로 선천 유전변이를 가진 환자의 조혈세포의 손상이 골수계 종양을 촉발할 수 있다는 점도 제시되고 있다. 이를 통하여 치료연관 골수계 종양은 혈액암의 병인 탐구를 위한 더욱 중요한 모델로 떠올랐다. 그러나 절대적인 발생률이 낮아 선행암으로 치료받은 환자들을 장기간 추적 관찰하는 양질의 대규모 암 코호트를 만들고 유지하기 어려워 그 중요성에 비하여 잘 구성된 연구가 드물다.

선행암 단계에서 치료연관 골수계 종양 발생 위험을 미리 가늠할 수 있다면, 1) 선행암 치료 종결 후 적극적 검진으로 이를 조기에 발견하고 대처할 수 있을 것이고, 2) 고위험군 환자들을 적절히 선별 후 전향 추적 관찰 코호트로 만들어 다양한 임상정보와 혈액 등의 검체의 순차적 채취를 통한 생물학적 정보를 수집하여 연구를 진행할 수 있을

5) McNerney ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:513-527.

6) Takahashi K, Wang F, Kantarjian H, Doss D, Khanna K, Thompson E, Zhao L, Patel K, Neelapu S, Gumbs C, Bueso-Ramos C, DiNardo CD, Colla S, Ravandi F, Zhang J, Huang X, Wu X, Samaniego F, Garcia-Manero G, Futreal PA. Preleukaemic clonal haemopoiesis and risk of therapy-related myeloid neoplasms: a case-control study. *Lancet Oncol*. 2017;18:100-111.

것이며, 3) 해당 고위험군 환자들은 전백혈병 단계에서 암 발생을 기전적으로 억제하는 예방적 항암요법(chemoprevention)과 암 백신(cancer vaccines) 등을 통한 면역 요법 등의 예방적 조치를 통해 2차성 골수계 종양의 발생을 줄이는 연구에서 최적의 대상이 될 것이다.

1.2. 질환의 개요⁷⁾⁸⁾⁹⁾

골수는 인체의 큰 뼈 안에서 발견되는 연한 지방 조직으로 스폰지 같은 구조이며 액체로 채워진 섬유망으로 구성되어 있고 적혈구, 백혈구, 혈소판 등의 혈액세포를 생성하는 기능을 가진다. 혈액조혈기계 세포는 크게 림프구와 형질세포로 최종 분화하는 림프계 세포들과, 적혈구, 혈소판, 그리고 백혈구 가운데 호중구, 호산구, 호염기구, 단핵구 등으로 분화하는 골수계 세포들로 나뉜다. 골수계 종양은 골수계 혈액조혈계에 발생하는 종양으로 대표적으로 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia; AML)과 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome; MDS)이 있다.

치료연관 골수계 종양은 골수계 종양을 진단받은 환자가 이전에 선행암을 진단 받고 이에 대한 세포독성 항암제 혹은 방사선치료의 과거력이 있는 경우 진단 가능하다. 과거에는 치료연관 골수형성이상증후군(therapy-related MDS)과 치료연관 급성 골수성 백혈병(therapy-related AML)으로 나누어 분류하기도 했으나 세계보건기구(WHO)의 2016년도 질환 분류체계¹⁰⁾에서는 이들을 묶어 ‘치료연관 골수계 종양’으로 분류하고 있다. 치료연관 골수형성이상 증후군 환자의 대부분은 짧은 시간 후에 결국 치료연관 급성 골수성 백혈병으로 진행하며, 둘은 치료와 예후에 별다른 차이가 없다.

치료연관 골수계 종양의 발생률은 정확히 산정하기는 어려우나 근래의 서양 자료에서는 암 경험자 100,000명당 0.62명 내외이고 전체 급성 골수성 백혈병 혹은 골수형성이상증후군 환자의 최대 10~20%로 보고되고 있다. 발생 빈도는 암 경험자의 수가 늘어나면서

7) Kim SA, Hong J, Park WC, Shin DY, Koh Y, Kim I, Lee DS, Yoon SS. Better treatment outcomes in patients with actively treated therapy-related myeloid neoplasms harboring a normal karyotype. *PLoS One*. 2018;13:e0209800.

8) Zahid MF, Parnes A, Savani BN, Litzow MR, Hashmi SK. Therapy-related myeloid neoplasms - what have we learned so far? *World J Stem Cells*. 2016;8:231-42.

9) Ganser A, Heuser M. Therapy-related myeloid neoplasms. *Curr Opin Hematol*. 2017;24:152-158.

10) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-405.

함께 늘어날 것으로 예상된다. 선행암으로부터 치료연관 골수계 종양의 발병까지 기간의 중앙값은 3~5년 정도이며 10년 이후로는 위험도가 감소한다. 치료연관 골수계 종양은 일반적인 골수계 종양의 치료와 동일하게 치료한다. 선행암 치료 중 입은 신체 기능 손상에 연이은 강도 높은 치료에 따르는 추가 손상의 위험도 있어 일반적인 골수계 종양에 비해 상대적으로 좋지 않은 예후를 보인다. 알려진 생존기간 중앙값은 6~11개월 정도이다.

알킬화제제(alkylating agents), 백금계 화합물(platinum compounds), 그리고 제2형 토포이소머라제 억제제(topoisomerase-II inhibitor)에 해당하는 세포 독성 항암제들은 골수계 종양을 잘 유발하는 백혈병 호발제제로 간주되며 방사선치료 역시 치료연관 골수계 종양 발생의 위험 증가와 연관되어 있다고 알려져 있다. 알킬화제는 암세포의 알킬 그룹을 치환시키면서 암세포를 사멸에 이르게 하는데 이 과정에서 부정확한 염기쌍이 발생하고, 제2형 토포이소머라제 억제제는 DNA 복제 과정에 작용하는 주요 효소를 억제함으로써 복제율을 낮추고 염색체의 파괴를 일으킨다. 이처럼 암 치료제의 세포 독성에 의하여 정상적인 조혈 세포의 유전자와 염색체에 손상이 발생하고, 손상 받은 세포가 충실히 복구되지 않아 골수계 종양이 유발된다는 것이 기존에 알려진 치료연관 골수계 종양의 대표적인 발생 기전이다. TP53 등의 암억제유전자들이 돌연변이 등에 의하여 제 역할을 하지 못하게 되면 DNA 손상 복구에 장애가 발생한다. TP53 돌연변이는 치료연관 골수계 종양 환자의 20~50%에서 확인된다. TP53 변이와 연관된 복합핵형 염색체(complex karyotype)과 5, 7, 17번 등 염색체 전체 혹은 부분의 결손을 가진 단일염색체핵형(monosomal karyotype) 등이 치료연관 골수계 종양에서 더 많이 나타나는 것으로 확인되었다.

2. 연구의 필요성

치료연관 골수계 종양은 예후가 불량하고 경제적 부담도 크기 때문에, 예방 및 조기 발견을 위한 노력이 필요하다. 또한 치료연관 골수계 종양의 병인 연구를 통하여 2차성 골수계 종양과 나아가 2차성 혈액종양 발생 기전 전반에 대한 새로운 지식을 많이 얻을 수 있을 것으로 기대된다. 그동안 치료연관 골수계 종양의 예방에 관한 연구들은 치료연관 골수계 종양의 발생률이 높은 일부 치료와 질병을 대상으로 한 소규모 후향 분석을 위주로 이루어졌다. 예를 들면, Ge 등(2017)¹¹⁾의 연구와 같이 자가조혈모세포이식을 받은 림프종 환자에서 치료연관 골수계 종양의 발생위험인자를 분석하여 55세 이상의 고

령, 많은 횡수의 조혈모세포채집, 늦은 이식 시기 등의 위험인자를 확인한 경우, 확인된 위험인자를 가진 환자들에서 자가조혈모세포이식을 신중히 결정하거나 이식 후 치료연관 골수계 종양의 발생을 잘 추적관찰하는 것을 제안하는 식이다. 그러나 치료연관 골수계 종양의 정확한 발생 현황과 발생 기전이 명확히 밝혀지지 않은 상황에서 이러한 전략 수립은 매우 제한적이며 근거 수준도 충분치 않다.

이차암의 발생 기전을 정확하게 밝히기 위해서는 이미 이차암이 발생한 후가 아닌 선행암의 발생 시점부터 환자를 전향적으로 관찰하면서 병력 청취를 통한 임상적 정보와 검체 채취를 통한 유전적 정보를 연속적으로 수집하는 것이 필요하다. 그러나 치료연관 골수계 종양 자체의 발생률이 높지 않으므로 모든 선행암 환자를 대상으로 전향적인 관찰과 분석을 하는 것은 시간과 비용 면에서 비효율적이다. 따라서 치료연관 골수계 종양의 정확한 발생 현황을 파악하고, 발생의 위험이 두드러지게 높은 고위험군을 정의하는 것이 필요하다. 고위험군을 특정하고 이들을 전향적 코호트로 관리한다면, 연속적으로 수집한 생물학적 검체와 임상 정보를 통하여 발생 기전을 보다 정확히 규명하는 품질 높은 연구를 경제적으로 수행할 수 있고, 해당 환자들을 화학적 예방요법과 새로운 예방적 중재법에 대한 연구 대상으로 적용할 수 있을 것이다. 또한 이차암의 효과적인 관리를 위한 보건 당국의 정책적 지원 및 국가 암예방 사업에 반영될 중요한 사실들을 밝히는 보건 정책에서의 효과도 기대된다.

3. 연구 목적

본 연구는 클론성 조혈증과 선천암소인증후군 등의 상세 유전자 검사가 실제적인 도움이 될 대상군을 확인하고, 전백혈병 단계에서 질병의 진행 예방을 위한 향후 임상시험의 효과적인 대상 집단을 제시하며, 골수계 종양의 병인 연구를 위한 전향적 코호트의 효과적인 대상군을 정의하기 위하여 암등록자료와 건강보험청구자료를 활용하여 치료연관 골수계 종양의 국내 현황을 파악하고 치료연관 골수계 종양의 발생 고위험군을 밝히고자 하였다.

11) Ge I, Saliba RM, Maadani F, Popat UR, Qazilbash MH, Ravi Pingali S, Shah N, Ahmed S, Bashir Q, Nieto Y, Champlin RE, Hosing C. Patient age and number of apheresis days may predict development of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for lymphoma. *Transfusion*. 2017;57:1052-1057.

II

선행연구

1. 임상진료지침

치료연관 골수계 종양의 치료는 일반적인 골수계 종양의 치료와 크게 다르지 않다. 치료연관 골수계 종양을 진단받게 되면 고강도 항암치료가 가능한지를 평가하고 가능하지 않은 경우에는 DNA 메틸화 억제제나 저용량의 항암제를 투약을 고려한다. 고강도 항암치료를 할 수 있다고 판단이 되면, 골수계 종양의 아형에 따라 표준 치료를 진행한다(그림1).

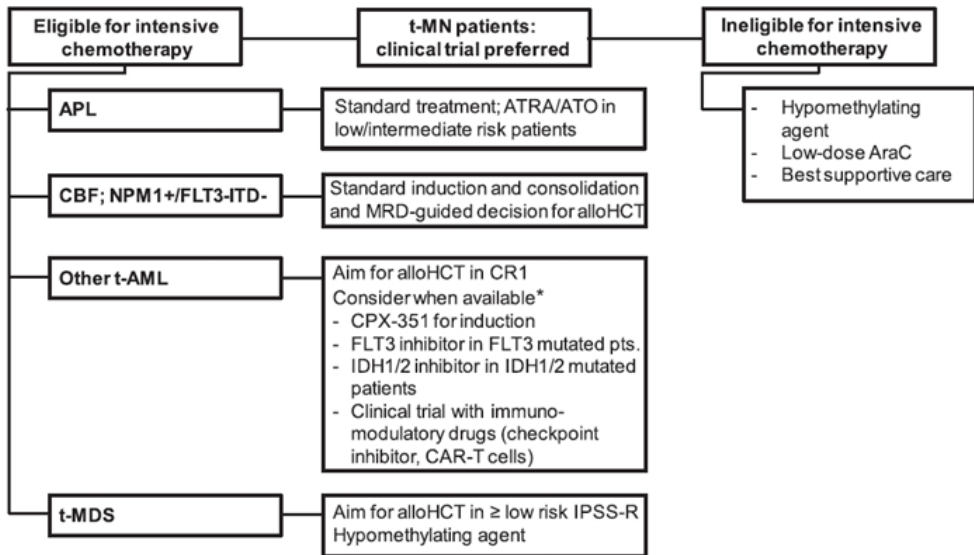


그림 1. 치료연관 골수계 종양의 치료

2. 일차 연구

2.1. 현황분석

Morton 등(2019)¹²⁾은 미국 암연구소(National Cancer Institute, NCI)의 SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) 자료를 이용하여 2000년부터 2014년까지 발생한 치료연관 골수계 종양의 발생 현황에 대한 인구기반 역학 연구 (population-based epidemiologic study) 결과를 발표하였다. 해당 연구의 분석대상은 2000년부터 2013년 사이에 선형암이 발병하여 항암화학요법을 받고 1년 이상 생존한 성인 환자였다. 대상자들은 선형암 진단일로부터 1년 이후의 시점부터 이차암이 발생하거나, 사망하거나, 연령이 85세에 도달하거나, 추적관찰 소실 및 연구가 끝날 때까지 추적관찰을 시행하였다. SEER 자료원은 항암치료에 대한 자세한 정보는 포함하고 있지 않기 때문에, 65세 이상을 대상으로 하여 Medicare Database 연계를 추가로 수행하여 치료에 따른 발생 현황을 추가로 분석하였다. 치료연관 골수계 종양의 위험도 분석 대상자는 총 700,612명이었고 암종별 평균 나이는 골암, 연조직암, 고환암을 제외하면 모두 50세 이상이었다. 이 가운데 치료연관 골수계 종양이 발생한 환자는 1,619명이었으며 이들의 평균 나이 64.3세였고 1,148명(70.9%)는 여성이었다. 결장암을 제외하고 모든 선형암 암종에서 초치료가 항암요법인 환자에서 치료연관 골수계 종양 발생위험이 유의하게 증가하는 것을 확인하였다. 가장 높은 표준화발생비(standardized incidence ratio: SIR)를 보이는 암종은(SIR > 10) 골육종(SIR, 39.0; 95% CI, 21.4-65.5), 연부조직육종(SIR, 10.4; 95% CI, 6.4-15.9), 생식세포종(SIR, 12.3; 95% CI, 7.6-18.8) 등이었고 환자 연령이 상대적으로 젊은 암종들이었다. 결장암은 반면 치료연관 골수계 종양의 발생 위험을 증가시키지 않는 것으로 분석되었고(SIR, 1.1; 95% CI, 0.9-1.3), 2007년부터 2014년까지 포함된 대상자만 분석하였을 때도 같은 결과를 보였다(SIR, 1.2; 95% CI, 0.8-1.8). 치료연관 골수이형성 증후군(t-MDS)과, 치료연관 급성 골수성 백혈병(t-AML)을 각각 분석한 결과, 소세포폐암과 유방암에서는 항암화학요법 후 t-AML 위험이 t-MDS 위험보다 다소 높은 것으로 나타났지만 전반적으로 SIR은 일관적으로 비슷

12) Morton LM, Dores GM, Schonfeld SJ, Linet MS, Sigel BS, Lam CJK, Tucker MA, Curtis RE. Association of Chemotherapy for Solid Tumors With Development of Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia in the Modern Era. *JAMA Oncol.* 2019;5:318-325

한 정도로 증가함을 확인하였다. 치료연관 골수계 종양이 발생한 전체 대상자 1,619명 중 1,270명(78.4%)이 사망하였고 전체생존기간의 중위값은 7개월이었다. 일차 치료하 항암방사선요법이었던 군은 항암화학치료 단독군과 비교하여 위암, 비소세포폐암, 그리고 여성유방암에서 SIR이 유의하게 높았다. 하위그룹 분석 결과 선행암 진단시점의 나이가 더 어릴수록 치료연관 골수계 종양의 SIR이 높았으나 65세 이후에 선행암 진단을 받은 경우에도 위험도가 증가하였다. 연구자들은 2018년 미국에서 고형암 진단 후 1년 이상 생존한 성인 환자 약 360만 명이 초기 화학 요법을 받았는데 이 환자들 중 약 714명은 2023년까지 치료연관 골수계 종양이 발생할 것으로 예측하였다. 이중 75%는 항암화학요법과 연관된 발생일 것이며, 이 비율은 위험 요인으로 알려진 알킬화제, 백금계 화합물, 제2형 토포이소머라제 억제제 등 백혈병 호발 제제들로 치료 받은 선행암 환자에게서 훨씬 더 높을 것으로 예상하였다. 치료연관 골수계 종양 발생의 절대적 위험은 낮지만, 환자들의 전체생존율이 좋지 않기 때문에 임상적으로 매우 중요하며, 항암화학요법 시행의 이익과 위험에 대한 평가에 있어 유리한 예후를 가진 환자의 경우 항암화학요법에 의한 부작용 발생 위험, 선행암의 재발 혹은 진행 위험과 더불어 치료연관 골수계 종양의 발생 위험이 고려되어야 한다고 결론내렸다.

2.2. 치료연관 골수계 종양의 위험요인 분석

Takahashi 등(2017)⁵⁾은 클론성 조혈증을 동반한 암환자에서 치료연관 골수계 종양의 발생 위험이 높은지를 확인하고자 환자대조군 연구를 수행하였다. 중재군은 미국 MD Anderson 암센터에서 1997년 6월 11일부터 원발성 암 치료를 받은 환자를 검색한 후, 2003년 1월 1일부터 2015년 12월 31일 사이에 치료연관 골수계 종양 진단을 받은 환자 중 당시 진단 골수 샘플이 확보된 환자를 선정하였고, 대조군은 2008년부터 2015년까지 림프종 치료 환자로 알킬화제를 포함한 병용 항암화학요법을 받은 환자로 최소 5년 이상 치료연관 골수계 종양 발생의 임상적 근거가 없고, 양측 골수 생검에서 림프종의 골수 전이의 근거가 없는 환자를 선정하였다. 중재군과 대조군 간에는 연령을 보정한 1:3 매칭을 수행하였다. 연구결과 치료연관 골수계 종양이 발생한 14명의 환자에서 원발암 진단 당시 시점에 클론성 조혈증이 전백혈병성 변이(preleukaemic driver mutations)로서 발견되었다. 치료연관 골수계 종양이 발생하지 않은 대조군 환자에서도 클론성 조혈증이 발견되었지만, 대조군의 발생률은 중재군의 경우보다 현저히 낮았다. 이

와 같은 발견은 외부 검증 코호트(external validation cohort)에서도 클론성 조혈증이 치료연관 골수계 종양의 발생 위험을 높인다는 것이 다변량 분석에서 역시 확인되어 더욱 뒷받침되었다. 이는 치료연관 골수계 종양의 위험 예측, 감시, 그리고 조기 검출하기 위한 생체표지자(biomarker)로서 클론성 조혈증이 유용할 수 있음을 시사한다.

ØLS Granfeldt 등(2015)¹³⁾은 15세 이상의 덴마크 환자의 대부분을 포함하는 자료원(Danish National acute Leukemia Registry, DNLR)을 활용하여 치료연관 골수계 종양 환자, 이차 급성 골수성 백혈병(secondary acute myeloid leukemia) 환자(MDS/비 MDS), 골수성 백혈병 재발 환자 간 특성 및 치료 결과 등에 대해 연구하였다. 치료연관 골수계 종양에 대한 정의는 항암화학요법 또는 방사선 요법에 노출된 이후 급성 골수계 종양이 발생한 경우로 정의하였다. 2000~2013년 사이에 골수계 종양으로 진단된 3,205 명의 환자를 대상으로 하였고, 일차 골수성 백혈병 환자, 조혈모세포이식 이력이 있는 환자 등은 제외하였다. 전체 연구기간의 세 군에 대한 연간 발생률은 큰 변동이 없었고, 대상자군의 73.6%가 골수성 백혈병 재발 환자였으며, 이차 급성 골수성 백혈병환자는 19.8%, 치료연관 골수계 종양 환자는 6.6%였다. 대상자 분석 결과, 재발 환자보다 이차 급성 골수성 백혈병환자와 치료연관 골수계 종양환자가 집중치료(intensive therapy)를 적게 받았고, 주로 사용하는 요법은 cytarabine + daunorubicin(41%), idarubicin(35%), mitoxantrone(18%)이었다. 집중치료를 받은 환자 중 골수형성이상 연관 이차 골수성 백혈병(secondary AML with myelodysplasia related change) 환자와 치료연관 골수계 종양 환자는 재발 환자나 골수형성이상 비연관 이차 골수성 백혈병 환자보다 항암화학요법 후 완전관해를 달성할 가능성과 생존율이 낮았다. 골수계 종양 발생에 대한 중간 위험도의 염색체 이상(intermediate cytogenetic abnormality)이 있는 환자들에서는 골수형성이상 연관 이차 골수성 백혈병 환자와 치료연관 골수계 종양 환자가 재발 환자보다 생존률이 낮았으며, 고위험군의 염색체이상(adverse risk cytogenetics) 환자군에서는 골수형성이상 비연관 이차 골수성백혈병 환자가 생존율이 가장 낮았다. 연령과 관련해서는 60세 미만 환자의 경우 이차 급성 골수성 백혈병 환자와 치료연관 골수계 종양 환자의 1년, 3년 사망에 대한 비교 위험비(relative risk, RR)가 높았고, 60세 이상 환자에서는 골수계 종양의 종류가 생존에 영향을 미치지 않았다. 이 같은 결과를 통해 연구자들은 치료연관 골수계 종양, 골수형성이상 연관 혹은 비연관 이차 급성 골수성

13) Lene Sofie Granfeldt Østgård, Bruno C Medeiros, Henrik Sengeløv, Mette Nørgaard., ... & Jan Maxwell Nørgaard (2015). Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*, 33(31), 3641-3649.

백혈병은 각각 생물학적으로 별개의 기전을 가지는 골수성 백혈병임을 제안하였다.

Morton 등¹⁴⁾은 SEER 데이터를 이용하여 초기 암 치료로 화학요법을 받은 환자에서 시간에 따른 치료연관 골수계 종양의 위험을 분석하고, 원발암 종류별 치료연관 골수계 종양의 위험을 평가하였다. 대상자는 1975~2008년 사이에 첫 일차암이 발생한 20~84세 성인 중 항암화학요법(면역요법, 티로신 키나아제 억제제 포함)을 초치료로 받은 환자로 총 420,068명이었다. 일반인구집단과 비교했을 때 항문/난소/호지킨림프종/비호지킨림프종/골수종에서 치료로 항암화학요법을 받은 환자가 가장 많았고, 해당 암종 환자의 60% 이상을 차지했다. 항암화학요법을 초치료로 받은 환자에서 치료연관 골수계 종양이 801건 발생하여, 일반 인구집단에서 발생할 것으로 기대되는 170.5건과 비교하였을 때의 위험이 4.7배(SIR; 95% CI, 4.38-5.04) 높고, 10,000인년당 3.04건의 초과위험(excess absolute risk, EAR)이 있었으며, 치료연관 골수계 종양의 위험은 첫 진단으로부터 시간이 지날수록 감소하는 것을 확인하였다. 코호트 내에서 비교했을 때 기간별로 분석한 결과 비호지킨림프종의 치료연관 골수계 종양 위험(SIR)은 증가하는 추세였고(p for trend<0.001), 난소암(p for trend<0.001) 및 골수종(p for trend=0.023)에서는 감소하는 추세였다. 연령별로 분석한 결과에서는 어린 나이에 치료받은 환자들의 표준화 발생률이 가장 높았고 다른 연령군에 비해 유의하게 높았으나, 반면 치료연관 골수계 종양에 대한 초과위험은 연령이 높은 군에서 더 높았다. 이는 암종별로 치료연관 골수계 종양의 위험이 다를 수 있다는 점을 시사하며, 화학요법의 누적투여량, 새로운 항암화학요법, 방사선 치료법 등의 잠재 위험에도 추가적 연구가 필요하고, 장기 생존하는 암종과 관련하여 치료연관 골수계 종양의 발생 위험이 높은 환자를 식별해 항암화학요법의 후유증 대비 이익과 위험을 고려하여 치료를 진행해야 한다고 제안하였다.

2.3. 유전적 발생 원인에 대한 선행연구

돌연변이는 크게 체세포 돌연변이와 생식세포 돌연변이로 나눌 수 있는데, 생식세포 돌연변이는 정자나 난자에 존재하며 유전 가능한 반면 체세포 돌연변이는 몸 안의 모든 세포에서 일어날 수 있고 시간이 지나면서 정상 세포에 축적되며 유전되지 않는 특성을 지닌다. 체세포 돌연변이는 드물지만 세포 내에서 선택적인 성장을 가능하게 할 수 있는

14) Morton LM, Dores GM, Tucker MA, Kim CJ, Onel K, Gilbert ES, Fraumeni JF Jr, Curtis RE. (2013). Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008. *Blood*. 11:121(15):2996-3004.

데, 이러한 선택적 성장을 하게 되는 세포를 클론이라고 하며 이러한 클론은 시간이 지남에 따라 공격적으로 확장하게 된다. 이러한 현상은 나이가 들면서 더 자주 발생하게 되고 다양한 조직 내에서 발생할 수 있다. 그 중 조혈모세포에서 클론의 확장이 일어날 때, 클론성 조혈증이라 부르며 이때 혈액세포 중에 상당수가 돌연변이가 일어난 클론으로 대체되게 된다. 사람에서 일어나는 클론성 조혈증에는 후성 유전 조절(epigenetic regulation)에 관여하는 유전자들의 돌연변이가 주로 일어나게 되는데 DNMT3A, TET2, ASXL1 등이 대표적이다. 이러한 돌연변이는 젊은 사람에게는 드물게 나타나나 노인들에게는 높은 유병률을 보여 70세 이상 고령에서는 10~20% 정도에서 나타나는 것으로 보고되고 있다. 대부분은 하나의 드라이버 유전자돌연변이를 가지게 되지만 악성질환을 가진 환자들의 경우 여러 개의 돌연변이를 가진다. 최근 대규모 유전연구들을 통하여 이러한 조혈기관 내 체세포의 클론성 돌연변이와 혈액암의 관련성에 대한 정보들이 보고되었다. Jaiswal 등(2019)¹⁵⁾은 대규모 유전 연구를 통해서 혈액질환을 가지지 않는 개인들의 혈구세포에서 일어나는 체세포, 클론성 돌연변이의 유병률과 임상에 대하여 밝혀냈는데, 혈액내에서 발견되는 암 연관 돌연변이가 혈액암의 위험을 증가시킨다는 것을 보여주었다. 클론성 조혈증과 관련된 돌연변이가 어떻게 클론성 확장을 일으키는지에 대한 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았고 어떤 사람에게 종양을 더 빨리 일으키는지에 대한 것 역시 아직 밝혀지지 않은 상태이다. 그러나 여러 연구에서 클론성 조혈증이 혈액암 발생의 위험도 증가와 관련이 있고 클론성 조혈증을 가진 사람들은 매년 약 0.5-1.0% 정도에서 골수계 암으로 진행함을 확인하였다. Gills 등(2017)¹⁶⁾은 이러한 클론성 조혈증과 치료연관 골수계 종양의 연관성을 확인하였는데, 10년 동안 약 12만 명의 암환자 중 치료연관 골수계 종양이 진단된 13명과 대조군 56명을 분석하였다. 전체 환자의 33%에서 클론성 조혈증이 나타나 일반적으로 알려진 유병률인 10%에 비하여 높게 나타났으며 치료연관 골수계 종양을 진단받은 암환자와 그렇지 않은 암환자의 클론성 조혈증 발현을 비교하였을 때 62% 대 27%($p=0.024$; odds ratio, 5.75; 95% CI, 1.52-25.09)로 치료연관 골수계 종양을 진단 받은 환자에서 통계적으로 유의하게 클론성 조혈증이 높게 나타남을 확인하였다. 가장 많이 나타나는 돌연변이는 TET2, TP53

15) Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science*. 2019 Nov 1;366(6465):eaan4673

16) Gillis NK, Ball M, Zhang Q, Ma Z, Zhao Y, Yoder SJ, Balasis ME, Mesa TE, Sallman DA, Lancet JE, Komrokji RS, List AF, McLeod HL, Alsina M, Baz R, Shain KH, Rollison DE, Padron E. Clonal haemopoiesis and therapy-related myeloid malignancies in elderly patients: a proof-of-concept, case-control study. *Lancet Oncol*. 2017;18:112-121.

으로 치료연관 골수계 종양이 발생한 환자군과 대조군에서 모두 가장 높은 빈도를 나타냈다. 비슷한 시기에, Takahashi 등(2017)⁵⁾도 Gills의 연구와 비슷한 결과를 확인하였다. 이 연구에서도 가장 높은 빈도로 나타나는 돌연변이는 TP53, TET2였으며 DNMT3A, IDH2 등이 그 뒤를 이었다. 또한 클론성 조혈증이 있는 환자군과 없는 환자군에서 각각 치료연관 골수계 종양의 누적발생률을 보았을 때 통계적으로 유의하게 클론성 조혈증이 있는 환자군에서 치료연관 골수계 종양이 높게 나타남을 확인하였다.

체세포에서의 클론성 조혈증과 함께 치료연관 골수계 종양 발생에 중요한 요인이 될 수 있는 생식세포 유전이상(germline mutation)으로 유전암소인증후군(hereditary cancer predisposition syndrome)이 있다. 선천적으로 특정한 유전자의 변이를 가지고 태어나는 경우 외부 요인에 의한 DNA의 손상에 더욱 민감하거나 이에 대한 복구 기전이 충분치 못하게 되고, 그로 인하여 암 발생의 위험이 높아지는 것이 알려져 있다. 유전암소인증후군과 연관된 대표적인 유전자로 TP53, BRCA1, BRCA2, FANC 등이 있으며 억제성다형성인 NQO1, GST 등도 연관이 있음이 알려져 있다. 특히 골수계 종양에 특정하여 발생 위험을 분명히 높일 수 있는 선천적 유전자의 이상으로 RUNX1, CEBPA, TERC, TERT, GATA2, DDX41 등의 변이가 알려져 있다. Churpek 등(2016)¹⁷⁾은 유방암 치료 이후 치료연관 골수계 종양이 발생한 47명의 환자에서 유전적인 암소인과 연관된 42개의 유전자의 변이를 분석하였다. 그 결과 총 10명 (21%)에서 BRCA1 혹은 BRCA2(5명), TP53(3명), PALB2(1명), CHEK2(1명)의 연관된 생식세포 돌연변이를 확인하였다. 다른 연구들에서도 BRCA1, BRCA2, TP53, 그리고 fanconi anemia 연관 유전자 등의 알려진 생식세포 돌연변이들과 치료연관 골수계 종양 간의 연관성을 제시하고 있다¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾. 대부분의 연구들은 아직까지 소수의 환자들을 대상으로

17) Churpek JE, Marquez R, Neistadt B, Claussen K, Lee MK, Churpek MM, Huo D, Weiner H, Bannerjee M, Godley LA, Le Beau MM, Pritchard CC, Walsh T, King MC, Olopade OI, Larson RA. Inherited mutations in cancer susceptibility genes are common among survivors of breast cancer who develop therapy-related leukemia. *Cancer*. 2016;122:304-11.

18) Schulz E, Valentin A, Ulz P, Beham-Schmid C, Lind K, Rupp V, Lackner H, Wöfler A, Zebisch A, Olipitz W, Geigl J, Berghold A, Speicher MR, Sill H. Germline mutations in the DNA damage response genes BRCA1, BRCA2, BARD1 and TP53 in patients with therapy related myeloid neoplasms. *J Med Genet*. 2012;49:422-8.

19) Voso MT, Fabiani E, Zang Z, Fianchi L, Falconi G, Padella A, Martini M, Li Zhang S, Santangelo R, Larocca LM, Criscuolo M, La Brocca A, Cutcutache I, Rozen S, Simonetti G, Manfrini M, Martinelli G, Hohaus S, Leone G, Tan P, Tenen DG. Fanconi anemia gene variants in therapy-related myeloid neoplasms. *Blood Cancer J*. 2015;5:e323.

20) Link DC, Schuettpehl LG, Shen D, Wang J, Walter MJ, Kulkarni S, Payton JE, Ivanovich J, Goodfellow PJ, Le Beau M, Koboldt DC, Dooling DJ, Fulton RS, Bender RH, Fulton LL,

분석한 결과이므로 앞으로 보다 적극적인 연구를 통하여 새로운 연관 생식세포유전자 변이를 발견할 가능성이 있다.

이와 같은 결과들을 살펴볼 때 클론성 조혈증과 유전암소인증후군과 관련된 유전자의 변이가 치료연관 골수계 종양 발생에 중요한 역할을 한다는 점은 이제 분명해졌다. 그러나 이들 변이가 어떤 과정과 방법을 통하여 시계열적으로 작용하여 종국에 치료연관 골수계 종양에 이르는지는 보다 상세한 연구가 필요하다. 이와 같은 연구를 통하여 골수계 종양의 예방 및 조기치료가 가능해질 수 있을 것으로 기대된다.

Delehaunty KD, Fronick CC, Appelbaum EL, Schmidt H, Abbott R, O'Laughlin M, Chen K, McLellan MD, Varghese N, Nagarajan R, Heath S, Graubert TA, Ding L, Ley TJ, Zambetti GP, Wilson RK, Mardis ER. Identification of a novel TP53 cancer susceptibility mutation through whole-genome sequencing of a patient with therapy-related AML. *JAMA*. 2011;305:1568-76.

III

연구 방법

1. 자료원

치료연관 골수계 종양의 발생 현황과 고위험군을 선별하기 위하여 국립암센터 암 등록 자료와 국민건강보험공단의 건강보험 청구자료를 연계하여 분석하였다. 2009년 1월 1일부터 2013년 12월 31일까지 선행암을 진단받은 암등록자료에 등록된 성인으로 선행암 코호트를 구축하였으며, 해당 대상자들의 2002년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지 건강보험 청구자료를 연계하여 치료연관 골수계 종양 발생에 대한 후향적 추적관찰 코호트를 구축하였다.

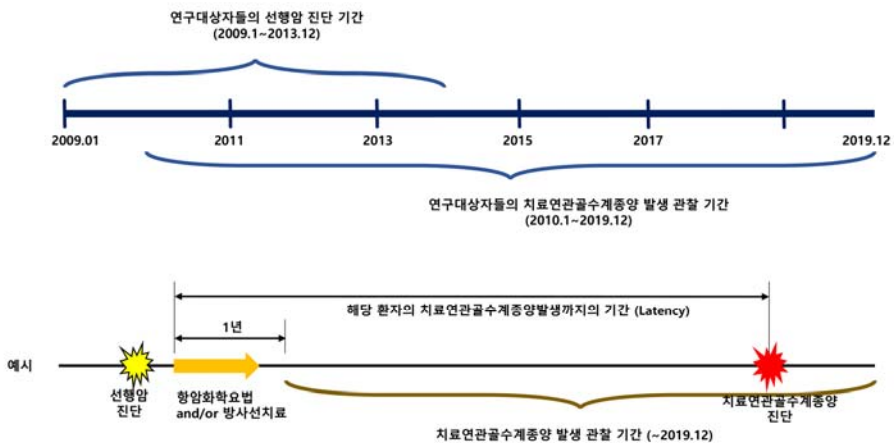


그림 2. 연구 대상자 분석 개요

표 1. 자료원 상세 내역

자료원	상세 내역																																																								
국립암센터 암 등록자료																																																									
선행암 코호트	<ul style="list-style-type: none"> 자료 산출조건: 2009.1.1.~2013.12.31.까지 선행암이 발생한 환자 <ul style="list-style-type: none"> - 선행암 코드(25) 																																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>코드</th> <th>암종명(영문)</th> <th>코드</th> <th>암종명(영문)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C00-C14</td> <td>경구암</td> <td>C50</td> <td>유방암</td> </tr> <tr> <td>C15</td> <td>식도암</td> <td>C53</td> <td>자궁경부암</td> </tr> <tr> <td>C16</td> <td>위암</td> <td>C54</td> <td>자궁암(Corpus)</td> </tr> <tr> <td>C18</td> <td>결장암</td> <td>C56</td> <td>난소암</td> </tr> <tr> <td>C19-C20</td> <td>직장암</td> <td>C61</td> <td>전립샘암</td> </tr> <tr> <td>C21</td> <td>항문암</td> <td>C62</td> <td>고환암</td> </tr> <tr> <td>C22</td> <td>간암</td> <td>C64-5</td> <td>신장암</td> </tr> <tr> <td>C23-24</td> <td>담도암</td> <td>C67</td> <td>방광암</td> </tr> <tr> <td>C25</td> <td>췌장암</td> <td>C70-72</td> <td>신경암(Nerves)</td> </tr> <tr> <td>C32</td> <td>후두암</td> <td>C73</td> <td>갑상샘암</td> </tr> <tr> <td>C33-34</td> <td>폐암</td> <td>Mcode:*</td> <td>악성림프종</td> </tr> <tr> <td>C40-41</td> <td>골암</td> <td>Mcode: 9731-9734</td> <td>형질세포종</td> </tr> <tr> <td>C49</td> <td>연조직암</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	코드	암종명(영문)	코드	암종명(영문)	C00-C14	경구암	C50	유방암	C15	식도암	C53	자궁경부암	C16	위암	C54	자궁암(Corpus)	C18	결장암	C56	난소암	C19-C20	직장암	C61	전립샘암	C21	항문암	C62	고환암	C22	간암	C64-5	신장암	C23-24	담도암	C67	방광암	C25	췌장암	C70-72	신경암(Nerves)	C32	후두암	C73	갑상샘암	C33-34	폐암	Mcode:*	악성림프종	C40-41	골암	Mcode: 9731-9734	형질세포종	C49	연조직암	-	
	코드	암종명(영문)	코드	암종명(영문)																																																					
	C00-C14	경구암	C50	유방암																																																					
	C15	식도암	C53	자궁경부암																																																					
	C16	위암	C54	자궁암(Corpus)																																																					
	C18	결장암	C56	난소암																																																					
	C19-C20	직장암	C61	전립샘암																																																					
	C21	항문암	C62	고환암																																																					
	C22	간암	C64-5	신장암																																																					
	C23-24	담도암	C67	방광암																																																					
	C25	췌장암	C70-72	신경암(Nerves)																																																					
	C32	후두암	C73	갑상샘암																																																					
	C33-34	폐암	Mcode:*	악성림프종																																																					
	C40-41	골암	Mcode: 9731-9734	형질세포종																																																					
C49	연조직암	-																																																							
	<ul style="list-style-type: none"> * 9590, 9591, 9596, 9650-9667, 9670-9671, 9673, 9675-9684, 9687, 9689, 9699, 9690-9698, 9700-9701, 9702-9719, 9727, 9728, 9729, 9820, 9823, 9826, 9827 상세변수: 연령, 초진연월일, 원발부위코드, 조직학적 진단명코드, 진단방법, 치료 등 																																																								
국민건강보험공단 건강보험 청구자료																																																									
추적관찰 코호트	<ul style="list-style-type: none"> 자료 산출조건: 2009.1.1.~2019.12.31.까지 치료연관 골수계 종양이 발생한 환자(초진연월일 기준) - 결과지표코드: 골수계 종양 중 급성골수성 백혈병과 골수형성 이상증후군 (AML, MDS) 																																																								
건강보험 청구자료	<ul style="list-style-type: none"> 자료 산출조건: 선행암으로 등록된 대상자의 2002.1.1.~2019.12.31. 까지 의료이용 환자 진료기간: 산출대상자의 2002.1.1.~2019.12.31 의료이용내역 상세 테이블 <table border="1"> <thead> <tr> <th>테이블</th> <th>내용</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T200 명세서 일반내역</td> <td>명세서 요약정보</td> </tr> <tr> <td>T300 진료내역</td> <td>세부처치 및 원내 처방내역</td> </tr> <tr> <td>T400 수진자 상병내역</td> <td>상병정보</td> </tr> <tr> <td>T600 원외처방전 상세내역</td> <td>외래 처방 약제 정보</td> </tr> </tbody> </table>	테이블	내용	T200 명세서 일반내역	명세서 요약정보	T300 진료내역	세부처치 및 원내 처방내역	T400 수진자 상병내역	상병정보	T600 원외처방전 상세내역	외래 처방 약제 정보																																														
테이블	내용																																																								
T200 명세서 일반내역	명세서 요약정보																																																								
T300 진료내역	세부처치 및 원내 처방내역																																																								
T400 수진자 상병내역	상병정보																																																								
T600 원외처방전 상세내역	외래 처방 약제 정보																																																								
일반검진 자료	<ul style="list-style-type: none"> 검진기간: 건강보험 청구자료의 산출조건에 맞는 대상자의 2002년~2019년 검진자료 상세변수: 검진연도, 신장, 체중, 허리둘레 등 검진자료와 과거병력(진단여부), 음주횟수, 음주량, 흡연상태 등의 문진자료 																																																								
자격자료	<ul style="list-style-type: none"> 자격기간: 건강보험 청구자료의 산출조건에 맞는 대상자의 2002년~2019년 자격자료 상세변수: 기준연월, 보험료등급(보험료 20분위수) 																																																								
요양기관 자료	<ul style="list-style-type: none"> 자격기간: 건강보험 청구자료의 산출조건에 맞는 대상자의 2002년~2019년 요양기관자료 상세변수: 병원종별, 요양기관 지역정보, 병원인력, 병상정보 등 																																																								

2. 분석대상자

연구대상자는 2009년 1월 1일부터 2013년 12월 31일까지 암이 발생한 신환자로 정의하였다. 선행암으로는 일부 희귀암과 골수계 종양을 제외하고 독립적인 특징이 있는 원발성 고형암과, 림프계 종양, 형질세포종양을 분석 대상으로 정의하였다. 자세한 선정 제외 기준은 아래와 같다.

표 2. 연구대상자 선정/제외기준

- 선정기준
 - 2009년 1월 1일~2013년 12월 31일 (5년) 사이 선행암¹⁾을 진단 받고 암 치료²⁾를 받은 성인 환자군
- 제외기준
 - 골수계 혈액암
 - 분석 대상 선행암에 포함되지 않는 희귀암과 불분명암
 - 환자 진단 시 만 19세 이하
 - 국가 암 등록사업이 시작된 2002년부터 해당 선행암 진단 시까지 다른 암종 등록 기록이 이미 있는 자
 - 선행암 진단 후 1년 이내 사망한 경우
 - 정의한 암 치료 중 적어도 한 가지 이상을 받지 않은 경우

1) 고형암과 비골수계 혈액암(림프종, 다발골수종)

2) 항암화학요법(단클론항체 치료 등 표적치료 포함), 방사선치료, 방사성동위원소 치료 포함. 수술, 호르몬 치료 등은 제외

선행암은 종양학 국제질병분류(ICD-O-3)에 따라 아래와 같이 정의하였다.

표 3. 선행 암종

종류	ICD-O-3* code	암종명
고형암 (T-code)	C00-C14	Oral cavity/pharynx
	C15	esophagus
	C16	stomach
	C18	colon
	C19-C20	rectosigmoid junction/rectum
	C21	anus
	C22	liver
	C23-24	gall bladder/biliary
	C25	pancreas
	C32	larynx
	C33-34	bronchus/lung
	C40-41	bone/joint
	C49	soft tissue

종류	ICD-O-3* code	암종명
	C50	breast
	C53	cervix uteri
	C54	corpus uteri
	C56	ovary
	C61	prostate
	C62	testis
	C64-5	kidney/renal pelvis
	C67	urinary bladder
	C70-72	CNS/brain
	C73	thyroid
림프계 종양 (M-code)	9590	Malignant lymphoma, NOS
	9591	Malignant lymphoma, non-Hodgkin, NOS
	9596	Composite Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma
	9650-9667	Hodgkin lymphoma (all subtypes)
	9670-9671	Malignant lymphoma, small B lymphocytic
	9673	Mantlecelllymphoma
	9675-9684	Malignant lymphoma, diffuse large B-cell
	9687	Burkitt lymphoma
	9689, 9699	Marginal zone lymphoma
	9690-9698	Follicular lymphoma
	9700-9701	Mycosis fungoides and Sezary syndrome
	9702-9719	T-/NK-cell non-Hodgkin lymphoma
	9727	Precursor cell lymphoblastic lymphoma, NOS
	9728	Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma
	9729	Precursor T-cell lymphoblastic lymphoma
	9820	Lymphoid leukemia, NOS
	9823	B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
9826	Burkitt cell lymphoma	
9827	Adult T-cell leukemia/lymphoma (HTLV-1 positive)	
형질세포종양 (M-code)	9731-9734	Plasma cell tumors

*ICD-O-3 International classification of diseases for oncology (ICD-O) - 3rd edition

암치료를 받은 대상자는 항암화학요법(단클론항체 치료 등 표적치료 포함), 방사선치료, 방사성동위원소 치료를 받은 환자로 정의하였으며, 수술, 호르몬치료 등은 제외하였다. 항암화학요법은 알킬화제(alkylating agents)와 알킬화제 중 백금화합물(platinum compounds), 천연물질인 제2형 토포이소머라제 억제제(topoisomerase inhibitors)과 탁센계 항암제(taxanes), 표적치료제인 단클론 항체(monoclonal antibodies)와 티로신 키나아제 억제제(tyrosine kinase inhibitor)로 구분하였다.

자세한 항암화학요법의 성분 코드는 다음과 같다.

표 4. 항암화학요법 관련 코드

종류	성분명	성분코드
알킬화제 (alkylating agents)	cyclophosphamide	1390
	chlorambucil	1309
	melphalan	1899
	ifosfamide	1733
	bendamustine	6146
	busulfan	1206
	thiotepa	1980
	carmustine	1244
	temozolomide	3582
	dacarbazine	1399
제2형 토포이소머라제 억제제 (topoisomerase II inhibitors)	mitomycin	1964
	doxorubicin	1494
	daunorubicin	1406
	epirubicin	1527
	idarubicin	1730
	mitoxantrone	1965
백금화합물 (platinum compounds)	etoposide	1571
	cisplatin	1345
	carboplatin	1237
탁센계 항암제 (taxanes)	oxaliplatin	2058
	paclitaxel	2078
	docetaxel	1483
단클론 항체 (monoclonal antibodies)	paclitaxel poliglumex	2078
	rituximab	4226
	trastuzumab	2428
	alemtuzumab	5589
	cetuximab	5564
	bevacizumab	5543
	ipilimumab	6333
	brentuximab vedotin	6245
	pertuzumab	6246
	trastuzumab emtansine	2428, 6260
	obinutuzumab	6289
	nivolumab	6384
	pembrolizumab	6390
	blinatumomab	6477
	ramucirumab	6393
elotuzumab	6568	
daratumumab	6671	
티로신 키나아제 저해제 (protein kinase inhibitors)	imatinib	4127
	gefitinib	4530
	erlotinib	4774
	sunitinib	4877

방사선 치료는 아래와 같이 처치코드로 정의하였으며, 갑상선 암의 경우 방사성동위원소 치료 후 치료연관 골수계 종양의 발생 연관성이 보고되고 있으므로 sodium iodide (I-131)의 약제 주성분코드(3686)를 통하여 치료를 정의하였다.

표 5. 방사선 치료 관련 코드

분류번호	코드	분류
		[방사선 치료] 체외조사 Teletherapy [1회당] 가. 저에너지 방사선치료 (1) 1문조사 Single Port (2) 2문대향조사(2문조사)부터 Paralled Opposed Ports 나. 중에너지 방사선치료 (1) 1문조사 Single Port (2) 2문대향조사(2문조사)부터 Paralled Opposed Ports 다. 고에너지 방사선치료 (1) 1문조사 Single Port (2) 2문대향조사(2문조사)부터 Paralled Opposed Ports
다-405-1	HD057 HD058 HD059	회전조사 Rotational Irradiation 가. 저에너지 방사선치료 나. 중에너지 방사선치료 다. 고에너지 방사선치료
다-406	HD061	입체조형치료 [1회당] 3-Dimensional Conformal Therapy
다-407	HD071 HD072 HD073	개봉 선원치료 Unsealed Source 가. 경구투여방법 Oral 나. 정맥주사방법 Intravenous 다. 기타방법 [복막천자, 흉강천자, 관절천자 등] Others
다-408	HD080 HD081, HD082 HD083, HD084 HD085, HD086 HD087, HD088 HD089	밀봉소선원치료 Brachytherapy 가. 외부 근접(접촉)조사치료 [전치료기간당] 나. 강내치료 Intracavitary Therapy (2) 저선량률 치료 [1일당] Low Dose Rate 다. 조직내치료, 관내치료 Interstitial, Intraluminal Therapy (1) 고선량률 분할치료 High Dose Rate (2) 저선량률 치료 [1일당] Low Dose Rate 라. 방사성입자의 자입치료 [본수분문 1회당]
다-409	HD091 HD092	전신조사 [1회당] Total Body Irradiation 가. 전신 Total Body 나. 전림프절 Total Body Lymph Node
다-410	HD093	전신피부전자선조사 Total Skin Electron Beam Therapy
다-411	HD110	정위적 방사선 분할치료 [1회당] Fractionated Stereotactic Radiotherapy

분류번호	코드	분류
다-412	HD111	체부 정위적 방사선수술 [1회당] Body Stereotactic Radiosurgery 가. 선형가속기 이용 LINAC 나. 사이버나이프 이용 Cyber Knife 주 : 1회로 치료가 종결되는 경우
	HD211	
	HD212	
다-412-1	HD113	뇌 정위적 방사선수술 Cranial Stereotactic Radiosurgery 가. 감마나이프 이용 Gamma Knife 나. 사이버나이프 이용 Cyber Knife 다. 선형가속기 이용 LINAC
	HD114	
	HD115	
다-413	HD121	양성자 치료 [1회당] Proton Therapy
다-414	HZ271	세기변조 방사선치료 [1회당] Intensity Modulated Radiation Therapy
다-415	HD150*	Radiation Therapy 전립샘암에Iodine-125영구삽입술[치료]Iodine-125 Permanent Implant for Prostate Cancer

3. 결과지표

본 연구의 선행암 코호트에 등록된 환자들을 2009년 7월 1일부터 2019년 12월 31일 까지 추적관찰하여 대상자의 치료연관 골수계 종양 발생 여부를 분석하였다. 대상자의 추적관찰은 치료연관 골수계 종양이 발생하거나, 사망하거나(건강보험공단 자격상실여부), 본 연구의 최대 추적관찰 기간인 2019년 12월 31일이 되는 경우 종료하였다. 치료연관 골수계 종양은 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, AML)과 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)으로 정의하였으며 산정특례(V193, V194) 2회 이상 청구와 함께 국제질병분류(ICD-10)에 따라 아래의 상병코드를 이용하였다.

표 6. 골수계 종양 상병코드

상병기호	한글명
C920	급성 골수모구성 백혈병
C923	골수성 육종
C923	녹색종
C923	과립구성 육종
C924	급성 전골수구성 백혈병[PML]
C924	급성 골수모구성 백혈병 M3

상병기호	한글명
C924	t(15; 17) 및 변형을 동반한 급성 골수모구성 백혈병 Me
C925	급성 골수단핵구성 백혈병
C925	급성 골수모구성 백혈병 M4
C925	inv(16) 또는 t(16;16)을 동반한 급성 골수모구성 백혈병 M4 Eo
C926	11q23이상을 동반한 급성 골수모구성 백혈병
C926	MLL-유전자 변이를 동반한 급성 골수모구성 백혈병
C927	기타 골수성 백혈병
C928	다세포계 형성 이상을 동반한 급성 골수성 백혈병
C929	상세불명의 골수성 백혈병
C930	급성 단핵모구성/단핵구성 백혈병
C930	급성 골수모구성 백혈병 M5a
C930	급성 골수모구성 백혈병 M5b
C930	급성 골수모구성 백혈병 M5
C937	기타 단핵구성 백혈병
C939	상세불명의 단핵구성 백혈병
C940	급성 적백혈병
C940	급성 골수성 백혈병 M6(a)(b)
C940	적백혈병
C940	대구글리엘모병
C942	급성 거핵모구성 백혈병
C942	급성 골수성 백혈병 M7
C942	급성 거핵구성 백혈병
D460	고리철적혈모구가 없는 불응성 빈혈
D461	고리철적혈모구가 있는 불응성 빈혈
D462	모세포과잉의 불응성 빈혈[RAEB]
D464	상세불명의 불응성 빈혈
D465	다세포계 형성 이상을 동반한 불응성 빈혈
D466	고립성 5q 결실 염색체 이상을 동반한 골수형성 이상증후군
D467	기타 골수형성 이상증후군
D469	상세불명의 골수형성 이상증후군

환자마다 선행암 진단 이후 치료연관 골수계 종양 발생까지 이차암의 발생 수술 등 다양한 치료 시나리오를 가지므로 각각을 고려하였으며, 선행암의 치료시작일과 치료연관 골수계 종양 발생일 간의 간격이 만 1년 미만인 자는 제외하였다.

표 7. 치료연관 골수계 종양 발생까지의 시나리오

	시나리오	시점	기타
1	진단 직후 곧바로 혹은 수술 후 항암 and/or 방사선 치료를 1회만 받은 경우	치료연관 골수계 종양 발생으로부터 과거 1년 이내에 첫 chemo 치료받은 경우 제외	-
2	진단 후 수술적 절제만 했거나 치료 없이 관찰하다가 추후 재발하여 항암 and/or 방사선 치료		항암치료 A, B 모두 노출된 경우 각 사용군으로 분류(중복 허용)
3	여러 차례의 항암치료 and/or 방사선 치료를 받은 경우		
4	선행암a 진단 후 추적 기간 중 다른 선행암b가 발생하고, 이후 치료연관 골수계 종양이 발생		선행암 진단과 항암치료 시점 동시 고려

시나리오 분류를 위해 검토된 코드는 아래와 같다.

표 8. 환자정의를 위한 검토 코드

분류	코드
1. AML, MDS에서만 급여 처방 가능한 약제를 처방 받은 환자 검색	
Azacitidine	484301BIJ, 484302BIJ
Decitabine	495601BIJ, 495602BIJ
Tretinoin	243001ACS
2. AML, MDS 치료를 위한 예방적 항진균제를 처방 받은 환자 검색	
Posaconazole	566201ASS
3. AML 전문 치료 항암제를 처방 받은 환자 검색	
Cytarabine	139601BIJ, 139602BIJ, 139633BIJ, 139637BIJ, 139631BIJ, 139632BIJ, 139634BIJ, 139635BIJ, 139636BIJ, 139638BIJ
Idarubicin	173002BIJ
Daunorubicin	140601BIJ
4. AML 세포 수 조절을 위한 약제를 처방 받은 환자 검색	
Hydroxyurea	172001ACH, 172002ACH
Allopurinol	105001ATB

분류	코드
5. 골수검사 관련 처방 검색	
골수천자생검편측	C8520
골수도말검사	B1113
골수조직절편검사	B1117
골수ClotSection검사	B1114
종양의염색체검사	C6005006
6.수혈관련검사	
1) 방사선조사	
혈액제제에 대한 체외조사	X7001
2) 백혈구여과제거 혈액 수혈	
백혈구여과제거적혈구, 전혈400ml	X2112
백혈구여과제거적혈구, 전혈320ml	X2111
백혈구여과제거성분채집혈소판250ml	X2511
백혈구여과제거혈소판, 전혈400ml	X2122
백혈구여과제거혈소판, 전혈320ml	X2121
3) 일반 혈액 수혈	
농축적혈구, 전혈320ml기준	X2021
농축적혈구, 전혈400ml	X2022
복합성분채집혈소판250ml	X2513
농축혈소판, 전혈400ml기준	X2082
농축혈소판, 전혈320ml기준	X2081
7. 기타	
격리실입원료	AK100
항암제주입-정맥내점적주사	KK154, KK158
대표적인G-CSF:	뉴트로진주 (주상병코드: 181802BIJ), 그라신주 300 (주상병코드: 158933BIJ):

4. 자료분석

4.1. 골수계 종양 발생 현황 분석

치료연관 골수계 종양의 연도별 발생현황을 분석하기에는 자료원의 제한이 있으므로²¹⁾, 치료연관 골수계 종양의 발생을 확인하기에 앞서, 연도별로 골수계 종양의 발생빈도와 추이를 확인하여 보았다. 골수계 종양은 급성 골수성 백혈병과 골수형성이상증후군으로 한정하여 정의하였다. 건강보험 청구자료를 통해 골수계 종양 환자의 현황을 분석하였다. 현황의 분석내용은 연도별 골수계 종양으로 새롭게 청구된 신환자로 연령대별, 성별에 따른 분석을 수행하였다.

4.2. 치료연관 골수계 종양의 위험도(risk) 분석

본 연구의 선행암 코호트에 등록된 환자들 중 항암화학요법(단클론항체 치료 등 표적 치료 포함), 방사선치료, 방사성동위원소 치료 중 적어도 한 가지 이상의 치료를 받은 대상자의 선행암 진단 시 평균연령, 성별, 원발암의 병기와 치료 내역(항암화학요법 단독, 방사선치료 단독, 두 요법 병합, 방사성동위원소 단독 등으로 분류)을 선행암종별로 분석하고 대상자에서의 치료연관 골수계 종양의 표준화 발생비와 초과위험비, 누적발생률을 분석하였다.

치료연관 골수계 종양의 발생 위험은 표준화 발생비와 95% 신뢰구간(Poisson-based 95% confidence intervals)으로 추정하였다. 표준화 발생비는 일반인구집단에서의 골수계 종양 발생률에 대비하여 본 연구의 최종 코호트에서의 골수계 종양 발생률을 비교하는 비율의 형태이다. 이때 비교집단이 되는 일반인구집단은 우리나라 전체 인구로 정의하고 건강보험공단에서 청구된 모든 골수계 종양으로 5세 연령 그룹 및 성별에 따라 기대빈도를 계산하였다.

표준화발생비의 계산식은 다음과 같다²²⁾.

21) 건강보험 청구자료를 통해 발생한 모든 선행 일차암을 정의하고 이들 중 항암화학요법 또는 방사선 치료를 받고 발생한 치료연관 골수계 종양을 임상 시나리오에 따라 조작적으로 정의하는 것이 필요하나, 건강보험 청구자료의 모든 선행암에 대한 접근이 불가하므로 표준화발생비를 계산하기 위한 전체 골수계 종양발생의 현황 분석을 수행함

22) 미국 국립암센터 SEER(Surveillance Epidemiology and End Results). Available from URL:

$$SIR = \frac{\sum_{k=1}^M D_k}{\sum_{k=1}^M t_k \lambda_k^*} = \frac{D}{E^*}$$

t_k : person-time

D_k : observed events that the cohort subjects contribute to the kth cell

λ_k^* : Mathematical expression represent the standard rate for the kth cell

SIR 외에 전체 분석대상자에서 암종별 발생 위험 분석에 한하여 초과위험비(Excess absolute risk; EAR)를 보조적으로 살펴보았다. 초과위험비는 분석하는 군에서 10,000 인년(person-year) 당 실제 발생한 발생자 수에서 같은 기간 정상 인구집단에서 예상되는 발생자의 수를 뺀 값이다[(observed-expected) x 10,000/person-years].

각각의 선행암에 대해, 항암화학요법 후 치료연관 골수계 종양에 대한 표준화발생비는 선행암 진단 이후의 시간, 선행암 진단 시 연령, 초기 항암화학방사선요법 및 항암화학요법 단독치료, 항암화학요법 종류, 선행암의 병기에 따라 전반적으로 추정하였다. 환자하위그룹별 비교는 계산된 발생률을 바탕으로, 다변량 포아송 회귀 분석 모형을 통해 통계적으로 유의성을 검증하였다(양측 P<0.05).

https://seer.cancer.gov/seerstat/WebHelp/Standardized_Incidence_Ratio_and_Confidence_Limits.htm

표 9. 위험요인별 분석

분류	소분류
추적관찰기간	<ul style="list-style-type: none"> 전체 분석기간 동안 치료 시작 후 첫 5년 내 vs. 5년 이후
치료방법	<ul style="list-style-type: none"> 항암화학요법 단독 방사선요법 단독 항암화학요법 방사선요법 병행 radioisotope alone (limited in thyroid cancer)*
항암제종류	<ul style="list-style-type: none"> 백혈병유발성 계열의 항암제를 사용하지 않은 군 백혈병유발성 계열의 항암제를 사용한 군 알킬화제 단독 제2형 토포이소머라제 억제제 단독 백금화합물 단독 ≥ 2 of 3 백혈병유발성 계열
연령별	<ul style="list-style-type: none"> 50세 미만 50~64세 65세 이상
성별	<ul style="list-style-type: none"> 남 여

*갑상샘암의 경우에만 방사선동위원소로 치료를 받으므로 추가적으로 분석하고자 함

치료연관 골수계 종양의 누적발생률은 선행암 진단일로부터 최대 추적관찰기간인 2019년 12월 31일 이내에 치료연관 골수계 종양이 발생하거나, 사망할 때까지 관찰하였다. 모든 분석은 전체 코호트 대상 및 선행암 종류에 따라 분석되었다.

연구 대상자의 성별, 방사선치료여부 같이 범주형 변수는 빈도와 백분율로 제시하였다. 연령 등 연속형 변수에 대해서는 정의된 세부 범주형 기준에 따른 빈도와 백분율 외 평균 및 표준편차 중위수와 일사분위수(Q1), 삼사분위수(Q3)를 함께 제시하였다.

모든 통계분석은 SAS® 프로그램 version 9.4를 사용하여 수행되었다.

IV

연구 결과

1. 골수계 종양 발생현황

치료연관 골수계 종양의 발생을 확인하기 위해 앞서 건강보험 청구자료를 통해 2009년부터 2017년까지 골수계 종양(급성 골수성 백혈병과 골수형성이상증후군)으로 청구된 신환자를 분석하였다. 분석결과 골수계 종양으로 청구된 신환자는 총 25,501명이었다. 연도별로 살펴보면 2010년 2,699명에서 2017년 3,603명으로 증가하는 경향을 보였다. 연령대별로 분석한 결과 2010년 기준 50세 미만 32.01%, 50세~64세 25.82%, 65세 이상 42.16%로 65세 이상에서 가장 많은 것으로 나타났으며, 2017년 분석결과 50세 미만 21.84%, 50세~64세 26.12%, 65세 이상 52.04%로 고령에서의 골수계 종양 신환이 더 많고 비율의 증가 폭도 더 높았다.

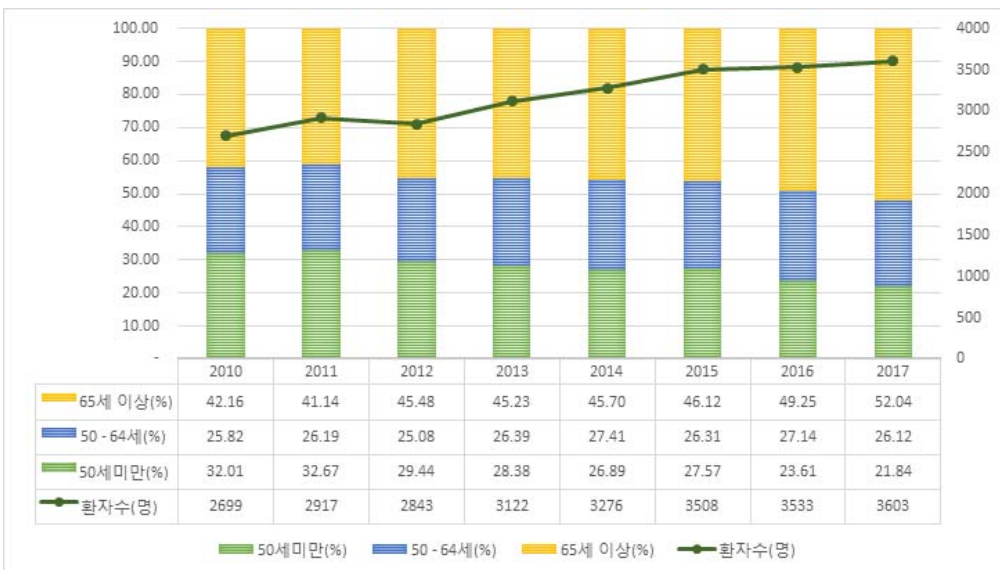


그림 3. 연도별 골수계 종양 발생 현황

연령대별로 자세히 살펴보면 50세 미만은 2010년 신환자수는 864명에서 2017년 787명으로 연도별로 비슷한 양상을 나타냈다.

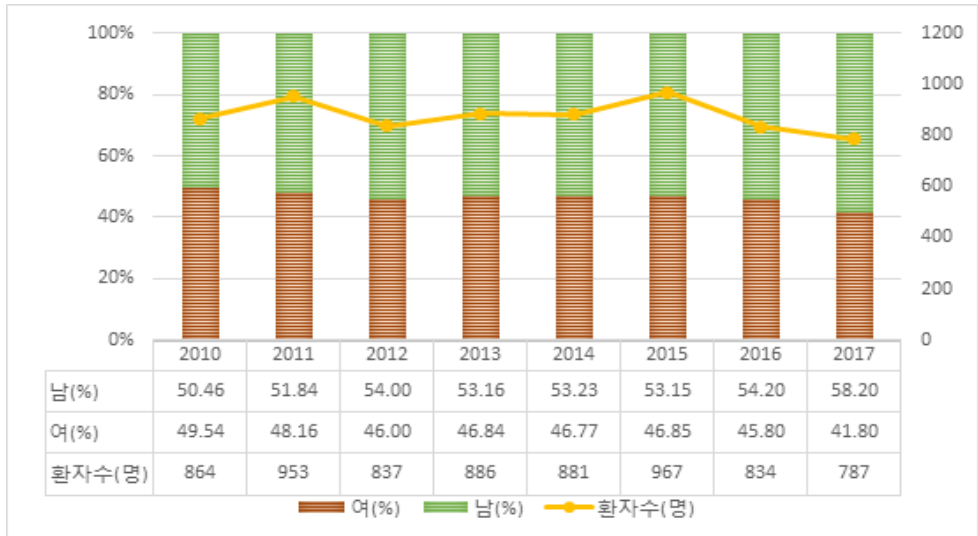


그림 4. 연도별 골수계 종양 발생 현황: 50세 미만

50세 이상 65세 미만에서는 2010년 신환자수는 697명에서 2017년 941명으로 연도별로 증가하는 양상을 보였으며, 특히 여성의 비율이 2010년 41.89%에서 2017년 46.33%로 증가하는 것으로 나타났다.

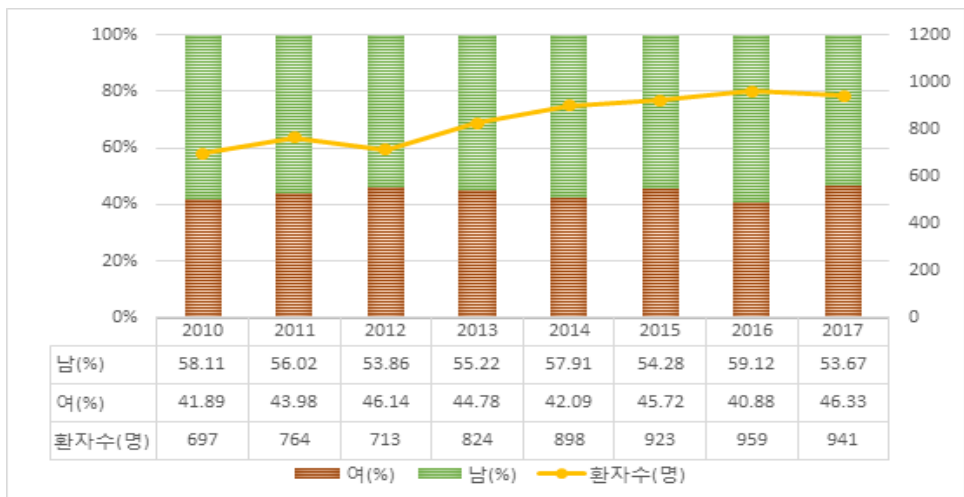


그림 5. 연도별 골수계 종양 발생 현황: 50 - 64세

65세 이상 군에서는 가장 증가폭이 뚜렷하였다. 2010년 신환자수는 1,138명에서 2017년 1,875명으로 165% 증가하는 것을 확인하였다.

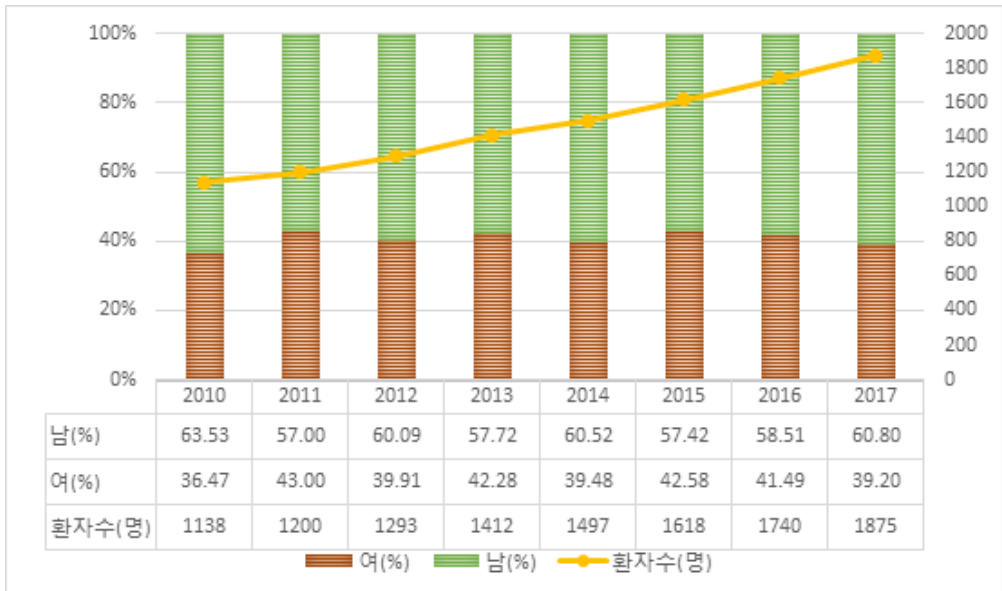


그림 6. 연도별 골수계 종양발생 현황: 65세 이상

2. 치료연관 골수계 종양 발생 위험도

국립암센터 암등록자료를 통해 확인된 2009년부터 2013년까지 본 연구에서 정의된 선행암²³⁾이 발생한 성인 환자는 총 762,981명 이었다. 이중 계획한 분석 제외 조건에 따라 환자를 선별한 후 342,875명이 최종 선행암 코호트 환자로 선정되었다. 이 가운데 629명의 치료연관 골수계 종양 환자를 확인하였다.

23) 경구암, 식도암, 위암, 결장암, 직장암, 항문암, 간암, 췌장암, 담도암, 후두암, 폐암, 골암, 연조직암, 유방암, 자궁경부암, 자궁암(Corpus), 난소암, 상피암, 생식세포암, 고환암, 방광암, 신경암(Nerves), 신장암, 전립샘암, 악성림프종, 형질세포종

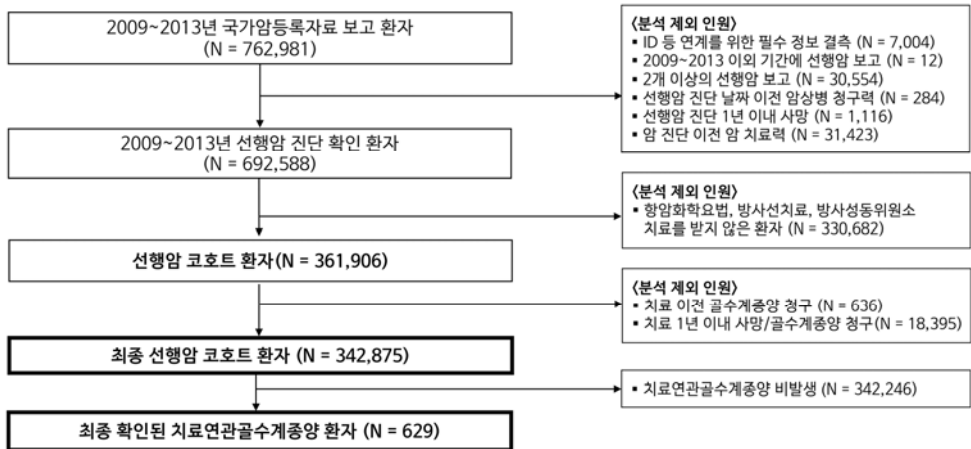


그림 7. 환자선정 흐름도

가. 분석대상자 특성

1) 기저특성

전체 분석 대상자의 진단 시 평균연령은 54.62세(±12.9)이었으며, 성별은 남성이 39.67%(136,006명)이었다. 치료연관 골수계 종양 발생 인년(person-year)은 5.46년(±2.86)이었다. 가장 많은 암종은 유방암으로 21.78%(61,776명)이었으며, 폐암 9.66%(27,396명), 결장암 9.00%(25,522명), 간암 8.54%(24,225명), 직장암 8.08%(22,922명) 순이었다. 진단 시 평균연령이 가장 높은 암종은 전립샘암으로 67.66±7.72세였으며, 방광암 65.77±11.19세, 식도암 63.68±9.11세, 후두암 63.45±9.58세, 폐암 63.03±10.41세 순이었다. 가장 낮은 암종은 생식세포암으로 평균연령은 29.29±9.24세이었다. 성별은 남성 특이암을 제외하고, 후두암 94.69%, 식도암 93.09%, 방광암 82.2%, 간암 78.32%, 경구암 75.14% 순으로 남성의 비율이 높게 나타났다. 발생인년이 가장 긴 암종은 생식세포암으로 7.03±1.9인년이었으며, 고환암 6.72±2.18인년, 유방암 6.71±2.03인년, 자궁암(Corpus) 5.87±2.74인년, 악성림프종 5.85±2.75인년으로 분석되었다. 발생인년이 가장 짧은 암종은 췌장암으로 1.82±2.33인년이었다.

표 10. 분석대상자 특성

구분	N	(%)*	진단 시 평균연령	성별		person-year at risk
				남성	(%)	
모든암(25종)**	342,875	(50.9)	54.62±12.9	136,006	(39.67)	5.46±2.86
모든암(24종)	250,155	(50.5)	62.34±13.21	154878	(63.13)	6.37±2.49
경구암	6,247	(70.2)	56.57±12.35	4,694	(75.14)	5.16±2.91
식도암	2,780	(60.3)	63.68±9.11	2,588	(93.09)	3.32±2.95
위암	19,556	(18.0)	57.73±11.42	13,740	(70.26)	3.78±3.18
결장암	25,522	(48.6)	61.14±11.32	14,693	(57.57)	5.48±2.91
직장암	22,922	(51.2)	60.64±11.21	14,946	(65.20)	5.44±2.9
항문암	581	(81.6)	61.9±12.15	217	(37.35)	5.47±2.81
간암	24,225	(68.7)	59.35±10.44	18,974	(78.32)	3.53±2.79
췌장암	3,550	(61.5)	60.4±9.85	2,083	(58.68)	1.82±2.33
담도암	3,373	(34.7)	62.11±9.37	1,910	(56.63)	3±2.85
후두암	2,694	(69.7)	63.45±9.58	2,551	(94.69)	5.47±2.81
폐암	27,396	(66.2)	63.03±10.41	18,644	(68.05)	2.74±2.7
- 소세포폐암	3,292	(95.8)	64.26±8.71	2,801	(85.09)	2.03±2.58
- 비소세포폐암: 선암	12,197	(68.0)	61.58±11.11	6,368	(52.21)	2.66±2.52
- 비소세포폐암: 기타	11,907	(59.6)	64.17±9.91	9,475	(79.58)	3.02±2.87
골암	487	(44.4)	44.53±16.41	279	(57.29)	4.68±3.05
연조직암	1,452	(56.0)	52.95±15.67	835	(57.51)	5.02±2.93
유방암	61,776	(89.6)	49.77±10.09	-	(0.00)	6.71±2.03
자궁경부암	8,563	(56.2)	53.94±13.94	-	(0.00)	5.66±2.91
자궁암(Corpus)	3,122	(41.7)	55±10.18	-	(0.00)	5.87±2.74
난소암	6,136	(86.3)	51.94±12.39	-	(0.00)	5.21±2.8
- 상피암	5,918	(86.7)	52.78±11.68	-	(0.00)	5.15±2.8
- 생식세포암	218	(76.0)	29.29±9.24	-	(0.00)	7.03±1.9
고환암	496	(53.2)	33.07±9.71	496	(100.00)	6.72±2.18
방광암	4,769	(39.7)	65.77±11.19	3,920	(82.20)	4.79±2.97
신경암(Nerves)	3,057	(70.0)	49.56±14.33	1,652	(54.04)	3.31±2.95
신장암	2,660	(18.0)	59.75±11.69	1,953	(73.42)	3.01±2.6
전립샘암	8,450	(25.3)	67.66±7.72	8,450	(100.00)	4.34±2.59
악성림프종	7,498	(89.8)	53.65±15.62	4,364	(58.20)	5.85±2.75
형질세포종	2,843	(91.6)	62.82±10.62	1,505	(52.94)	3.85±2.71
갑상샘암	92,720	(52.14)	47.51±11.53	17,512	(18.89)	5.46±2.86

* 전체암환자 중 항암화학요법 또는 방사선요법을 받은 대상자의 %

** 갑상샘암 포함

전체 분석 대상자의 5년 생존율(1년 이내 사망자 제외)을 살펴보면, 75.3%이었으며, 암병기로는 국한암 33.1%(113,451명), 국소암 48.9%(167,704명), 원발암 12.5%(42,851명), 병기를 알 수 없는 경우가 5.5%(18,869명)이었다. 5년 생존율이 가장 높은 암종은 생식세포암으로 97.7%였으며, 고환암 94%, 유방암 92.6%, 자궁암(Corpus) 82.1%, 악성림프종 79.2% 순이었다. 5년 생존율이 가장 낮은 암종은 췌장암으로 18.04%이었다. 암 병기를 살펴보면, 국한암이 가장 높은 암종은 신경암(Nerves) 71.9%(2,197명), 방광암 70.5%(3,360명), 연조직암 65.6%(953명), 후두암 63.4%(1,707명), 생식세포암 61%(133명) 순이었고, 원발암이 가장 높은 암종은 형질세포종 95.8%(2,725명), 난소암 49.4%(3,033명), 폐암 40%(10,951명) 악성림프종 38.4%(2,881명), 신장암 29.3%(780명)으로 나타났다.

표 11. 분석대상자 특성(2)

구분	5-year Survival		암 병기							
			국한(Localized)		국소(Regional)		원발(Distant)		모름(Unknown)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
모든암(25종)**	258,035	(75.3)	113,451	(33.1)	167,704	(48.9)	42,851	(12.5)	18,869	(5.5)
모든암(24종)	166,195	(66.4)	91,061	(36.4)	102,520	(41.0)	42,018	(16.8)	14,556	(5.8)
경구암	4,356	(69.7)	1,564	(25.0)	3,659	(58.6)	574	(9.2)	450	(7.2)
식도암	1,159	(41.7)	656	(23.6)	1,537	(55.3)	388	(14.0)	199	(7.2)
위암	9,989	(51.1)	4,063	(20.8)	10,707	(54.8)	3,982	(20.4)	804	(4.1)
결장암	18,687	(73.2)	3,215	(12.6)	16,766	(65.7)	4,815	(18.9)	726	(2.8)
직장암	16,412	(71.6)	3,949	(17.2)	14,407	(62.9)	3,585	(15.6)	981	(4.3)
항문암	430	(74.0)	243	(41.8)	223	(38.4)	51	(8.8)	64	(11.0)
간암	11,025	(45.5)	14,631	(60.4)	5,239	(21.6)	1,329	(5.5)	3,026	(12.5)
췌장암	654	(18.4)	345	(9.7)	1,997	(56.3)	911	(25.7)	297	(8.4)
담도암	1,258	(37.3)	603	(17.9)	2,215	(65.7)	418	(12.4)	137	(4.1)
후두암	2,007	(74.5)	1,707	(63.4)	604	(22.4)	129	(4.8)	254	(9.4)
폐암	8,480	(31.0)	4,417	(16.1)	10,305	(37.6)	10,951	(40.0)	1,723	(6.3)
- 소세포폐암	677	(20.6)	436	(13.2)	1,185	(36.0)	1,372	(41.7)	299	(9.1)
- 비소세포폐암 산암	3,537	(29.0)	1,655	(13.6)	3,364	(27.6)	6,507	(53.3)	671	(5.5)
- 비소세포폐암 기타	4,266	(35.8)	2,326	(19.5)	5,756	(48.3)	3,072	(25.8)	753	(6.3)
골암	311	(63.9)	240	(49.3)	85	(17.5)	78	(16.0)	84	(17.2)
연조직암	1,025	(70.6)	953	(65.6)	160	(11.0)	155	(10.7)	184	(12.7)
유방암	57,184	(92.6)	34,278	(55.5)	22,904	(37.1)	2,759	(4.5)	1,835	(3.0)

구분	5-year Survival		암 병기							
			국한(Localized)		국소(Regional)		원발(Distant)		모름(Unknown)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
자궁경부암	6,521	(76.2)	3,561	(41.6)	3,770	(44.0)	760	(8.9)	472	(5.5)
자궁암(Corpus)	2,562	(82.1)	1,710	(54.8)	995	(31.9)	292	(9.4)	125	(4.0)
난소암	4,165	(67.9)	1,582	(25.8)	1,241	(20.2)	3,033	(49.4)	280	(4.6)
- 상피암	3,952	(66.8)	1,449	(24.5)	1,206	(20.4)	2,993	(50.6)	270	(4.6)
- 생식세포암	213	(97.7)	133	(61.0)	35	(16.1)	40	(18.3)	10	(4.6)
고환암	466	(94.0)	266	(53.6)	107	(21.6)	91	(18.3)	32	(6.5)
방광암	3,241	(68.0)	3,360	(70.5)	724	(15.2)	187	(3.9)	498	(10.4)
신경암(Nerves)	1,277	(41.8)	2,197	(71.9)	158	(5.2)	60	(2.0)	642	(21.0)
신장암	1,298	(48.8)	1,086	(40.8)	687	(25.8)	780	(29.3)	107	(4.0)
전립샘암	6,382	(75.5)	3,699	(43.8)	2,825	(33.4)	1,084	(12.8)	842	(10.0)
약성림프종	5,938	(79.2)	2,715	(36.2)	1,205	(16.1)	2,881	(38.4)	697	(9.3)
형질세포종	1,368	(48.1)	21	(0.7)	-	(0.0)	2,725	(95.8)	97	(3.4)
갑상샘암	91,840	(99.1)	22390	(24.1)	65184	(70.3)	833	(0.9)	4313	(4.7)

* 진단 후 1년 이내 사망자는 제외된 값

2) 분석대상자의 치료특성

전체 분석 대상자의 치료종류를 살펴보았다. 치료종류는 항암화학요법과 방사선 요법으로 제한하여 전체 대상자 342,875명 중 방사선요법 치료를 받은 갑상샘암 환자가 제외된 24개 암종 250,150명에 대한 치료특성을 분석하였다. 모든 암 환자 중 항암화학요법을 단독으로 받은 환자는 31.9%(109,285명)였으며, 방사선요법을 단독으로 받은 환자는 9.6%(33,050명), 두 가지를 모두 받은 환자는 31.4%(107,820명)였다.

항암화학요법 단독치료를 받은 대상자가 가장 많은 암종은 생식세포암 96.3%(210명), 결장암 88.4%(22,552명), 난소암 85.8%(5,267명), 위암 81.4%(15,920명), 방광암 76.7%(3,659명)였으며, 방사선요법을 단독으로 받은 대상자가 가장 많은 암종은 전립샘암 70.2%(5,930명), 후두암 53.6%(1,443명), 연조직암 45.3%(658명), 자궁암(Corpus) 39.5%(1,234명), 신경암(Nerves) 29.9%(915명)였다. 병행요법을 가장 많이 받은 암종은 항문암 79.7%(463명), 자궁경부암 73.6%(6,304명), 신경암(Nerves) 68.3%(2,088명), 식도암 67.4%(1,874명), 경구암 62.8%(3,921명)로 분석되었다.

표 12. 분석대상자 특성(3)

구분	치료종류 (n=250,150)					
	항암화학요법 단독		방사선요법 단독		병행요법	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
모든암(24종)	109,285	(31.9)	33,050	(9.6)	107,820	(31.4)
경구암	563	(9.0)	1,763	(28.2)	3,921	(62.8)
식도암	448	(16.1)	458	(16.5)	1,874	(67.4)
위암	15,920	(81.4)	618	(3.2)	3,018	(15.4)
결장암	22,552	(88.4)	283	(1.1)	2,687	(10.5)
직장암	9,189	(40.1)	1,587	(6.9)	12,146	(53.0)
항문암	52	(9.0)	66	(11.4)	463	(79.7)
간암	16,284	(67.2)	405	(1.7)	7,536	(31.1)
췌장암	1,913	(53.9)	145	(4.1)	1,492	(42.0)
담도암	1,244	(36.9)	471	(14.0)	1,658	(49.2)
후두암	199	(7.4)	1,443	(53.6)	1,052	(39.0)
폐암	9,068	(33.1)	1,939	(7.1)	16,389	(59.8)
- 소세포폐암	559	(17.0)	30	(0.9)	2,703	(82.1)
- 비소세포폐암: 선암	4,428	(36.3)	617	(5.1)	7,152	(58.6)
- 비소세포폐암: 기타	4,081	(34.3)	1,292	(10.9)	6,534	(54.9)
골암	193	(39.6)	140	(28.7)	154	(31.6)
연조직암	229	(15.8)	658	(45.3)	565	(38.9)
유방암	11,283	(18.3)	12,149	(19.7)	38,344	(62.1)
자궁경부암	878	(10.3)	1,381	(16.1)	6,304	(73.6)
자궁암(Corpus)	826	(26.5)	1,234	(39.5)	1,062	(34.0)
난소암	5,267	(85.8)	17	(0.3)	852	(13.9)
- 상피암	5,057	(85.5)	16	(0.3)	845	(14.3)
- 생식세포암	210	(96.3)	1	(0.5)	7	(3.2)
고환암	320	(64.5)	119	(24.0)	57	(11.5)
방광암	3,659	(76.7)	240	(5.0)	870	(18.2)
신경암(Nerves)	54	(1.8)	915	(29.9)	2,088	(68.3)
신장암	1,478	(55.6)	201	(7.6)	981	(36.9)
전립샘암	1,051	(12.4)	5,930	(70.2)	1,469	(17.4)
악성림프종	4,671	(62.3)	848	(11.3)	1,979	(26.4)
형질세포종	1,944	(68.4)	40	(1.4)	859	(30.2)

전체 대상자 중 항암화학요법을 적어도 한 가지 이상 받은 환자는 221,573명이었으며 이를 대상으로 어떤 항암제 성분이 사용되었는지를 분석하였다. 기타를 제외한 항암제 계열 중 가장 많이 사용된 항암제는 백금계 화합물 계열로 48.5%(107,476명)였으며, 제2형 토포이소머라제 억제제 계열 38.6%(85,436명), 알킬화제 계열 32.2%(71,431명) 순이었다.

항암제 사용 비율이 가장 높은 암종은 폐암 중에서도 소세포폐암으로 전체 대상자의 94.9%(3,262명)에서 항암화학요법을 받았으며, 가장 많이 사용된 항암제계열은 백금계 화합물 계열로 98.8%(3,222명)였고, 다음으로 제2형 토포이소머라제 억제제 계열 92.9%(3,031명)였다. 다음으로 항암제 사용 비율이 가장 높은 암종은 형질세포종으로 90.3%(2,803명)에서 사용되었다. 알킬화제 계열이 95.9%(2,688명)로 가장 많이 사용되었다. 다음으로는 난소암 중에서도 상피암이 86.5%(5,902명)로 높게 나타났으며 백금계 화합물 계열이 99.3%(5,862명)로 거의 모든 환자에서 사용되었다. 난소암 전체 대상자에서도 상피암과 유사한 경향을 보였다. 항암화학요법의 사용이 가장 낮은 암은 전립샘암이었으며 7.6%(2,520명) 탁센계 항암제 계열이 61.3%(1,545명)으로 가장 많은 사용을 보였다.

표 13. 항암제 사용 종류(중복허용)

구분	Any Chemotherapy	항암화학요법 종류													
		알킬화제		제2형 토포이 소머라제 억제제		백금화합물		탁센계 항암제		단클론 항체		티로신 키나아제 저해제		기타	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
모든암(24종)	221,573	71,431	(32.2)	85,436	(38.6)	107,476	(48.5)	56,883	(25.7)	20,881	(9.4)	25,755	(11.6)	155,122	(70.0)
경구암	4,484	250	(5.6)	248	(5.5)	4,353	(97.1)	1,673	(37.3)	33	(0.7)	35	(0.8)	1,877	(41.9)
식도암	2,322	104	(4.5)	187	(8.1)	2,192	(94.4)	951	(41.0)	19	(0.8)	21	(0.9)	1,934	(83.3)
위암	18,938	2,059	(10.9)	1,399	(7.4)	14,531	(76.7)	4,983	(26.3)	950	(5.0)	966	(5.1)	15,970	(84.3)
결장암	25,239	817	(3.2)	348	(1.4)	18,014	(71.4)	173	(0.7)	1,407	(5.6)	183	(0.7)	24,957	(98.9)
직장암	21,335	596	(2.8)	309	(1.4)	9,529	(44.7)	114	(0.5)	1,436	(6.7)	214	(1.0)	21,042	(98.6)
항문암	515	360	(69.9)	5	(1.0)	146	(28.3)	2	(0.4)	9	(1.7)	5	(1.0)	507	(98.4)
간암	23,820	601	(2.5)	19,269	(80.9)	7,580	(31.8)	84	(0.4)	144	(0.6)	5,460	(22.9)	3,014	(12.7)
췌장암	3,405	168	(4.9)	292	(8.6)	825	(24.2)	32	(0.9)	5	(0.1)	1,272	(37.4)	3,245	(95.3)
담도암	2,902	196	(6.8)	365	(12.6)	2,037	(70.2)	17	(0.6)	15	(0.5)	39	(1.3)	2,674	(92.1)
후두암	1,251	293	(23.4)	63	(5.0)	985	(78.7)	381	(30.5)	31	(2.5)	15	(1.2)	638	(51.0)
폐암	25,457	1,438	(5.6)	4,811	(18.9)	22,759	(89.4)	12,991	(51.0)	263	(1.0)	12,156	(47.8)	18,762	(73.7)
- 소세포폐암	3,262	785	(24.1)	3,031	(92.9)	3,222	(98.8)	106	(3.2)	3	(0.1)	48	(1.5)	1,970	(60.4)
- 비소세포폐암: 선암	11,580	260	(2.2)	657	(5.7)	9,705	(83.8)	6,052	(52.3)	147	(1.3)	7,869	(68.0)	9,323	(80.5)
- 비소세포폐암: 기타	10,615	393	(3.7)	1,123	(10.6)	9,832	(92.6)	6,833	(64.4)	113	(1.1)	4,239	(39.9)	7,469	(70.4)
골암	347	234	(67.4)	315	(90.8)	262	(75.5)	37	(10.7)	4	(1.2)	12	(3.5)	233	(67.1)
연조직암	794	641	(80.7)	693	(87.3)	312	(39.3)	165	(20.8)	8	(1.0)	180	(22.7)	296	(37.3)
유방암	49,627	46,114	(92.9)	43,258	(87.2)	3,097	(6.2)	24,739	(49.8)	11,311	(22.8)	2,692	(5.4)	19,074	(38.4)

구분	Any Chemotherapy	항암화학요법 종류													
		알킬화제		제2형 토포이 소머라제 억제제		백금화합물		탁센계 항암제		단클론 항체		티로신 키나아제 저해제		기타	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
자궁경부암	7,182	430	(6.0)	682	(9.5)	7,057	(98.3)	2,216	(30.9)	192	(2.7)	34	(0.5)	2,287	(31.8)
자궁암(Corpus)	1,888	627	(33.2)	972	(51.5)	1,711	(90.6)	280	(14.8)	28	(1.5)	60	(3.2)	329	(17.4)
난소암	6,119	867	(14.2)	2,154	(35.2)	6,076	(99.3)	5,592	(91.4)	245	(4.0)	16	(0.3)	2,105	(34.4)
- 상피암	5,902	852	(14.4)	1,945	(33.0)	5,862	(99.3)	5,580	(94.5)	245	(4.2)	16	(0.3)	1,904	(32.3)
- 생식세포암	217	15	(6.9)	209	(96.3)	214	(98.6)	12	(5.5)	-	(0.0)	-	(0.0)	201	(92.6)
고환암	377	88	(23.3)	356	(94.4)	367	(97.3)	24	(6.4)	3	(0.8)	1	(0.3)	322	(85.4)
방광암	4,529	2,331	(51.5)	1,366	(30.2)	1,905	(42.1)	50	(1.1)	43	(0.9)	46	(1.0)	3,795	(83.8)
신경암(Nerves)	2,142	1,879	(87.7)	167	(7.8)	234	(10.9)	11	(0.5)	3	(0.1)	23	(1.1)	694	(32.4)
신장암	2,459	286	(11.6)	265	(10.8)	565	(23.0)	42	(1.7)	47	(1.9)	1,597	(64.9)	865	(35.2)
전립샘암	2,520	390	(15.5)	538	(21.3)	430	(17.1)	1,545	(61.3)	77	(3.1)	130	(5.2)	774	(30.7)
약성림프종	6,650	6,482	(97.5)	5,837	(87.8)	1,562	(23.5)	36	(0.5)	4,099	(61.6)	29	(0.4)	6,532	(98.2)
형질세포종	2,803	2,688	(95.9)	577	(20.6)	75	(2.7)	9	(0.3)	79	(2.8)	13	(0.5)	2,329	(83.1)

나. 치료연관 골수계 종양 발생위험도

2009년부터 2013년까지 등록된 25개 선형암종 환자 342,875명을 대상으로 2019년까지 추적관찰한 결과 치료연관 골수계 종양이 발생한 환자는 총 629명(0.18%)이었으며, 이를 각 암종별로 일반인구집단에서의 발생률과 비교하여 표준화 발생비를 분석하였다. 표준화발생비는 2009년부터 2019년까지 주민등록연앙인구를 통해 파악한 전체 우리나라 성인 인구집단에서 건강보험 청구자료를 통해 청구된 골수계 종양환자의 암발생률을 적용하여 성별, 연령별 표준화를 통해 도출되는 기대암 발생자 수로 나누어 산출하였다.

1) 전체 대상자의 발생위험비

25개의 선형암종 중 일반인구집단과 비교하여 항암화학요법 또는 방사선요법 치료 후 10 초과인 높은 위험도로 분석된 암종은 골암(SIR 94.25, 95% CI 50.71, 137.8), 연조직암(SIR 15.93, 95% CI 7.59, 24.28), 악성림프종(SIR 12.87, 95% CI 9.81, 15.93), 형질세포종(SIR 24.62, 95% CI 17.35, 31.9)으로 평균연령이 낮은 암종에서 높은 위험을 보고하는 경향을 보였다. 난소암(상피암 포함)에서도 9 이상의 높은 위험도를 보고하였다(난소암 SIR 9.33, 95% CI 5.67, 12.99; 상피암 SIR 9.84, 95% CI 6.13, 13.55). 그 외에도 일반인구집단보다 높은 발생위험으로 분석된 암종은 경구암(SIR 4.55, 95% CI 2.56, 6.54), 유방암(SIR 3.47, 95% CI 2.84, 4.11), 자궁경부암(SIR 3.39, 95% CI 1.73, 5.04), 위암(SIR 3.14, 95% CI 2.09, 4.2), 폐암(SIR 2.98, 95% CI 2.07, 3.89) 폐암 중 기타암(SIR 3.31, 95% CI 1.99, 4.64), 간암(SIR 2.83, 95% CI 1.92, 3.75), 전립샘암(SIR 2.01, 95% CI 1.15, 2.87)이었다.

표 14. 전체 대상자에서의 발생위험도

구분	N	EVENT	표준화 발생비		초과 위험비
			SIR	(95% CI)	
모든암(25종)	342,875	629	2.96	(2.73, 3.19)	22.27
모든암(24종)	245343	183	3.40	(3.13, 3.7)	31.8
경구암	6,247	20	4.55	(2.56, 6.54)	48.4
식도암	2,780	5	2.56	(0.32, 4.8)	33.04
위암	19,556	34	3.14	(2.09, 4.2)	31.32

구분	N	EVENT	표준화 발생비		초과 위험비
			SIR	(95% CI)	
결장암	25,522	35	1.48	(0.99, 1.98)	8.17
직장암	22,922	23	1.12	(0.66, 1.57)	1.91
항문암	581	1	2.16	(0, 6.38)	16.87
간암	24,225	37	2.83	(1.92, 3.75)	27.97
췌장암	3,550	2	2.03	(0, 4.85)	15.74
담도암	3,373	7	4.15	(1.08, 7.22)	52.44
후두암	2,694	4	1.32	(0.03, 2.62)	6.61
폐암	27,396	41	2.98	(2.07, 3.89)	36.28
- 소세포폐암	3,292	6	4.40	(0.88, 7.93)	69.22
- 비소세포폐암: 선암	12,197	11	2.14	(0.87, 3.4)	18.02
- 비소세포폐암: 기타	11,907	24	3.31	(1.99, 4.64)	46.61
골암	487	18	94.25	(50.71, 137.8)	781.29
연조직암	1,452	14	15.93	(7.59, 24.28)	179.91
유방암	61,776	115	3.47	(2.84, 4.11)	19.75
자궁경부암	8,563	16	3.39	(1.73, 5.04)	23.26
자궁암(Corpus)	3,122	6	3.38	(0.68, 6.08)	23.03
난소암	6,136	27	9.84	(6.13, 13.55)	75.84
- 상피암	5,918	25	9.33	(5.67, 12.99)	73.29
- 생식세포암	218	2	31.16	(0, 74.36)	126.35
고환암	496	1	7.27	(0, 21.53)	25.87
방광암	4,769	9	1.78	(0.62, 2.94)	17.23
신경암(Nerves)	3,057	2	2.47	(0, 5.9)	11.76
신장암	2,660	5	3.83	(0.47, 7.19)	46.13
전립샘암	8,450	21	2.01	(1.15, 2.87)	28.8
약성림프종	7,498	68	12.87	(9.81, 15.93)	143.01
형질세포종	2,843	44	24.62	(17.35, 31.9)	385.91
갑상샘암	92,720	74	1.49	(1.15, 1.82)	3.8

SIR: standardized incidence ratio

전체 대상자의 발생위험도를 추적관찰기간별로 나누어 살펴보면, 5년 이상에 비하여 5년 미만의 단기 위험도가 더 높은 것으로 나타났다. 모든 암에서 살펴보면 5년 이내의 치료연관 골수계 종양의 발생 위험 SIR은 17.4(95% CI 15.71,19.09)였으나 5년 이상의 경우 SIR은 1.17(95% CI 1.02,1.32)로 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다. 특히 5년 시점을 기준으로 발생위험의 차이가 큰 암종은 골암, 유방암이었으며 5년 이내 시점의 위험비는 각 골암(SIR 429.1, 95% CI (186.3,671.9), 유방암(SIR 103, 95% CI (81.08,124.9)이었다.

표 15. 추적관찰기간별 발생위험도

구분	1.0-4.9년			≥5년			P-value
	EVENT	SIR	(95% CI)	EVENT	SIR	(95% CI)	
모든암(25종)	408	17.4	(15.71,19.09)	221	1.17	(1.02,1.32)	<.0001
모든암(24종)	366	16.01	(14.37,17.65)	189	1.35	(1.16,1.55)	<.0001
경구암	12	23.89	(10.37,37.41)	8	2.05	(0.63,3.48)	<.0001
식도암	2	4.44	(0,10.58)	3	2	(0,4.26)	0.4237
위암	22	10.01	(5.83,14.2)	12	1.39	(0.6,2.18)	<.0001
결장암	20	9.65	(5.42,13.88)	15	0.7	(0.34,1.05)	<.0001
직장암	11	5.32	(2.18,8.46)	12	0.65	(0.28,1.01)	<.0001
항문암				1	2.4	(0,7.11)	
간암	28	7.25	(4.57,9.94)	9	0.98	(0.34,1.62)	<.0001
췌장암				2	3.37	(0,8.05)	
담도암	4	8.12	(0.16,16.07)	3	2.51	(0,5.35)	0.0627
후두암	2	6.44	(0,15.36)	2	0.74	(0,1.76)	0.0361
폐암	30	6.54	(4.2,8.88)	11	1.2	(0.49,1.91)	<.0001
- 소세포폐암	4	8.29	(0.17,16.42)	2	2.27	(0,5.42)	0.0884
- 비소세포폐암 선암	10	4.93	(1.88,7.99)	1	0.32	(0,0.95)	0.0002
- 비소세포폐암 기타	16	7.71	(3.93,11.48)	8	1.55	(0.48,2.62)	<.0001
골암	12	429.1	(186.3,671.9)	6	36.81	(7.36,66.26)	<.0001
연조직암	13	123.1	(56.19,190)	1	1.29	(0,3.83)	<.0001
유방암	85	103	(81.08,124.9)	30	0.93	(0.6,1.26)	<.0001
자궁경부암	7	20	(5.18,34.81)	9	2.06	(0.71,3.4)	<.0001
자궁암(Corpus)	5	41.44	(5.12,77.77)	1	0.6	(0,1.79)	<.0001
난소암	18	46.53	(25.04,68.03)	9	3.82	(1.32,6.31)	<.0001
- 상피암	16	41.5	(21.17,61.84)	9	3.92	(1.36,6.49)	<.0001
- 생식세포암	2	1531.8	(0,3654.8)				
고환암	1	295.5	(0,874.7)				
방광암	6	7.94	(1.59,14.29)	3	0.7	(0,1.48)	0.0006
신경암(Nerves)	1	4.07	(0,12.05)	1	1.78	(0,5.26)	0.5427
신장암	5	11.13	(1.37,20.88)				
전립샘암	9	5.26	(1.82,8.69)	12	1.38	(0.6,2.16)	0.0049
악성림프종	43	104.8	(73.46,136.1)	25	5.13	(3.12,7.14)	<.0001
형질세포종	30	61.51	(39.5,83.52)	14	10.78	(5.13,16.42)	<.0001
갑상샘암	42	70.95	(49.49,92.41)	32	0.65	(0.43,0.88)	<.0001

SIR: standardized incidence ratio

2) 전체 대상자의 치료방법에 따른 발생위험비

항암화학요법 단독 치료군과 항암방사선 병행요법군에서는 SIR의 증가가 저명하였으나 방사선요법 단독 치료군에서는 일반인구집단 대비 유의한 위험도의 증가를 확인할 수 없었다. 항암화학요법을 단독으로 받은 24개의 선형암종 중 일반인구집단과 비교하여 높은 위험비로 분석된 암종은 전체대상자 분석과 마찬가지로 골암에서 가장 높았으며(SIR 135.1, 95% CI 46.85, 223.4), 형질세포종(SIR 23.78, 95% CI 15.41, 32.15), 악성림프종(SIR 12.5, 95% CI 8.81, 16.2), 난소암(SIR 8.75, 95% CI 5.01, 12.49), 상피암(SIR 8.12, 95% CI 4.47, 11.78), 위암(SIR 2.99, 95% CI 1.88, 4.1), 간암(SIR 2.65, 95% CI 1.61, 3.69), 유방암(SIR 2.62, 95% CI 1.38, 3.87)순으로 분석되었다.

항암화학요법과 방사선요법을 병행한 대상자에서의 위험비 분석 결과 가장 높은 위험도를 보인 암종은 골암(SIR 213.3, 95% CI 65.5, 361.1)이었으며, 연조직암(SIR 28.48, 95% CI 7.38, 49.57), 형질세포종(SIR 26.7, 95% CI 11.59, 41.8), 악성림프종(SIR 19.48, 95% CI 11.68, 27.27), 난소암(SIR 17.91, 95% CI 3.58, 32.24), 난소암 중 상피암(SIR 18.01, 95% CI 3.6, 32.43)에서도 10 이상의 높은 표준화 발생비로 분석되었다. 그 외에도 경구암(SIR 7.03, 95% CI 3.78, 10.27), 전립샘암(SIR 6.17, 95% CI 1.6, 10.74), 위암(SIR 5.3, 95% CI 1.06, 9.53), 유방암(SIR 4.89, 95% CI 3.9, 5.88), 기타(SIR 4.88, 95% CI 2.49, 7.27), 자궁경부암(SIR 4.14, 95% CI 1.97, 6.31), 폐암(SIR 3.89, 95% CI 2.42, 5.36), 간암(SIR 3.48, 95% CI 1.51, 5.44)에서 통계적으로 유의하게 일반인구집단보다 높은 발생위험을 나타냈다. 성별과 연령을 보정한 다변수 포아송 회귀분석 결과 경구암, 식도암, 골암, 유방암, 전립샘암에서 치료패턴 별로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다.

항암화학요법을 받은 대상 중 백혈병유발성 계열의 항암제 사용여부 따라 일반인구집단과 비교하여 발생위험비를 분석한 결과 전체 환자에서 백혈병유발성 계열의 항암제를 사용할 경우 초과위험이 보다 저명하였다. 암종별로 살펴 보았을 때 10을 초과하는 높은 발생위험비를 보고한 암종은 골암(SIR 170.4, 95% CI 89.38, 251.4), 연조직암(SIR 30.94, 95% CI 11.76, 50.12), 형질세포종(SIR 24.58, 95% CI 17.15, 32.02), 악성림프종(SIR 14.31, 95% CI 10.88, 17.74)이었으며 그 외에도 난소암(SIR 9.89, 95% CI 6.16, 13.63), 상피암(SIR 9.38, 95% CI 5.7, 13.06), 자궁암(Corpus)(SIR 6.61, 95% CI 1.32, 11.9), 경구암(SIR 5.17, 95% CI 2.55, 7.78), 유방암(SIR 4.23, 95%

CI 3.43, 5.03), 자궁경부암(SIR 4.02, 95% CI 1.98, 6.05), 폐암(SIR 3.36, 95% CI 2.29, 4.43), 위암(SIR 3.25, 95% CI 2.02, 4.47), 간암(SIR 2.84, 95% CI 1.91, 3.77), 직장암(SIR 2.15, 95% CI 1.02, 3.27), 결장암(SIR 1.71, 95% CI 1.04, 2.38)에서 통계적으로 유의하게 일반인구집단보다 높은 발생비를 보고하였다.

세포독성항암화학요법과 방사선치료 없이 표적치료제를 단독으로 사용한 환자에서의 치료연관 골수계 종양 발생률은 매우 낮았다. 단클론항체 단독요법으로 치료받은 112명 중 치료연관 골수계 종양의 발생은 없었다. 티로신키나아제 억제제 단독요법으로 치료받은 2,996명 중에는 3명이 치료연관 골수계 종양을 경험하였다(표19).

표 16. 치료방법별 발생위험도

구분	항암화학요법 단독					방사선요법 단독					항암화학요법 방사선요법 병행					P-value
	N	발생	SIR	(95% CI)	Latency	N	발생	SIR	(95% CI)	Latency	N	발생	SIR	(95% CI)	Latency	
모든암 (24)	109,285	255	3.30	(2.89,3.7)	4.67	33,050	32	1.16	(0.76,1.56)	5.44	107,820	268	4.64	(4.08,5.2)	4.26	<.0001
경구암	563	1	2.51	(0,7.44)	9.31	1,763	1	0.70	(0,2.06)	2.36	3,921	18	7.03	(3.78,10.27)	4.66	<.0001
식도암	448	1	2.91	(0,8.61)	7.83	458	2	4.67	(0,11.13)	7.58	1,874	2	1.69	(0,4.04)	4.49	0.0085
위암	15,920	28	2.99	(1.88,4.1)	5.18	618					3,018	6	5.30	(1.06,9.53)	4.03	.
결장암	22,552	32	1.46	(0.96,1.97)	5.40	283					2,687	3	1.94	(0,4.14)	6.31	.
직장암	9,189	7	0.81	(0.21,1.41)	5.85	1,587					12,146	16	1.54	(0.79,2.29)	4.90	.
항문암	52					66					463	1	2.74	(0,8.11)	6.90	.
간암	16,284	25	2.65	(1.61,3.69)	4.79	405					7,536	12	3.48	(1.51,5.44)	4.17	.
췌장암	1,913	2	4.21	(0,10.03)	6.18	145					1,492					.
담도암	1,244	2	3.65	(0,8.7)	7.19	471	1	3.26	(0,9.65)	5.61	1,658	4	4.81	(0,1,9.52)	2.67	0.9407
후두암	199	1	4.80	(0,14.2)	1.18	1,443	2	1.08	(0,2.59)	6.72	1,052	1	1.03	(0,3.05)	4.01	0.548
폐암	9,068	12	2.24	(0.97,3.51)	4.17	1,939	2	1.37	(0,3.26)	3.99	16,389	27	3.89	(2.42,5.36)	3.90	0.1575
- 소세포폐암	559	1	4.10	(0,12.15)	2.68	30					2,703	5	4.57	(0.56,8.58)	3.91	.
- 비소세포폐암 선암	4,428	5	2.32	(0.29,4.36)	3.12	617					7,152	6	2.33	(0.47,4.2)	2.72	.
- 비소세포폐암 기타	4,081	6	2.03	(0.41,3.65)	5.31	1,292	2	1.98	(0,4.73)	3.99	6,534	16	4.88	(2.49,7.27)	4.34	0.1279
골암	193	9	135.10	(46.85,223.4)	3.95	140	1	11.51	(0,34.07)	3.56	154	8	213.30	(65.5,361.1)	3.90	0.0039
연조직암	229	3	27.75	(0,59.16)	3.20	658	4	7.62	(0.15,15.09)	4.12	565	7	28.48	(7.38,49.57)	4.01	0.2895
유방암	11,283	17	2.62	(1.38,3.87)	4.72	12,149	4	0.54	(0.01,1.07)	5.38	38,344	94	4.89	(3.9,5.88)	3.82	<.0001
자궁경부암	878	1	2.62	(0,7.76)	3.18	1,381	1	1.04	(0,3.07)	7.14	6,304	14	4.14	(1.97,6.31)	5.13	0.3057
자궁암(Corpus)	826	4	9.43	(0.19,18.68)	3.11	1,234					1,062	2	3.88	(0,9.26)	5.06	.

치료연관 골수계 종양의 발생 현황과 고위험군 선별을 위한 위험요인 분석

구분	항암화학요법 단독					방사선요법 단독					항암화학요법 방사선요법 병행					P-value
	N	발생	SIR	(95% CI)	Latency	N	발생	SIR	(95% CI)	Latency	N	발생	SIR	(95% CI)	Latency	
난소암	5,267	21	8.75	(5.01,12.49)	3.98	17					852	6	17.91	(3.58,32.24)	6.27	
- 상피암	5,057	19	8.12	(4.47,11.78)	4.10	16					845	6	18.01	(3.6,32.43)	6.27	
- 생식세포암	210	2	32.32	(0,77.12)	2.83	1					7					
고환암	320	1	11.75	(0,34.78)	2.34	119					57					
방광암	3,659	7	1.65	(0.43,2.87)	5.48	240					870	2	3.35	(0,7.98)	4.51	
신경암(Nerves)	54					915	1	2.86	(0,8.45)	1.29	2,088	1	2.27	(0,6.71)	6.19	
신장암	1,478	3	3.42	(0,7.29)	3.14	201	1	12.61	(0,37.34)	8.32	981	1	2.87	(0,8.49)	2.76	0.6092
전립샘암	1,051	3	4.23	(0,9.01)	6.11	5,930	11	1.28	(0.52,2.04)	6.20	1,469	7	6.17	(1.6,10.74)	5.46	0.0066
악성림프종	4,671	44	12.50	(8.81,16.2)	4.60	848					1,979	24	19.48	(11.68,27.27)	3.79	
형질세포종	1,944	31	23.78	(15.41,32.15)	3.94	40	1	29.65	(0,87.77)	3.11	859	12	26.70	(11.59,41.8)	5.36	0.9673

SIR: standardized incidence ratio

표 17. 백혈병유발성 계열의 항암제 사용여부별 발생위험도

구분	백혈병유발성 계열의 항암제를 사용하지 않은군					백혈병유발성 계열의 항암제를 사용한군					P-value
	N	EVENT	SIR	(95% CI)	Latency	N	EVENT	SIR	(95% CI)	Latency	
모든암(24)	34,662	60	2.02	(1.51,2.53)	5.49	186,911	525	4.88	(4.47,5.3)	4.40	<.0001
경구암	73	4	71.00	(1.42,140.6)	5.57	4,411	15	5.17	(2.55,7.78)	4.73	0.0003
식도암	102					2,220	3	2.07	(0,4.4)	5.61	
위암	2,783	7	3.22	(0.83,5.6)	6.3	16,155	27	3.25	(2.02,4.47)	4.64	0.9904
결장암	6,940	10	1.14	(0.43,1.84)	6.01	18,299	25	1.71	(1.04,2.38)	5.27	0.2557
직장암	11,529	9	0.72	(0.25,1.19)	5.85	9,806	14	2.15	(1.02,3.27)	4.77	0.0114
항문암	75					440	1	2.98	(0,8.81)	6.90	
간암	679	1	4.36	(0,12.92)	6.19	23,141	36	2.84	(1.91,3.77)	4.55	0.6727
췌장암	2,464	1	1.45	(0,4.3)	6.06	941	1	4.59	(0,13.6)	6.29	0.4375
담도암	776	3	5.12	(0,10.92)	3	2,126	3	3.77	(0,8.04)	5.36	0.6994
후두암	36	1	28.91	(0,85.57)	4.01	1,215	1	0.87	(0,2.59)	1.18	0.0348
폐암	2,528	1	1.01	(0,3)	4.64	22,929	38	3.36	(2.29,4.43)	3.97	0.2573
- 소세포폐암	15					3,247	6	4.50	(0,9.8.11)	3.71	
- 비소세포폐암: 선암	1,816					9,764	11	2.72	(1.11,4.32)	2.90	
- 비소세포폐암: 기타	697	1	3.26	(0,9.64)	4.64	9,918	21	3.54	(2.03,5.06)	4.60	0.9433
골암	16					331	17	170.40	(89.38,251.4)	3.93	
연조직암	45					749	10	30.94	(11.76,50.12)	3.77	
유방암	813	4	10.19	(0.2,20.17)	5.62	48,814	107	4.23	(3.43,5.03)	3.89	0.1216
자궁경부암	71					7,111	15	4.02	(1.98,6.05)	5.00	

구분	백혈병유발성 계열의 항암제를 사용하지 않은군					백혈병유발성 계열의 항암제를 사용한군					P-value
	N	EVENT	SIR	(95% CI)	Latency	N	EVENT	SIR	(95% CI)	Latency	
자궁암(Corpus)	71					1,817	6	6.61	(1.32,11.9)	3.76	
난소암	18					6,101	27	9.89	(6.16,13.63)	4.48	
- 상피암	18					5,884	25	9.38	(5.7,13.06)	4.62	
- 생식세포암	-					217	2	31.36	(0,74.82)	2.83	
고환암	3					374	1	10.36	(0,30.67)	2.34	
방광암	80					4,449	9	1.88	(0.65,3.11)	5.26	
신경암(Nerves)	213					1,929	1	2.53	(0,7.5)	6.19	
신장암	1,653	2	2.86	(0,6.83)	3.1	806	2	3.79	(0,9.03)	2.99	0.7944
전립샘암	1,437	5	4.74	(0.58,8.89)	5.61	1,083	5	6.34	(0.78,11.9)	5.70	0.6471
악성림프종	113	1	14.46	(0,42.8)	9.03	6,537	67	14.31	(10.88,17.74)	4.24	0.9919
형질세포종	79	1	22.32	(0,66.07)	2.12	2,724	42	24.58	(17.15,32.02)	4.39	0.9529

SIR: standardized incidence ratio

표 18. 백혈병유발성 항암제 사용별 발생위험도(2)

구분	백혈병유발성 계열 종류																			
	알킬화제 단독					제2형 토포이소머라제 억제제 단독					백금화합물 단독					≥2 of 3 백혈병유발성 계열				
	N	EVENT	SIR	(95% CI)	Latency	N	EVENT	SIR	(95% CI)	Latency	N	EVENT	SIR	(95% CI)	Latency	N	EVENT	SIR	(95% CI)	Latency
모든암(24)	14,897	52	4.75	(3.46,6.04)	5.06	19,185	76	6.57	(5.1,8.05)	4.72	83,829	89	1.76	(1.39,2.13)	4.76	69,000	308	8.94	(7.95,9.94)	4.1
경구암	34					11	1	156.1	(0,462.2)	7.62	4,070	13	4.72	(2.15,7.28)	4.67	296	1	8.36	(0,24.75)	2.55
식도암	16					8					1,967	2	1.48	(0,3.54)	4.49	229	1	10.69	(0,31.64)	7.83
위암	1143	3	2.62	(0,5.58)	6.04	218					13,207	15	2.39	(1.18,3.6)	4.53	1,587	9	12.04	(4.17,19.91)	4.34
결장암	173					63	1	20.46	(0,60.56)	3.27	17,271	18	1.28	(0.69,1.87)	5.12	792	6	16.58	(3.31,29.85)	6.03
직장암	149	3	24.09	(0,51.36)	5.09	68	6	108.1	(21.6,194.6)	4.35	9,014	1	0.16	(0,0.49)	3.22	575	4	16.47	(0.33,32.61)	5.53
항문암	292	1	4.1	(0,12.13)	6.9	0					79				69					
간암	38					15,252	21	2.33	(1.33,3.32)	4.76	3,818	5	2.9	(0.36,5.44)	6.25	4,033	10	5.3	(2.01,8.58)	3.26
췌장암	28					41					610				262	1	15.74	(0,46.59)	6.29	
담도암	26					26					1,726	1	1.56	(0,4.61)	8.87	348	2	17.44	(0,41.62)	3.61
후두암	219	1	3.69	(0,10.93)	1.18	7					881				108					
폐암	64					47					17,838	17	1.85	(0.97,2.74)	4.86	4,980	21	10.06	(5.76,14.36)	3.25
- 소세포폐암	2					13					214				3,018	6	5.02	(1,9.03)	3.71	
- 비소세포폐암: 선암	28					12					8,985	5	1.34	(0.17,2.52)	3.38	739	6	19.05	(3.81,34.3)	2.5
- 비소세포폐암: 기타	34					22					8,639	12	2.26	(0.98,3.54)	5.48	1,223	9	15.6	(5.41,25.79)	3.43
골암	5	1	369.2	(0,1092.8)	4.66	9	1	235.9	(0,698.3)	5.6	10				307	15	170.4	(84.15,256.6)	3.77	
연조직암	29					57	1	25.19	(0,74.56)	5.56	23				640	9	34.9	(12.1,57.71)	3.57	
유방암	5273	5	1.41	(0.17,2.64)	5.96	2158	10	10.38	(3.95,16.81)	4.63	220				41,163	92	4.45	(3.54,5.35)	3.7	
자궁경부암	21					7					6,179	7	2.04	(0.53,3.54)	4.21	904	8	27.94	(8.58,47.3)	5.7

구분	백혈병유발성 계열 종류																			
	알킬화제 단독					제2형 토포이소머라제 억제제 단독					백금화합물 단독					≥2 of 3 백혈병유발성 계열				
	N	EVENT	SIR	(95% CI)	Latency	N	EVENT	SIR	(95% CI)	Latency	N	EVENT	SIR	(95% CI)	Latency	N	EVENT	SIR	(95% CI)	Latency
자궁암(Corpus)	28					14					664					1,111	6	12.24	(2.45,22.03)	3.76
난소암	7					5					3,777	7	3.75	(0.97,6.54)	3.23	2,312	20	23.24	(13.06,33.43)	4.93
- 상피암	4					5					3,773	7	3.76	(0.97,6.54)	3.23	2,102	18	22.51	(12.11,32.91)	5.16
- 생식세포암	3					0					4					210	2	32.9	(0,78.5)	2.83
고환암	1					1					17					355	1	10.96	(0,32.43)	2.34
방광암	1742	2	0.89	(0,2.12)	4.73	636	3	3.44	(0,7.34)	5.48	1,087	1	1.19	(0,3.52)	3.31	984	3	3.69	(0,7.87)	6.05
신경암(Nerves)	1679	1	2.86	(0,8.47)	6.19	1					16					233				
신장암	147					55					355					249	2	18.68	(0,44.56)	2.99
전립샘암	251	1	4	(0,11.83)	7.54	321	1	5.53	(0,16.36)	4.61	283	1	4.82	(0,14.26)	6.17	228	2	13.34	(0,31.83)	5.08
악성림프종	652	3	5.47	(0,11.67)	6.64	17	1	63.84	(0,189)	3.28	33					5,835	63	15.4	(11.6,19.21)	4.14
형질세포종	2139	28	19.84	(12.49,27.19)	4.41	34										551	14	48.95	(23.31,74.6)	4.33

SIR: standardized incidence ratio

표 19. 표적치료제 단독 사용 환자에서의 치료연관 골수계 종양 발생 현황

구분	단클론 항체 단독				티로신 키나아제 억제제			
	N	EVENT	SIR(95% CI)	Latency	N	EVENT	SIR(95% CI)	Latency
모든암(25종)	112	0	-	-	2,996	3	1.81(0,3.22)	4.52
모든암(24종)	92	0	-	-	2,889	3	1.57(0,3.35)	4.52
경구암	0	0			4	0		
식도암	0	0			7	0		
위암	7	0			778	1		
결장암	4	0			68	1		
직장암	1	0			124	0		
항문암	0	0			4	0		
간암	4	0			294	0		
췌장암	1	0			57	0		
담도암	0	0			12	0		
후두암	0	0			3	0		
폐암	0	0			610	0		
- 소세포폐암	0	0			3	0		
- 비소세포폐암: 선암	0	0			452	0		
- 비소세포폐암: 기타	0	0			155	0		
골암	0	0			.	0		
연조직암	0	0			11	0		
유방암	48	0			17	0		
자궁경부암	1	0			10	0		
자궁암(Corpus)	0	0			5	0		
난소암	0	0			3	0		
- 상피암	0	0				0		
- 생식세포암	0	0				0		
고환암	0	0				0		
방광암	1	0			13	0		
신경암(Nerves)	0	0			6	0		
신장암	19	0			797	1		
전립샘암	2	0			60	0		
악성림프종	3	0			2	0		
형질세포종	1	0			4	0		
갑상샘암	20	0			107	0		

치료연관골수계 종양의 발생건수가 대부분 0 또는 1건이므로 모든암을 제외하고는 SIR을 제시하지 않음
 SIR: standardized incidence ratio

3) 전체대상자에서 기저특성에 따른 발생위험도

25개의 선형암종 중 일반인구집단과 비교하여 성별로 발생위험비를 분석하였다. 25개의 모든 암에서 남성에서는 SIR 3.08(95% CI 2.74, 3.42)이었고 여성에서는 SIR 2.85(95% CI 2.53, 3.16)으로 유의한 차이는 없었다. 남성의 경우 골암(SIR 54.12, 95% CI 10.82, 97.43), 형질세포종(SIR 21.38, 95% CI 12.83, 29.94), 연조직암(SIR 17.46, 95% CI 6.64, 28.28), 악성림프종(SIR 13.77, 95% CI 9.87, 17.66)에서 10초과의 높은 위험을 보고하였으며, 그 외에도 경구암(SIR 5.67, 95% CI 3.19, 8.16), 폐암(SIR 3.38, 95% CI 2.28, 4.49), 간암(SIR 3.11, 95% CI 2.05, 4.17), 위암(SIR 3.08, 95% CI 1.9, 4.26), 전립샘암(SIR 2.01, 95% CI 1.15, 2.87), 결장암(SIR 1.68, 95% CI 1.05, 2.32)에서 일반인구집단보다 높은 위험도로 분석되었다. 여성의 경우에도 골암에서의 위험이 가장 높게 분석되었으며(SIR 149.8, 95% CI 65.04, 234.5), 다음으로 형질세포종(SIR 30.1, 95% CI 16.91, 43.29), 악성림프종(SIR 11.14, 95% CI 6.26, 16.03), 난소암(SIR 9.84, 95% CI 6.13, 13.55), 유방암(SIR 3.47, 95% CI 2.84, 4.11), 자궁경부암(SIR 3.39, 95% CI 1.73, 5.04), 위암(SIR 3.37, 95% CI 1.03, 5.7)에서 통계적으로 유의한 높은 위험비로 나타났다.

표 20. 성별 발생위험도

구분	남성				여성			
	N	EVENT	SIR	(95% CI)	N	EVENT	SIR	(95% CI)
모든암(25종)	136,006	317	3.08	(2.74,3.42)	206,869	312	2.85	(2.53,3.16)
경구암	4,694	20	5.67	(3.19,8.16)	1,553			
식도암	2,588	5	2.71	(0.33,5.09)	192			
위암	13,740	26	3.08	(1.9,4.26)	5,816	8	3.37	(1.03,5.7)
결장암	14,693	27	1.68	(1.05,2.32)	10,829	8	1.07	(0.33,1.8)
직장암	14,946	17	1.13	(0.59,1.66)	7,976	6	1.09	(0.22,1.96)
항문암	217				364	1	3.99	(0,11.8)
간암	18,974	33	3.11	(2.05,4.17)	5,251	4	1.64	(0.03,3.24)
췌장암	2,083	2	3.04	(0,7.26)	1,467			
담도암	1,910	4	3.60	(0.07,7.13)	1,463	3	5.20	(0,11.08)
후두암	2,551	4	1.37	(0.03,2.72)	143			
폐암	18,644	36	3.38	(2.28,4.49)	8,752	5	1.61	(0.2,3.01)

구분	남성				여성			
	N	EVENT	SIR	(95% CI)	N	EVENT	SIR	(95% CI)
- 소세포폐암	2,801	6	4.98	(0.99,8.96)	491			
- 비소세포폐암 선암	6,368	9	2.85	(0.99,4.72)	5,829	2	1.00	(0,2.39)
- 비소세포폐암 기타	9,475	21	3.34	(1.91,4.77)	2,432	3	3.14	(0,6.69)
골암	279	6	54.12	(10.82,97.43)	208	12	149.80	(65.04,234.5)
연조직암	835	10	17.46	(6.64,28.28)	617	4	13.07	(0.26,25.89)
유방암					61,776	115	3.47	(2.84,4.11)
자궁경부암					8,563	16	3.39	(1.73,5.04)
자궁암(Corpus)					3,122	6	3.38	(0.68,6.08)
난소암					6,136	27	9.84	(6.13,13.55)
- 상피암					5,918	25	9.33	(5.67,12.99)
- 생식세포암					218	2	31.16	(0,74.36)
고환암	496	1	7.27	(0,21.53)				
방광암	3,920	9	2.01	(0.7,3.33)	849			
신경암(Nerves)	1,652	1	2.34	(0,6.92)	1,405	1	2.63	(0,7.77)
신장암	1,953	3	2.92	(0,6.23)	707	2	7.14	(0,17.04)
전립샘암	8,450	21	2.01	(1.15,2.87)				
악성림프종	4,364	48	13.77	(9.87,17.66)	3,134	20	11.14	(6.26,16.03)
형질세포종	1,505	24	21.38	(12.83,29.94)	1,338	20	30.10	(16.91,43.29)
갑상샘암	17512	20	2.02	(1.14,2.91)	75208	54	1.35	(0.99,1.71)

SIR: standardized incidence ratio

연령에 따라 20-49세, 50-64세, 65세 이상으로 나누어 함암화학요법 또는 방사선요법 치료 후의 골수계 종양발생위험비를 분석한 결과 20-49세에서 가장 높은 위험비로 분석되었다(SIR 4.3, 95% CI 3.64, 4.95). 그 중에서도 골암(SIR 202.3, 95% CI (82.75, 321.9)), 형질세포종(SIR 73.39, 95% CI 14.67, 132.1), 연조직암(SIR 42.15, 95% CI 8.42, 75.88) 순으로 높은 위험비를 보였다. 이는 50-64세, 65세 이상군에서도 유사한 경향을 보였다.

표 21. 연령별 발생위험도

구분	20-49 세				50-64 세				≥65 세			
	N	EVENT	SIR	(95% CI)	N	EVENT	SIR	(95% CI)	N	EVENT	SIR	(95% CI)
모든암(25종)	120,653	164	4.30	(3.64,4.95)	137,290	249	2.94	(2.57,3.3)	84,932	216	2.42	(2.09,2.74)
경구암	1,694	1	2.17	(0,6.43)	2,764	9	4.89	(1.7,8.09)	1,789	10	4.77	(1.81,7.73)
식도암	159				1,297	2	3.02	(0,7.2)	1,324	3	2.37	(0,5.05)
위암	4,586	6	6.64	(1.33,11.96)	8,888	12	2.62	(1.14,4.1)	6,082	16	3.00	(1.53,4.47)
결장암	3,927	3	2.67	(0,5.7)	10,766	10	1.27	(0.48,2.06)	10,829	22	1.51	(0.88,2.14)
직장암	3,726	2	1.91	(0,4.55)	10,247	10	1.32	(0.5,2.14)	8,949	11	0.92	(0.37,1.46)
항문암	97				223				261	1	3.49	(0,10.34)
간암	4,148	3	3.88	(0,8.27)	12,247	17	2.91	(1.53,4.3)	7,830	17	2.64	(1.38,3.89)
췌장암	479				1,746	1	2.32	(0,6.88)	1,325	1	1.99	(0,5.89)
담도암	320	1	17.31	(0,51.23)	1,601	4	6.05	(0.12,11.98)	1,452	2	2.06	(0,4.92)
후두암	177				1,255	1	0.94	(0,2.79)	1,262	3	1.57	(0,3.35)
폐암	2,837	1	2.27	(0,6.72)	11,347	18	3.87	(2.08,5.65)	13,212	22	2.54	(1.48,3.6)
- 소세포폐암	174				1,416	5	10.70	(1.32,20.08)	1,702	1	1.14	(0,3.38)
- 비소세포폐암 선암	1,754				5,208	6	3.18	(0.63,5.72)	5,235	5	1.66	(0.21,3.12)
- 비소세포폐암 기타	909	1	6.17	(0,18.26)	4,723	7	3.04	(0.79,5.3)	6,275	16	3.34	(1.71,4.98)
골암	286	11	202.30	(82.75,321.9)	131	5	69.16	(8.54,129.8)	70	2	31.10	(0,74.21)
연조직암	591	6	42.15	(8.42,75.88)	473	7	24.36	(6.31,42.4)	388	1	2.23	(0,6.59)
유방암	32,625	50	4.19	(3.03,5.35)	23,492	42	2.73	(1.9,3.55)	5,659	23	3.98	(2.35,5.61)
자궁경부암	3,489	3	2.88	(0,6.13)	2,981	11	6.27	(2.56,9.97)	2,093	2	1.04	(0,2.48)
자궁암(Corpus)	814	3	11.11	(0,23.68)	1,766	3	2.88	(0,6.14)	542			

구분	20-49 세				50-64 세				≥65 세			
	N	EVENT	SIR	(95% CI)	N	EVENT	SIR	(95% CI)	N	EVENT	SIR	(95% CI)
난소암	2,545	13	17.01	(7.76,26.26)	2,570	10	7.75	(2.95,12.55)	1,021	4	5.81	(0.12,11.5)
상피암	2,334	11	15.62	(6.39,24.85)	2,567	10	7.76	(2.95,12.57)	1,017	4	5.82	(0.12,11.53)
생식세포암	211	2	33.37	(0,79.62)	3				4			
고환암	464	1	9.09	(0,26.9)	25				7			
방광암	401				1,579	3	2.59	(0,5.52)	2,789	6	1.58	(0.32,2.84)
신경암(Nerves)	1,502	1	3.66	(0,10.82)	1,021				534	1	4.32	(0,12.78)
신장암	506				1,145	1	2.14	(0,6.33)	1,009	4	5.28	(0.11,10.45)
전립샘암	127				2,544	6	3.31	(0.66,5.97)	5,779	15	1.75	(0.86,2.63)
악성림프종	2,848	19	23.38	(12.87,33.89)	2,538	27	14.68	(9.14,20.21)	2,112	22	8.37	(4.87,11.86)
형질세포종	330	6	73.39	(14.67,132.1)	1,149	18	28.89	(15.55,42.24)	1,364	20	18.48	(10.38,26.58)
갑상샘암	51975	34	1.94	(1.29,2.59)	33495	32	1.37	(0.89,1.84)	7250	8	0.99	(0.28,1.53)

SIR : standardized incidence ratio

4) 기타

유방암 환자에서 치료 시나리오에 따라 치료연관 골수계 종양 표준화 발생비의 변화를 분석하였다. 분석결과 시나리오 B 항암화학요법 단독(제2형 토포이소머라제 사용군)군과 시나리오 D 방사선요법과 항암화학요법 병행군(제2형 토포이소머라제 비사용군)에서 일반인구집단과 비교하여 높은 발생위험도를 보고하였다(시나리오 B SIR 2.96, 95% CI 1.46,4.46; 시나리오 D SIR 5.25, 95% CI 4.15,6.36).

표 22. 유방암환자에서 치료 시나리오별 발생위험도

구분	N	병기				누적발생률		Event	SIR	(95%CI)
		국한 (Localized)	국소 (Regional)	원발 (Distant)	모름 (Unknown)	8-year	(95%CI)			
A	12,149	10,835	933	88	293	0.04	(0.01,0.11)	4	0.54	(0.01,1.07)
B	9,283	4,435	4,082	502	264	0.19	(0.11,0.32)	15	2.96	(1.46,4.46)
C	2,000	1,357	414	132	97	0.14	(0.03,0.56)	2	1.4	(0,3.35)
D	33,975	14,463	16,689	1,828	995	0.27	(0.22,0.34)	87	5.25	(4.15,6.36)
E	4,369	3,188	786	209	186	0.22	(0.1,0.48)	7	2.62	(0.68,4.57)

SIR: standardized incidence ratio

A: 방사선요법 단독

B: 항암화학요법 단독(With Topoiso 2)

C: 항암화학요법 단독(Without Topoiso 2)

D: 방사선요법과 항암화학요법 병행(With Topoiso 2)

E: 방사선요법과 항암화학요법 병행(Without Topoiso 2)

갑상샘암 환자에서 방사선요법 치료 후의 발생위험도를 분석하였다. 갑상샘암 환자에서 방사선요법 치료 후 발생한 치료연관 골수계 종양은 총 71건이었으며, 발생위험 SIR은 1.45(95% CI 1.11,1.79)로 일반인구집단과 비교하여 높은 것으로 나타났다. 진단 코드에 따라 급성 골수성 백혈병과 골수형성이상증후군을 나누어 살펴본 결과 각각 51건, 20건이 발생하였다. 급성 골수성 백혈병 환자 중 13명은 C92.4의 진단코드를 가지는 급성전골수성백혈병 환자였다. 그 외의 급성 골수성 백혈병의 아형 분류는 정확한 구분이 어려워 시행하지 않았다.

표 23. 방사선요오드 치료 여부에 따른 발생위험도

구분	N	EVENT	SIR(95% CI)	Latency	MDS	APL	Non-APL
방사선요오드 치료 대상자	90,201	71	1.45(1.11,1.79)	5.01	20	13	38

SIR: standardized incidence ratio

AML acute myeloid leukemia; MDS:myelodysplastic syndrome, APL:acute promyelocytic leukemia

다. 치료연관 골수계 종양 누적발생률

2009년에서 2013년 사이 본 연구에서 정의한 25개의 선형암을 진단받고, 항암화학요법 또는 방사선 치료를 받은 환자에서 4년, 8년 시점의 치료연관 골수계 종양의 누적발생률을 분석하였다. 모든 암에서의 누적발생률은 4년 시점 0.14%였으며, 8년 시점의 누적발생률은 0.26%였다. 8년 시점을 기준으로 가장 높은 누적발생률로 분석된 암종은 골암이었으며(누적발생률 5.06% 95% CI 3.08,8.26), 형질세포종(3.25%, 95% CI 2.25,4.68), 연조직암(1.24% 95% CI 0.73,2.09), 악성림프종(1.21%, 95% CI 0.94,1.57) 순이었다.

표 24. 치료연관 골수계 종양 누적발생률

구분	누적발생률 %(95% CI)			
	4-year		8-year	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
모든암(25종)	0.14	(0.13,0.16)	0.26	(0.24,0.28)
경구암	0.23	(0.13,0.41)	0.44	(0.27,0.72)
식도암	0.17	(0.04,0.69)	0.76	(0.29,2)
위암	0.18	(0.11,0.27)	0.35	(0.24,0.5)
결장암	0.1	(0.06,0.15)	0.21	(0.14,0.3)
직장암	0.06	(0.03,0.11)	0.17	(0.11,0.27)
항문암			0.32	(0.04,2.23)
간암	0.19	(0.13,0.28)	0.36	(0.24,0.53)
췌장암	0.17	(0.06,0.48)	0.47	(0.21,1.06)
담도암			0.41	(0.1,1.65)
후두암	0.09	(0.02,0.35)	0.26	(0.09,0.77)
폐암	0.21	(0.15,0.31)	0.45	(0.3,0.67)
- 소세포폐암	0.3	(0.11,0.83)	0.84	(0.3,2.36)

구분	누적발생률 %(95% CI)			
	4-year		8-year	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
- 비소세포폐암: 선암	0.15	(0.08,0.28)	0.2	(0.1,0.39)
- 비소세포폐암: 기타	0.25	(0.15,0.42)	0.56	(0.34,0.93)
골암	2.87	(1.63,5.01)	5.06	(3.08,8.26)
연조직암	1.13	(0.65,1.94)	1.24	(0.73,2.09)
유방암	0.14	(0.12,0.18)	0.21	(0.17,0.25)
자궁경부암	0.1	(0.05,0.2)	0.3	(0.18,0.5)
자궁암(Corpus)	0.19	(0.08,0.46)	0.23	(0.1,0.52)
난소암	0.36	(0.23,0.58)	0.69	(0.45,1.06)
- 상피암	0.34	(0.21,0.55)	0.69	(0.44,1.08)
- 생식세포암	0.93	(0.23,3.68)	0.93	(0.23,3.68)
고환암	0.21	(0.03,1.49)	0.21	(0.03,1.49)
방광암	0.18	(0.08,0.39)	0.33	(0.17,0.67)
신경암(Nerves)	0.04	(0,0.26)	0.14	(0.03,0.65)
신장암	0.3	(0.12,0.73)	0.3	(0.12,0.73)
전립샘암	0.15	(0.08,0.29)	0.53	(0.3,0.95)
악성림프종	0.66	(0.49,0.89)	1.21	(0.94,1.57)
형질세포종	1.57	(1.09,2.25)	3.25	(2.25,4.68)
갑상샘암	0.05	(0.03,0.06)	0.09	(0.07,0.11)

라. 치료연관 골수계 종양 환자의 의료이용

2009년에서 2013년 사이 본 연구에서 정의한 25개의 선형암을 진단받고, 항암화학요법 또는 방사선 치료를 받은 환자에서 추적관찰 기간에 따른 의료비용과 의료기관 입내원 일수를 분석하였다. 분석결과 치료연관 골수계 종양 진단 1년 이내 평균 전체 의료비용은 총 50,412,061원 이었으며, 입원 비용은 47,438,881원, 외래비용은 13,892,852원 이었다. 이중 본인부담금은 전체 2,917,830원, 입원 2,682,788, 외래 855,927원이었으며 평균 입내원 일수는 112.15일이었다. 치료연관 골수계 종양 진단 3년 이내의 평균 전체 비용은 62,015,873원이었으며, 입원 비용은 53,715,557원, 외래 비용은 23,358,483원이었다. 이중 본인부담금은 전체 3,816,361원, 입원 3,172,141원, 외래 1,540,610원이었으며 평균 입내원 일수는 145.59일이었다.

표 25. 치료연관 골수계 종양 환자의 추적관찰기간에 따른 의료이용(원)

구분	대상 자수	1인당 전체의료비용		1인당 본인부담금		1인당 입내원 일수	
		평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차
치료연관 골수계 종양일로부터 1년 이내							
전체	629	50,412,061	43,589,070	2,917,830	2,623,737	112.15	76.02
입원	493	47,438,881	41,518,764	2,682,788	2,465,789	87.99	70.88
외래	599	13,892,852	22,691,739	855,927	1,399,660	45.34	41.8
치료연관 골수계 종양일로부터 3년 이내							
전체	429	62,015,873	57,274,827	3,816,361	3,556,216	145.59	121.64
입원	317	53,715,557	51,378,984	3,172,141	3,125,038	98.85	108.22
외래	410	23,358,483	33,175,329	1,540,610	2,094,155	75.91	70.21

적극적 치료가 권장되는 20세에서 64세까지를 대상으로도 제한하여 관찰 기간에 따른 의료비용과 의료기관 입내원 일수를 분석하였다. 분석 결과 치료연관 골수계 종양 진단 1년 이내 1인당 평균 의료비용은 총 57,738,338원이었으며, 입원 비용은 54,195,115원 외래비용은 14,855,725원이었고, 평균 입내원 일수는 119.72일이었다. 치료연관 골수계 종양 진단 3년 이내 평균 전체 의료비용은 총 71,642,174원이었으며, 입원 비용은 62,541,557원, 외래비용은 26,492,541원이었고, 평균 입내원 일수는 151.15일로 전체 대상자와 비교하여 더 높은 의료비와 입내원 일수 경향을 보였다.

표 26. 20-64세 치료연관 골수계 종양 환자의 추적관찰기간에 따른 의료이용(원)

구분	대상 자수	1인당 전체의료비용		1인당 본인부담금		1인당 입내원 일수	
		평균	표준편차	평균	표준편차	평균	표준편차
치료연관 골수계 종양일로부터 1년 이내							
전체	413	57,738,338	46,800,651	3,293,723	2,797,237	119.72	73.68
입원	332	54,195,115	44,128,245	2,995,345	2,587,304	93.58	65.15
외래	394	14,855,725	24,758,307	928,560	1,560,932	46.64	42.75
치료연관 골수계 종양일로부터 3년 이내							
전체	270	71,642,174	62,665,686	4,308,120	3,831,025	151.15	106.55
입원	200	62,541,557	55,899,722	3,558,604	3,329,299	102.63	85.42
외래	258	26,492,541	36,845,336	1,749,890	2,308,811	78.62	66.1



결과 요약 및 고찰

1. 결과 요약

1.1. 대상 환자 산출

가. 선행암 코호트 환자 산출

치료연관 골수계 종양 분석의 모수가 되는 선행암 코호트는 2009년부터 2013년까지 5년간 본 연구에서 정의한 선행암 중 한 가지를 진단 받고 암 등록자료에 등록된 환자 중 항암화학요법 혹은 방사선치료(갑상샘암의 방사성 요오드 치료 포함)를 받은 환자로 정의하였다. 이들 중 2가지 이상의 선행암을 가진 경우, 암 진단일 이전에 암 치료를 받거나 관련한 청구를 한 경우, 선행암 진단 후 1년 이내 사망자, 그 외 ID나 날짜 결측자와 해당 기간 선행암을 진단받지 않은 경우를 제외하였다. 등록 암환자 중 항암화학요법 혹은 방사선치료를 받지 않은 환자들이 제외되어 최종 선정된 대상자는 342,875명이었다(그림 7). 치료 유무에 따른 환자 수를 암종별로 살펴보았을 때 활발한 조기 발견과 조기 치료로 항암화학요법 환자의 비중이 낮은 위암과 병의 진행이 대체로 느려 수술이 치료의 전부이거나 일부의 경우 경과 관찰이 가능한 신장암, 전립샘암 등에서는 비치료군의 비율이 높았고 항암화학요법과 방사선치료가 중요한 역할을 하는 형질세포종, 악성림프종, 유방암 등에서는 치료군의 비율이 월등히 높았다. 이를 통하여 각 암종 별로 고유의 치료 원칙에 따라 선행암 코호트 대상자로 선정되는 비율에 차이가 있음을 확인하였다(표10~11).

나. 치료연관 골수계 종양 코호트 환자 산출

선행암 코호트 대상자 342,875명(갑상샘암 포함) 중 추적 기간 동안 치료연관 골수계 종양이 확인된 환자는 629명으로 단순 비율 계산 시 0.18%에 해당하였다. 갑상샘암을 제외할 경우에는 총 250,155명 중 555명(0.22%)에서 치료연관 골수계 종양이 발생하였다. 이를 통하여 치료연관 골수계 종양의 절대적인 발생률 자체는 낮음을 확인하였다.

다. 환자 산출에 있어서의 자료 선정과 근거

본 연구에서는 치료연관 골수계 종양 발생에 대한 추적 대상이 되는 선행암 코호트는 국립암센터 암 등록자료를 이용하여 선별하였고, 선행암 코호트 내에서 발생한 치료연관 골수계 종양 환자의 선별은 국민건강보험공단의 건강보험 청구자료를 이용하였다. 선행암 코호트 선정 시 암 등록자료를 이용한 이유는 다음과 같다.

- a. 요약병기(stage) 등 건강보험공단 청구자료로 얻을 수 없는 암질환 고유의 정보를 더 취득할 수 있음.
- b. 특정한 기간 동안 새롭게 암으로 진단된 환자들이 일관된 방법으로 등록되었다는 면에서 치료연관 골수계 종양 발생 여부를 살피는 모수 선정에 더욱 적합한 데이터라 판단함.

치료연관 골수계 종양환자 선정 시 국민건강보험공단 청구자료를 이용한 이유는 다음과 같다.

- a. 골수계 종양의 경우 발생률이 낮은 암종이므로 정확한 환자 수를 확인하는 것이 중요하다고 판단하였음. 관련한 문헌 조사 중 인구기반 등록자료(population-based registry data)를 이용할 경우 실제보다 골수계 종양 발생 환자가 과소 측정(underestimation) 된다는 해외 연구 결과들을 확인함²⁴⁾²⁵⁾. 골수형성이상증후군의

24) McQuilten ZK, Wood EM, Polizzotto MN, Campbell LJ, Wall M, Curtis DJ, Farrugia H, McNeil JJ, Sundararajan V. Underestimation of myelodysplastic syndrome incidence by cancer registries: Results from a population-based data linkage study. *Cancer*. 2014;120:1686-94.

25) Craig BM, Rollison DE, List AF, Cogle CR. Underreporting of myeloid malignancies by United

경우 인구 기반 등록 자료의 과소 측정의 한계를 극복하기 위하여 청구자료 (claims data) 기반의 보다 정확한 발생률 확인 전략을 제시한 연구들도 있었음²⁶⁾²⁷⁾. 실제 국내 연구 결과에서도 고령의 남성 등의 백혈병(KCD 진단 코드 기준 C91-C95) 조발생률이 국민건강보험공단의 자료를 바탕으로 계산할 경우가 암 등록자료를 바탕으로 할 때보다 높게 나타났음을 보고한 바 있음²⁸⁾. 급성 골수성 백혈병과 골수형성이상증후군 환자 중에는 고령자, 예후가 좋지 않은 경우가 흔한데, 이로 인하여 진단 후 적극적인 항암화학요법, 방사선 치료 등의 중재 없이 조기에 사망하는 경우 암등록자료 등록을 확정(ascertainment)할 만한 충분한 치료 자료나 추적관찰 기간이 없어 암등록자료에 누락되었을 가능성이 있다고 판단하였음.

청구자료를 통하여 치료연관 골수계 종양 환자를 선정 시, 급성 골수성 백혈병과 골수형성이상증후군에서만 사용되는 약제, 예방적 항진균제, 골수검사 관련 처방, 수혈관련 조사 등의 검토를 거쳤으며, 환자 선정의 정확도를 높이기 위하여 급성 골수성 백혈병과 골수형성이상증후군의 주상병 등록과 더불어 산정 특례가 2회 이상 적용된 경우로 대상자를 한정하였다. 또한 표준화발생비의 계산을 위한 일반 인구집단에서의 골수계 종양 발생 자료도 국민건강보험공단 청구자료를 기준으로 하였다.

1.2. 치료연관 골수계 종양 발생의 전반적인 현황

선행암 코호트의 환자 중 갑상샘암을 제외한 전체 환자에서의 SIR은 3.40(95% CI 3.13-3.70)이었다(표 14). 치료연관 골수계 종양 발생 555에 중 선행암 진단 1년 후부터 5년 경과시점 내에 진단 받은 경우가 366명으로 다수를 차지하였고 SIR도 선행암 진단 첫 5년 이내가 더욱 높았다(표 15). 치료연관 골수계 종양 내에서 살펴보면, 여성유방암 환자가 115명으로 전체의 20.72%로 가장 많았고, 림프종 68명, 형질세포종 44명

States cancer registries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:474-81.

26) Cogle CR. Incidence and Burden of the Myelodysplastic Syndromes. *Curr Hematol Malig Rep.* 2015;10:272-81.

27) Cogle CR, Craig BM, Rollison DE, List AF. Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: high number of uncaptured cases by cancer registries. *Blood.* 2011;117:7121-5.

28) 서희정. 국가암등록통계와 국민건강보험공단 청구 자료를 이용한 암 발생률 비교. 2011년 고려대학교 보건대학원 석사 학위논문

의 순이었다. 림프종과 다발골수종을 합쳐서 ‘림프계 종양’으로 묶을 경우 유방암과 발생자 수가 거의 같았다. 이와 같이 치료연관 골수계 종양 환자 내에서 유방암과 림프계 종양이 가장 흔한 선행암이었는데 이는 위험에 노출된 분모 환자 수가 많은 것이 영향을 미친 것으로 판단되며 서양의 기존 소규모 관찰 연구들의 결과와 일치한다. 그 외 폐암, 난소암, 대장암, 위암의 순으로 발생자가 많았다.

가. 선행암 암종별 현황

개별 선행암 내에서 살펴보면, 골암에서 SIR 값이 가장 높았고, 형질세포종, 연부조직암, 림프종, 난소암이 높은 SIR 값을 보였다(표 14). 경구암, 담도암, 유방암, 자궁경부암, 위암, 폐암, 간암, 전립샘암도 SIR 값의 95% 신뢰 구간 하한선이 1.0을 초과하여 일반 인구집단보다 유의하게 높은 발생률을 보였다. 이를 통하여 선행암 치료를 받는 모수가 적어 치료연관 골수계 종양 환자의 주된 선행암에 들지 못하지만 암종 자체의 절대적인 위험도가 상당히 높은 암종들을 확인하였다.

나. 연령별, 성별 현황

만 20-49세에서의 SIR은 4.30(95% CI 3.64-4.95)으로 만 50-64세 및 만 65세 이상에서의 SIR보다 높았다(표 21). 급성 골수성 백혈병과 골수형성이상증후군의 경우 일반 인구집단에서 고령일수록 발생률이 급격히 증가하는 질환임을 감안할 때(그림 3), 치료연관 골수계 종양은 선행암에 대한 세포독성치료라는 특별한 병인으로 인하여 고령이 상대적으로 발생의 주된 위험 요인이 되지 않는다는 점을 확인하였다. 유방암과 난소암의 경우에도 폐경 전 연령대인 만 20-49세에서 SIR이 높았다(표 20).

남성과 여성 모두에서 치료연관 골수계 종양의 SIR은 증가하였다(표 20). 여성에서는 유방암과 난소암이 치료연관 골수계 종양 환자의 다수를 이루어 여성암의 치료에서 치료연관 골수계 종양의 위험이 높음을 확인하였다. 남성에서는 간암과 폐암을 선행암으로 둔 치료연관 골수계 종양 환자들이 많았다. 림프종과 형질세포종은 남녀 모두에서 영향을 미쳤다.

1.3. 암 치료에 따른 치료연관 골수계 종양의 발생 위험

가. 항암화학요법과 방사선치료에 따른 발생 위험

분석 대상 선행암 코호트 환자군 중 항암화학요법과 방사선치료를 동시에 받은 경우의 SIR은 항암화학요법만 단독으로 받은 경우보다 유의하게 높았다(표 16). 반면, 방사선치료 단독으로 치료받은 경우는 SIR 1.16(95% CI 0.76-1.56)으로 일반 인구에서의 골수계 종양 발생과 비교할 때 통계적으로 유의한 SIR의 증가를 보이지 않았다.

기존의 연구 결과들을 참고하여 알킬화제, 제2형 토포이소머라제 억제제, 그리고 백금계 화합물 3가지를 백혈병 호발제제(leukemogenic agent)로 분류하고 이들의 사용 여부에 따른 치료연관 골수계 종양 발생의 위험을 분석한 결과 백혈병 호발제제를 사용하지 않은 경우에 비하여 사용한 경우에서 더 높은 SIR 값을 보였다(표 17). 백혈병 호발제제 중 한 가지를 단독으로 사용한 경우에서의 SIR을 확인한 결과 알킬화제를 단독으로 사용한 경우 SIR이 4.75(95% CI 3.46-6.04), 제2형 토포이소머라제 억제제를 단독으로 사용한 경우는 6.57(95% CI 5.1-8.5)으로 높았다(표 18). 특히 2개 이상의 백혈병 호발제제를 사용한 경우에는 SIR이 8.94(95% CI 7.95-9.94)로 더욱 상승하여 약제의 중복 사용이 위험 요인임을 확인하였다.

나. 비세포독성 항암화학요법을 받은 환자에서의 치료연관 골수계 종양 현황

단클론항체제제를 사용한 112명에서는 치료연관 골수계 종양이 발생하지 않았고 티로신키나아제 억제제를 사용한 2,996명 가운데에는 3건의 치료연관 골수계 종양 발생이 확인되었다(표 19). 모집단 환자 수의 제약으로 해석에 제약은 있으나 이들 표적치료제는 치료연관 골수계 종양의 발생 위험을 증가시킨다는 근거가 없음을 확인하였다.

1.4. 일부 암종별 치료연관 골수계 종양 발생 특성 분석

가. 유방암에서의 치료연관 골수계 종양

유방암 환자에서 항암화학요법과 방사선치료 유무에 따라 환자를 5개 군으로 나누고 이들 간의 치료연관 골수계 종양 발생을 비교하였다(표 22). 방사선치료만 받은 경우에는 치료연관 골수계 종양의 발생 위험이 일반인구집단과 대비하여 증가하지 않았다. 또한 항암화학요법만을 시행 받거나 혹은 항암화학요법과 방사선치료를 함께 받을 경우 제2형 토포이소머라제 억제제를 사용하지 않았을 때에는 SIR이 일반인구집단에 비하여 유의하게 증가하지 않았다. 반면, 항암화학요법만을 시행 받았고 제2형 토포이소머라제 억제제를 사용했을 경우 SIR 2.96(95% CI 1.46-4.46)으로 치료연관 골수계 종양 발생 위험이 일반 인구 대비 증가하였다. 항암화학요법과 방사선치료를 함께 받은 환자에서 제2형 토포이소머라제 억제제를 사용한 경우 SIR 5.25(95% CI 4.15-6.36)으로 치료연관 골수계 종양의 발생 위험이 높았다. 이를 통하여 백혈병 호발제제의 사용과 방사선치료의 병용 여부가 한 암종 내에서 치료연관 골수계 종양 발생 위험에 영향을 미치는 것을 확인하였다.

나. 갑상샘암에서 방사성요오드치료에 따른 치료연관 골수계 종양

방사성요오드치료를 받은 90,201명의 환자 가운데 71명에서 치료연관 골수계 종양의 SIR 1.45(95% CI 1.11-1.79)로 일반인구집단에서의 발생률과 대비하여 약간의 증가 소견을 보였다. 특징적으로 총 51건의 급성 골수성 백혈병 중 13건(25.49%)이 급성전골수성백혈병(KCD 진단 코드 C92.4)으로 진단되었는데 이는 일반인구 집단에서 알려진 급성 골수성 백혈병 중 급성전골수성백혈병의 비율 5~10%보다 높은 비율로, 이전 문헌들²⁹⁾³⁰⁾에서 제시되었던 바와 같이 방사성요오드치료를 받은 환자에서 급성전골수성백혈병이 흔한 치료연관 골수계 종양임을 확인하였다.

29) Grudeva-Popova J, Yaneva M, Zisov K, Ananoshtev N. Therapy-related acute promyelocytic leukemia after treatment with radioiodine for thyroid cancer: case report with literature review. J BUON. 2007;12:129-32.

30) Oluwasanjo A, Pathak R, Ukaigwe A, Alese O. Therapy-related acute myeloid leukemia following radioactive iodine treatment for thyroid cancer. Cancer Causes Control. 2016;27:143-6.

1.5. 치료연관 골수계 종양 환자들의 의료비용 분석

치료연관 골수계 종양 환자에서 진단 후 1년 이내와 3년 이내의 의료비용을 분석한 결과 대부분의 진료비용이 첫 1년에 집중되는 것을 확인하였다. 이는 진단 직후부터 곧바로 젊은 연령대에서는 고강도 항암화학요법과 조혈모세포이식이, 고령자들에게서는 저메틸화제 등이 사용되고, 감염 합병증과 관련된 치료와 격리 병실 사용, 잦은 적혈구와 혈소판 수혈 등이 이루어지기 때문으로 생각된다. 이에 합당하게, 입원진료비가 외래진료비에 비하여 높은 것을 확인하였다. 진단 후 첫 1년 간의 1인당 의료비용은 50,412,061 원이었다. 건강보험심사평가원 암상병진료비 통계자료를 통하여 분석할 때 2015년 건강보험통계연보의 연령별 성별 신규 중증(암)등록환자의 진료현황³¹⁾에 보고된 신규 암환자(새롭게 진단받고 1년 동안 실제로 진료를 받은 자로 정의) 실인원 1인당 진료비 총액이 9,324,610원임을 감안하면, 치료연관 골수계 종양은 1인당 진료비가 매우 높은 고액암임을 알 수 있다. 고강도 항암화학요법과 조혈모세포이식이 이루어지는 만 20세-64세 연령대로 한정 시 치료연관 골수계 종양 발생 후 첫 1년 간 진료비는 57,738,338원으로 더욱 증가함을 확인하였다.

31) 건강보험심사평가원, 국민건강보험공단. 2015년 건강보험 통계연보.중 제 VI편 질병통계, 제 VI-18표 연령별 성별 신규 중증(암)등록환자의 진료현황

2. 연구의 의의

본 연구에서는 2009년부터 2013년까지의 국내에서 발생한 25개 암환자에서 치료연관 골수계 종양의 발생 현황을 확인하고 SIR을 통한 위험도와 주요 특성을 보건의로 빅데이터를 통하여 확인하였다. 이를 통하여 확인한 위험도 높은 환자군은 향후 치료연관 골수계 종양 발생 위험 예측을 위한 상세유전자 검사의 적절한 적용 대상자가 되고, 치료연관 골수계 종양 예방을 위한 예방적 항암/면역 요법 등 새로운 치료법의 임상시험 대상자가 되며, 골수계 혈액암의 발생과 진행 기전을 연구하기 위한 장기 추적 코호트의 대상자가 될 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구 결과를 통하여 현재에도 암의 내과적 치료의 대부분을 차지하는 세포독성 항암제 기반의 항암화학요법이 2차성 혈액암인 치료연관 골수계 종양의 위험을 분명하게 높임을 확인하였다. 항암제 중 제2형 토포이소머라제 억제제와 알킬화제는 치료연관 골수계 종양 발생에 특히 기여하였다. 선행암코호트 환자 전체에서 2개 이상의 백혈병 호발 항암제를 사용한 경우의 SIR(8.94, 95% CI 7.95-9.94)보다 골암(SIR 94.25, 95% CI 50.71-137.8) 등 특정 암종의 SIR이 현저히 더 높은 것은 항암화학요법 및 방사선 치료의 적용 유무뿐 아니라 사용 강도와 기간 등도 영향을 미쳤기 때문으로 생각된다.

방사선치료 단독요법은 일단 인구집단과 대비하여 치료연관 골수계 종양의 발생 위험을 유의하게 높이지 않았다. 그러나 방사선치료의 강도, 부위 등에 따른 세부 분석을 하지 않았으므로 이 결과만으로 방사선치료 자체가 치료연관 골수계 종양 발생 위험과 관련이 없다고는 단정할 수는 없으며, 근래의 방사선치료가 일반적으로 치료연관 골수계 종양의 위험을 높이지 않는다는 정도로 해석할 수 있다. 실제 과거 1,071명의 골암(골육종과 유잉육종) 환자에서 치료연관 골수계 종양의 위험을 평가한 환자대조군연구³²⁾에서는 항암화학요법과 관계없이 방사선치료의 총 조사량이 55.8 Gy 이상인 경우와 골반과 척추뼈를 조사 범위에 포함한 경우, 각각 그렇지 않은 경우보다 유의하게 치료연관 골수계 종양의 발생 위험이 높았다고 보고한 바 있어 골수 부위를 조사하는 강도 높은 방사선치료는 치료연관 골수계 종양의 위험을 높일 가능성은 여전히 있다. 항암화학요법과 방사선치료를 함께 받을 경우는 SIR이 높이 증가하는 것을 확인하였다. 항암화학요법과 방

32) Sanford NN, Miao R, Wang H, Goldberg S, Jacobson A, Brunner AM, Cote GM, Yock TI, Ebb DH, Chen YB, Jee KW, Hornicek F, DeLaney TF, Choy E, Chen YL. Characteristics and Predictors for Secondary Leukemia and Myelodysplastic Syndrome in Ewing and Osteosarcoma Survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103:52-61.

사선치료를 함께 받을 경우 SIR의 추가적인 증가가 방사선치료의 추가로 인한 위험 증가 효과(additive effect) 때문인지, 방사선치료를 함께 받는 암환자의 경우 암 자체가 좀더 진행된 경우가 많고 그에 따라 항암화학요법의 사용 강도나 기간, 종류 등도 함께 증가해 서인지는 본 연구로는 확인할 수 없으나 병용 치료가 위험도를 높이는 것은 분명한 것으로 보인다. 갑상샘암 환자에서 흔하게 이루어지는 방사성요오드치료를 받을 경우 일반인구집단에 비하여 치료연관 골수계 종양의 발생 위험이 유의하게 높았으나 위험도 증가의 정도는 크지 않았고, 치료 성적이 좋은 급성전골수성백혈병의 비중이 상대적으로 높아 일반적으로 치료연관 골수계 종양의 위험이 심각하게 고려될 필요는 없음을 확인하였다.

암종별 분석에서 골암, 혈액암, 연부조직암의 SIR 값이 가장 높았는데 이는 서양의 최근 연구 결과와 일치한다. 특히 골암은 487명 중 18명(3.7%)에서 치료연관 골수계 종양이 발생하고 SIR이 94.25(95% CI 50.71-137.8)에 이를 정도로 발생 위험이 매우 높아 해당 환자군에서 치료연관 골수계 종양의 발생에 대한 특별한 관심이 필요하겠다. 골암의 SIR이 매우 높은 이유로는, 성인 골암의 절대 다수를 차지하는 골육종암(osteosarcoma)의 치료에 제2형 토포이소머라제 억제제와 알킬화제 등 치료연관 골수계 종양의 위험을 높이는 항암제를 이용한 강도 높은 항암화학요법이 적용되고, 방사선 치료도 흔히 병용되기 때문으로 예상된다. 형질세포종, 연부조직암, 림프종, 난소암의 경우도 항암화학요법의 강도가 높거나 약제의 투여 기간이 길고 방사선치료도 흔히 병행하는 특징을 가진다. 이로 미루어볼 때 특정 암종 그 자체보다는 해당 암종에서 이루어지는 치료의 강도와 방법이 치료연관 골수계 종양 발생에 더 큰 영향을 미치는 것으로 사료된다. 이는 유방암에서 보다 진행된 병기로 인하여 제2형 토포이소머라제 억제제를 포함한 항암화학요법에 방사선치료까지 추가되는 군에서 치료연관 골수계 종양의 발생 비율이 일단인구집단 대비 가장 높았던 점(표 21)을 통하여도 가능할 수 있다.

본 연구를 통하여 다음에 해당하는 환자들이 치료연관 골수계 종양 발생의 위험이 높다고 판단하였다.

제2형 토포이소머라제 억제제 혹은 알킬화제를 포함하는 항암화학요법을 사용하여 암을 치료 받는 환자. 특히 치료 과정에 방사선치료를 포함하거나 2가지 이상의 백혈병 호발 제제를 사용하는 등 항암화학요법의 치료 강도가 세고 노출 기간이 긴 특징을 가지는 골암, 연부조직암, 림프종, 형질세포종양 환자, 그리고 높은 병기의 여성 유방암 및 난소암 환자

이들 환자에게는 선행암 진단 후 치료 계획 수립 과정에서 혈액 검체를 이용하여 클론성 조혈증과 유전암소인증후군 등 2차성 골수계 종양 발생 위험을 예측할 수 있는 유전자검사를 시행하는 것을 보다 긍정적으로 검토해볼 수 있을 것이다. 검사에서 이상 소견을 보일 경우, 가족력 등을 더욱 세심하게 확인하고 치료와 추적관찰 과정에서 혈액학 검사 값의 변화 등을 더욱 주의 깊게 살펴볼 수 있을 것이다. 유전자검사 결과의 이상을 보이는 환자들 중에서도 실제 치료연관 골수계 종양의 발생이 흔하지는 않으므로 일반적으로 유전자 검사 결과에 따라 선행암의 치료 방침을 크게 변경하는 것을 고려해야 한다고 말할 수는 없다. 그러나 임상이가 치료 약제와 방법, 강도 등을 구체적으로 결정함에 있어 특정 치료의 가감에 따른 이득과 위해가 애매한 경우 이를 주요한 참고 사항 중 하나로 고려할 수 있을 것이다. 또한 해당 환자들을 이차성 골수계 종양의 병인을 확인하기 위한 전향적 코호트로 연구하고, 이차암 암 예방을 위한 중재적 방법들에 대한 임상 시험의 대상으로 삼을 수 있을 것이다.

급성 골수성 백혈병과 골수형성이상증후군은 발생률은 높지 않으나 저메틸화제 등 고가 약제 사용, 면역저하로 인한 격리와 감염합병증 치료, 성분헌혈 수혈과 조혈모세포이식 등 전문적인 시술 시행 등으로 인하여 의료비 지출 비중이 높은 대표적인 고액암이다. 치료연관 골수계 종양 환자들은 선행암으로 인하여 이미 항암화학요법과 방사선치료 등을 시행 받았고, 대부분 5년 이내의 짧은 기간 후에 다시 골수계 종양으로 치료를 받으며 상당한 경제적인 부담을 가지게 된다. 치료연관 골수계 종양 환자의 진단 후 첫 1년 동안의 1인당 의료비용은 평균 50,412,061원으로 본 연구의 추적관찰 기간의 중간연도인 2015년 신규 암환자 1인당 진료비용 9,324,610원과 비교할 때 5배 이상 높았다. 또한 외래보다 입원진료비의 비중이 높아 격리 병상과 간호인력 등 의료자원의 소모가 심한 중증 혈액암의 특성을 보였다. 이들 환자들의 다수는 높은 병기의 유방암과 림프계 종양 등의 선행암을 가진 환자들이다. 분석 자료의 특성으로 인하여 환자의 비급여 비용 부담을 확인할 수는 없으나 이들 선행암들은 다양한 비급여약제의 등장 등으로 인해 약제비등의 진료비용 부담이 높은 암종임을 감안할 때³³⁾, 치료연관 골수계 종양 환자 개인의 경제적 부담도 상당하다고 사료된다.

향후 다양한 연구와 관찰, 중재의 대상으로서 치료연관 골수계 종양 고위험군을 밝힌 것이 본 연구의 주된 성과이나 일부의 연구 결과는 현재의 진료 현장에도 반영할 수 있을 것으로 판단된다. 현재는 골수계 종양에 대한 유전적 소인에 대한 검사가 모든 암환자에서 시행되어야 한다는 근거는 없으나 유전 검사의 접근성이 좋아지면 검사를 받는

33) 변지혜, 이은지. 유방암 환자의 의료 비용 변화. 정책동향 2020년 14권 6호 p57-68

암환자의 수가 점차 늘어날 것으로 예상된다. 유전 소인을 시사하는 검사 결과를 얻은 환자에서는 항암화학요법/방사선 치료 후 5년 정도 전혈구검사(complete blood cell count; CBC)를 보다 자주 시행하며 혈액학적 모니터링에 주의를 기울이고, 대안의 치료제가 있다면 고위험 약제의 사용을 줄이는 것을 진료의 방향으로 제시할 수 있다. 추가적인 연구들을 통하여 치료연관 골수계 종양 발생 위험 감소를 위한 보다 구체적인 진료 가이드라인을 개발할 수 있을 것이다.

3. 연구의 제한점 및 후속연구 제안

3.1. 본 연구의 제한점

치료연관 골수계 종양을 구성하는 급성 골수성 백혈병과 골수형성이상증후군 환자를 구별함에 있어 조작적 정의를 사용하였으므로 확진 환자를 온전히 정확하게 선별하지는 못하였을 가능성이 있다. 선행암 코호트 환자를 선정하는데 사용했던 국가 암 등록자료의 경우, 등록된 환자들의 진단의 정확성은 높을 것으로 예상하였으나, 상술한 바와 같이 등록자료(registry data)를 기반으로 급성 골수성 백혈병과 골수형성이상증후군 환자들을 선정할 경우 환자 수가 지나치게 적게 보고된다는 기존 연구 결과들이 있어 사용하지 않고 국민건강보험공단 자료를 기반으로 치료연관 골수계 종양 환자들을 선정하였다. 공단 자료에서 급성 골수성 백혈병과 골수형성이상증후군이 주상병으로 등록된 점 이외에 해당 상병에 대한 산정특례가 함께 적용된 경우로 검색 조건을 추가하여 진단의 정확성을 높이고 오류를 최소화하려 하였다.

본 연구에서는 암종별 치료연관 골수계 종양 발생 위험을 일차목표로 그 외에도 다양한 항암화학요법제와 방사선치료에의 노출에 따른 치료연관 골수계 종양 발생의 위험을 분석하였다. 그러나 치료 노출에 따른 치료연관 골수계 종양의 발생률 분석은 치료의 빈도, 강도(약제와 방사선 조사의 용량 등), 사용 기간 등 임상 의무기록 조사 등을 통한 분석이 필요하지만 본 연구에서는 청구자료의 한계로 인하여 분석에 제한이 있었다. 방사선치료와 항암화학요법의 누적 용량이 어느 정도 이상 증가하면 치료연관 골수계 종양의 발생 위험이 증가하는지 등의 중요한 질문은 향후 청구자료 이용 이외의 바른 방법의 임상연구로 확인하는 것이 도움이 될 것이다. 또한 본 연구에서 분석된 약제와 암종 외에도 치료연관 골수계 종양의 위험도와 연관이 있을 것으로 예상되는 변수로 암의 가족력, 특정 약품에의 노출이 가능한 직업 유무 등을 고려할 수 있다. 그러나 역시 청구자료의 한계로 인하여 분석이 불가능하였다.

선행암 발생 환자는 최소 6년에서 최대 11년을 추적 관찰하였다. 치료연관 골수계 종양의 대부분이 선행암 진단 후 첫 5년 이내에 발생하는 점과 현실 상황에서의 적용을 위하여 비교적 최근의 암 치료 경향을 반영해야 하는 점을 고려할 때 적절한 기간으로 판단되나 일부 늦게 진단되는 치료연관 골수계 종양의 발생을 반영하지 못하였을 가능성이 있다.

본 연구에서 특정 조건에 따른 치료연관 골수계 종양의 발생 위험을 제시한 지표인

SIR은 특정한 직업군이나 지역 내 거주자 등 상대적으로 수가 적은 인구 집단 내에서 발생하는 특정 암의 발생 빈도를 일반 인구집단에서의 발생 빈도와 대비하여 살펴볼 때 흔히 사용된다. 작은 집단 내에서 소수의 암환자 발생에 대한 일반인구집단 대비 위험도를 산출할 때에 연령과 성별 분포를 고려한 일반적인 표준화비(standardized rates)로 계산할 경우 무작위 오차(random error)가 매우 크게 되어 유용한 결과 값을 얻기 어렵다. 이에 반하여 SIR은 보다 안정적으로 결과 값의 산출이 가능하다. 치료연관 골수계 종양의 경우도 발생 건수 자체가 적기 때문에 이차암 발생과 관련한 연구들은 대부분 SIR을 제시한다³⁴⁾. SIR 분석은 위험도에 대한 정보를 얻고자 하는 집단의 연령, 성별 분포가, 비교 대상이 되는 큰 일반인구집단과 같이 고른 분포를 보인다는 가정 하에 이루어지는 것이므로 분석 대상 집단의 모수나 치료연관 골수계 종양의 절대 발생자 수가 매우 적은 경우 해석에 한계가 있다. 이로 인하여 각 암종 내의 혹은 특정 약제 사용에 따른 세부적인 SIR 분석을 시행하지는 못하였다. 또한 서로 다른 두 군의 SIR을 비교하여 차이를 살피기 위해서는 각 군의 연령과 성별의 분포가 동일하다는 전제가 필요하다. 이와 같은 SIR 값의 특성으로 인하여 본 연구의 결과는 엄밀히는 각 암종에서의 SIR 각각을 통하여 치료연관 골수계 종양 발생 위험의 추세를 기술통계적으로 확인한 것이고 특정 암종과 타 암종 간의 상대적인 발생 위험의 차이의 유의성을 통계적으로 제시하지는 못하였다.

치료연관 골수계 종양 환자의 진료비용 분석 시 총 급여진료비와 본인부담진료비의 분석은 가능했으나 비급여 항목에 대한 비용은 분석 자료에는 실려 있지 않으므로 분석이 불가하였다. 골수계 종양의 특성을 감안하면 상당한 비급여 부담이 있었을 것으로 예상되나 이를 확인할 수 없어 환자들의 경제적 부담을 산정하지는 못하였다.

3.2. 후속 연구 제안

가. 치료연관 골수계 종양 고위험군 대상의 전향적 장기 추적관찰 코호트 구축

치료연관 골수계 종양은 세포손상으로 인한 암의 발생 원인을 탐구하는데 유용한 모델이 되는 이차암이다. 암에 대한 세포독성 치료를 하기 전 이미 가지고 있는 선천적 혹은

34) Becher H, Winkler V. Estimating the standardized incidence ratio (SIR) with incomplete follow-up data. BMC Med Res Methodol. 2017;17:55.

후천적 유전자 이상이 실제로 어떤 기전으로 골수계 종양을 유발하는지, 세포독성 치료 후 유전적인 혹은 후성학적인 변화가 시계열적으로 점차 어떻게 이루어지는지를 살피기 위해서는 선행암 진단 시, 선행암의 치료 중, 치료 종결 직후, 그리고 치료 종결 후 추적 관찰 기간 동안 일정한 간격으로 장기적이고 연속적으로 검체와 임상 정보를 수집하는 것이 필요하다. 항암화학요법과 방사선치료를 받은 모든 암환자들을 대상으로 검체를 수집할 경우 치료연관 골수계 종양의 실제 발생률이 지나치게 낮아 연구 기간과 비용 등의 여러 면에서 효과적인 연구를 진행하기 어렵다. 따라서 본 연구를 통하여 제시된 고위험의 환자군으로 한정하여 장기적인 관찰 코호트를 구축하고 검체를 수집하여 연구를 진행하는 것이 효과적일 것이다. 이를 통하여 기존에 알려진 클론성 조혈증과 암유전소 인증후군 외에 다른 알려지지 않은 유전성 소인이나 후성유전적 변화 등 치료연관 골수계 종양의 새로운 유전적 위험 요인도 확인이 가능할 것이다. 클론성 조혈증의 경우 치료연관 골수계 종양 외에도 심혈관계질환 사망의 예측인자 등으로 작용함이 알려져 있다. 이를 고려할 때 강도 높은 항암화학요법과 방사선치료를 받는 암환자에서 유전적 요인에 따른 심혈관계 합병증 위험 등 치료연관 골수계 종양 이외의 다양한 장단기 합병증 발생 빈도와 기전 등을 연구할 수도 있을 것이다.

나. 치료연관 골수계 종양 고위험군을 대상으로 한 골수계 혈액암 예방요법에 대한 임상시험

암을 예방하는 방법의 효능을 확인하는 연구는 암을 치료하는 새로운 약제 등에 대한 임상시험보다 유의성을 증명하기가 까다롭고 더 오랜 기간을 필요로 한다. 암예방법에 대한 임상시험에서 가장 중요한 사항 중 하나는 발생 위험이 높은 고위험군을 적절히 선정하는 것이다. 본 연구를 통하여 얻은 치료연관 골수계 종양의 역학 정보를 클론성 조혈증과 유전성암소인증후군 등에 대한 유전자 검사 결과와 병합하여 치료연관 골수계 종양의 예방을 위한 화학적 예방요법 및 암백신 요법 등에 참여할 최적의 대상을 선정할 수 있을 것이다.

VI

결론 및 정책 제언

1. 연구의 결론

2009년부터 2013년까지 암을 진단 받고 항암화학요법과 방사선치료를 받은 국가 암 등록자료 등록 환자 342,875명에서 2010년부터 2019년까지의 암 발생을 추적한 결과 일반인구집단 대비 2.96배 높은 치료연관 골수계 종양의 발생 위험을 보였다. 갑상샘암을 제외한 250,155명에서는 일반인구집단 대비 3.4배 발생 위험이 더 높았다. 백혈병 호발 제제를 포함하는 항암화학요법을 사용하여 암을 치료 받는 환자, 특히 치료 과정에 방사선치료를 포함하거나 항암화학요법의 치료 강도가 세고 노출 기간이 긴 특징을 가지는 골암, 연부조직암, 림프종, 형질세포종양 환자, 그리고 높은 병기의 여성 유방암 및 난소암 환자에서 일반인구집단 대비 치료연관 골수계 종양의 발생위험이 두드러졌다.

본 연구를 통하여 확인한 치료연관 골수계 종양 발생의 고위험군을 대상으로 장기간 추적 관찰하며 임상정보와 검체를 연속적으로 수집하는 전향적 코호트를 구축할 수 있을 것이다. 또한 고위험의 특정 환자들을 골수계 혈액암의 예방에 대한 다양한 임상시험을 적용할 구체적인 대상으로 선정하여 비용과 시간 면에서 효과적인 연구를 진행할 수 있을 것이다. 치료연관 골수계 종양이 매우 전형적이고 밀도 있는 이차암 발생의 모델이므로, 이를 통하여 얻어진 결과들은 이차암 전반에 대한 예방적 중재를 위한 향후의 연구들에도 영향을 끼칠 수 있을 것이다.

치료연관 골수계 종양의 고위험군에 해당하는 환자들, 특히 유전 소인을 동반한 환자들에서는 항암화학요법/방사선치료 후 발생의 위험이 높은 초기 5년간은 진료 시 온혈구 검사 등 혈액학적 모니터링을 충실히 시행하고, 동등한 치료 효과를 보일 수 있는 복수의 약제들이 있다면 가능하면 고위험 약제의 사용을 삼가는 방향으로 본 연구 결과를 진료 현장에 반영할 수 있을 것으로 기대된다.

2. 정책 제언

최근 치료연관 골수계 종양의 발생에 클론성 조혈증과 유전성암소인증후군 등 암 진단 전 환자가 이미 보유한 기저의 유전 이상이 큰 영향을 끼치는 점이 밝혀졌으며, 미국에서는 2018년부터 혈액암의 발생 위험을 모니터하기 위한 클론성 조혈증 클리닉을 개설하였고 진단 기술과 새로운 연구결과들의 누적에 따라 그 운영이 점차 활발해지고 있다³⁵⁾. 국내에서도 치료연관 골수계 종양 발생 위험 예측을 위한 상세 유전자검사에 대한 관심과 수요가 항암화학요법과 방사선치료를 받는 암환자 내에서 늘어날 것으로 예상된다. 그러나 이와 같은 유전자 검사들은 현재 고가이며, 위험군 규명이 명확하게 정립되지 않아 실제 적용 시 과도한 검사의 우려가 있다. 따라서 치료연관 골수계 종양 위험 예측을 위한 의학적 목적의 클론성 조혈증과 유전성암소인증후군 유전자검사를 모든 암환자에서 지나치게 무분별한 시행이 이루어지지 않도록 제한이 필요하며, 위험도가 명백히 높은 환자군에서 선별적으로 허용하여 새로운 고급 진단 기법 도입으로 인한 의료 현장의 혼란을 막고 잠재적 이익이 있을 수 있는 환자들에게는 수준 높은 의료 서비스가 조기에 제공될 수 있도록 할 수 있는 정책이 필요하다.

지금까지 암과 관련된 대부분의 임상 연구는 효과적인 치료에 집중되어 왔다. 암 예방에 대한 연구는 상대적으로 긴 시간이 필요하며 무엇보다 이후의 암 발생 여부를 예측하기 어렵기 때문에 유효성과 안전성에 대한 통계적인 증거가 어려운 한계가 있다. 그러나 아직도 대다수 선진국의 사망원인 1위를 암이 차지할 정도로 암이 정복되지 않은 상황에서 치료 외에도 예방과 조기 발견에 대한 수준 높고 장기간 추적관찰을 요하는 전향적 연구가 필요하다. 또한 암백신 등을 통한 면역학적인 방법으로 암을 예방하려는 연구가 태동하고 있는 바, 이에 가장 일차적인 연구 대상이 될 것으로 예상되는 치료연관 골수계 종양에 대한 고위험군 환자들의 전향적 코호트 구축을 장려할 필요가 있다. 따라서 명백한 고위험군에 한정하여 치료연관 골수계 종양 병인의 상세 규명과 효과적인 예방적 중재법 규명을 위한 장기적인 전향적 코호트 구축과 임상시험 지원을 제안한다.

35) Available From: URL:

<https://www.mskcc.org/news/msk-opens-new-clinic-monitor-people-genetic-risk-developing-blood>

VII

참고문헌

- 건강보험심사평가원, 국민건강보험공단. 2015년 건강보험 통계연보.중 제 VI편 질병통계, 제 VI-18표 연령별 성별 신규 중증(암)등록환자의 진료현황.
- 국가암등록사업 연례 보고서(2015년 암등록통계), 보건복지부, 중앙암등록본부, 국립암센터. 2017.12.
- 변지혜, 이은지. 유방암 환자의 의료 비용 변화. 정책동향 2020;14(6):57-68.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-405.
- Becher H, Winkler V. Estimating the standardized incidence ratio (SIR) with incomplete follow-up data. *BMC Med Res Methodol*. 2017;17:55.
- Churpek JE, Marquez R, Neistadt B, Claussen K, Lee MK, Churpek MM, Huo D, Weiner H, Bannerjee M, Godley LA, Le Beau MM, Pritchard CC, Walsh T, King MC, Olopade OI, Larson RA. Inherited mutations in cancer susceptibility genes are common among survivors of breast cancer who develop therapy-related leukemia. *Cancer*. 2016;122:304-11.
- Ganser A, Heuser M. Therapy-related myeloid neoplasms. *Curr Opin Hematol*. 2017;24:152-158.
- Ge I, Saliba RM, Maadani F, Popat UR, Qazilbash MH, Ravi Pingali S, Shah N, Ahmed S, Bashir Q, Nieto Y, Champlin RE, Hosing C. Patient age and number of apheresis days may predict development of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for lymphoma. *Transfusion*. 2017;57:1052-1057.
- Gillis NK, Ball M, Zhang Q, Ma Z, Zhao Y, Yoder SJ, Balasis ME, Mesa TE, Sallman DA, Lancet JE, Komrokji RS, List AF, McLeod HL, Alsina M, Baz R, Shain KH, Rollison DE, Padron E. Clonal haemopoiesis and therapy-related myeloid malignancies in elderly patients: a proof-of-concept, case-control study. *Lancet Oncol*. 2017;18:112-121.
- Grudeva-Popova J, Yaneva M, Zisov K, Ananoshtev N. Therapy-related acute promyelocytic leukemia after treatment with radioiodine for thyroid cancer: case report with literature review. *J BUON*. 2007;12:129-32.

- Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science*. 2019 Nov 1;366(6465):eaan4673.
- Kim SA, Hong J, Park WC, Shin DY, Koh Y, Kim I, Lee DS, Yoon SS. Better treatment outcomes in patients with actively treated therapy-related myeloid neoplasms harboring a normal karyotype. *PLoS One*. 2018;13:e0209800.
- Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, Friis LS, Kjeldsen E, Marcher CW, Preiss B, Severinsen M. Epidemiology and clinical significance of secondary and therapy-related acute myeloid leukemia: a national population-based cohort study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Nov 1;33(31):3641-9.
- Link DC, Schuettelpelz LG, Shen D, Wang J, Walter MJ, Kulkarni S, Payton JE, Ivanovich J, Goodfellow PJ, Le Beau M, Koboldt DC, Dooling DJ, Fulton RS, Bender RH, Fulton LL, Delehaunty KD, Fronick CC, Appelbaum EL, Schmidt H, Abbott R, O'Laughlin M, Chen K, McLellan MD, Varghese N, Nagarajan R, Heath S, Graubert TA, Ding L, Ley TJ, Zambetti GP, Wilson RK, Mardis ER. Identification of a novel TP53 cancer susceptibility mutation through whole-genome sequencing of a patient with therapy-related AML. *JAMA*. 2011;305:1568-76.
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center
<https://www.mskcc.org/news/msk-opens-new-clinic-monitor-people-genetic-risk-developing-blood>
- McNerney ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:513-527.
- Morton LM, Dore GM, Tucker MA, Kim CJ, Onel K, Gilbert ES, Fraumeni Jr JF, Curtis RE. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013 Apr 11;121(15):2996-3004.
- Oluwasanjo A, Pathak R, Ukaigwe A, Alese O. Therapy-related acute myeloid leukemia following radioactive iodine treatment for thyroid cancer. *Cancer Causes Control*. 2016;27:143-6.
- Park SM, Lim MK, Jung KW, Shin SA, Yoo KY, Yun YH, Huh BY. Prediagnosis smoking, obesity, insulin resistance, and second primary cancer risk in male cancer survivors: National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol*. 2007;25:4835-43.
- Rowland JH, Bellizzi KM. Cancer survivorship issues: life after treatment and implications for an aging population. *J Clin Oncol*. 2014;32:2662-8.
- Sanford NN, Miao R, Wang H, Goldberg S, Jacobson A, Brunner AM, Cote GM, Yock TI, Ebb DH, Chen YB, Jee KW, Hornicek F, DeLaney TF, Choy E, Chen YL. Characteristics and Predictors for Secondary Leukemia and Myelodysplastic Syndrome in Ewing and Osteosarcoma Survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;103:52-61.
- Schulz E, Valentin A, Ulz P, Beham-Schmid C, Lind K, Rupp V, Lackner H, Wölfler A, Zebisch A, Olipitz W, Geigl J, Berghold A, Speicher MR, Sill H. Germline

- mutations in the DNA damage response genes BRCA1, BRCA2, BARD1 and TP53 in patients with therapy related myeloid neoplasms. *J Med Genet.* 2012;49:422-8.
- Takahashi K, Wang F, Kantarjian H, Doss D, Khanna K, Thompson E, Zhao L, Patel K, Neelapu S, Gumbs C, Bueso-Ramos C, DiNardo CD, Colla S, Ravandi F, Zhang J, Huang X, Wu X, Samaniego F, Garcia-Manero G, Futreal PA. Preleukaemic clonal haemopoiesis and risk of therapy-related myeloid neoplasms: a case-control study. *Lancet Oncol.* 2017;18:100-111.
- Uckelmann HJ, Kim SM, Wong EM, Hatton C, Giovinazzo H, Gadrey JY, Krivtsov AV, Rücker FG, Döhner K, McGeehan GM, Levine RL, Bullinger L, Vassiliou GS, Armstrong SA. Therapeutic targeting of preleukemia cells in a mouse model of NPM1 mutant acute myeloid leukemia. *Science.* 2020;367:586-590.
- Voso MT, Fabiani E, Zang Z, Fianchi L, Falconi G, Padella A, Martini M, Li Zhang S, Santangelo R, Larocca LM, Criscuolo M, La Brocca A, Cutcutache I, Rozen S, Simonetti G, Manfrini M, Martinelli G, Hohaus S, Leone G, Tan P, Tenen DG. Fanconi anemia gene variants in therapy-related myeloid neoplasms. *Blood Cancer J.* 2015;5:e323.
- Zahid MF, Parnes A, Savani BN, Litzow MR, Hashmi SK. Therapy-related myeloid neoplasms - what have we learned so far? *World J Stem Cells.* 2016;8:231-42.



발행일 2021. 8. 31.

발행인 한광협

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 978-89-6834-799-3