

NECA - 주제공모연구

# 예방적 백혈구조혈인자 사용의 한국형 권고사항

부제: 호중구감소성 발열의 발생 예방을  
위한 예방적 백혈구조혈인자 사용

2009. 12. 31

## 연구경과

### 연구시작일

2009년 5월 1일

### 연구 종료일

2009년 12월 31일

### 연구기획관리위원회 심의일

2010년 1월 18일

### 연구성과검토위원회 검토일

2010년 5월 7일

### 보고서 최종 수정일

2010년 7월 15일

## 주의

1. 이 보고서는 한국보건 의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 한국보건 의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 합니다.

## 연구진

### 연구책임자

#### 김시영

경희대학교 의과대학 내과학교실, 중앙혈액내과 교수  
한국보건 의료연구원, 전문연구위원

### 참여연구원

#### 김유정

서울대학교 의과대학 내과학교실, 혈액종양내과

#### 김태민

서울대학교 의과대학 내과학교실, 혈액종양내과

#### 안진석

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 혈액종양내과

#### 안진희

울산대학교 의과대학 내과학교실, 혈액종양내과

#### 이근석

국립암센터, 유방암 센터

#### 이성숙

연세대학교 의과대학 내과학교실, 혈액종양내과

#### 이재진

경희대학교 의과대학 내과학교실, 혈액종양내과

#### 장정순

중앙대학교 의과대학 내과학교실, 혈액종양내과

#### 장준호

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 혈액종양내과

#### 조정진

한림대학교 의과대학 가정의학과교실

#### 진중률

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 혈액내과

#### 김충종

한국보건 의료연구원, 연구기획단 공중보건의

#### 강세나

한국보건 의료연구원, 연구성과확산팀 연구사

#### 박지애

한국보건 의료연구원, 연구성과확산팀 연구보조원

## 목차

Executive Summary .....	i
요약문 .....	iv
1. 서론 .....	1
1.1 배경 .....	2
1.2 연구의 필요성 .....	2
1.3 연구목적 .....	4
2. 선행연구 및 현황 .....	5
2.1. 선행연구 .....	6
3. 연구방법 .....	8
3.1 치료지침 개발 위원회의 구성 .....	9
3.2 임상 치료지침의 평가 .....	9
3.2.1 AGREE 도구 .....	9
3.2.2 평가자 .....	10
3.2.3 평가 대상 치료지침 .....	10
3.2.4 평가 방법 및 영역 점수 계산 .....	10
3.3 의무기록 분석 .....	11
3.3.1 의무기록 분석 대상 및 기간 .....	11
3.3.2 변수 .....	11
3.3.3 통계 분석 방법 .....	13
3.3.4 비용 분석 .....	14
3.4 국내 임상연구 문헌고찰을 바탕으로 한 호중구감소성 발열 발생 빈도 .....	21
3.4.1 체계적 문헌고찰을 위한 검색 .....	21
3.5 치료지침 개발 .....	23
4. 연구결과 .....	24
4.1 AGREE 평가 도구 .....	25

4.2	주요 치료지침의 위험 인자 비교 .....	29
4.2.1	3가지 치료 지침이 모두 위험인자로 제시하고 있는 요소 .....	31
4.2.2	2가지 치료 지침에서 위험인자로 제시하고 있는 요소 .....	31
4.3	백혈구조혈인자의 예방적 효과를 평가한 선행 체계적 문헌 고찰 .....	32
4.4	의무기록 분석 결과 .....	35
4.4.1	유방암 .....	35
4.4.2	림프종 .....	43
4.4.3	두경부암 .....	47
4.5	국내 문헌 고찰을 바탕으로 한 임상 연구의 호중구감소성 발열 발생 빈도 .....	48
4.5.1	유방암 .....	48
4.5.2	림프종 .....	51
4.5.3	췌장암 .....	54
4.6	치료 지침 .....	57
4.6.1	권장 등급 및 근거 수준 .....	57
4.6.2	권고안 1: 호중구감소성 발열을 증가시키는 환자관련 위험인자 .....	58
4.6.3	권고안 2: 호중구감소성 발열 위험을 증가시키는 항암화학요법 .....	59
4.6.4	권고안 3: 항암화학요법을 위한 G-CSF 투여 .....	64
4.6.5	권고안 4: 백혈구조혈인자 사용이 호중구감소성 발열의 위험성에 미치는 영향 .....	68
4.6.6	권고안 5: 호중구감소성 발열이 있는 환자에서의 백혈구조혈인자 사용 .....	69
4.6.7	권고안 6: 제형의 선택 .....	70
4.7	전문가 의견 .....	72
4.7.1	치료지침 개발 위원회 설문 조사 .....	72
4.7.2	대한항암요법 연구회 consensus conference .....	73
5.	고찰 .....	74
5.1	연구결과 요약 및 의의 .....	75
5.2	연구의 한계 .....	76
6.	결론 및 정책제언 .....	77
7.	참고문헌 .....	79

표 차례

표 1. 백혈구조혈인자 국내 가격 .....	19
표 2. 호중구감소성 발열에 사용하는 주요 항생제 국내 가격 .....	19
표 3. 입원비 관련 국내 비용 .....	20
표 4. AGREE 도구 평가 결과 - Scale 부문 .....	26
표 5. AGREE 도구 평가 결과 - comment 부문 .....	27
표 6. AGREE 도구 평가 결과- 영역별 상대 점수 .....	28
표 7. 주요 치료지침의 위험 인자 비교 .....	29
표 8. 유방암 치료 받은 환자의 기본 정보 .....	35
표 9. AC 치료를 받은 환자들에서 호중구감소성 발열의 발생 빈도 .....	36
표 10. AC 환자군에서 나이에 따른 호중구감소성 발열의 발생 빈도 .....	36
표 11. 주요 위험인자에 따른 호중구감소성 발열 발생 빈도 .....	37
표 12. DA 치료를 받은 환자들에서 호중구감소성 발열의 발생 빈도 .....	37
표 13. DA 환자군에서 나이에 따른 호중구감소성 발열 발생 빈도 .....	38
표 14. DA 치료를 받은 환자에서 예방적 백혈구조혈인자 사용 여부에 따른 호중구감소성 발열의 발생 빈도 .....	38
표 15-1. DA치료군에서 나이에 따른 백혈구조혈인자 예방의 효과 (50세 기준) .....	39
표 15-2. DA치료군에서 나이에 따른 백혈구조혈인자 예방의 효과 (65세 기준) .....	39
표 16. 예방적 백혈구조혈인자 사용 여부에 따른 주요 지표의 차이 .....	39
표 17. 예방적 백혈구조혈인자 사용에 따른 비용 분석 .....	40
표 18. 림프종 치료를 받은 환자들의 기본 정보 .....	43
표 19. CHOP 환자군에서 호중구감소성 발열의 발생빈도 .....	44
표 20. CHOP 환자군에서 나이에 따른 호중구감소성 발열의 발생 빈도 .....	44
표 21. R-CHOP 환자군에서 호중구감소성 발열의 발생 빈도 .....	45
표 22. R-CHOP 환자군에서 나이에 따른 호중구감소성 발열의 발생 빈도 .....	45
표 23. R-CHOP 환자군에서 백혈구조혈인자 예방 여부에 따른 호중구감소성 발열의 발생 빈도 .....	46
표 24. 호중구감소성 발열의 위험인자 여부에 따른 호중구감소성 발열 발생 빈도 .....	46
표 25. 두경부암 치료를 받은 환자들의 기본 정보 .....	47
표 26. 두경부암 환자에서 나이에 따른 호중구감소성 발열의 발생 빈도 .....	47
표 27. 국내 임상 연구를 바탕으로 한 각 치료법 별 호중구감소성 발열 발생 빈도-유방암 .....	48
표 28. 국내 임상 연구를 바탕으로 한 각 치료법 별 호중구감소성 발열 발생 빈도-림프종 .....	51

---

표 차례

표 29. 국내 임상 연구를 바탕으로 한 각 치료법 별 호중구감소성 발열 발생 빈도-취장암 .....	54
표 30. 호중구감소성 발열에 대한 환자관련 위험인자 .....	61
표 31. 호중구감소성 발열이 20%를 초과하는 항암화학요법 .....	63
표 32. 백혈구조혈인자에 의해 보조된 Intensive chemotherapy regimens .....	67
표 33. 대한항암요법 연구회 consensus conference 투표 결과 .....	73

---



## Executive Summary

### Introduction

Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) stimulates the proliferation of neutrophils in bone marrow. In clinical practice, it can be used in febrile neutropenic patients to reduce the duration of febrile neutropenia and infectious events. In recent years, guidelines developed in Europe or U.S. recommended that prophylactic G-CSF should be used in patients who received the chemotherapeutic regimen that show the risk of febrile neutropenia over 20%. However, in Korea prophylactic use of G-CSF is prohibited due to reimbursement problem.

### Methods

Multidisciplinary committee was formed with representatives from each academic society in oncology, hematology, and methodology. Using systematic methods, major guidelines for utilizing G-CSF were searched and selected. Selected guidelines were appraised by committee members with Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation instrument (AGREE) tool.

The committee also collected clinical data of patients who were treated with cancer chemotherapy in university affiliated hospitals. Included type of cancer was breast cancer, lymphoma, head and neck cancer, and sarcoma. Data of baseline characteristics, the information related to febrile neutropenia, and that related to G-CSF use were collected. Because each hospital used different prophylactic strategy (prophylactic use versus rescue therapy), cost-effectiveness analysis was done with neoadjuvant DA (docetaxel, adriamycin) regimen used in breast cancer.

## Results

All of the major guidelines of Europe or U.S. recommend prophylactic use of G-CSF in patients who receive the chemotherapeutic regimen that show the risk of febrile neutropenia over 20%. If the risk of febrile neutropenia is between 10 and 20%, prophylaxis may be considered according to patients-related risk factors such as age, previous episodes of febrile neutropenia, performance status, and so on. Accepting these major recommendations, the committee decided to adapt EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) guideline because it won the highest scores in "rigour of development" domain.

In retrospective chart review, frequency of febrile neutropenia after each chemotherapeutic regimens was examined: AC regimen (adriamycin+cyclophosphamide) in breast cancer showed 11.1%, DA regimen (docetaxel+adriamycin) in breast cancer, 20.1%, CHOP regimen (cyclophosphamide+adriamycin+vincristin+prednisolone) in lymphoma 34.8%, R-CHOP (rituximab+CHOP), 22.1%, DFP (docetaxel+5-FU+cisplatin) in head and neck cancer, 18.4%, respectively. Prophylactic strategy showed smaller cost and fewer febrile neutropenia events than rescue strategy in neoadjuvant DA regimen.

Recommendations that the committee suggests were as follow:

1. Patient-related risk factors should be evaluated in the overall assessment of febrile neutropenia risk prior to administering each cycle of chemotherapy. Patient-related risk factors of febrile neutropenia are elderly patients (aged 65 and over), advanced stage of disease, experience of previous episode(s) of febrile neutropenia, lack of G-CSF use and lack of antibiotic prophylaxis.
2. Consideration should be given to the elevated risk of febrile

neutropenia when using certain chemotherapy regimens that known to elevate the risk of febrile neutropenia.

3. In situations where dose-dense or dose-intense chemotherapy strategies have survival benefits, prophylactic G-CSF should be used as a supportive treatment.

4. When assessing febrile neutropenia risk, the clinician should take into account patient-related risk factors (recommendation 1), the chemotherapy regimen and associated complications (recommendations 2 and 3) and treatment intent (recommendation 3). If the patient is at  $\geq 20\%$  overall risk of febrile neutropenia, prophylactic G-CSF is recommended. When using chemotherapy regimens associated with a febrile neutropenia risk of 10–20%, particular attention should be given to the assessment of patient characteristics that may increase the overall risk of febrile neutropenia.

5. Treatment with G-CSF for patients with solid tumors and ongoing febrile neutropenia is indicated only in special situations. These are limited to those patients who are not responding to appropriate antibiotic management and who are developing life-threatening infections.

6. Filgrastim, lenograstim and pegfilgrastim have clinical efficacy and we recommend the use of any of these agents to prevent febrile neutropenia and febrile neutropenia related complications, where indicated.

## 요약문

백혈구조혈인자는 인체의 면역 작용에 중요한 백혈구의 수를 증가시키는 약제이다. 항암 치료를 받거나 골수이식을 받는 경우 일시적인 백혈구 감소증이 발생하게 되는데 특히 호중구의 감소가 두드러지게 나타난다. 이러한 호중구감소증 상태는 외부의 감염에 취약하기 때문에 호중구감소증을 예방하거나 혹은 그 기간을 줄이기 위한 목적으로 예방적 백혈구조혈인자가 사용될 수 있다.

환자에게 예정된 항암치료가 호중구감소성 발열이 발생할 확률이 20% 이상으로 알려진 치료의 경우, 예방적 목적의 백혈구조혈인자의 사용이 도움이 된다. 또한 호중구감소성 발열이 발생할 확률이 10-20% 정도로 알려진 치료의 경우에는 여러 가지 위험 인자 여부, 즉 고령이거나 이전에 호중구감소성 발열이 발생한 적이 있거나 방사선 치료를 받은 적이 있거나 호중구감소성 발열이 잘 발생하는 것으로 알려진 동반질환이 있는 경우에 예방적 백혈구조혈인자 사용을 고려할 수 있다. 호중구감소성 발열의 발생 확률이 10% 미만인 경우에는 예방적 백혈구조혈인자의 사용이 큰 도움이 되지 않는다.

### <요약>

#### 연구 배경 및 목적

백혈구조혈인자는 주로 골수 내의 호중구 분화, 성숙, 활성화를 촉진하는 약제로 다양한 원인에 의해 발생하는 호중구감소증의 기간을 감소시키고 감염의 발생을 줄여주는 것으로 알려져 있다. 미국, 유럽 등에서 최근에 발표되는 치료 지침들은 호중구감소성 발열의 발생 빈도가 20% 이상인 것으로 알려진 항암화학요법을 받는 경우에는 백혈구조혈인자를 이용한 호중구감소성 발열의 예방을 권장하고 있다.

#### 연구 방법

대한암학회, 대한혈액학회, 한국임상암학회 및 대한암학회 산하 대한항암요법연구회의 추천을 받은 전문가와 방법론 전문가로 치료지침 개발 위원회를 구성하였다. 치료지침 개발 위원회가 주축이 되어 외국의 주요 치료 지침들을 수집하고 이를 바탕으로 AGREE 도구를 이용하여 국내에 수용 개작할 치료지침을 선정하였다.

이와 함께 국내 환자들의 항암치료 관련 호중구감소성 발열의 역학을 파악하기 위해서 주요 대학병원의 의무기록 분석을 시행하였으며 유방암, 림프종, 두경부암의 항암화학요법 관련 호중구감소성 발열의 발생에 대해 자료를 수집하였다. 또한 비교적 많은 환자들의 자료가 수집되고 예방적 백혈구조혈인자의 사용 효과를 확인할 수 있었던 유방암 환자들을 대상으로 예방적 백혈구조혈인자 사용의 비용 평가를 시행하였다.

위의 두 가지 자료를 종합하여 EORTC 치료지침을 바탕으로 국내 실정에 맞는 예방적 백혈구조혈인자 사용의 권고안에 대한 합의를 도출하고 이에 대해 전문가 자문을 통해 국내에 수용 가능성 여부를 판단하였다.

## 연구 결과

3인의 평가자가 AGREE 도구에 대해 응답하였고 이를 상대점수화 하였다. 개발의 엄격성 면과 편집의 독립성에서 높은 점수를 받은 EORTC 치료지침을 수용 개작의 주요 내용으로 결정하였다.

의무기록 분석의 경우 각각의 치료법에 따른 호중구감소성 발열의 발생빈도는 다음과 같다: 유방암의 adriamycin + cyclophosphamide (AC) 치료가 11.1%, docetaxel + adriamycin (DA) 치료가 20.1%, 림프종의 cyclophosphamide + adriamycin + vincristin + prednisolon (CHOP) 치료가 34.8%, Rituximab + CHOP (R-CHOP) 치료가 22.1%, 두경부암의 docetaxel + 5-FU + cisplatin (DFP) 치료는 18.4% 의 빈도를 보였다.

DA 치료의 결과를 바탕으로 예방적 백혈구조혈인자의 비용평가를 시행한 결과 예방적 백혈구조혈인자를 사용한 경우가 예방을 하지 않은 경우에 비하여 전체 비용의 감소 효과를 보였다.

이상을 바탕으로 다음과 같은 권고안을 제시할 수 있었다.

1. 호중구감소성 발열을 증가시키는 환자관련 위험인자를 파악하여야 하고 이러한 위험인자는 고령, 진행된 병기, 이전의 호중구감소성 발열의 과거력, 백혈구조혈인자 예방 여부, 예방적 항생제 사용 여부이다.

2. 호중구감소성 발열의 위험을 증가시키는 항암화학요법이 있으며 이러한 항암화학요법

치료시 주의가 필요하다.

3. dose-dense 혹은 dose-intense 치료와 같이 완치가 목적이거나 항암제 용량의 감량이 나쁜 예후로 연결될 경우 예방적 백혈구조혈인자 투여가 필요하다.

4. 권고안 1, 2, 3을 바탕으로 호중구감소성 발열의 발생 위험이 20%이상인 경우 예방적 백혈구조혈인자의 사용을 권장하고 10-20% 가량이라면 환자의 특성 및 위험인자에 대한 평가 후 사용 여부를 결정한다.

5. 이미 호중구감소성 발열이 발생한 경우에 백혈구조혈인자의 사용여부는 적절한 치료에 반응하지 않거나 생명을 위협하는 감염증이 있는 환자에서 사용을 고려한다.

6. 백혈구조혈인자의 제형은 filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim 등이 모두 사용 가능하다.

# 1. 서론

---

## 1.1 배경

호중구는 인체의 면역에 중요한 역할을 담당하는 세포이기 때문에 항암화학요법, 골수이식, 재생불량성 빈혈 등의 원인으로 발생하는 호중구감소증은 면역 저하 상태를 초래하여 감염의 중요한 위험인자가 된다. 특히 악성 종양 치료를 위한 항암 치료나 골수이식을 위한 conditioning 치료 등에 의해 발생하는 급격한 호중구감소의 경우 만성적인 호중구감소 상태에 비해 감염의 위험도가 더 높다.

호중구감소성 발열은 호중구감소증이 발생한 상태에서 원인을 알 수 없는 발열이 동반된 상태를 말하며 그 원인은 다양할 수 있으나 절대호중구수가  $500/\text{mm}^3$  미만인 경우에는 70% 이상이 감염에 의한 발열로 알려져 있다. 호중구감소증은 감염에 의한 발열 발생을 증가시킬 뿐만 아니라 발생한 감염에 대한 인체의 면역 작용도 약화시켜서 호중구감소증이 동반되지 않은 환자에 비해 감염의 진행 속도가 빠르고 더 심각한 감염증을 초래할 수 있다.

백혈구조혈인자는 조혈성장인자로서 주로 골수 내의 호중구의 분화, 성숙, 활성화를 촉진하여 혈액 내의 호중구수를 증가시키는 역할을 한다. 최근 유전자 재조합 기술이 발전하여 백혈구조혈인자의 대량 생산이 가능해졌고 이를 바탕으로 다양한 백혈구조혈인자가 의료 현장에서 사용되고 있다. 백혈구조혈인자를 사용하여 호중구감소증의 기간을 감소시키고 감염 관련 합병증의 발생을 줄였다는 연구 결과가 발표되었으며 호중구감소증의 발생이 예상되는 환자에게 예방적으로 사용할 경우 호중구감소성 발열의 발생을 줄여준다는 연구들이 보고되었다. 이러한 결과들을 바탕으로 항암치료 등 의인성 (iatrogenic) 호중구감소증이 예상되는 환자에게 백혈구조혈인자를 예방적으로 사용하여 치료 효과를 높이고자 하는 연구들이 진행되고 있으며 긍정적인 결과들이 발표되고 있다.

## 1.2 연구의 필요성

호중구감소성 발열이 예상되는 경우에 예방적으로 백혈구조혈인자를 사용하는 것에 대해 미국이나 유럽에서는 다양한 권고안을 발표하고 있다. 교과서적으로 항암치료 후 호중구감소성 발열의 발생빈도가 40% 이상인 경우에 예방적 백혈구조혈인자를 사용하는 것이 도움이 된다고 알려져 있으나 최근의 치료지침들은 호중구감소성 발열의 발생빈도가 20%이



## 예방적 백혈구조혈인자 사용의 한국형 권고사항

상이면 예방적 백혈구조혈인자를 사용할 것을 권고하고 있다. 또한 고령이거나 이전의 치료 시 호중구감소성 발열이 발생하였던 경우, 중양의 골수 침범 등 감염의 위험 인자가 동반된 경우에는 호중구감소성 발열의 발생빈도가 10-20%로 알려진 항암치료 시에도 백혈구조혈인자의 사용을 고려할 것을 권장하고 있다. 이러한 변화의 경향은 호중구감소성 발열이 감염 자체로 환자에게 위해를 줄 뿐만 아니라 다음번 치료 시기가 늦어지거나 다음번 치료 시 용량을 감량해야 하는 등 중양 치료 자체의 효과에도 영향을 주기 때문에 부작용을 감소시키고자 하는 노력에서 비롯된다.

하지만 국내에서는 백혈구조혈인자의 사용이 다음의 경우에만 요양급여를 인정하고 있다.

(개정 제 2006-4호)

- 혈액종양에 대해 항암화학요법을 받고 있는 환자의 호중구감소증의 경우 호중구수가  $1000/\text{mm}^3$  미만일 경우 투여를 시작하여  $3000/\text{mm}^3$  까지 투여하는 경우 인정
- 고형암에 대해 항암화학요법을 받고 있는 환자의 호중구감소증의 경우 호중구수가  $500/\text{mm}^3$  미만에서 시작하여  $1000/\text{mm}^3$  까지 투여하는 경우 인정. 단, 발열을 동반한 호중구감소증 환자에서는 시작 시기를 호중구수  $1000/\text{mm}^3$  미만, 종료 시기를  $3,000/\text{mm}^3$  까지 인정
- 골수형성 이상 증후군에 따른 호중구감소증의 경우 호중구수가  $1000/\text{mm}^3$  미만일 경우 투여를 시작하여  $3000/\text{mm}^3$  까지 투여하는 경우 인정
- 조혈모세포이식의 경우 이식 후 투여를 시작하여 호중구수가  $3000/\text{mm}^3$  까지 투여하는 경우 인정

국내의 급여인정기준에 따르면 항암치료의 종류 및 호중구감소성 발열의 위험도에 상관 없이 일률적으로 호중구감소증이 발생하였을 경우에만 백혈구조혈인자의 사용을 인정하고 있으며 또한 종료 시기를  $3000/\text{mm}^3$  로 제한하고 있다. 더욱이 예방적 백혈구조혈인자의 사용에 대하여는 언급이 되어있지 않다. 이러한 이유로 국내에서는 예방적 백혈구조혈인자의 사용이 제한되어 실제 근거와는 거리가 멀게 사용되고 있다.

하지만 서양의 가이드라인을 그대로 가져오기는 국내 실정에는 어려운 점이 있다. 우선 서양의 가이드라인은 서양 환자를 대상으로 한 전향적 연구결과를 바탕으로 하였으나 국내의 경우 전향적 연구에 대한 데이터가 미미하며 호중구감소성 발열에 대한 후향적 연구 또한 없는 실정이다. 또한 서양 환자를 치료하는 항암제 용량을 그대로 국내에 적용할 경우 독성이 증가하는 경험을 많이 하게 된다.

따라서 국내에서 항암화학요법에 따른 호중구감소성 발열에 대한 후향적 연구를 통하여 빈도를 분석하고 위험인자를 찾는 작업이 필요하다. 본 연구는 그동안의 국내 임상 연구를 정리하고 의무기록 분석을 통한 후향적 연구결과와 서양의 가이드라인을 바탕으로 국내 실정에 맞는 예방적 백혈구조혈인자 사용에 대한 권고사항을 확립하고자 실시되었다

### 1.3 연구 목적

예방적 백혈구조혈인자를 적절히 사용할 경우 호중구감소성 발열을 줄이고 감염의 발생을 예방함으로써 입원기간 단축, 치료 효과의 증대 효과를 볼 수 있으므로 본 연구에서는 비용-효과적인 평가를 통해 국내 현실에 맞는 예방적 백혈구조혈인자 사용의 권고사항을 확립하고자 하였다.

## 2. 선행연구 및 현황

---

## 2.1 선행연구

2006년 미국임상암학회 (American Society of Clinical Oncology)에서는 백혈구조혈인자 사용에 대한 치료지침을 발표하였으며,

- 호중구감소성 발열이 20% 이상일 때 예방적 백혈구조혈인자의 사용
- 호중구감소성 발열이 20% 미만일 경우라도 다음의 위험인자가 있을 경우 예방적 백혈구조혈인자를 사용 (이는 전문가들의 consensus opinion)
  - i) 나이 > 65세
  - ii) 활동도의 저하
  - iii) 이전 호중구감소성 발열의 병력
  - iv) 넓은 부위 방사선치료를 포함한 광범위한 치료를 받은 경우
  - v) 동시방사선치료
  - vi) 종양의 골수침범으로 인한 백혈구감소증
  - vii) 영양상태가 불량한 경우
  - viii) 개방적 상처가 있거나 활동성 감염이 있을 경우
  - ix) 진행된 병기의 암
  - x) 다른 심각한 이환질환
- Dose dense regimens: 전이성유방암 환자 또는 보조항암화학요법을 받는 유방암 환자에서 docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> q 3 weeks 를 받는 경우, 소세포폐암 환자에서 intensified therapy를 받는 경우

와 같이 권고하였다.

2006년 유럽에서도 EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)에서 백혈구조혈인자 사용에 대한 권고안을 발표하였으며,

- 호중구감소성 발열이 20% 이상일 때 예방적 백혈구조혈인자의 사용
- 호중구감소성 발열이 10-20% 일 경우 다음의 위험인자가 있을 경우
  - i) 나이 > 65 세 (High risk)
  - ii) 진행성 암

예방적 백혈구조혈인자 사용의 한국형 권고사항

iii) 이전의 호중구감소성 발열 병력

iv) 예방적 항생제/백혈구조혈인자를 사용하지 않는 경우

- 호중구감소성 발열이 10% 미만일 경우 예방적 백혈구조혈인자의 사용은 권고하지 않음

와 같이 권고하여 2006년 ASCO의 치료지침과 유사한 권고를 하고 있다.

가장 최근에 발표된 치료지침은 2009년에 NCCN (National Comprehensive Cancer Network)에서 발표한 지침으로 이 역시도

- 호중구감소성 발열이 20% 이상일 때 예방적 백혈구조혈인자의 사용
- 호중구감소성 발열이 10-20% 일 경우 호중구감소성 발열의 위험과 이득에 대한 의사-환자의 토론에 근거하여 결정

으로 권고하고 있다.

### 3. 연구방법

---

## 3.1 치료지침 개발 위원회의 구성

예방적 백혈구조혈인자의 한국형 권고사항 개발을 위하여 한국보건 의료연구원의 주관 하에 치료 지침 개발 위원회를 구성하였다. 위원회는 대한암학회, 대한혈액학회, 한국임상암학회 및 대한암학회 산하 대한항암요법연구회의 완화의료분과의 추천을 받아 구성하였다. 위원회의 구성은 혈액종양내과 전문의 11인이 주축이 되었으며 방법론 전문가 1인, 한국 보건 의료연구원 소속 내과 전문의 1인이 포함되었다.

## 3.2 임상 치료지침의 평가

### 3.2.1 AGREE 도구

AGREE (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) 도구는 AGREE 협회에서 개발한 치료지침 평가 도구로, 이 도구의 한국어 번역판을 사용하여 주요 치료지침에 대한 평가를 시행하였다. AGREE 도구는 총 6개의 영역에 23개 문항으로 구성되어 있으며 6개의 영역은 다음과 같다.

1. 범위와 목적: 지침의 전반적 목적, 특정 임상 질문, 대상 인구 집단에 대한 것
2. 이해당사자 참여: 지침 사용자의 견해를 어느 정도 대표하고 있는가에 대한 것
3. 개발의 엄격성: 근거를 모으고 결합하는 과정과 권고를 만들어내고 갱신하는 방법에 대한 것
4. 명확성과 표현: 지침의 언어와 형식에 대한 것
5. 적용성: 지침을 적용할 때 발생할 수 있는 조직적, 행동적, 비용적 영향에 대한 것
6. 편집의 독립성: 권고의 독립성, 그리고 지침 개발 그룹에서 생길 수 있는 이해 상충에 대한 것

### 3.2.2 평가자

AGREE 도구는 최소한 2인 이상의 평가자의 평가를 요구하고 있으며 적어도 4인 이상의 평가를 권장하고 있다. 본 연구에서는 총 5인의 연구자에게 평가를 의뢰하였으며 이 중 3인이 응답하여 AGREE 도구가 요구하는 평가 인원을 만족하였다. AGREE 도구 평가를 의뢰한 5인은 모두 대학병원급의 조교수 이상 전문가였다.

### 3.2.3 평가 대상 치료지침

의료 현장에서 널리 사용되고 있는 치료 지침을 조사하고 관련 문헌 검색, 전문가 자문을 통하여 평가 대상 치료 지침을 선정하였다. 2000년 이후에 개발되어 사용되고 있는 치료 지침 중에서 비교적 많이 사용되고 있는 3개의 치료 지침을 주 평가 대상으로 하였다.

### 3.2.4 평가 방법 및 영역 점수 계산

AGREE 도구는 우편 발송하여 개별 평가를 시행하였으며 3개의 치료 지침에 대해서 각각 평가하였다. 영역 점수 계산은 AGREE 도구에서 제시하고 있는 방법을 사용하였으며 그 내용은 다음과 같다.

각 영역별 점수와 함께 주관식으로 기술되는 의견 및 전반적 평가 의견을 함께 취합하여 정리하였다.

#### 영역별 점수 계산식

$$\begin{aligned} \text{가능한 최대 점수} &= 4(\text{매우 동의함}) \times \text{문항수} \times \text{평가자 수} \\ \text{가능한 최소 점수} &= 1(\text{전혀 동의 못함}) \times \text{문항수} \times \text{평가자 수} \\ \text{표준화 영역 점수} &= \frac{\text{평가점수} - \text{가능한 최소 점수}}{\text{가능한 최대 점수} - \text{가능한 최소 점수}} \end{aligned}$$



## 3.3 의무기록 분석

### 3.3.1 의무기록 분석 대상 및 기간

미국 및 유럽의 주요 치료지침을 바탕으로 호중구감소성 발열의 발생빈도가 10-20%인 치료 요법과 20% 이상인 치료 요법을 확인하였다. 이 치료 요법 중에서 국내에서 많이 사용되는 치료 요법을 선별하였다. 최종 선별된 종양은 유방암, 육종, 두경부암과 림프종이며, 유방암에서는 adjuvant adriamycin with cyclophosphamide (AC) 와 docetaxel with adriamycin (DA) 치료, 육종의 ifosfamide plus adriamycin (IA), 두경부암의 docetaxel, 5-fluorouracil plus cisplatin (DFP) 치료, 그리고 림프종의 CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristin, prednisolone) ± rituximab (CHOP or R-CHOP) 치료에 대한 자료를 수집하기로 하였다. 연구 대상 기간은 2008년 1월 1일부터 12월 31일까지 치료 받은 환자로 한정하였다.

육종의 경우 전체 병원의 의무기록 분석 결과 19명의 환자에 대한 자료만 수집되어 이 후 통계분석에서는 제외하였다.

후향적 의무기록 분석을 위하여 한국보건 의료원 연구윤리심의위원회와 각 병원 윤리 위원회의 심의를 통과하였다.

### 3.3.2 변수

수집하는 변수는 환자의 기초 정보에 관한 자료, 항암 치료에 관한 자료, 위험 인자에 관한 자료, 호중구감소성 발열과 관련된 자료이며 각각 다음과 같다.

#### 3.3.2.1 환자의 기초 정보

환자에 대한 기본 식별 정보, 용량 감량 여부를 확인 할 수 있는 체표면적 계산을 위한 정보, 현재 종양의 상태 및 환자의 활동도를 판단할 수 있는 정보를 포함하였다.

- center: 연구에 참여한 각 병원을 식별할 수 있는 자료
- ID: 각 병원의 병록 번호. 환자의 개인 식별 번호로 연구 중간 단계에서 이상값이나 잘못된 입력된 값을 찾아 대조하기 위한 목적으로 사용 후 최종 데이터에서는 삭제
- 성별
- 이름: 환자의 이름으로 개인 식별이 가능하기 때문에 3글자 이름의 경우 중간자를 공백

처리하고 기록. ID와 마찬가지로 원자료와 입력된 자료간의 오류 검정 목적으로 사용 후 최종 데이터에서 삭제

- 키: cm 단위로 기록
- 체중: kg 단위로 기록
- 나이
- 종양의 종류
- performance status: ECOG 분류에 따라 기록. 의무기록에 기록되어 있는 경우에만 기록하고 의무기록지 상의 환자의 상태를 바탕으로 추정하여 기록하지는 않음
- 병기: neoadjuvant 치료의 경우 수술전 임상 병기로 기록. adjuvant 치료의 경우 수술 후 조직 병리상의 병기로 기록

### 3.3.2.2 항암 치료에 관한 자료

- 항암치료 setting: adjuvant, neoadjuvant, curative, palliative setting으로 구분
- 항암치료 regimen: 약제 및 용량을 기록하며 100% 용량에서 감량을 시행한 경우 감량 여부와 정도 (% 단위)를 기록. 1차, 2차, 3차 항암 치료까지만 기록함

### 3.3.2.3 위험인자에 대한 자료

기존의 연구 및 치료지침을 검토하여 항암치료 후 호중구감소성 발열의 위험인자로 알려진 변수들을 추출하였고 이 중에서 후향적 의무기록 분석에서 오류 없이 판단 가능한 변수를 선택하였다.

- 방사선 치료력: 항암 치료 이전에 방사선 치료를 받았는지 여부를 기록하고 받은 일이 있다면 방사선 조사 부위를 기록. 방사선 치료 부위는 골수 기능에 영향을 줄 수 있는 부위인지 여부를 구별할 수 있도록 기록
- 이전의 항암화학요법: 환자가 이전에 항암화학요법을 받은 경우 시기 및 기간에 관계 없이 기록
- 이전의 호중구감소성 발열
- 개방성 상처/활동성 감염: adjuvant 치료시 수술 상처의 경우 상처 문제가 발생하지 않은 경우는 개방성 상처에 해당하지 않음

예방적 백혈구조혈인자 사용의 한국형 권고사항

- 종양의 골수 침범: 골수 검사를 통해 확인된 경우에만 기록
- 기저 질환

### 3.3.2.4 호중구감소성 발열과 관련된 자료

- 1차와 2차 항암치료에 대한 자료만 기록함
- 시작일
- Baseline lab data: 항암치료 시작일 1달 이내에 있는 검사 결과 기록
- G-CSF사용: G-CSF사용 시작일을 기록하며, 예방과 치료 목적으로 각각 사용한 경우 치료 목적으로 사용하기 시작한 날짜를 기록 (예방한 약제의 종류, 용량, 기간도 병기함)
- G-CSF 종류: filgrastim, leucostim, neutrogin으로 구분하여 기록
- G-CSF 용량
- G-CSF 사용 기간
- 호중구감소성 발열 발생 여부
- 호중구감소성 발열의 종류: FUO, CDI, MDI로 구분
  - . fever of unknown origin: 감염의 원인 부위가 명확히 밝혀지지 않았으나 명백한 발열 및 호중구감소가 확인된 경우
  - . clinically documented infection: 감염의 부위가 명확히 밝혀졌으나 원인균이 밝혀지지 않은 경우
  - . microbiologically documented infection: 감염의 원인균이 밝혀진 경우
- 호중구감소성 발열시의 WBC, ANC: nadir 값을 기록
- 기간 : 호중구감소가 지속되는 기간을 기록 (절대호중구수가  $1000/\text{mm}^3$  미만으로 지속되는 기간)
- 예후: 회복 혹은 사망으로 기록

### 3.3.3 통계 분석 방법

분석의 1차 결과 (primary outcome)는 각 치료법 별로 첫 번째 주기의 항암치료 시행 후 발생하는 호중구감소성 발열의 빈도이며 전체 환자에 대한 분석과 첫 번째 주기부터 용량 감량을 하였던 환자를 제외한 경우에 대한 분석을 각각 시행하였다. 호중구감소성 발열의 발생 빈도는 빈도 분석을 통해 산출하였다. 고령이나 위험인자 여부 등의 이유로 항암제 용량을 감량한 경우를 감안하기 위해서 빈도 분석을 전체 대상군과 용량 감량을 하

지 않은 군으로 구분하여 시행하였다. 또한 1차 결과인 치료법 별 호중구감소성 발열의 발생 빈도 분석 이후의 분석들은 용량 감량을 시행한 경우를 제외하고 분석하였다.

호중구감소성 발열을 예방하기 위해서 백혈구조혈인자를 예방적으로 사용한 경우와 그렇지 않은 경우를 구분하였으며 크게 4개의 군으로 구분이 되었다.

- i) 백혈구조혈인자를 사용하지 않은 군
- ii) 예방적 백혈구조혈인자 사용군 (prophylaxis군)
  - : 항암 치료 시작 후 5일 이내에 백혈구조혈인자를 사용한 경우
- iii) 구제적 백혈구조혈인자 사용군 (rescue therapy군)
  - : 항암 치료 5일 이후에 환자 상태나 절대호중구수 등을 바탕으로 백혈구조혈인자를 사용한 경우
- iv) 치료적 백혈구조혈인자 사용군
  - : 호중구감소성 발열이 발생한 후 백혈구조혈인자를 사용한 경우

4가지의 구분 중에서 2번의 경우만 예방적 백혈구조혈인자 사용으로 분류하였고 나머지 3개의 경우는 예방을 하지 않은 경우로 분류하였다.

나이는 연속 변수이나 분석의 편의를 위해서 이분형 변수로 변환하였으며 65세를 기준으로 고령군과 비고령군으로 나누어 분석하였고 경우에 따라 50세나 60세 기준의 분류를 추가하였다.

나이, 방사선치료력, 항암치료력, 이전의 호중구감소성 발열 발생, 활동성/개방성 감염, 골수 침범 등의 위험인자와 호중구감소성 발열의 발생은 교차 분석을 시행하였으며 결과를 바탕으로 필요한 경우 다항 로지스틱 분석을 통해 다변량 분석을 시행하였다.

호중구감소성 발열이 발생한 환자를 대상으로 백혈구조혈인자 예방을 하였던 군과 하지 않았던 군 사이에 백혈구, 절대호중구의 최저값, 호중구감소증 지속 기간은 t-test를 이용하여 분석하였고 대상수가 적은 경우 Mann Whitney U-test를 시행하였다.

### 3.3.4 비용 분석

백혈구조혈인자를 예방적으로 사용한 경우와 예방을 하지 않은 경우가 분명하게 구분이

## 예방적 백혈구조혈인자 사용의 한국형 권고사항

된 유방암의 DA 치료법 환자를 바탕으로 비용 분석을 시행하였다. 전보조항암화학요법 (neoadjuvant chemotherapy)으로 DA치료를 시행하였던 두 개의 센터는 백혈구조혈인자 사용에 대해 각기 다른 전략을 취하였는데, 한 센터 (센터 A)에서는 DA치료 2일째부터 모든 환자에게 leucostim 150  $\mu\text{g}$ 을 5일간 예방적으로 사용하였고 (routine prophylaxis), 다른 한 센터는 (센터 B) 치료 후 7-14일 사이에 외래에서 추적 관찰을 하여 절대호중구수가 감소하여 백혈구조혈인자 사용에 합당한 기준을 만족할 경우 백혈구조혈인자를 사용하였다 (rescue therapy). 단, 센터 B에서도 2명의 환자에서는 환자 부담으로 예방적 백혈구조혈인자를 사용하였다. 예방적 백혈구조혈인자를 사용한 환자는 총 118명, 예방을 하지 않은 환자는 총 58명 이었다.

경제성 평가는 두단계로 시행하였다. 먼저 각 병원의 의무기록 분석을 바탕으로 실제 사용한 약제의 종류 및 기간, 호중구감소성 발열의 지속 기간 등을 이용하여 실 비용을 추정 한 첫 단계와 이를 바탕으로 고전적인 수형 모형을 이용하여 민감도 분석을 시행한 두 번째 단계로 진행하였다.

### 3.3.4.1 백혈구조혈인자 비용

의무기록 분석을 통해 사용한 백혈구조혈인자의 종류, 용량 및 기간에 대한 자료가 수집 되었기 때문에 이 자료를 바탕으로 분석을 시행하였다. 단, 예방적으로 백혈구조혈인자를 사용하다가 발열이 발생하여 치료적으로 다시 한번 사용한 경우 두 번의 비용을 합산하였다.

$$\text{백혈구조혈인자 비용} = \text{사용한 백혈구조혈인자 종류} \times \text{사용한 기간}$$

백혈구조혈인자의 경우 현재 국내에서는 filgrastim (G-CSF)과 lenograstim (GM-CSF)의 두 가지 종류가 널리 사용되고 있다. Filgrastim제제는 grasin 주 (제일 기린그라신프리필드시린지주, 제일약품)와 leucostim 주 (류코스팀주사액, 동아제약), 그리고 류코카인 주 (류코카인주, 씨제이 제일제당)가 판매되고 있으며 각각 75 $\mu\text{g}$ , 150 $\mu\text{g}$ , 300 $\mu\text{g}$ 의 형태로 사용이 가능하다. Lenograstim (GM-CSF) 제제는 현재 neutrogin 주 (중외뉴트로진주, 중외제약)가 판매되고 있다. 각각의 제제 및 제형에 따른 가격은 표 1과 같다.

### 3.3.4.2 항생제 가격

DA 치료에 대한 자료 수집이 가능하였던 두 센터 중 한 곳의 경우 호중구감소성 발열에 대한 치료로 piperacillin+tobramycin을 사용하고 있다. 현재까지 anti-pseudomonal effect를 가진 항생제에 aminoglycosides계통의 항생제를 병합 치료하는 것이 표준 요법으로 받아들여지고 있으므로 이러한 항생제 사용을 기본 모델로 설정하였다. Tobramycin의 경우 환자의 체중에 따라 약제의 용량이 결정되므로 의무기록 분석에 포함된 유방암 환자 전체의 평균 체중인 54kg을 기준으로 약제 가격을 결정하였다.

최근에는 여러 병원에서 단일 항균제로도 호중구감소성 발열에 대한 경험적 치료로 사용할 수 있는 cefepime을 초치료로 사용하고 있으며 민감도 분석을 위해서 cefepime을 사용하는 경우에 대한 분석을 함께 시행하였다. Piperacillin+tobramycin의 경우 호중구감소성 발열에 경험적으로 사용할 수 있는 약제 중 비교적 저가의 약제에 해당하며 (1일 약제 가격 29,558원) cefepime은 원본 의약품 (patent original drug)을 사용할 경우 고형 종양의 호중구감소성 발열에 경험적으로 사용하는 약제 중에서 비교적 고가에 해당하는 약제이다 (1일 약제 가격 64,134원).

항생제 가격에 대한 민감도 분석을 위해서 현재 국제적인 호중구감소성 발열의 치료 지침에서 권장하고 있는 항생제를 바탕으로 최저가와 최고가를 산출해 보았을 때 초기항생제로 piperacillin+tobramycin의 조합이 최저가격의 항생제에 해당하였다. 비교적 고가의 항생제는 다양한 조합이 있을 수 있는데 국내 현실에서 고형암의 호중구감소성 발열에 대한 초치료로 carbapenem을 사용하는 경우가 적다는 점과 cefepime은 주로 단독으로 사용하는 경우가 많다는 점을 고려하여 cefepime 단독 사용을 민감도 분석을 위한 최고가로 설정하였다.

또한 분석의 편의를 위해서 항생제 사용기간에 대한 자료가 없는 경우 호중구감소증이 회복되고 1일 후까지 항생제를 사용한 것으로 가정하고 퇴원시 경구 항생제 사용에 대한 비용은 고려하지 않았다.

### 3.3.4.3 검사비용 및 입원 병실 비용

호중구감소성 발열이 발생할 경우 여러 가지 검사를 하게 되나 이 중에서 필수적으로 시행하도록 권장되는 검사는 혈액 배양 검사 (2쌍) 및 전혈구계산 (CBC), 그리고 혈액 화학 검사이다. 따라서 세가지 검사에 대한 비용만을 고려하였다. 실제 의무기록 분석에서 세균혈증이 확인되어 추가 혈액 배양 검사를 한 사례는 거의 없었으며 대부분의 경우 1회

2쌍의 혈액 배양 검사 이후에 발열이 지속되어 추가 혈액 배양 검사를 한 사례가 적었기 때문에 이에 대한 고려는 하지 않았다. 전혈구계산의 경우 매일 추적 검사를 시행하는 경우도 있었으나 국제적으로 통용되는 지침에서 2-3일 정도의 간격을 두고 추적 관찰하는 것을 권장하였으므로 초기 호중구감소증의 확인시 1회, 그리고 호중구감소증이 회복된 것을 확인하는 1회의 전혈구계산만 고려하였다. 이 외에 소변 검사 및 배양, 객담 배양, 흉부 방사선 촬영 등의 검사는 환자의 증상 여부에 따라 시행하게 되므로 고려하지 않았다. 예방적 백혈구조혈인자를 사용하지 않을 경우 호중구감소성 발열이 발생하지 않더라도 7-14일 사이에 외래에서 전혈구계산 검사를 통하여 백혈구조혈인자 사용 여부를 결정하므로 이 비용도 고려하였다.

호중구감소성 발열이 발생하여 입원한 환자에서 입원 병실 비용의 경우 호중구감소성 발열 환자가 면역 저하 상태이므로 격리실 입원비를 기준으로 비용을 평가하였다. 분석의 편의를 위해서 입원 기간에 대한 자료가 없는 경우 호중구감소증이 회복되고 2일 후 퇴원하는 것으로 가정하였다. 입원비 산정에는 내과 질환의 격리실 입원료 및 입원환자 의약품 관리료의 두가지 항목을 합산하였다.

#### 3.3.4.4 총비용

위와 같은 가정을 바탕으로 총 비용을 계산하기 위한 수식은 아래와 같다. 각각의 약제 가격은 표 1, 2와 같이 건강보험심사평가원에서 고시한 가격을 이용하였다. 또한 백혈구조혈인자의 종류와 용량은 실제 환자가 사용한 약제, 용량 및 기간을 그대로 사용하였으며 실제 값이 없는 경우 해당 병원에서 사용하는 일반적인 약제에 기초하여 동일한 약제를 사용한 것을 가정하였다. 백혈구조혈인자 예방에 따른 호중구감소성 발열 발생 여부에 대한 비용의 평가가 주요 평가 내용이므로 항생제의 종류는 양군 모두 같은 항생제를 사용하는 것으로 가정하였다.

총비용에서 고려되지 않은 사항은 교통비나 간병비, 사회적 비용 등의 간접비 및 식비, 필수적 검사 이외에 추가로 시행된 검사(eg., 소변 배양 검사, 객담 배양 검사, 영상의학적 검사 비용, 분자생물학적 검사 비용 등)에 대한 비용, 항생제 이외에 부가적으로 사용된 약제에 대한 비용 (eg., 수액, povidone 등의 소독제, 기타 약제 비용) 등으로 각 환자 및 병원에 따라 차이가 날 수 있으므로 비용 평가에 포함되지 않았다.

1인당 의료 비용은 예방이나 예방을 하지 않는 각각의 전략을 취하였을 때 호중구감소성 발열의 측면에서 한명의 환자에게 예상되는 비용을 의미하며 호중구감소성 발열이 발생한 환자와 그렇지 않은 환자의 비용의 평균치에 해당한다.





## 예방적 백혈구조혈인자 사용의 한국형 권고사항

## 예방적 백혈구조혈인자를 사용하지 않은 군의 1인당 의료비용:

$$\frac{\text{예방적 백혈구조혈인자를 사용하지 않은 경우, (호중구감소성 발열이 있는 환자의 총 의료비용 + 호중구감소성 발열이 없는 환자의 총 의료비용)}}{\text{예방적 백혈구조혈인자를 사용하지 않은 환자수}}$$

표 1. 백혈구조혈인자 국내 가격

종류		단위당 가격 (원)
Grasin (filgrastim)	75 $\mu$ g	51,691
	150 $\mu$ g	103,382
	300 $\mu$ g	157,092
Leucostim (filgrastim)	75 $\mu$ g	25,884
	150 $\mu$ g	38,383
	300 $\mu$ g	67,938
Leucokine (filgrastim)	150 $\mu$ g	28,314
	300 $\mu$ g	47,098
Neutrogin (lenograstim)	100 $\mu$ g	52,975
	250 $\mu$ g	126,465

표 2. 호중구감소성 발열에 사용하는 주요 항생제 국내 가격

항생제 종류	단위당 가격	1일 사용량	1일 사용 가격
carbapenem			
Imipenem	10591-17307원/500mg	500mg q 6hr	43264-69228 원
Meropenem	12472-20381원/500mg	1g q 8hr	74832-122286 원
Piperacillin/tazobactam	8476-13850 원/4.5g	4.5g q 6hr	33904-55400 원
Cefepime	21378원/2g	2g q 8hr	64134원
Beta-lactam+aminoglycoside			
Piperacillin/tobramycin	Piperacillin: 6164원/4g	Piperacillin 4g q 6hr	28295-32624원
	Tobramycin: 1213-2656원/80mg	Tobramycin 4mg/kg/day	
Cefepime/tobramycin	Cefepime: 21378원/2g	Cefepime: 2g q 8hr	67773-72102원
	Tobramycin: 1213-2656원/80mg	Tobramycin 4mg/kg/day	
Piperacillin/ciprofloxacin	Piperacillin: 6164원/4g	Piperacillin 4g q 6hr	54332-70691원
	Ciprofloxacin: 9892-15345원/200mg	Ciprofloxacin 400mg q 8-12hr	

표 3. 입원비 관련 국내 비용

종류	단위당 가격 (원)	
입원료	일반	41790
	격리실	72740
입원환자 의약품 관리료	1일	1180
	2일	2250
	3일	3310

### 3.3.4.5 민감도 분석

민감도 분석을 위해서 호중구감소성 발열에서 예방적 백혈구조혈인자 사용에 대한 고전적 수형결정 모형을 설정하였다. 고전적 수형결정 모형에서는 경제성 평가에 대한 일반화 및 민감도 분석을 위해서 실제 의무기록 분석에서 얻은 데이터에 관계없이 동일한 백혈구조혈인자 및 항생제를 사용한 것으로 가정하였다. 모형의 기본 설정이 되는 비용은 현재 우리나라에서 사용되고 있는 약제로 결정하였고 각각은 다음과 같다.

예방적 백혈구조혈인자: leucostim 주 150 $\mu$ g 5일

치료적 혹은 구제적 백혈구조혈인자: grasin 주 300 $\mu$ g

호중구감소성 발열에 대한 항생제: piperacillin+tobramycin

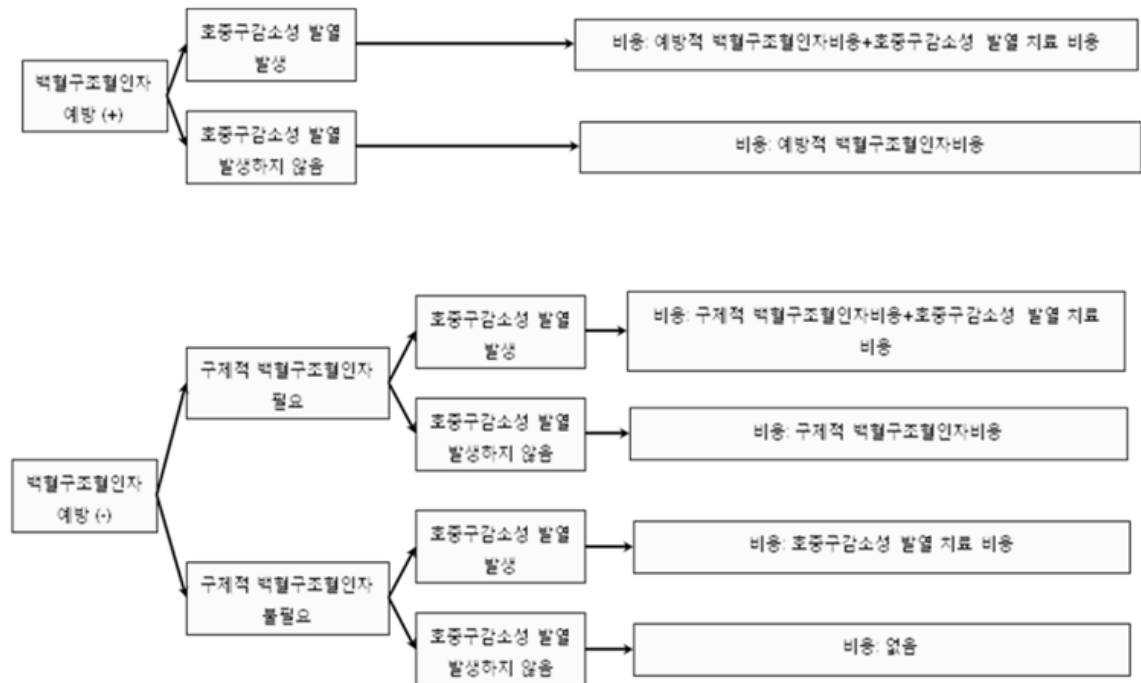
또한 민감도 분석은 3가지 측면에서 이루어졌으며 각각은 다음과 같다.

1) 예방 기간에 따른 분석: 현재 5일간의 예방을 시행하고 있으며, 예방 기간의 변화에 따라 비용의 차이가 어떻게 발생할지에 대해 분석하였다. 다만, 현재의 자료만으로는 예방 기간의 변화와 호중구감소성 발열의 발생률에 대한 자료를 얻을 수 없기 때문에 기간에 따른 예방 효과의 차이는 고려하지 못하였다.

2) 백혈구조혈인자의 종류: 동일한 성분이지만 비교적 저가인 제제와 고가인 제제를 각각 사용하였다고 가정하였을 때의 결과에 대해 분석하였다. 모형에서는 기본적으로 예방에는 저가, 치료에는 고가의 약제를 사용한다고 가정하였다. 이후 각각 저가 약제만 사용하거나 고가의 약제만을 사용할 때의 결과를 분석하였다. 두 약제의 효과 차이는 없다고 가정하였다.

예방적 백혈구조혈인자 사용의 한국형 권고사항

3) 항생제 종류: 항생제 종류에 따른 결과의 민감도 분석을 위해서 광범위 항생제 중에서 비교적 저가인 piperacillin과 tobramycin의 조합을 최저가로 설정하였고 단독 요법으로 사용할 수 있는 약제 중 carbapenem 계열을 제외한 약제 중 가장 고가인 cefepime을 최고가로 설정하였다. 기본 모형에서는 저가 약제를 사용한다고 가정하였다.



### 3.4 국내 임상연구 문헌 고찰을 바탕으로 한 호중구감소성 발열 발생 빈도

국제 학술지에 게재된 국내 임상연구를 바탕으로 국내 환자들을 대상으로 한 항암치료의 호중구감소성 발열 발생 빈도를 파악하였다.

#### 3.4.1 체계적 문헌고찰을 위한 검색

의무기록 분석을 시행하였던 종양 및 국내 호발 암종, 비교적 연구가 많이 진행된 고품종양에 대해서 Pubmed를 이용하여 주요 연구들을 검색하였다. Pubmed에서 임상 연구

만을 검색하기 위한 filter를 이용하였으며 이를 위해서 clinical trial, randomized controlled trial, controlled clinical trial, Phase I, II, III, IV clinical trial로 filtering 하였다. 검색어는 각각의 종양과 해당 종양에 치료제로 권장되는 항암제를 “AND” 연산자를 이용하여 병합하여 검색하였다.

### 3.4.1.1 유방암

검색 조건	hit
#1 Breast cancer OR breast carcinoma	13297
#2 Docetaxel OR epirubicin OR cyclophosphamide OR methotrexate OR fluorouracil OR doxorubicin OR trastuzumab OR paclitaxel OR vinblastine OR vincristin OR vinorelbine OR capecitabine OR mitoxantrone OR epidoxorubicin OR gemcitabine OR ixabepilone OR lapatinib OR bevacizumab	27048
#3 #1 AND #2	4182
국내 문헌으로 확인된 문헌	27
원문 확인 후 제외된 문헌	12
최종 선택된 문헌	15

### 3.4.1.2 림프종

검색 조건	hit
#1 lymphoma	7759
#2 ifosfamide OR carboplatin OR etoposide OR rituximab OR cyclophosphamide OR doxorubicin OR vincristin OR prednisone OR novantrone OR cytarabine OR cisplatin OR dexamethasone OR methylprednisolone OR bleomycin OR procarbazine OR gemcitabine OR fludarabine OR mitoxantrone OR mechlorethamine OR vindesin OR bendamustine OR cladribine OR bortezomib OR lenalidomide OR pentostatin OR temsirolimus OR thalidomide	32088
#3 #1 AND #2	3623
국내 문헌으로 확인된 문헌	28
원문 확인 후 제외된 문헌	18
최종 선택된 문헌	10

### 3.4.1.3 육종

검색 조건	hit
#1 sarcoma	2570
#2 Doxorubicin OR ifosfamide OR dacarbazine OR epirubicin OR gemcitabine OR vinorelbine OR temozolomide OR paclitaxel OR docetaxel OR sorafenib OR sunitinib OR bevacizumab	14873
#3 #1 AND #2	854
국내 문헌으로 확인된 문헌	1
원문 확인 후 제외된 문헌	1
최종 선택된 문헌	0

예방적 백혈구조혈인자 사용의 한국형 권고사항

#### 3.4.1.4 취장암

검색 조건	hit
Pancreatic cancer OR pancreas cancer OR pancreatic adenocarcinoma	2298
Gemcitabine OR docetaxel OR erlotinib OR cisplatin OR fluorouracil OR capecitabine OR oxaliplatin	16775
#3 #1 AND #2	829
국내 문헌으로 확인된 문헌	22
원문 확인 후 제외된 문헌	4
최종 선택된 문헌	18

### 3.5 치료지침 개발

예방적 백혈구조혈인자 사용에 대한 치료지침은 외국의 치료지침과 국내의 치료지침 간에 권고에 대한 내용의 차이가 크지 않다고 판단되기 때문에 AGREE 도구를 통해 평가한 내용을 바탕으로 중심축이 될 외국 치료 지침을 바탕으로 수용 개작을 하였다. 또한 수용-개작 과정에서 도출된 권고안에 대하여 설문조사를 통하여 권고안이 국내의 의료 현실에 수용될 수 있을지 여부에 대한 전문가 자문을 실시하였다.

## 4. 연구결과

---

## 4.1 AGREE 평가 도구

AGREE 평가 도구를 이용하여 5인의 평가위원에게 평가를 의뢰하였고 이중 3인의 평가위원의 응답하였다. 각각의 치료지침에 대한 평가위원들의 평가 결과는 표 4 및 표 5에 제시하였다. 또한 종합적인 영역별 평가 상대 점수는 표 6과 같다.

NCCN의 치료지침의 경우 비교적 다양한 전문가들이 모여서 치료지침을 개발하였고 범위와 목적이 본 연구와 겹치는 부분이 많았으나 문헌 검색 방법이나 체계적 문헌 고찰에 대한 과정이 구체적으로 기술되어 있지 않은 단점으로 개발의 엄격성 측면에서 가장 낮은 점수를 얻었다. 또한 여러 부문의 전문가가 모여서 개발한 치료지침으로 잠재적으로 각 분야 전문가들의 이해가 상충되는 면이 있을 수 있다는 점에서 편집의 독립성에 낮은 점수를 얻었다. 반면에 EORTC에서 개발한 치료지침의 경우 치료지침의 핵심 질문 및 핵심 질문에 대한 문헌 고찰 과정, 문헌 선택 및 배제의 과정, 근거표 제시 등에 있어서 객관적이며 체계적인 방법을 도입하여 개발의 엄격성 측면에서 높은 점수를 얻었다. ASCO의 치료 지침은 백혈구조혈인자 사용에 대해서 비교적 구체적으로 언급이 되어 있으나 사용 기간에 대한 제시가 불분명하고 비용효과적인 측면에 대한 고려가 부족하여 높은 점수를 얻지 못하였다.

실제 권고사항을 비교해 보았을 때 세 종류의 주요 치료 지침들이 약간의 차이는 있으나 모두 주요한 권고 사항에서는 차이가 없었다. 즉, 특정 항암 치료 시행 후 호중구감소성 발열이 발생할 확률이 20% 이상인 경우 예방적 백혈구조혈인자 사용을 권장하고, 10-20% 사이인 경우에는 환자의 위험 인자에 따라 사용 여부를 결정하라는 것이 세 치료 지침에서 공통적으로 권장하는 사항이었다. 따라서 이러한 권고 사항을 그대로 받아들이면서 다른 치료지침에 비하여 다양한 임상 상황에 대해서 치료의 흐름을 바탕으로 접근 방법을 명시하고 체계적 방법론을 적용한 EORTC 치료 지침을 주축으로 수용 개작을 결정하였다. 또한 지침의 범위와 목적, 적용 대상이 비교적 본 연구와 유사한 NCCN의 치료 지침을 추가로 참고하기로 결정하였다.

표 4. AGREE 도구 평가 결과 - Scale 부문

영역	문항	ASCO	EORTC	NCCN
1. 범위와 목적	지침의 전반적 목적을 구체적으로 기술하였다.	12	11	11
	지침에서 다루는 임상 질문이 특이적으로 기술되었다.	10	9	12
	지침 적용 대상인 환자에 대해 구체적으로 기술하고 있다.	11	8	11
2. 이해당사자 참여	지침 개발 그룹에 모든 관련 전문가 집단이 포함되어 있다.	10	9	11
	환자의 관점과 선호도를 포함하였다.	7	6	6
	지침 사용자가 명백하게 규정되어 있다.	10	10	10
	목표 사용자(target user)를 대상으로 개발된 지침에 대한 사전 조사를 시행하였다.	6	7	7
3. 개발의 엄격성	근거 검색에 체계적인 방법을 사용하였다.	9	10	9
	근거를 선택하는 기준이 명시되어 있다.	9	11	9
	권고 도출의 방법이 명시되어 있다.	9	10	9
	권고 도출에 건강상 편익, 부작용, 위험을 고려하였다.	10	9	10
	권고와 이를 지지하는 근거들이 명시적으로 연결되어 있다.	10	12	10
	지침 출간 전에 전문가에 의한 외부검토를 받았다.	9	8	7
	지침의 갱신 절차가 있다.	10	8	12
4. 명확성과 표현	권고안이 특이적이며 모호하지 않다.	10	10	11
	임상 상황에서 선택할 수 있는 다양한 방법이 명확하게 제시되어 있다.	10	9	10
	주요 권고안을 쉽게 확인할 수 있다.	10	10	11
	지침을 적용하기 위한 도구가 있다.	6	7	10
5. 적용성	권고를 적용할 때 기관에서 발생할 수 있는 잠재적 장벽에 대해 고려하고 있다.	6	6	7
	권고를 적용할 때 발생할 수 있는 비용 문제를 고려하였다.	9	9	9
	지침 시행정도를 모니터링하고 평가할 수 있는 주요 기준이 제시되었다.	11	9	10
6. 편집의 독립성	지침의 내용은 재정 후원을 한 단체로부터 독립되어 있다.	9	10	8
	지침 개발 구성원들의 이해 상충 문제를 기록하였다.	10	11	7



예방적 백혈구조혈인자 사용의 한국형 권고사항

표 5. AGREE 도구 평가 결과 - comment 부문

문항	ASCO	EORTC	NCCN
2. 지침에서 다루는 임상 질문이 특이적으로 기술되었다	prophylactic G-CSF 사용의 용량, 기간 등이 정확히 명시되어 있지 않음 임상상황에 따른 특이적인 결정을 해야 할 상황에 대한 내용이 대부분 포함되어 있음		
4. 지침 개발 그룹에 모든 관련 전문가 집단이 포함되어 있다		환자의 선택권은 해당되지 않음	경제성 평가에 대한 전문가는 없지만 거의 모든 분야의 specialists가 포함되어 있다.
5. 환자의 관점과 선호도를 포함하였다	G-SCF 사용은 환자의 선택사항이 아님 그래서 여기에 대한 언급은 필요없음		환자 선호도는 고려할 사항이 아님
7. 목표 사용자(target user)를 대상으로 개발된 지침에 대한 사전 조사를 시행하였다	임상연구문헌을 기초로 작성되었으므로 사전 조사는 필요 없음	문헌중심으로 근거 마련했으므로 사전조사 필요 없음	사전조사에 대한 언급 없음
13. 지침 출간 전에 전문가에 의한 외부검토를 받았다.		언급되어 있지 않음	외부 검토 언급은 없으나 다른 지침과 비교함
15. 권고안이 특이적이며 모호하지 않다.	사용기간에 대한 명시가 불확실하다		
16. 임상 상황에서 선택할 수 있는 다양한 방법이 명확하게 제시되어 있다.		ASCO Guideline에 비해 부족함	
18. 지침을 적용하기 위한 도구가 있다.	명시되어있지 않으나 도구가 꼭 필요하지 않은 것으로 생각됨	언급되어있지 않음	특별한 도구는 필요 없음

19. 권고를 적용할 때 기관에서 발생할 수 있는 잠재적 장벽에 대해 고려하고 있다.	해당사항 없음	해당사항 없음	고려사항 아님
22. 지침의 내용은 재정 후원을 한 단체로부터 독립되어 있다.			언급없음
23. 지침 개발 구성원들의 이해 상충 문제를 기록하였다.			언급되어있지 않음
총평	ASCO guideline은 비교적 G-CSF 사용에 대하여 구체적 언급이 있으나 비용효과적인 면에 대한 언급이 부족하며, G-CSF의 예방적 사용기간에 대한 명시가 명확하지 않음	다른 guideline에 비하여 flow를 바탕으로 한 접근 방법을 figure에 명시하여 장점	

표 6. AGREE 도구 평가 결과- 영역별 상대 점수

	ASCO	EORTC	NCCN
1. 범위와 목적	33 (88.9%)	28 (70.4%)	34 (92.6%)
2. 이해당사자 참여	33 (58.3%)	32 (55.6%)	34 (61.1%)
3. 개발의 엄격성	66 (71.4%)	68 (74.6%)	66 (71.4%)
4. 명확성과 표현	36 (66.7%)	36 (66.7%)	42 (83.3%)
5. 적용성	26 (63.0%)	24 (55.6%)	26 (63.0%)
6. 편집의 독립성	19 (72.2%)	21 (83.3%)	15 (50.0%)

예방적 백혈구조혈인자 사용의 한국형 권고사항

## 4.2 주요 치료지침의 위험 인자 비교

표 7. 주요 치료지침의 위험 인자 비교

Variables	EORTC	ASCO	NCCN
Age	≥65세	>65세	≥65세
History of FN	Experience of previous episode(s) of FN	Previous episode of FN	-
Performance status	Poor performance (low level)	Poor performance status	Poor performance status
BM involvement	-	Cytopenia due to BM involvement by tumor	Bone marrow involvement with tumor
Previous RTx, CTx	-	Extensive prior treatment including large radiation ports Administration of combined CTx	History of previous CTx or RTx
Pre-existing conditions	≥1 comorbidity (low level)	Serious comorbidities	-
		Presence of open wounds or active infections	Infection, open wounds
		-	Recent surgery
Cancer status	Advanced stage of disease	More advanced cancer	-
Nutritional status	Poor nutritional status (low level)	Poor nutritional status	-
Renal, liver function	Renal disease (low level)	-	Poor renal function
	Abnormal liver transaminases (low level)		Liver dysfunction, most notably elevated bilirubin
	Serum albumin ≤3.5g/dL (low level)		-

Pre-existing neutropenia	Pretreatment ANC <math>1.5 \times 10^9/L</math> (low level)	-	Pre-existing neutropenia
Others	Lack of G-CSF use and lack of antibiotics prophylaxis	-	-
	Cardiovascular disease (low level)		
	Female gender (low level)		
	Hb <math>< 12\text{g/dl}</math>, anemia (low level)		
	Planned high ( $\geq 80\%$ ) CTx dose intensity (low level)		
Body surface area <math>< 2.0\text{m}^2</math>			

외국의 주요지침들에서는 개별 치료법의 호중구감소성 발열 발생 빈도가 10-20% 미만인 경우 위험인자의 여부에 따라 예방적 백혈구조혈인자의 사용을 고려하도록 제시하고 있다. 외국의 주요 지침들이 제시하고 있는 개별 위험 인자들은 다음과 같다 (표 7).

#### 4.2.1 3가지 치료 지침이 모두 위험인자로 제시하고 있는 요소

- i) 65세 이상의 나이: 3가지 치료 지침 모두 항암치료를 받는 환자의 나이가 65세 이상인 경우 호중구감소성 발열의 발생 위험이 높다고 강조하고 있다.
- ii) 불량한 performance status: 3가지 치료 지침 모두 불량한 활동도를 위험인자로 제시하고 있다. 다만 EORTC에서는 불량한 활동도가 비교적 낮은 정도의 근거를 가지고 있다고 언급한다.

#### 4.2.2 2가지 치료 지침에서 위험인자로 제시하고 있는 요소

- i) 호중구감소성 발열 발생의 과거력
- ii) 종양의 골수 침범: ASCO 치료 지침에서는 종양의 골수 침범에 의한 혈구감소가 있는 경우를 위험인자로 제시하는 반면, NCCN에서는 종양의 골수 침범 자체를 위험인자로 제시하고 있다.
- iii) 이전의 방사선 치료 및 항암 치료: ASCO 에서는 넓은 방사선 조사 창을 가지는 방사선 조사 과거력이 있는 경우를 위험인자로 제시하고 있다.
- iv) 기저 혹은 동반 질환: EORTC와 ASCO 에서는 1개 이상의 동반 질환이 있는 경우를 위험인자로 제시하고 있다.
- v) open wounds, infection: ASCO와 NCCN에서는 개방성 창상이나 활동성 감염이 있는 경우를 위험인자로 제시한다. 다만, 최근의 수술력은 NCCN에서만 위험인자로 제시하고 있다.
- vi) 종양의 상태: EORTC와 ASCO에서는 진행된 병기의 종양을 위험인자로 제시하고 있다.
- vii) 영양 상태: EORTC와 ASCO에서 불량한 영양 상태를 위험인자로 제시하고 있다.
- viii) 간/신장 기능: EORTC와 NCCN에서는 간기능이나 신장 기능이 떨어져 있는 경우를 위험인자로 제시하고 있다. 다만, EORTC에서는 transaminase의 상승이나 혈청 알부민의 감소를, NCCN에서는 bilirubin의 상승을 강조하고 있다.
- ix) 치료 전의 호중구 감소: EORTC와 NCCN에서는 치료 시작 전에 이미 있던 절대 호중구 감소를 위험인자로 제시하고 있다.

## 4.3 백혈구조혈인자의 예방적 효과를 평가한 선행 체계적 문헌 고찰

### 4.3.1 Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony stimulating factors on mortality and outcomes of infection (Ann Intern Med 2007; 147:400-411)

2007년에 annals of internal medicine에 발표된 메타 분석으로 예방적으로 G-CSF나 GM-CSF를 사용한 무작위배정 임상 연구를 대상으로 하였다. 포함된 문헌에 고형암이나 림프종 (78개 문헌) 뿐만 아니라 백혈병 (40개 문헌), 조혈모세포이식 (25개 문헌) 까지 모두 포함되었으며 총 148개의 문헌이 포함되었다.

1개월 이내 단기 사망률의 경우 예방적 백혈구조혈인자 사용군과 대조군 간에 차이를 보이지 않았고 (7.6% vs 8.0%, RR=0.95, 95% CI 0.84-1.08) 감염 관련 사망률에서도 차이를 보이지 않았다 (3.1% vs 3.8%, RR=0.82, 95% CI 0.66-1.02). 그러나 확인된 감염증이나 (38.9% vs 43.1%, RR=0.85, 95% CI 0.79-0.92) 미생물학적으로 증명된 감염증 (23.5% vs 28.6%, RR=0.86, 95% CI 0.77-0.96), 그리고 호중구감소성 발열의 발생 (25.3% vs 44.2%, RR=0.71, 95% CI 0.63-0.80)은 유의하게 감소하였다. 고형암 혹은 림프종 환자만을 대상으로 한 연구로 하위분석을 시행하였을 때에도 1개월 이내 단기 사망률은 예방적 백혈구조혈인자 사용군과 대조군 간에 차이를 보이지 않았다 (RR=0.91, 95% CI 0.64-1.28). 따라서 예방적 백혈구조혈인자의 사용이 사망률에는 유의한 영향이 없으나 감염의 발생이나 호중구감소성 발열의 발생은 유의하게 줄여주는 효과가 있음을 알 수 있다. 다만, 이 연구는 대상 환자군이 고형암 뿐만 아니라 백혈병 및 조혈모세포이식까지 넓은 단점이 있다.

### 4.3.2 Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving

## chemotherapy: a systematic review. (J Clin Oncol 25:3158-3167)

2007년에 Journal of Clinical Oncology에 발표된 체계적 문헌고찰로 고형암 (10개)이나 림프종 (6개)을 대상으로 예방적 백혈구조혈인자의 효과를 평가한 총 17개 연구 3493명을 대상으로 예방의 효과에 대한 결과를 발표하였다. Filgrastim을 사용한 연구가 10개, lenograstim을 사용한 연구가 6개, pegfilgrastim을 사용한 연구가 1개 였다. 분석 결과 감염 관련 사망률은 예방적 백혈구조혈인자 사용군에서 낮았으며 (1.5% vs 2.8%, RR=0.55, 95% CI 0.33-0.90) 하위분석결과 filgrastim을 사용한 7개 연구에서 효과가 검증되었다 (RR=0.53, 95% CI 0.30-0.92). 단기 사망률도 예방적 백혈구조혈인자 사용군에서 감소 효과를 보였고 (3.4% vs 5.7% RR=0.60, 95% CI 0.43-0.83) 하위 분석결과 filgrastim 사용군과 pegfilgrastim 사용군에서 유의한 결과를 보였다. 호중구감소성 발열의 발생도 예방적 백혈구조혈인자 사용군에서 유의한 감소를 보였다 (22.4% vs 39.5%, RR=0.54, 95% CI=0.43-0.67) 따라서 고형암 혹은 림프종에서 예방적 백혈구조혈인자의 사용이 호중구감소성 발열의 발생, 단기 사망, 감염 관련 사망의 유의한 감소 효과가 있다고 할 수 있다.

### 4.3.3 Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma (Cochrane collaboration, 2008)

2008년 코크란 그룹에서 발표한 메타 분석으로 2007년까지 발표된 문헌들을 바탕으로 림프종 치료 후 사용한 예방적 백혈구조혈인자의 효과를 검증하고자 하였다. 총 13개의 문헌, 2607명이 포함되었다. Overall survival은 예방적 백혈구조혈인자 사용군과 대조군 사이에 차이를 보이지 않았으며 (HR=0.97, 95% CI 0.87-1.09), freedom from treatment failure, (HR=1.11 95%CI 0.91-1.35), 감염관련 사망률 (RR=0.93, 95% CI 0.51-1.71)도 차이가 없었다. 그러나 예방적 백혈구조혈인자 사용이 중증의 호중구 감소 (RR=0.67, 95% CI 0.60-0.73), 호중구감소성 발열 (RR=0.74, 95% CI 0.62-0.89), 그리고 감염증 (RR=0.74, 95% CI 0.64-0.85)의 감소 효과를 보였다.

#### 4.3.4 Prophylactic antibiotics or G-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients undergoing chemotherapy (Cochrane collaboration, 2009)

2009년 코크란 그룹에서 발표한 메타 분석으로 예방적 항생제 사용과 예방적 백혈구조혈인자 사용의 효과를 직접 비교한 두 개의 연구 결과를 비교하였다. 각각의 연구는 소세포성 폐암과 유방암에서 예방적 항생제 (trimethoprim 160mg+sulfamethoxazole 800mg, ciprofloxacin 250mg twice+amphotericin B 500mg four times) 와 백혈구조혈인자 혹은 대식구조혈인자의 사용을 비교하였다. 문헌고찰 결과 전체 생존률에서 양군의 차이는 없었다.



## 4.4 의무기록 분석 결과

### 4.4.1 유방암

유방암으로 치료 받은 사람은 총 737명이었다. 각 치료법 별로 연령 및 병기 분포는 표 8과 같다. 첫 치료부터 용량 감량을 시행한 환자는 AC (adriamycin, cyclophosphamide)치료가 10명, DA (docetaxel, adriamycin) 치료가 15명이었으며 이 환자들은 호중구감소성 발열의 빈도 분석 이외의 추가 분석에서는 제외하였다. 고위험군에 해당하는 65세 이상의 환자는 AC에서는 29명, DA에서는 15명 이었으며 이중 초기부터 용량 감량을 시행하고 치료 받은 환자는 각각 5명, 5명 이었다.

표 8. 유방암 치료 받은 환자의 기본 정보

구분	빈도		빈도	
	AC	DA	합	
센터별	경희대병원	20	0	20 (2.7%)
	서울대병원	238	129	367 (49.8%)
	세브란스병원	193	60	253 (34.3%)
	아산병원	97	0	97 (13.2%)
	전체	548	189	737 (100%)
성별	여성	547	0	547 (99.8%)
	남성	1	0	1 (0.2%)
연령별	30세 미만	10 (1.8%)	4 (2.1%)	14 (1.9%)
	30-40세	64 (11.7%)	39 (20.6%)	103 (14.0%)
	40-50세	228 (41.6%)	68 (36.0%)	296 (40.3%)
	50-60세	179 (32.7%)	44 (23.3%)	223 (30.3%)
	60세 이상	65 (11.9%)	34 (18.0%)	99 (13.5%)
병기별	1	73 (13.3%)	0	
	2	349 (63.7%)	8 (4.2%)	
	3	109 (19.9%)	96 (50.8%)	
	4	11 (2.0%)	22 (11.6%)	
활동도별	0	202 (36.9%)	72 (38.1%)	
	1	134 (24.5%)	83 (43.9%)	
	2	6 (1.1%)	3 (1.6%)	

#### 4.4.1.1 AC regimen

##### 4.4.1.1.1 호중구감소성 발열의 발생 빈도

AC치료를 받은 환자에서 호중구감소성 발열이 발생하는 빈도는 첫 번째 치료 주기에 9.9%, 두 번째 치료 주기까지는 11.1%였다. 이 빈도는 용량을 감량한 환자를 제외한 경우에도 큰 차이를 보이지 않았다 (표 9).

표 9. AC 치료를 받은 환자들에서 호중구감소성 발열의 발생 빈도

	전체 환자군	용량 감량한 경우를 제외한 환자군
1st cycle	54/548명 (9.9%)	53/538명 (9.9%)
2nd cycle	12/548명 (2.2%)	11/522명 (2.1%)
1st 혹은 2nd cycle	61/548명 (11.1%)	59/538명 (11.0%)

##### 4.4.1.1.2 나이에 따른 호중구감소성 발열의 발생 빈도

호중구감소성 발열의 중요한 위험인자 중 하나인 나이를 기준으로 환자군을 세분하였을 때 65세 이상의 환자군 에서는 호중구감소성 발열의 발생 빈도가 25%로 급격하게 증가 하는 양상을 보였다 (표 10).

표 10. AC 환자군에서 나이에 따른 호중구감소성 발열의 발생 빈도

		FN 발생 (+)	FN 발생 (-)	전체	P-value
60세 기준	< 60세	43 (9.0%)	434 (91.0%)	477	0.054
	> 60세	10 (16.9%)	49 (83.1%)	59	
65세 기준	< 65세	47 (9.1%)	467 (90.9%)	514	0.023
	> 65세	6 (25.0%)	18 (75.0%)	24	
	전체	53 (9.9%)	483 (90.1%)	536*	

\*2명은 결측값으로 나이에 따라 분류 못함

#### 4.4.1.1.3 위험인자 여부에 따른 호중구감소성 발열의 발생 빈도

AC치료를 받은 환자들에서 방사선 치료 과거력이나 항암치료 과거력 등은 항암치료로 인한 호중구감소성 발열에 유의한 영향을 끼치지 않았다 (표 11).

표 11. 주요 위험인자에 따른 호중구감소성 발열 발생 빈도

	FN 발생 (+)	FN 발생 (-)	전체
방사선치료 과거력	1 (1.9%)	7 (1.4%)	8
항암치료의 과거력	2 (3.8%)	7 (1.4%)	9
이전 항암치료시 호중구감소성 발열 발생	1 (1.9%)	1 (0.2%)	2
개방성 창상, 활동성 감염	0	5 (1%)	5
종양의 골수 침범	0	0	0
기타 내과적 과거력	17 (32.1%)	90 (18.6%)	107

#### 4.4.1.2 DA regimen

##### 4.4.1.2.1 호중구감소성 발열의 발생 빈도

DA 치료의 경우 전체 환자에서의 호중구감소성 발열 발생 빈도는 첫 번째 주기 치료의 경우 17.5%이고 두 번째 주기에 발열이 있었던 사람까지 합하는 경우 20.1%이다. 이는 첫 주기부터 용량을 감량하였던 환자를 제외하고 분석한 경우에도 비슷한 빈도를 보였다 (표 12).

표 12. DA 치료를 받은 환자들에서 호중구감소성 발열의 발생 빈도

	전체 환자군	용량 감량한 경우를 제외한 환자군
1st cycle	33/189명 (17.5%)	31/174명 (17.8%)
2nd cycle	12/189명 (6.3%)	11/169명 (6.5%)
1st 혹은 2nd cycle	38/189명 (20.1%)	36/174명 (20.7%)

## 4.4.1.2.2 나이 및 백혈구조혈인자 예방에 따른 호중구감소성 발열의 발생 빈도

호중구감소성 발열의 발생 빈도를 나이에 따라 분석하면 60세 이상의 환자 중 23.7%에서, 그리고 65세 이상의 환자 중 30%에서 호중구감소성 발열이 발생하여 나이가 증가할수록 위험도가 증가함을 알 수 있다 (표 13).

표 13. DA 환자군에서 나이에 따른 호중구감소성 발열 발생 빈도

		FN 발생 (+)	FN 발생 (-)	전체	P-value
60세 기준	< 60세	25 (16.9%)	123 (83.1%)	148	0.447
	> 60세	6 (23.1%)	20 (76.9%)	26	
65세 기준	< 65세	28 (17.1%)	136 (82.9%)	164	0.387
	> 65세	3 (30.0%)	7 (70.0%)	10	
	전체	31	143	174	

예방적으로 백혈구조혈인자를 사용하였던 환자의 경우 9.3%에서 호중구감소성 발열이 발생한 것에 비해 예방적 백혈구조혈인자를 사용하지 않았던 환자에서는 35.7%에서 호중구감소성 발열이 발생하여 유의한 차이를 보였다 (표 14, p-value <0.001). 이러한 차이는 치료받은 환자를 나이에 따라 하위 분석해 보았을 때 더 뚜렷하게 발생한다<표 15-1, 15-2>.

또한 예방적 백혈구조혈인자를 사용하였음에도 불구하고 호중구감소성 발열이 발생한 경우 예방적 백혈구조혈인자를 사용하지 않았던 경우에 비해 호중구 감소의 지속기간이 만 1일 정도 단축되는 효과를 보였다 (표 16).

표 14. DA치료를 받은 환자에서 예방적 백혈구조혈인자 사용 여부에 따른 호중구감소성 발열의 발생 빈도

	FN 발생 (+)	FN 발생 (-)	전체	P-value
예방적 G-CSF 사용	11 (9.3%)	107 (90.7%)	118 (100%)	<0.001
예방적 G-CSF 사용하지 않음	20 (35.7%)	36 (64.3%)	56 (100%)	
전체	31 (17.8%)	143 (82.2%)	174	

예방적 백혈구조혈인자 사용의 한국형 권고사항

표 15-1. DA치료군에서 나이에 따른 백혈구조혈인자 예방의 효과 (50세 기준)

		FN 발생 (+)	FN 발생 (-)	전체	P-value
< 50세	예방적 G-CSF 사용	9 (11.4%)	70 (88.6%)	79 (100%)	0.07
	예방적 G-CSF 사용하지 않음	8 (26.7%)	22 (73.3%)	30 (100%)	
	전체	17 (15.6%)	92 (84.4%)	109 (100%)	
>50세	예방적 G-CSF 사용	2 (5.1%)	37 (94.9%)	39 (100%)	<0.001
	예방적 G-CSF 사용하지 않음	12 (46.2%)	14 (53.8%)	26 (100%)	
	전체	14 (21.5%)	51 (78.5%)	65 (100%)	

표 15-2. DA치료군에서 나이에 따른 백혈구조혈인자 예방의 효과 (65세 기준)

		FN 발생 (+)	FN 발생 (-)	전체	P-value
< 65세	예방적 G-CSF 사용	11 (9.8%)	101 (90.2%)	112 (100%)	<0.001
	예방적 G-CSF 사용하지 않음	17 (32.7%)	35 (67.3%)	52 (100%)	
	전체	17 (15.6%)	92 (84.4%)	109 (100%)	
>65세	예방적 G-CSF 사용	0	6 (100%)	6 (100%)	0.033
	예방적 G-CSF 사용하지 않음	3 (75.0%)	1 (25.0%)	4 (100%)	
	전체	3 (30.0%)	7 (70.0%)	10 (100%)	

표 16. 예방적 백혈구조혈인자 사용 여부에 따른 주요 지표의 차이

변수	예방 여부	평균 (±SD)	P-value
호중구감소성 발열시 최저 WBC	예방적 G-CSF 사용	947.50 (±478.681)	0.735
	예방적 G-CSF 사용하지 않음	882.11 (± 406.989)	
호중구감소성 발열시 최저 ANC	예방적 G-CSF 사용	126.38 (±141.956)	0.621
	예방적 G-CSF 사용하지 않음	125.63 (±213.681)	
호중구감소성 발열 호중구감소 상태의 기간	예방적 G-CSF 사용	2.13일	0.039
	예방적 G-CSF 사용하지 않음	2.95일	

## 4.4.1.2.3 예방적 백혈구조혈인자 사용에 따른 비용 분석

예방적 백혈구조혈인자를 사용하는 경우와 사용하지 않는 경우의 양군간에 비용을 평가하고 이를 바탕으로 1인당 의료 비용을 비교하였다. 항생제로 piperacillin /tobramycin을 사용하는 경우 예방적 백혈구조혈인자를 사용하는 군에서는 1인당 평균 비용이 247,441원, 예방적 백혈구조혈인자를 사용하지 않는 군에서는 355,125원의 비용이 발생하였다. 호중구감소성 발열이 발생하였던 사람들에서 1인당 평균 비용은 예방을 한 경우 806,611원, 예방을 하지 않은 경우 801,953원 이었다. 호중구감소성 발열이 발생하지 않았던 사람들에서 1인당 평균 비용은 예방을 한 경우 200,452원, 예방을 하지 않은 경우 77,366원 이었다.

저가인 leucostim만을 사용한다고 가정할 경우 예방적 백혈구조혈인자를 사용하는 군에서는 237,319원, 예방적 백혈구조혈인자를 사용하지 않는 군에서는 321,330원의 비용이 발생하며, 고가인 grasin 만을 사용한다고 가정할 경우 각각 581,060원, 477,781원의 비용이 발생한다.

표 17. 예방적 백혈구조혈인자 사용에 따른 비용 분석

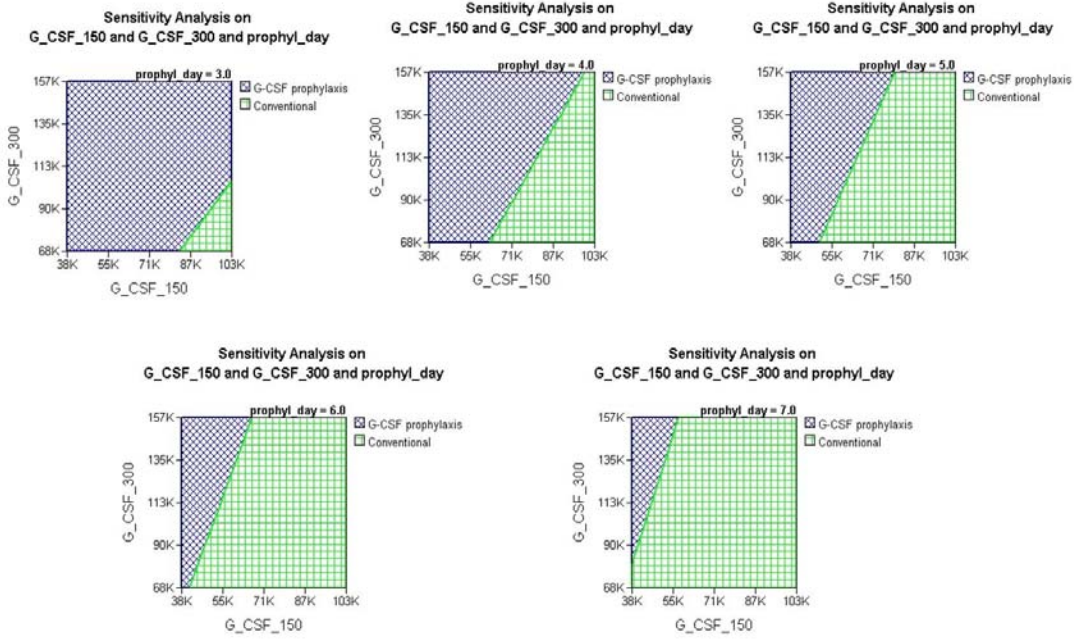
상황		예방여부	1인당 평균 비용 (원)	p-value
백혈구조혈인자 실제 사용 내용에 따른 비용 분석	전체	예방적 G-CSF 사용	247,441 ± 192,700	0.039
		예방하지 않음	355,125 ± 374,558	
	호중구감소성 발열이 발생한 환자군	예방적 G-CSF 사용	806,611 ± 359,562	0.985*
		예방하지 않음	801,953 ± 185,805	
	호중구감소성 발열이 없는 환자군	예방적 G-CSF 사용	200,452 ± 41,177	<0.001
		예방하지 않음	77,366 ± 44,473	
Leucostim 만 사용한다고 가정	전체	예방적 G-CSF 사용	237,319 ± 155,240	0.064
		예방하지 않음	321,330 ± 328,686	
	호중구감소성 발열이 발생한 환자군	예방적 G-CSF 사용	708,542 ± 253,541	0.832*
		예방하지 않음	720,213 ± 131,405	
	호중구감소성 발열이 없는 환자군	예방적 G-CSF 사용	197,721 ± 28,982	<0.001
		예방하지 않음	73,375 ± 40,783	
grasin 만 사용한다고 가정	전체	예방적 G-CSF 사용	581,060 ± 210,047	0.085
		예방하지 않음	477,781 ± 435,572	
	호중구감소성 발열이 발생한 환자군	예방적 G-CSF 사용	1,158,352 ± 382,328	0.428
		예방하지 않음	988,802 ± 227,005	
	호중구감소성 발열이 없는 환자군	예방적 G-CSF 사용	532,547 ± 78,061	<0.001
		예방하지 않음	160,119 ± 94,302	

\* Mann-whitney test

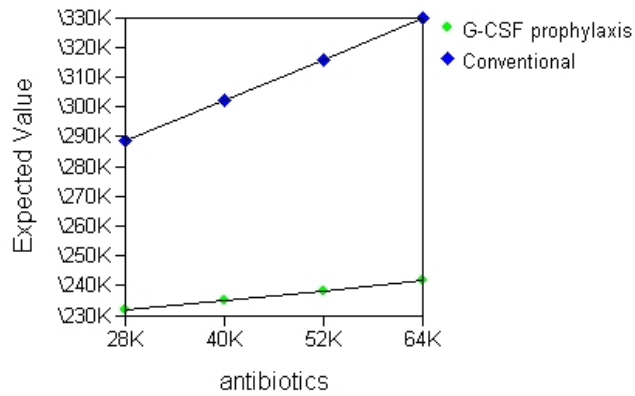
#### 4.4.1.2.4 비용분석에 대한 민감도 분석

고전적 수형모델을 이용하여 양군의 비용을 추정해 보았을 때 예방적 백혈구조혈인자 사용군의 비용은 231,898원, 예방적 백혈구조혈인자를 사용하지 않은 군의 비용은 288,447원이며 예방적 백혈구조혈인자의 사용이 유리한 결과를 보였다 (단, 이 경우의 가정은 예방적 백혈구조혈인자로 leucostim 150 $\mu$ g를 사용하고 치료적으로는 grasin 300 $\mu$ g을 사용하는 현재의 의료이용을 반영하였다). 백혈구조혈인자의 가격에 따른 분석에서, 고가인 grasin만을 사용하는 경우 예방적 백혈구조혈인자 사용군에서 556,893원, 예방을 하지 않은 군에서 437,102원으로 상반된 결과가 나왔다.

예방 기간에 따른 효과의 차이가 없다고 가정하였을 때, 예방하는 날짜 및 백혈구조혈인자의 가격에 따라 3-way 민감도 분석을 시행한 결과는 아래와 같다. 즉, 3일간 예방을 할 경우 백혈구조혈인자의 가격과 관계없이 예방을 하는 것이 유리하며 4일에서 6일까지는 저가의 백혈구조혈인자를 사용하여 예방을 하는 것이 유리하였다. 예방 기간이 7일 이상인 경우 예방을 하지 않는 것이 유리한 결과를 보였다. 항생제 가격에 따른 민감도 분석 결과 항생제의 가격이 증가할수록 백혈구조혈인자 예방을 하지 않은 군의 비용이 더 크게 증가하는 결과를 보였다.



**Sensitivity Analysis on antibiotics**





### 4.4.2 림프종

림프종으로 치료받은 환자는 총 109명이었으며 이중 CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristin, prednisolone)은 23명, R-CHOP (rituximab+CHOP)은 86명이었다. CHOP을 시행 받은 환자들은 대부분 T-세포 계열의 림프종이었다. 환자들의 평균 나이는 56.6세였으며 65세 이상이 37명으로 전체의 33.9%였다. CHOP군에서는 6명 (26.1%), R-CHOP군에서는 31명 (36.0%)이 65세 이상이었다 (표 18).

표 18. 림프종 치료를 받은 환자들의 기본 정보

구분		빈도		
		CHOP	R-CHOP	전체
Regimen 별		23	86	109
센터별	경희대병원	3	9	12 (11.0%)
	서울대병원	20	77	97 (89.0%)
성별	남	18	54	72 (66.1%)
	여	5	32	37 (33.9%)
cell type	B-cell lineage	2	77	79
	T-cell lineage	18	0	18
연령별	<30세	4	4	8 (7.3%)
	30-39세	1	6	7 (6.4%)
	40-49세	2	15	17 (15.6%)
	50-59세	6	19	25 (22.9%)
	60-69세	4	24	28 (25.7%)
	>70세	6	18	24 (22.0%)
첫 cycle에서 용량 감량한 경우	< 50세	0	3	3
	> 50세	11	19	30
	< 60세	4	4	8
	> 60세	7	18	25
	< 65세	5	4	9
	> 65세	6	18	24
	전체	11(33.3%)	22 (66.7%)	33 (30.3%)

## 4.4.2.1 CHOP

### 4.4.2.1.1 호중구감소성 발열의 발생 빈도

CHOP을 시행받은 환자들에서 첫 번째 주기에 호중구감소성 발열이 발생한 경우는 26.1%였으며 두 번째 주기까지 치료 시에는 전체 환자의 34.8%에서 호중구감소성 발열이 발생하였다. 용량 감량을 한 환자를 제외할 경우 전체 환자의 50%에서 처음 두 번의 항암 치료동안 호중구감소성 발열이 발생하였다 (표 19). 호중구감소성 발열이 발생한 경우는 모두 T-세포 계열의 림프종이었다.

표 19. CHOP 환자군에서 호중구감소성 발열의 발생빈도

	전체 환자군	용량 감량한 경우를 제외한 환자군
1st cycle	6/23명 (26.1%)	4/12명 (33.3%)
2nd cycle	4/23명 (17.4%)	3/12명 (25%)
1st 혹은 2nd cycle	8/23명 (34.8%)	6/12명 (50%)

### 4.4.2.1.2 나이 및 백혈구조혈인자 예방 여부에 따른 호중구감소성 발열의 발생 빈도

CHOP을 시행받은 환자 중에서 65세 이상의 환자가 없었기 때문에 50세 및 60세를 기준으로 하위그룹 분석을 시행하였다. 대상환자수가 적기는 하지만 나이가 증가할수록 호중구감소성 발열의 발생 빈도가 증가함을 알 수 있다(표 20).

CHOP을 시행받은 환자에서는 예방적 백혈구조혈인자를 사용한 환자가 없었다.

표 20. CHOP 환자군에서 나이에 따른 호중구감소성 발열의 발생 빈도

		FN 발생 (+)	FN 발생 (-)	전체
50세 기준	< 50세	2 (28.6%)	5 (71.4%)	7
	> 50세	2 (40.0%)	3 (60.0%)	5
60세 기준	< 60세	2 (22.2%)	7 (77.8%)	9
	> 60세	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3
전체		4	8	12

#### 4.4.2.2 R-CHOP 군

##### 4.4.2.2.1 호중구감소성 발열의 발생 빈도

R-CHOP을 시행받은 환자들에서 첫 번째 주기에 호중구감소성 발열이 발생한 경우는 17.4%였으며 두 번째 주기까지 치료시에는 전체 환자의 22.1%에서 호중구감소성 발열이 발생하였다. 용량 감량을 한 환자를 제외할 경우 전체 환자의 21.9%에서 처음 두 번의 항암 치료동안 호중구감소성 발열이 발생하였다.

표 21. R-CHOP 환자군에서 호중구감소성 발열의 발생 빈도

	전체 환자군	용량 감량한 경우를 제외한 환자군
1st cycle	15/86명 (17.4%)	12/64명 (18.8%)
2nd cycle	8/80명 (10%)	4/58명 (6.9%)
1st 혹은 2nd cycle	19/86명 (22.1%)	14/64명 (21.9%)

##### 4.4.2.2.2 나이 및 백혈구조혈인자 예방 여부에 따른 호중구감소성 발열의 발생 빈도

R-CHOP 치료를 받은 환자군에서는 60세 이상의 경우 16.7%, 65세 이상의 경우 15.4%에서 호중구감소성 발열이 발생하였다 (표 22).

예방적 백혈구조혈인자를 사용한 경우에는 호중구감소성 발열이 발생하지 않았다. 다만 예방적 백혈구조혈인자를 사용한 경우가 3명으로 비교적 적은 대상으로 통계적인 평가를 시행하지는 않았다 (표 23).

표 22. R-CHOP 환자군에서 나이에 따른 호중구감소성 발열의 발생 빈도

		FN 발생 (+)	FN 발생 (-)	전체
50세 기준	< 50세	4 (18.2%)	18 (81.8%)	22
	> 50세	8 (19.0%)	34 (81.0%)	42
60세 기준	< 60세	8 (20.0%)	32 (80.0%)	40
	> 60세	4 (16.7%)	20 (83.3%)	24
65세 기준	< 65세	10 (19.6%)	41 (80.4%)	51
	> 65세	2 (15.4%)	11 (84.6%)	13
	전체	12	52	64

표 23. R-CHOP환자군에서 백혈구조혈인자 예방 여부에 따른 호중구감소성 발열의 발생 빈도

		FN 발생 (+)	FN 발생 (-)	전체
전체	예방적 G-CSF 사용	0 (0%)	3 (100%)	3
	예방적 G-CSF 사용하지 않음	12 (19.7%)	49 (80.3%)	61
<60세	예방적 G-CSF 사용	0	2	2
	예방적 G-CSF 사용하지 않음	8 (21.1%)	30 (78.9%)	38
>60세	예방적 G-CSF 사용	0	1	1
	예방적 G-CSF 사용하지 않음	4 (17.4%)	19 (82.6%)	23

#### 4.4.2.2.3 호중구감소성 발열의 위험인자 여부에 따른 발생 빈도

R-CHOP 치료를 받은 환자들에서 항암치료 이전의 과거력 중에서 주요한 위험인자로 알려진 방사선 치료의 과거력이나 항암치료의 과거력 등은 항암치료로 인한 호중구감소성 발열에 유의한 영향을 끼치지 않았다 (표 24). 이러한 결과는 CHOP 군에서도 일치하였다.

#### 4.4.2.2.4 치료관련 사망

항암치료 관련 사망은 CHOP 치료군과 R-CHOP 치료군에서 각각 1명이었으며 2명 모두 70세 이상으로 첫 항암 치료시 용량 감량을 하였으나 호중구감소성 발열의 합병증으로 사망하였다. 두 환자 모두 예방적 백혈구조혈인자는 사용하지 않았다.

표 24. 호중구감소성 발열의 위험인자 여부에 따른 호중구감소성 발열 발생 빈도

	CHOP+R-CHOP		CHOP		R-CHOP	
	FN (+)	FN (-)	FN (+)	FN (-)	FN (+)	FN (-)
이전 RT	1	2	1	1	0	1
이전 ChemoTx	2	3	2	0	0	3
이전 FN Hx	1	1	1	1	0	0
Open wound	1	3	1	1	0	2
BM invasion	3	7	2	2	1	5
Past Hx	6	26	3	3	3	23

### 4.4.3 두경부암

두경부암으로 DFP 치료를 받은 환자는 총 38명이었으며 이중 4명이 65세 이상이었다. 첫 항암치료시 용량 감량을 시행한 경우는 없었다 (표 25). 첫 주기의 항암치료시에 호중구감소성 발열이 발생한 환자는 5명 (13.2%) 이었고 두 번째 주기까지 항암치료를 하였을 때 총 7명 (18.4%)에서 호중구감소성 발열이 발생하였다.

표 25. 두경부암 치료를 받은 환자들의 기본 정보

센터별	경희대병원	8 (21.1%)
	서울대병원	29 (76.3%)
	연세대병원	1 (2.6%)
성별	남	29 (76.3%)
	여	9 (23.7%)
연령별	30세 미만	3 (7.9%)
	30-40세	4 (10.5%)
	40-50세	9 (23.7%)
	50-60세	14 (36.8%)
	60세 이상*	8 (21.1%)

#### 4.4.3.1 나이 및 백혈구조혈인자 예방 여부에 따른 호중구감소성 발열의 발생 빈도

60세 이상의 경우 12.5%, 65세 이상의 경우 25.0%에서 호중구감소성 발열이 발생하였다 (표 26). 다만, 65세 이상의 경우 전체 환자 중 4명만이 해당되어 대상수가 적어서 통계적인 분석을 시행하지 않았다. 예방적 백혈구조혈인자를 사용한 경우는 2명이었으며 2명 모두 호중구감소성 발열은 발생하지 않았다.

표 26. 두경부암 환자에서 나이에 따른 호중구감소성 발열의 발생 빈도

		FN 발생 (+)	FN 발생 (-)	전체
60세 기준	< 60세	4 (13.3%)	26 (86.7%)	30
	> 60세	1 (12.5%)	7 (87.5%)	8
65세 기준	< 65세	4 (11.8%)	30 (88.2%)	34
	> 65세	1 (25.0%)	3 (75.0%)	4
전체		5 (13.2%)	33	38

## 4.5 국내 문헌 고찰을 바탕으로 한 임상 연구의 호중구감소성 발열 발생 빈도

### 4.5.1 유방암

Pubmed-Medline 검색 결과 유방암의 치료와 관련된 임상 연구 문헌이 총 4182개 검색되었으며 이중 국내 문헌으로 확인된 문헌은 27개였다. 이 중 11개의 문헌은 항암제와 관련된 임상연구가 아니어서 제외하였으며 총 16개의 문헌에 대한 결과는 다음과 같다.

표 27. 국내 임상 연구를 바탕으로 한 각 치료법 별 호중구감소성 발열 발생 빈도-유방암

저자 (연도)	병원	대상	치료법	이전의 치료여부	대상수	예방적 G-CSF 사용 여부	Neutropenia					열성 호중구 감소증
							Any degree	Gr I	Gr II	Gr III	Gr IV	
이근석 등 (2010)	국립암센터	Stage II, III	paclitaxel 80mg/m2 Gemcitabine 1,200mg/m2 (day 1,8)	없음	44	언급 없음		7* (16%)	11 (25%)	16 (36%)	9 (21%)	1 (2%)
방수미 등 (2000)	서울대병원 , 인제대병원 , 충북대병원	Stage II	Doxorubicin 40mg/m2 cyclophosphamide 600mg/m2		58(330 cycles)	언급 없음		75 † (22.7% )	32 (9.7%)	1 (0.3%)	-	0
			Cyclophosphamide 100mg/m2 on day 1-14 methotrexate 40mg/m2 (day1,8) 5-FU 500mg/m2 (day1,8)	없음	70 (414 cycles)	언급 없음		131 † (31.6% )	76 (18.4% )	7 (1.7%)	-	0
서재홍 등 (2001)	고려대병원	전이성 유방암	Paclitaxel 175mg/m2 (24hr-infusion) ifosfamide 1.8g/ m2 day 2-4	FAC	21	GM-CSF: rescue therapy		0*§	5 (24%)	13 (62%)	3 (14%)	3 (14%)

## 예방적 백혈구조혈인자 사용의 한국형 권고사항

안진희 등 (2004)	서울아산병 원	전이성 유방암	Capecitabine 2500mg/m <sup>2</sup> on day 1-14 vinorelbine 25mg/m <sup>2</sup> (day 1,8)	Anthracy cline, taxene	44 (235 cycles)	사용하지 않음		38 † (16.2% )	68 (28.9% )	63 (26.8%)	4 (1.7%)	1* (2.3%)
이세훈 등 (2004)	삼성서울병 원	전이성 유방암	Capecitabine 2500mg/ m <sup>2</sup> on day 1-14	Anthracy cline and taxene	36	사용하지 않음			5*§ (13%)	1 (3%)		0
안진희 등 (2005)	서울아산병 원	전이성 유방암	Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> cisplatin 75mg/m <sup>2</sup> (day 1)	2nd line: 27	50	사용하지 않음		5* (10%)	8 (16%)	9 (18%)	10 (20%)	7 (14%)
박세훈 등 (2005)	길병원	전이성 유방암	Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> cisplatin 60mg/m <sup>2</sup> (day 1)	anthracy cline	39	사용하지 않음		18* (46%)		15* (39%)		12 (31%)
라선영 등 (2005)	연세대병원	전이성 유방암	gemcitabine 850 mg/ m <sup>2</sup> for 3 consecutive weeks followed by 1week rest	Multiple regimens	41	사용하지 않음		7* (17%)	12 (29%)	12 (29%)	0	0
한세환 등 (2006)	다기관 연구	Stage II, III (neoadjuv ant)	Doxorubicin 50mg/m <sup>2</sup> docetaxel 75mg/m <sup>2</sup>	없음	88	사용하지 않음		28 * (10.8%)	23 (8.9%)	13 (5.0%)	52 (20.1 %)	29 (33.7 %)
서재홍 등 (2007)	고려대병원	전이성 유방암	gemcitabine 1,250 mg/m <sup>2</sup> (day1,8) cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> (day1,21)	taxene	30	GM-CSF: rescue therapy		5*§ (15%)	18 (55%)	8 (24%)	2 (6%)	2 (6%)
이근석 등 (2008)	다기관 연구	전이성 유방암	Genexol-PM 300mg/m <sup>2</sup>	있음	41	언급 없음		6* (14.6%)	7 (17.1 %)	21 (51.2%)	7 (17.1 %)	0
이근석 등 (2008)	국립암센터	Stage II, III	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> on day 1 Capecitabine 2000 mg/m <sup>2</sup> on day 1-14	없음	103	언급 없음	72%					3%

			Doxorubicin 60 mg/m2 cyclophosphamide 600 mg/m2 on day 1	없음	101	언급 없음	85%					2%	
한세환 등 (2009)	인제대병원 충남대병원	Stage II, III (neoadjuv ant)	Epirubicin 75 mg/m2 docetaxel 75 mg/m2 4 cycles vs 6 cycles	없음	66	사용하지 않음	18 † (27%)					11 (17%)	
					84		26 † (31%)				16 (19%)		
서재홍 등 (2009)	고려대병원	전이성 유방암	Epirubicin 75 mg/m2 docetaxel 75 mg/m2	Anthracy cline containi ng regimen	31 (143 cycles)	GM-CSF: rescue therapy		8 † § (5.5%)	49 (34.3 %)	22 (15.4%)	64 (44.8 %)	7* (22.6 %)	
이지연 등 (2008)	삼성서울병 원	Stage II, III (neoadjuv ant)	Doxorubicin 50 mg/m2 docetaxel 75 mg/m2	없음	61	언급 없음						35 † (19.1 %)	17.5% †



예방적 백혈구조혈인자 사용의 한국형 권고사항

## 4.5.2 림프종

Pubmed-Medline 검색 결과 림프종의 치료와 관련된 임상 연구 문헌이 총 3623개 검색되었으며 이중 국내 문헌으로 확인된 문헌은 28개였다. 이 중 12개의 문헌은 항암제와 관련된 임상연구가 아니어서 제외하였고 5개의 문헌은 호중구감소증 관련된 자료가 부족하여 제외되었다. 총 10개의 문헌에 대한 결과는 다음과 같다.

표 28. 국내 임상 연구를 바탕으로 한 각 치료법 별 호중구감소성 발열 발생 빈도-림프종

저자 (연도)	병원	대상	치료법	이전의 치료여부	대상수	예방적 G-CSF 사용 여부	Neutropenia					열성 호중구 감소증
							Any degree	Gr I	Gr II	Gr III	Gr IV	
심선진 등 (2009)	다기관 연구	재발성 혹은 치료 불응성 림프종	Etoposide 40mg/m <sup>2</sup> on day 1-4 methylprednisolone 500mg on day 1-5 cytarabine 2.0g/m <sup>2</sup> on day 5 oxaliplatin 130mg/m <sup>2</sup> on day 1	있음 (CHOP or CHOP- based regimen)	27	담당의 판단하에 사용		3* (12%)	3 (12%)	2 (8%)	13 (50%)	4 (16%)
김기향 등 (2009)	부산대병원	재발성 혹은 치료 불응성 림프종	Gemcitabine 700mg/m <sup>2</sup> (day1,8) etoposide 40mg/m <sup>2</sup> on day 1-4 cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> day 1	있음	20	언급 없음		1* (5%)	1 (5%)	0	13 (65%)	Gr 1: 2 (10%) Gr 3: 3 (15%)

김병수 등 (2009)	서울대병원	NK/T-cell 림프종	Ifosfamide 1.0g/m <sup>2</sup> on day 1-5 methotrexate 30mg/m <sup>2</sup> (day3,10) etoposide 100mg/m <sup>2</sup> day1-3 prednisolone 120mg day 1-5	anthracy cline 치료 실패	32 (136 cycle s)	사용하지 않음		32 †	26	9	13	4* (12.5%)
이지연 등 (2008)	다기관 연구	Aggressiv e T-cell lymphoma	Cyclophosphamide 750 mg/m <sup>2</sup> doxorubicin 50 mg/ m <sup>2</sup> vincristin 1.4mg/ m <sup>2</sup> on day 1 prednisolone 100mg/day on days 1-5 bortezomib	없음	13	언급 없음		0*	0	3	2	3
강혜진 등 (2008)	다기관 연구	DLBL	Irinotecan 65mg/m <sup>2</sup> (day1,8) cisplatin 30mg/m <sup>2</sup> (day1,8) dexamethasone 40mg/day (day 1,2,8,9)	R-CHOP	15 (33cy cles)	언급 없음		2 †	5	7	15	7 (21.2%)
김종광 등 (2007)	다기관 연구	PTCL	Cyclophosphamide 750 mg/m <sup>2</sup> doxorubicin 50mg/m <sup>2</sup> vincristin 2mg/m <sup>2</sup> on day 1 prednisolone 100 mg/day on days 1-5, bortezomib	없음	20	사용하지 않음		1* (5%)	1 (5%)		18 (90%)	Gr3: 10 (50%) Gr4: 1 (5%)

## 예방적 백혈구조혈인자 사용의 한국형 권고사항

박연희 등 (2006)	다기관 연구	Gastric DLBL	cyclophosphamide 750 mg/m <sup>2</sup> doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> vincristin 1.4 mg/m <sup>2</sup> (maximumdose,2.0mg/dose) on day 1 prednisone 100 mg on days 1-5	없음	50	언급 없음	40 (80%)	10*	6	4	20	12 (24%)
박상형 등 (2006)	서울아산병원	재발성 혹은 치료 불응성 림프종	Etoposide 40mg/m <sup>2</sup> on days 1-4 methylprednisolone 500mg on days 1-5 cytarabine 2.0g/m <sup>2</sup> on days 5 cisplatin 25mg/m <sup>2</sup> on days 1-4	CHOP	22 (70cycles)	Rescue therapy		3 †		1	1	No data
김종광 등 (2006)	다기관 연구	PTCL	cyclophosphamide 750 mg/m <sup>2</sup> doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> vincristin 2 mg/m <sup>2</sup> on day 1 prednisolone 100mg/day on days 1-5 etoposide 100mg/m <sup>2</sup> gemcitabine 600mg/ m <sup>2</sup> on day 1	없음	26	언급 없음		4* (15.4%)	5 (19.2%)	3 (11.5%)	14 (53.8%)	Gr 3: 3 (11.5%) Gr 4: 1 (3.8%)

김종광 등 (2004)	경북대병원	Aggressive NHL	cyclophosphamide 750 mg/m2 epirubicin 50mg/m2 vincristin 2 mg etoposide 80mg/m2 prednisone 100 mg on days 1-5	없음	51	언급 없음		15* (30.6%)	6 (12.2%)	4 (8.2%)	2 (4.1%)	Gr 3: 4 (8.2%) Gr 4: 1 (2.0%)
--------------	-------	----------------	---	----	----	-------	--	-------------	-----------	----------	----------	----------------------------------

### 4.5.3 췌장암

Pubmed-Medline 검색 결과 췌장암의 치료와 관련된 임상 연구 문헌이 총 829개 검색되었으며 이중 국내 문헌으로 확인된 문헌은 22개였다. 총 13개의 문헌에 대한 결과는 다음과 같다.

표 29. 국내 임상 연구를 바탕으로 한 각 치료법 별 호중구감소성 발열 발생 빈도-췌장암

저자 (연도)	병원	대상	치료법	이전의 치료여부	대상수	예방적 G-CSF 사용 여부	Neutropenia					열성 호중구감소증
							Any degree	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	
유 등 (2009)	서울아산 병원	진행성 췌장암	mFOIFIRI,3 irinotecan 70 mg/m2 leucovorin 400 mg/m2 5-FU 2000 mg/m2	gemcitabine failure	31	언급 없음	13* (45%)	6 (20%)		7 (24%)		1 (3%)
			mFOLFOX oxaliplatin 85mg/m2 leucovorin 400mg/m2 5-FU 2000 mg/m2		30	언급 없음	16* (55%)	15 (50%)		1 (3%)	0	

## 예방적 백혈구조혈인자 사용의 한국형 권고사항

이승윤 등 (2009)	삼성서울 병원	진행성 췌장암	Irinotecan 150mg/m <sup>2</sup>	2ndline	33	사용하지 않음		9* (27%)	2 (6%)	0		
이경희 등 (2009)	다기관 연구	진행성 췌장암	Gemcitabine 1000mg/m <sup>2</sup> oxaliplatin 100mg/m <sup>2</sup>	없음	44	언급 없음		1 (2.1%)	4 (8.3%)	3 (6.3%)	0	
이경원 등 (2009)	경상대병 원	국소 진행 혹은 전이성 췌장암	Gemcitabine 1250mg/m <sup>2</sup> (day1,8) S-1 80mg/m <sup>2</sup> day 1-14	없음	32	언급 없음				7* (21.9%)	2 (6.2%)	3 (9.3%)
김윤재 등 (2009)	연세대병 원	Gemcitabi ne refractory	5-FU 1000mg/m <sup>2</sup> on day 1-3 paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup> day 1	gemcitabi ne	28	언급 없음		3*§	2	3	3	0
김민경 등 (2009)	영남대병 원, 대구가톨릭 대병원	국소 진행 혹은 전이성 췌장암	Gemcitabine 1000mg/m <sup>2</sup> (day 8,15) S-1 60mg/m <sup>2</sup> day 1-14	없음	22	언급 없음		2* (9.1%)	3 (13.6%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	0
송홍석 등 (2008)	다기관 연구	국소 진행 혹은 전이성 췌장암	Gemcitabine 1000mg/m <sup>2</sup> (day 1,8,15) capecitabine 1660mg/m <sup>2</sup> on day 1-21	없음	63	언급 없음	17* (27%)			13 (21%)	4 (6%)	2 (3%)
김확 등 (2008)	울산대병 원 경희대병 원	Gemcitabi ne refractory	Gemcitabine 1000mg/m <sup>2</sup> (day 1,8,15) doxifluridine 600mg/m <sup>2</sup> (day 1-21) leucovorin 30mg	gemcitabi ne	29	언급 없음		1* (3.8%)	1 (3.8%)	0	2 (7.7%)	Gr 1: 1 (3.8%) Gr 2: 6 (23.1%) Gr 3: 3 (10.3%)
박병배 등 (2007)	삼성서울 병원	진행성 췌장암	Gemcitabine 1000mg/m <sup>2</sup> (day 1,8) capecitabine 2000mg/m <sup>2</sup> day 1-14	없음	45	언급 없음				2* (4.4%)	1 (2.2%)	

최상봉 등 (2005)	인제대병원	진행성 췌장암	Gemcitabine 800mg/m2 (day 1,8) 5-FU 1000mg/m2 (day 1-3) cisplatin 60mg/m2 (day 2)	없음	20 (91 cycle s)	언급 없음		11 † (12.1%)	8 (8.8%)	3 (3.3 %)	9 (9.9%)	0*
이지연 등 (2004)	삼성서울 병원	전이성 췌장암	Gemcitabine 1000mg/m2 (day 1,8,15) UFT 390mg/m2 1-14 day		22	언급 없음				3§	1	1
김태원 등 (2002)	서울아산 병원	진행성 췌장암	Gemcitabine 800mg/m2 (day 1,8,15) UFT 200mg/m2 1-21 days leucovorin 90mg	없음	30	언급 없음		20*	27	20	3	1
오도연 등 (2010)	다기관 연구	진행성, 전이성 췌장암	Gemcitabine 1000mg/m2 (day 1,8) S-1 80mg/m2 1-14 day	없음	38	언급 없음		3* (7.9%)	5 (13.2%)	10 (26.3 %)	5 (13.2% )	3 (7.9%)

\*: number of toxicity per patients, †: number of toxicity per cycles §: leucopenia

## 4.6 치료 지침

### 4.6.1 권장 등급 및 근거 수준

근거수준 및 권장등급은 EORTC 치료지침이 제시하는 방법을 차용하였다.

#### 근거수준

- Level I: 메타 분석이나 여러 개의 잘 구성된 임상 시험, 혹은 수준 높은 무작위 배정 임상 시험을 통해 얻은 근거
- Level II: 한 개 이상의 잘 구성된 실험적 연구나 수준이 높지 않은 무작위 배정 임상 시험을 통해 얻은 근거
- Level III: 비무작위 배정 단일군 연구나 코호트연구, 환자-대조군 연구 등의 잘 구성된 준-실험적 연구를 통해 얻은 근거
- Level IV: 비교연구나 상관성에 대한 기술적 연구나 증례 모음 등의 비 실험적 연구를 통해 얻은 근거
- Level V: 증례 보고나 임상 사례 등을 통해 얻은 근거

#### 권장등급

- A: level I의 근거가 있거나 이에 상응하는 여러 개의 level II, III, IV연구가 있는 경우
- B: level II, III, IV에 해당하는 근거가 있으면서 일반적으로 인정되는 경우
- C: level II, III, IV에 해당하는 근거가 있으나 불일치가 있는 경우
- D: 체계적인 근거가 없거나 부족한 경우

## 4.6.2 권고안 1: 호중구감소성 발열을 증가시키는 환자관련 위험인자

환자관련 위험인자는 항암제의 각 주기 투여 전에 전반적인 호중구감소성 발열의 위험평가에 고려되어야 한다. 특히 65세 이상의 고령 환자에 대한 호중구감소성 발열 증가에 대하여 관심을 가져야 한다. 다른 위험인자로는 진행된 병기, 이전의 호중구감소성 발열의 경험, 백혈구조혈인자를 사용하지 않은 경우와 예방적 항생제를 사용하지 않은 경우 등이 있다. 하지만 무분별한 예방적 항생제의 사용은 working party 또는 EORTC 감염병 그룹 모두 권고하지 않는다. (권고 등급 B)

### 4.6.2.1 권고안 1에 대한 논평

#### 호중구감소성 발열의 발생률 증가에 대한 환자관련 위험인자

11개의 연구가 호중구감소성 발열의 환자관련 위험인자의 영향을 조사하였다[1-9]. 이들을 보면 독립적인 환자관련 위험인자가 존재한다. 특히 고령(65세 이상)이 호중구감소성 발열을 증가시키는 가장 일관된 환자관련 위험인자로 하나의 level I, 두 개의 level II, 하나의 level III 와 두 개의 level IV 연구가 있다 (표 30). 다른 위험인자로는 진행된 병기, 이전의 호중구감소성 발열의 경험, 백혈구조혈인자를 사용하지 않은 경우와 예방적 항생제를 사용하지 않은 경우들이 있으며 이들 인자는 level I 또는 II의 근거가 있다. 표 30에 기술된 다른 위험인자들은 level III 또는 level IV의 근거만 있다. 표 30에 기술된 연구에 더불어 두 개의 level II 연구에서 호중구감소성 발열 환자의 입원 기간에 대한 위험인자를 찾아냈다[6,9]. 이들 연구에서는 고형종양의 진단, 항암제 치료 후 11일이 초과한 경우와 원인불명의 발열의 경우 유의하게 입원기간을 단축시킨다는 결과를 보였다. 하지만 과립구-대식구조혈인자 (GM-CSF)를 사용하지 않은 경우, 저위험도의 항암제 사용, 활동도, 혈액배양검사의 양성 여부, 첫 항암치료로부터의 오랜 기간 경과, 항생제의 사용량은 입원기간의 유의한 예측인자가 아니었다. EORTC 치료지침은 골수독성 항암치료를 받는 모든 고령의 환자에서 표준적인 항암화학요법이 계획된 스케줄에 따라 투여되는 경우 예방적 백혈구조혈인자의 사용을 권고한다[10]. 이러한 권고는 최근에 발표된 NCCN 치료지침의 소견들과도 일치한다[11]. 중요한 것은 대부분의 근거들이 level III-IV 정도의 저등급으로 임상적인 예측모델의 연구 디자인과 방법론의 한계를 반영한다. 분명한 것은 개개인의 환자에 따른 호중구감소성 발열의 위험도를 예측하고 정량화할 수 있는, 정확하고 입증된 위험모델이 필요하다는 점이다[4]. 이러한 점에서 전향적인 연구를



통하여 좀 더 정확한 다변량 위험모델을 구축하기 위하여 몇몇의 종양에서 각 항암제 주기 동안 임상 측정치(혈액학적 검사, 호중구감소 사건, 용량, 동반 질환, 활동도 등)를 기록하는 연구가 진행되고 있다[12,13]. 이러한 위험인자모델에 관한 연구를 통한 결과가 발표될 경우 호중구감소성 발열의 위험인자와 관련된 중요한 근거 자료가 될 것이다.

### 4.6.3 권고안 2: 호중구감소성 발열 위험을 증가시키는 항암화학요법

표 25에 요약되어 있는 특정 항암화학요법을 사용하였을 경우 호중구감소성 발열의 위험을 증가시킬 수 있으므로 치료 시작 전에 이 점을 고려하여야 한다. (권고 등급 A/B (각 항암화학요법의 근거에 따른다))

주의해야 할 것은 제시되는 표의 목록이 모든 항암 치료에 대한 자료를 포괄하는 것은 아니며 호중구감소성 발열 위험을 증가시키는 다른 약제 또는 항암화학요법이 있을 수 있다.

#### 4.6.3.1 권고안 2에 대한 논평

##### 호중구감소성 발열을 증가시키는 항암화학요법

환자관련 위험인자에 더불어 특정한 항암화학요법은 호중구감소성 발열의 위험을 증가시키고 이 점을 환자의 전반적인 호중구감소성 발열 발생의 위험도를 평가할 때 고려하여야 한다. 각각의 항암화학요법은 학술지 등에 발표된 임상연구를 통하여 호중구감소성 발열이 임상연구 기간 동안 어느 정도 빈도로 발생하였는지에 따라 분류되었다. 분류의 경계는 20% 이상, 10-20% 사이, 그리고 10% 미만이며 이들에 대한 요약이 표 31에 기술되었다.

대부분의 임상연구는 연구의 주요 결과로 호중구감소성 발열의 발생 여부 보다는 전반적인 종양의 치료 결과에 중점을 두기 때문에 일부 자료는 발열이 있었던 경우를 불충분하게 보고할 수 있다. 또한 각각의 연구마다 호중구감소성 발열의 정의가 다른 경우도 있다. 이러한 경향은 무작위 임상연구에서 더욱 흔하다[14]. 게다가 같은 종양에 대해 같은 종류의 약제를 사용한 연구에서도 연구자에 따라 다양한 호중구감소성 발열의 빈도를 보고하는 경우도 있는데, 일부의 경우는 환자군의 차이와 용량강도의 차이에 기인한다. 몇몇 연구에서는 예방적 항생제의 사용이 연구 프로토콜의 일부로 명시되어 있다. 하지만 대부분의 연

구들은 이러한 사항들에 대해서 명확하게 기술되어 있지 않아서 구체적인 분석이 불가능한 경우가 많다. 그럼에도 불구하고 흔하게 사용되는 항암화학요법 중에서 호중구감소성 발열의 발생 및 합병증과 관련성이 높은 항암요법들이 명확하게 나타나는 경우도 있다.

예방적 백혈구조혈인자 사용의 한국형 권고사항

표 30. 호중구감소성 발열에 대한 환자관련 위험인자

	Lyman[4]	Timmer-Bon te[7]	Tjan-Heijne n[8]	Foss[1]	Millwardp[5]	Gianni[2]	Lyman and Delgado[3]	Brooks	Dale[14]
암종	다양	소세포폐암	소세포폐암	생식세포종양	비소세포폐암	유방암	NHL	NHL	NHL
연구 설계	계통학적 평가	3상 무작위대조시 험	3상 무작위대조시 험	3상 무작위대조시 험	2상 비무작위시험	1상 비무작위시험	후향적연구	보건경제분석	후향적연구
환자 관련 위험인자									
고령	III+	II+	I+	II+			IV+		IV+
진행암/전이			I+			IV+	IV-	IV+	
예방적 항생제(-)			I+						
호중구감소성발열 과거력		II+							
예방적 G-CSF(-)		II+					IV-		
여성	III+						IV+		IV+
Hb < 12 g/dL	III+(FN in 1stcycle)							IV+	
심혈관계질환	III+(NHL)						IV-		
신장질환	III+(NHL)	Excluded							
간기능이상	III+(NHL)	Excluded				IV+			
Dose intensity ≥ 80%	III+						IV+		

활동도/영양상태 저하	III+								IV+
co-morbidity							IV+	IV+	
Lymphoma histology								IV+	
동양인					IV+				
BSA<2.0m2							IV+		
ANC<1500							IV+		
Albumin<3.5							IV+		

**Note.** NHL: 비호지킨림프종

**표 31. 호중구감소성 발열이 20%를 초과하는 항암화학요법**

암종	항암화학요법	호중구감소성 발열 위험(%)
유방암	AC → docetaxel	5-25
	Paclitaxel → AC	40
	Doxorubicin/docetaxel	33-48
	Doxorubicin/paclitaxel	21-32
	TAC	21-24
	Dose-dense(/with G-CSF) FEC	71(59)
	Dose-dense with G-CSF doxorubicin → paclitaxel → cyclophosphamide	2
	Dose-dense with G-CSF doxorubicin/cyclophosphamide → paclitaxel	2
	Dose-dense with G-CSF epirubicin/cyclophosphamide	8
	소세포폐암	ACE
Topotecan		28
Topotecan/paclitaxel		>20
ICE		24
VICE		70
Dose-dense with G-CSF ACE		34-56
Dose-dense with G-CSF ICE		18
Dose-dense with G-CSF CAV → PE		4
비소세포폐암	Docetaxel/carboplatin	26
	Etoposide/cisplatin	54
	VIG	25
비호지킨림프종	DHAP	48
	ESHAP	30-64
	CHOP-21	17-50
	Dose-dense(/with G-CSF) VAPEC-B	44(23)
	Dose-dense(/with G-CSF) ACVBP	78(52)
난소암	Docetaxel	33
	Paclitaxel	22
비노기암	Paclitaxel/carboplatin	25
	MVAC	26
	Dose-dense with G-CSF MVAC	10
생식세포종양	BOP → VIP-B	46
	VelP	67
기타 종양	TIC (두경부암)	30
	MAID (육종)	58
	Paclitaxel/cisplatin (자궁경부암)	28

#### 4.6.4 권고안 3: 항암화학요법을 위한 G-CSF 투여

생존율 향상을 보이는 dose-dense 혹은 dose-intense 항암화학요법 치료를 시행할 때는, 예방적 백혈구조혈인자 사용을 보존적 치료로서 고려해야 한다. 만일 항암화학요법의 dose intensity 혹은 density를 감량하는 것이 나쁜 예후와 관련이 된다면, 항암제 치료를 유지하기 위해서 일차적으로 백혈구조혈인자를 예방적으로 투여해야 한다. 즉, 보조항암화학요법을 받는 환자, 근치적 치료가 목적인 환자, 치료 목적이 생존기간을 연장시키고자 하는 경우에는 예방적 백혈구조혈인자를 투여해야한다. 결정적인 영향을 미치는 것이 아니라면, 골수억제 기능이 덜한 항암화학요법이나 항암화학요법의 용량/투여기간의 조절을 고려해야한다.

##### 4.6.4.1 권고안 3에 대한 논평

###### 항암화학요법을 위한 백혈구조혈인자 투여

###### Intensive chemotherapy regimen을 위한 백혈구조혈인자

Dose-dense 혹은 intense chemotherapy는 임상적인 효과를 향상시키기 위한 시도로서, 사용이 증가하고 있다. intensive chemotherapy regimen 투여를 위해 백혈구조혈인자를 예방적으로 투여함으로써, 호중구감소 기간이 길어지거나 호중구감소성 발열의 발생 빈도가 증가되는 것을 방지할 수 있다는 연구 결과들이 발표되고 있다. 대부분 관련성 있는 연구들은 (총 16개 연구 중 14개), dose-dense 혹은 intense chemotherapy 투여를 위해 예방적 백혈구조혈인자를 사용할 것을 주장하고 있다. 연구들의 자세한 내용은 표 26에서 보여주고 있다.

level II에 해당하는 두 가지의 연구에서, 백혈구조혈인자는 dose-dense 혹은 intense chemotherapy 투여를 위해 사용되었고, 호중구감소성 발열의 빈도는 표준용량의 항암화학요법 치료군과 비교해 dose-dense 혹은 intense chemotherapy 치료군에서 더 높게 나타났다[15,16]. 이러한 연구 결과는 예방적 백혈구조혈인자 투여로 intensive chemotherapy로 인한 호중구감소성 발열의 위험성을 완전하게 막을 수는 없다는 것을 시사하므로, 이러한 위험성이 있는 환자에서는 주의를 필요로 한다.

위에서 언급한 근거에 기반하여, 생존율 향상을 가져올 수 있는 dose-dense 혹은 dose-intense chemotherapy 치료 전략 조건에서, 예방적 백혈구조혈인자가 보조적인 치료제로서 투여되어야 함을 권고한다.

#### 4.6.4.2 Dose-intensity 혹은 dose-density를 유지하기 위한 백혈구조혈인자 투여.

치료 목적이 완치 혹은 생존율을 증가시키고자 하는 경우 특히 dose intensity를 유지할 필요가 있다. 예방적 백혈구조혈인자를 투여함으로써 원래 목적했던 dose-intensity와 density를 유지하고 치료 지연을 최소화하게 되었다는 근거들이 명확하고 일관되게 보고되고 있으며, 이러한 소견은 ASCO[17], EORTC[10], NCCN[11]에서 모두 일치되게 권고하고 있다.

거의 모든 연구(13 중 12개)에서 백혈구조혈인자를 투여할 것을 주장하고 있는데, 세 가지의 level I 연구에 의하면, 백혈구조혈인자의 예방적 투여로 인해 항암제 용량을 감량해야 하는 경우를 줄일 수 있었다고 하였다[18-20]. 유사하게, 세 가지의 level I 연구에서도, 백혈구조혈인자의 예방적 투여로 항암제 치료의 지연을 줄일 수 있었다[19-21]. 마지막으로, 7개의 level II 연구에서도 백혈구조혈인자의 예방적 사용으로 항암제 dose-intensity/density 유지 정도를 향상시킬 수 있었다[1,7,22-26]. 비록 어떤 연구자들은 dose-intensity/density의 향상이 임상적으로 관련이 없다고 결론 내렸을지라도, 또 다른 하나의 level I 연구도 있다[27]. 백혈구조혈인자가 투여되었던 10개의 연구와 과립구-대식구조혈인자 (GM-CSF)가 예방적으로 투여된 두 가지의 연구를 포함한 Bohlius 등에 의한 메타분석도 있다. 그러나, level II의 연구에서는 1-2기 유방암 환자에게 고용량의 epirubicin과 cyclophosphamide 병행 투여시 다양한 용량의 백혈구조혈인자를 투여 하였으나, 이미 이전의 고용량으로 투여된 연구의 결과보다 낮지 않았다 [28]. 그리고, 위험성이 낮은 항암화학요법 투여시, 백혈구조혈인자 치료군은 예정된 치료의 98%가 투여되었고, 백혈구조혈인자가 예방적으로 투여되지 않았던 군에서는 예정된 치료의 95%가 투여되었다.

#### 4.6.4.3 생존율을 향상시키기 위한 G-CSF 투여.

백혈구조혈인자 투여로 인해 생존율을 향상시킬 수 있는 intensive chemotherapy 치료가 가능하게 되었지만, 고령 환자를 대상으로 한 EORTC 권고안에 따르면, 예방적 백혈구조혈인자 투여 그 자체는 전체 생존율 혹은 무병-질병생존율에 의미 있는 영향을 주지 못하였다고 하였다[10]. 두 가지 level I 연구와[20,27] 여섯개의 level II 연구에서[28-32], 항암화학요법 단독 치료군과 비교해 백혈구조혈인자들을 투여했던 군에서 생존율, 무병질병 생존율, 질병진행기간이 향상되는 것을 관찰할 수 없었다.

그러나, 한가지 level II 연구에서는, 표준용량의 ACE 단독 치료와 비교해 백혈구조혈

인자와 함께 dose-intensive ACE 치료를 하였을 때 의미 있게 생존율 향상을 보였다 [33]. 이 연구 결과에서는, 백혈구조혈인자를 투여한 군과 투여하지 않은 군의 12개월째 생존율이 각각 47%, 39% 이었고, 24개월째 생존율이 각각 13%, 8% 였다 ( $p=0.04$ ; 95% 신뢰구간 0.65-0.99). 유사한 결과로서, 부분분석을 포함하여 시행한 개의 level II 연구에서, CHOP 단독 치료(104명중 62명이 사망)와 비교해 CHOP 과 백혈구조혈인자(101명 중 45명이 사망)를 함께 투여했을 때 미약하지만, 5년 생존율 의 향상을 관찰할 수 있었다( $p=0.045$ )[34]. 마지막으로, 작은 규모의 한가지 level II 연구(64명의 환자)에서, 예후가 양호한 소세포폐암 환자의 치료시, VICE 항암화학요법 단독과 비교해 백혈구조혈인자 와 함께 VICE 항암화학요법을 받았던 환자군에서 통계학적으로 의미는 없었지만, 생존율이 향상되는 경향을 보였다(2년 생존율: 15%, 95% 신뢰구간; 2-27% 대 32% 95% 신뢰구간; 16-48%)[35].



**표 32. 백혈구조혈인자에 의해 보조된 Intensive chemotherapy regimens**

진단명	항암화학요법	근거수준
Dose dense regimens (횟수를 증가시킴)*		
유방암	FEC	I
	Epirubicin/cyclophosphamide	
	Doxorubicin→paclitaxel→cyclophosphamide	
	Doxorubicin/cyclophosphamide→paclitaxel	
	MMM	III
비호치킨성림파종	R-CHOP	II
소세포폐암	ACE	II
	CAV → PE (매주 교대로 투여)	
	VICE (매 2주 이상, 정해지진 않음)	
	CODE (매주)	
	Cisplatin/epirubicin/paclitaxel	
비소세포폐암	Cisplatin/vindesine/mitomycin C (PVM)	II
요로계 암	MVAC	II
Dose intense regimens (용량 증가)		
호치킨병	BEACOPP	II
난소암	Paclitaxel	II
소세포폐암	ACE	II
Dose modified regimens (한가지 약제를 빼고 나머지 약제의 용량을 증가시킴)		
유방암	Epirubicin/cyclophosphamide(5-FU 제외시킴)	I
	고용량의 mitoxantrone/cyclophosphamide (doxorubicin 제외시킴)	

5-FU = 5-fluorouracil;

ACE, doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide;

BEACOPP, bleomycin/etoposide/doxorubicin/cyclophosphamide/vincristin/  
procarbazine/prednisone;

CAV → PE, cyclophosphamide/doxorubicin/vincristin followed by  
cisplatin/etoposide;

CODE, cisplatin/vincristin/doxorubicin/etoposide;

FEC, cyclophosphamide/epirubicin/fluorouracil;

MMM, mitoxantrone/methotrexate/mitomycin;

MVAC, methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin;

PVM, cisplatin/vindesine/mitomycin C;

VICE, vincristin/ifosfamide/carboplatin/etoposide

\* 특별한 경우가 아니라면, dose dense regimen은 매 2주마다 투여된다.

#### 4.6.5 권고안 4: 백혈구조혈인자 사용이 호중구감소성 발열의 위험성에 미치는 영향

호중구감소성 발열과 관련된 합병증에 대해 환자에 대한 개별적인 평가가 필요하다. 호중구감소성 발열에 대한 위험을 평가할 때, 환자와 관련된 위험인자 (권고안1), 항암화학요법과 그 치료에 관련된 합병증(권고안 2, 3), 그리고, 치료 목적(권고안 3)을 고려해야 한다. 만일 환자의 호중구감소성 발열 발생의 위험성이 20% 이상이라면 예방적 백혈구조혈인자 투여를 권고한다. 그리고, 호중구감소성 발열에 대한 위험성이 10-20% 가량되는 항암화학요법이라면, 호중구감소성 발열의 발생위험성을 증가시킬 수 있는 환자의 특성 평가가 면밀하게 이루어져야 한다. (권고 등급 A)

##### 4.6.5.1 권고안 4에 대한 논평:

백혈구조혈인자 사용이 호중구감소성 발열 위험성에 미치는 영향

예방적 백혈구조혈인자 투여가 중양 환자에게 발생하는 항암화학요법과 관련된 호중구감소성 발열의 빈도를 감소시킬 수 있다는 것은 상당한 근거가 있다. 두 가지 메타분석 [19,27]과 최근에 발표된 두 가지 무작위 양측 눈가림 3상 임상연구[7,36]를 포함한 4가지 level I 연구에서, 백혈구조혈인자 투여로 호중구감소성 발열을 예방할 수 있다는 강력한 근거를 제시하였다. 림프종 연구에 의하면, 기존의 호중구감소성 발열의 위험성은 대략 60% 정도였고, 백혈구조혈인자 투여로 인해 상대위험도(relative risk)가 약 25% 가량 감소되었다[27]. 고형암에 대한 자료에서는 백혈구조혈인자 투여로 인해 기존 호중구감소성 발열의 위험성을 약 50% 감소시켰고, 상대위험도(relative risk)를 50% 감소시켰다[19]. 유방암연구에서는, 기존 호중구감소성 발열의 위험도는 약 17% 감소시켰고, 상대위험도(relative risk)를 약 90% 감소시켰다[36]. 메타분석에서도 백혈구조혈인자 투여로 호중구감소성 발열을 감소시킬 수 있음을 보여주었으나, 몇몇 연구에서는 감소시키지 못한다는 결과를 보였다. 이 외에 추가적으로, 예방적 백혈구조혈인자 투여를 뒷받침하는 5개의 level II 연구가 있었다[26,28,31,37,38]. 반면, 하나의 level II 연구에서는 백혈구조혈인자 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 예방적으로 투여하였을 때 호중구감소성 발열의 빈도를 유의하게 줄이지는 못했다[39].

여러 자료를 검토해보면, 어떠한 항암화학요법을 받았던 환자들은 예방적 백혈구조혈인자 투여로 뚜렷이 효과를 보았다. 두 가지 level I 연구에서는, 호중구감소성 발열이 40% 이상 발생하는 항암화학요법에서, 호중구감소성 발열의 빈도가 상당히 감소됨을 보여주었다

[19,27]. 다른 level I [7]과 level IV [40] 연구에서는, 호중구감소성 발열이 20-40% 가량 발생하는 항암화학요법을 받았던 환자에서, 호중구감소성 발열의 빈도를 상당히 감소시켰음을 확인하였다. 호중구감소성 발열의 발생 위험도가 20-40% 정도를 보이는 환자들에서 백혈구조혈인자와 Pegfilgrastim의 체중-적정 용량을 비교한 연구에서도 비슷한 결과를 보였다[41]. 게다가, 최근 하나의 대규모 level I 연구결과, 호중구감소성 발열이 10-20% 가량인 항암화학요법을 받았던 환자에서도, 예방적 백혈구조혈인자 투여로 호중구감소성 발열 및 이와 관련된 합병증의 현저한 감소를 보였다[36].

이전까지는 호중구감소성 발열이 40% 이상 발생하는 항암화학요법이 아니라면, 백혈구조혈인자를 예방적으로 투여하지 말 것을 권고하였다[17,42]. 이러한 권고안은 임상연구와 당시의 경제적 상황에 근거한 것이었다. 그러나, 현재는 호중구감소성 발열이 20% 이상 발생하는 항암화학요법을 받는 환자들에게 예방적 백혈구조혈인자를 투여하는 것이 호중구감소성 발열의 빈도를 상당히 감소시킨다는 충분한 근거가 있다. 그리고, 항암화학요법을 받기로 계획된 환자에게 일차적으로 예방적 백혈구조혈인자 투여할지 여부를 결정할 때 영향을 줄 수 있는 많은 요인들이 있음을 위의 권고안 1-3에서 확인하였다. 따라서 각각 환자의 개별 상황에 기초해서 호중구감소성 발열의 위험성을 평가하여 이러한 요소들을 종합하여야 한다. 그러므로, 백혈구조혈인자 투여해야 하는 수준을 엄격하게 정의할 수 없으나, 20% 이상의 호중구감소성 발열 발생 위험성이 있다면 임상적 효용성이 있겠다.

이러한 권고안은 북미환자들을 대상으로 진행된 연구를 바탕으로 20% 이상의 호중구감소성 발열 위험성이 있는 환자들에게 예방적 백혈구조혈인자 투여에 대한 비용-효과적 측면에 대한 분석을 바탕으로 제시되고 있지만[44-47], 보다 더 많은 자료들이 필요하고 각 나라 혹은 지역의 직접 그리고 간접 비용을 고려해보아야 한다.

#### 4.6.6 권고안 5: 호중구감소성 발열이 있는 환자에서의 백혈구조혈인자 사용

호중구감소성 발열이 있는 고형 종양 환자에서 치료적 백혈구조혈인자 사용은 특수한 상황에서만 추천된다. 백혈구조혈인자 사용은 적절한 항생제 치료에 반응하지 않거나 생명을 위협하는 감염(중증 패혈증 또는 패혈 쇼크)이 있는 환자에서 고려한다. (권고 등급 B)

##### 4.6.6.1 권고 5에 대한 논평:

호중구감소성 발열이 있는 환자에서의 백혈구조혈인자 사용

백혈구조혈인자가 감염 관련 사망률을 감소시킬 수 있는지에 대해서는 상충되는 근거가 있다. 백혈구조혈인자를 예방적으로 사용할 경우 감염 관련 사망률을 감소시키는데 기여하지 않는다는 level I과 level II의 근거가 있다[7,19,20,27].

한편 현재 호중구감소성 발열 환자에서 백혈구조혈인자나 과립구-대식구조혈인자를 표준 치료(주사 항생제 및 다른 지지 요법)와 함께 사용할 경우 표준치료만 시행하는 경우보다 근소하지만 통계적으로 유의하게 호중구감소성 발열 관련 event를 줄일 수 있다는 level I의 근거도 있다[48]. 그러나 이 메타분석에서는 이러한 결과를 지지할 만한 통계적 검정력을 충분히 확보하지 못하였기 때문에 메타분석의 저자들은 추가적인 연구가 필요하다고 지적하고 있다. 일반적으로 임상시험에 참여하는 환자들의 사망률은 매우 낮기 때문에 만약 실제 진료 현장에서 환자들을 대상으로 예방적 백혈구조혈인자나 치료적 백혈구조혈인자가 감염 관련 사망률을 낮출 수 있는지에 대한 연구가 진행된다면 보다 유용한 정보를 얻을 수 있을 것이다.

ASCO 권고안에서는 합병증이 없는 호중구감소성 발열의 경우 백혈구조혈인자의 일상적 사용을 추천하지 않지만 감염 관련 합병증의 위험도가 높고 불량한 결과를 예상할 수 있는 위험 인자가 동반된 환자들에서는 백혈구조혈인자 사용을 고려할 수 있는 것으로 권고하고 있다.[17] MASCC score 등 감염 관련 합병증의 위험도가 높은 환자를 선별하는데 도움을 주기 위한 점수 체계도 개발이 되어 있다[49].

#### 4.6.7 권고안 6: 제형의 선택

Filgrastim, lenograstim과 pegfilgrastim은 모두 임상적으로 효과를 보이며 적응증이 될 경우 호중구감소성 발열과 호중구감소성 발열 관련 합병증을 예방하기 위해 세 약제 중 어느 약제든지 사용할 수 있다. (권고 등급 A)

##### 4.6.7.1 권고 6에 대한 논평:

###### 제형의 선택

항암화학요법에 의해 발생한 호중구감소성 발열의 예방 및 치료에 있어 서로 다른 제형의 조혈 성장 인자를 사용하여 연구한 문헌은 10개가 확인되었다[6,19,27,41,48,50-54].

Non-pegylated 백혈구조혈인자 (filgrastim, lenograstim 또는 그 외의 백혈구조혈인자)와 과립구-대식구조혈인자 (molgramostim, sargramostim 또는 그 외의

GM-CSF)는 효능이 유사하다는 근거가 한 개의 level I 연구[48], 두 개의 level II 연구[6,51] 및 한 개의 level III 연구에서[27] 보고되었다.

Non-pegylated 백혈구조혈인자인 filgrastim과 lenograstim은 호중구감소성 발열 및 호중구감소성 발열 관련 평가변수(endpoint)에 대하여 동등한 효능을 보인다는 level I의 연구가 있다[19]. 이 연구에서는 filgrastim이 호중구감소성 발열의 위험도 감소, 실제 감염 발생률의 감소, 감염관련 사망률 감소에 있어 더 우월한 경향을 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다.

네 개의 연구에서 작용시간이 긴 pegylated 백혈구조혈인자인 pegfilgrastim을 filgrastim과 비교하였다[41,50,53,54]. Level III인 두 개의 소규모 제2상 임상시험에서 filgrastim과 pegfilgrastim이 호중구감소성 발열 관련 평가변수에 대하여 유사한 효능을 보이는 것으로 발표되었지만 효능의 차이를 발견하기 위한 통계적 검정력은 부족하였다[53,54]. 두 개의 다기관, 이중맹검, 무작위 제3상 임상시험에서는 pegfilgrastim을 투여 받은 환자들에서 filgrastim을 투여 받은 환자들에 비하여 호중구감소성 발열의 발생률이 낮았지만[41,50] 이 중 한 연구에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 이 두 연구에서는 pegfilgrastim을 1회 투여하는 것과 매일 filgrastim을 투여하는 것의 효능과 안정성을 비교하였는데 매 3주마다 최대 4주기까지 doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>과 docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>을 투여 받는 2-3기 유방암 환자 각 157명[50]과 310명[41]을 대상으로 하였다. 각각의 연구에서 pegfilgrastim과 filgrastim을 투여 받은 군에서의 호중구감소성 발열의 발생률은 13% 대 20%, 그리고 9% 대 18%였다. 보조적 백혈구조혈인자를 사용하지 않을 경우 doxorubicin/docetaxel (AT)요법은 38%의 호중구감소성 발열을 보이는 것으로 보고된 바 있다[55].

최근에 발표된 비무작위 연구에서도 pegfilgrastim을 사용한 경우 filgrastim을 사용한 경우에 비해 호중구감소성 발열의 발생률이 유의하게 낮은 것으로 보고하였다 (6% vs 17%; P<0.001). Pegfilgrastim 단독이나 예방적 항생제 단독으로 치료한 군에 비하여 pegfilgrastim과 예방적 항생제를 함께 투여한 경우 호중구감소성 발열의 위험도가 통계적으로 유의하게 더욱 감소하였다. Pegfilgrastim이 알려지지 않은 부가적인 효과가 있을 수 있지만 이에 대해서는 좀 더 규명할 필요가 있으며 세 약제 간에 임상적으로 중요한 차이는 크지 않다.

## 4.7 전문가 의견

### 4.7.1 치료지침 개발 위원회 설문 조사

총 11명의 전문가에게 후향적 연구결과와 EORTC 가이드라인 번역을 바탕으로 국내에서 예방적 백혈구조혈인자 사용에 대한 의견을 물었으며 5명이 답변을 보내왔다. 그에 대한 결과는 다음과 같다.

항목	적극수용					수용불가	
	12	10	8	6	4	2	0
65세 이상의 환자	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
활동도가 불량한 경우 (ECOG ≥ 2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
최근에 방사선치료를 받은 경우	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
진행된 병기	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
이전의 열성호중구감소의 경험	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
열성호중구감소가 20% 이상 발생하는 항암화학요법	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dose-dense 또는 dose-intense 항암화학요법	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

상기 결과에 따르면 호중구감소성 발열이 20% 이상 발생하는 항암화학요법과 이전에 호중구감소성 발열을 경험한 경우 예방적 백혈구조혈인자를 사용해야 한다는 것에 높은 점수를 받았다.

#### 4.7.2 대한항암요법 연구회 consensus conference

대한항암요법연구회 consensus conference를 통해 회의에 참석한 회원들을 대상으로 주요 위험인자에 따른 예방적 백혈구조혈인자의 사용이 필요한지에 대한 투표를 시행하였다. 결과는 표 33과 같다.

표 33. 대한항암요법 연구회 consensus conference 투표 결과

변수	응답수
1. 65세 이상의 환자	
예방적 사용을 적극적으로 고려해야 한다	32.9%
예방적 사용을 수용해야 하나 전체 환자에 적용할 필요는 없다	61.4%
예방적 사용이 고려되지 않는다	5.7%
2. ECOG 활동도 2 이상	
예방적 사용을 적극적으로 고려해야 한다	53.3%
예방적 사용을 수용해야 하나 전체 환자에 적용할 필요는 없다	36.0%
예방적 사용이 고려되지 않는다	10.7%
3. 최근에 방사선 치료를 받은 경우	
예방적 사용을 적극적으로 고려해야 한다	34.3%
예방적 사용을 수용해야 하나 전체 환자에 적용할 필요는 없다	50.0%
예방적 사용이 고려되지 않는다	15.7%
4. 진행된 병기	
예방적 사용을 적극적으로 고려해야 한다	29.7%
예방적 사용을 수용해야 하나 전체 환자에 적용할 필요는 없다	48.7%
예방적 사용이 고려되지 않는다	21.6%
5. 이전의 열성호중구감소의 경험	
예방적 사용을 적극적으로 고려해야 한다	90.8%
예방적 사용을 수용해야 하나 전체 환자에 적용할 필요는 없다	7.9%
예방적 사용이 고려되지 않는다	1.3%
6. 열성 호중구감소 빈도가 20% 이상인 항암화학요법	
예방적 사용을 적극적으로 고려해야 한다	68.6%
예방적 사용을 수용해야 하나 전체 환자에 적용할 필요는 없다	31.4%
예방적 사용이 고려되지 않는다	0%
7. Dose-dense or dose-intense 항암화학요법	
예방적 사용을 적극적으로 고려해야 한다	69.6%
예방적 사용을 수용해야 하나 전체 환자에 적용할 필요는 없다	29.0%
예방적 사용이 고려되지 않는다	1.5%

## 5. 고찰

---



## 5.1 연구결과 요약 및 의의

본 연구에서는 국내의 유방암, 림프종, 두경부암 등 주요 암 치료 후에 발생하는 호중구 감소성 발열의 빈도를 파악하고 이를 바탕으로 예방적 백혈구조혈인자 사용에 대한 권고안을 마련하고자 하였다. 연구 결과 비록 일부 암종에 대해서만 의무기록 분석이 시행되었으나 외국의 주요 치료지침들에서 제시하는 호중구감소성 발열의 빈도가 국내에서도 비슷한 정도로 발생하고 있음을 확인하였다. 유방암의 DA치료의 경우 전체적으로는 20.1%의 호중구감소성 발열 발생 빈도를 보였으나 예방적 백혈구조혈인자를 사용한 경우를 제외하면 35% 정도의 발생 빈도로 비교적 높은 빈도로 호중구감소성 발열이 발생함을 알 수 있다. 림프종의 경우 전체적으로 20%이상의 환자에서 호중구감소성 발열이 발생하였고 R-CHOP에 비하여 CHOP치료에서 호중구감소성 발열의 빈도가 높았으나 이는 B-세포 계열과 T-세포 계열간의 차이로 생각된다.

예방적 백혈구조혈인자 사용과 관련된 비용 평가는 유방암의 DA치료에서만 가능하였는데 이것은 센터 A에서 통상적으로 예방적 백혈구조혈인자를 사용하고 있어서 가능하였던 결과였다. 비용 평가 결과 piperacillin+tobramycin을 사용한 모델이나 cefepime을 사용한 모델 모두에서 예방적 백혈구조혈인자 사용군이 적은 비용이 소요되었다. 본 연구에서는 비용 평가의 편의를 위해 여러 가지 상황을 가정하였고 이로 인해서 고려하지 못한 비용이 있는데, 교통비나 사회적 비용 등의 간접비용, 객담이나 소변 등의 검체에 대한 배양 검사 비용, 수액이나 해열제 등 항생제 이외의 다른 약제 비용, 호중구감소증의 회복 여부를 확인하기 위한 추가 전혈구계산 (CBC) 검사에 따른 비용, 흉부방사선 촬영이나 CT 검사 비용 등을 고려하지 못하였다. 또한 퇴원시 경구 항생제를 사용한 환자들에 대한 고려도 하지 못하였는데 실제로 센터 A에서 호중구감소성 발열로 치료받고 퇴원한 6명의 환자중 3명에서 fluoroquinolone이나 3세대 경구 cephalosporin을 1주일 정도 처방 받았다. 이러한 다양한 비용을 고려하지 못하였으나 이러한 비용들이 대부분 호중구감소성 발열 환자에서 추가로 발생하는 비용이며 따라서 이러한 비용을 모두 고려하게 된다면 호중구감소성 발열의 발생빈도가 높은 군에서 추가 비용의 증가 폭이 더 클 것이 예상된다. 본 연구에서는 예방적 백혈구조혈인자를 사용하지 않았던 경우에 호중구감소성 발열의 발생 빈도가 더 높았고 따라서 의료 비용이 상대적으로 저평가되었을 가능성이 있다. 그러므로 연구의 가정에 의해서 배제된 비용이 추가로 발생한다면 예방적 백혈구조혈인자 사용군과 사용하지 않은 군 사이의 비용 차이는 더 커질 것으로 생각되며 연구 결과의 방향성에는 영향을 주지 않을 것으로 생각된다.

치료지침 개발 위원회는 이러한 결과를 바탕으로 6개의 권고안을 제시하였으며 권고안의 주요 내용은 환자의 개별 위험 인자와 항암화학요법이 가지는 고유의 위험도를 고려하고 이를 바탕으로 치료의 목적에 맞게 예방적 백혈구조혈인자의 사용 여부를 결정해야 한다는 것이다.

## 5.2 연구의 한계

외국의 주요 치료 지침들은 2상 혹은 3상 임상 시험에 대한 자료나 기술적 연구 등을 바탕으로 주요 항암화학요법의 호중구감소성 발열 위험도를 기술하고 있다. 본 연구에서는 임상 시험 자료가 아닌 실제 의료 현장에서 치료받는 환자의 자료를 이용하고자 하였으며 이러한 자료는 좀 더 현실을 반영할 수 있다는 장점이 있으나 다양한 종양에 대한 자료를 모으기에는 시간적, 인적으로 부족함이 있고 발생 건수가 적은 종양의 경우에는 일부 병원의 후향적 의무기록 분석만으로는 충분한 대상수를 확보하기 어렵다는 단점을 가진다. 이번 연구에서도 육종이나 두경부암의 경우 환자수가 적어서 대표성을 가지기에는 부족함이 있었다. 비교적 환자수가 많았던 유방암의 경우에도 2007년 국내 유방암 발생자수가 11,639명이고 비호지킨림프종의 경우도 2007년 발생한 환자수가 3,244명 인 점을 감안하면 대표성을 가지기에 부족함이 있다. 또한 유방암 환자의 경우 1명을 제외한 모든 환자가 여성으로 여성에 대해 연구된 자료를 바탕으로 다른 종양 및 남성 환자에게까지 권고를 확장하기에는 한계가 있다.

## 6. 결론 및 정책제언

---

본 치료 지침은 백혈구조혈인자의 합리적인 사용에 대한 치료지침을 제시하고자 하는 취지에서 개발이 진행되었다. 항암화학요법에는 매우 다양한 약제가 사용되고 있으며 각 약제별, 그리고 약제의 용량 및 조합별로 호중구감소성 발열의 발생 빈도가 다르기 때문에 절대호중구수를 기준으로 일률적으로 백혈구조혈인자의 사용에 대해 권고를 하는 것은 매우 어려운 일이다. 또한 같은 약제로 같은 용량을 사용하더라도 환자의 상태에 따라서 예후가 달라질 수 있기 때문에 예방적 백혈구조혈인자의 사용에는 다양한 인자들이 고려되어야 한다. 본 지침은 이러한 다양한 인자를 국내 현실에서 어떻게 반영해야 할지를 제시하고자 하였고 이를 위해 치료지침을 개발하는 과정에서 다양한 문헌을 검색하고 찾아보았다. 그러나 이 분야에 해당하는 국내의 자료는 많지 않아서 국내 현실을 반영한 근거를 만드는 작업이 어려웠으며 이를 해결하기 위해서 각 병원의 의무기록 자료를 활용하였고 이 자료 역시도 많은 한계점을 가지고 있었다. 본 지침은 현재까지 축적된 국내 자료를 바탕으로 외국의 치료 지침을 수용·개작하여 예방적 백혈구조혈인자의 한국형 권고사항 개발에 초석을 마련하고자 함에 그 목적을 두었기 때문에 부족한 자료이지만 이를 바탕으로 가능한 한 질 높은 근거를 만들고자 하였다. 이러한 결과는 2010년 4월 9일 한국임상암학회, 대한항암요법연구회, 한국호스피스·완화의료학회 주최의 consensus conference에서 발표하였으며 많은 전문가들의 voting 을 통하여 전문가 의견을 반영하였다.

다만 본 지침의 내용은 현재 국내에서 백혈구조혈인자와 관련하여 건강보험심사평가원이 제시하는 심사기준과 다른 부분이 있으며 이는 많은 논의를 거치고 국내의 근거를 마련하여 국제적으로 표준이라고 인정받고 있는 치료와 일치해질 필요성이 있다고 생각된다.

본 치료지침을 개발하기 위해 수집한 후향적 자료를 분석해보면 향후 이와 같은 연구를 전향적으로 시행하여 보다 양질의 근거를 마련할 수 있을 것으로 보인다. 또한 국내에서 시행되는 임상 연구들에서 호중구감소성 발열의 발생 빈도를 정확하게 파악하기 위한 기준을 마련하고 이를 바탕으로 임상 연구를 시행한다면 향후 의사결정을 위한 근거 확립에 도움이 될 것이다. 그리고 호중구감소성 발열의 발생 빈도가 10-20% 정도인 항암 요법에서도 국내 환자를 대상으로 한 위험 인자를 파악하기 위한 임상 연구도 필요하다. 이러한 자료가 추가로 수집되고 좀 더 다양한 종양 및 치료에 대한 국내 자료를 축적하여 수년마다 주기적으로 본 지침이 개정되어 근거에 입각한 최선의 치료 지침을 개발하기 위한 노력이 필요하겠다.

## 7. 참고문헌

---

1. Fossa SD, Kaye SB, Mead GM, et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. *J Clin Oncol*. Feb 1998;16(2):716-724.
2. Gianni L, Munzone E, Capri G, et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol*. Nov 1995;13(11):2688-2699.
3. Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. Dec 2003;98(11):2402-2409.
4. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist*. Jun-Jul 2005;10(6):427-437.
5. Millward MJ, Boyer MJ, Lehnert M, et al. Docetaxel and carboplatin is an active regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study in Caucasian and Asian patients. *Ann Oncol*. Mar 2003;14(3):449-454.
6. Ravaud A, Chevreau C, Cany L, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with neutropenic fever is potent after low-risk but not after high-risk neutropenic chemotherapy regimens: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. Sep 1998;16(9):2930-2936.
7. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*. Nov 1 2005;23(31):7974-7984.
8. Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, Ardizzoni A, et al. Reduction of chemo-

## 예방적 백혈구조혈인자 사용의 한국형 권고사항

- therapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study. *Ann Oncol.* Oct 2001;12(10):1359-1368.
9. Vellenga E, Uyl-de Groot CA, de Wit R, et al. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *J Clin Oncol.* Feb 1996;14(2):619-627.
  10. Repetto L, Biganzoli L, Koehne CH, et al. EORTC Cancer in the Elderly Task Force guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer. *Eur J Cancer.* Nov 2003;39(16):2264-2272.
  11. Crawford J, Armitage J, Balducci L, et al. Myeloid growth factors. *J Natl Compr Canc Netw.* Jan 2009;7(1):64-83.
  12. Wolff D, Culakova E, Poniewierski MS, Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Predictors of chemotherapy-induced neutropenia and its complications: results from a prospective nationwide registry. *J Support Oncol.* Nov-Dec 2005;3(6Suppl4):24-25.
  13. Shayne M, Crawford J, Dale DC, Culakova E, Lyman GH. Predictors of reduced dose intensity in patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* Dec 2006;100(3):255-262.
  14. Dale DC, Goldschmidt JH, Crawford J, Lyman GH. Reduced relative dose intensity (RDI) in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Blood.* 2004;104(11):3314.
  15. Ardizzoni A, Manegold C, Debruyne C, et al. European organization for research and treatment of cancer (EORTC) 08957 phase II study of topotecan in combination with cisplatin as second-line treatment of refractory and sensitive small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* Jan 2003;9(1):143-150.
  16. Furuse K, Fukuoka M, Nishiwaki Y, et al. Phase III study of intensive weekly chemotherapy with recombinant human granulocyte col-

- ony-stimulating factor versus standard chemotherapy in extensive-disease small-cell lung cancer. The Japan Clinical Oncology Group. *J Clin Oncol*. Jun 1998;16(6):2126-2132.
17. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol*. Oct 15 2000;18(20):3558-3585.
  18. Vaughn DJ, Malkowicz SB, Zoltick B, et al. Paclitaxel plus carboplatin in advanced carcinoma of the urothelium: an active and tolerable outpatient regimen. *J Clin Oncol*. Jan 1998;16(1):255-260.
  19. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med*. Apr 1 2002;112(5):406-411.
  20. Gatzemeier U, Kleisbauer JP, Drings P, et al. Lenograstim as support for ACE chemotherapy of small-cell lung cancer: a phase III, multicenter, randomized study. *Am J Clin Oncol*. Aug 2000;23(4):393-400.
  21. Hackshaw A, Sweetenham J, Knight A. Are prophylactic haematopoietic growth factors of value in the management of patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma? *Br J Cancer*. Apr 5 2004;90(7):1302-1305.
  22. Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J Clin Oncol*. Dec 15 2003;21(24):4524-4531.
  23. Masutani M, Ochi Y, Kadota A, et al. Dose-intensive weekly alternating chemotherapy for patients with small cell lung cancer: randomized trial, can it improve survival of patients with good prognostic factors? *Oncol Rep*. Mar-Apr 2000;7(2):305-310.
  24. Gisselbrecht C, Haioun C, Lepage E, et al. Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: fac-



- tors influencing chemotherapy administration. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Leuk Lymphoma*. Apr 1997;25(3-4):289-300.
25. Masutani M, Tsujino I, Fujie T, et al. Moderate dose-intensive chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: randomized trial, can it improve survival of patients with good performance status? *Oncol Rep*. Sep-Oct 1999;6(5):1045-1050.
  26. Hidalgo M, Mendiola C, Lopez-Vega JM, et al. A multicenter randomized Phase II trial of granulocyte-colony stimulating factor-supported, platinum-based chemotherapy with flexible midcycle cisplatin administration in patients with advanced ovarian carcinoma. PSAMOMA Cooperative Group, Spain. *Cancer*. Aug 15 1998;83(4):719-725.
  27. Bohlius J, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):CD003189.
  28. Papaldo P, Lopez M, Marolla P, et al. Impact of five prophylactic filgrastim schedules on hematologic toxicity in early breast cancer patients treated with epirubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol*. Oct 1 2005;23(28):6908-6918.
  29. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. Aug 1998;16(8):2651-2658.
  30. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. Jul 18 1991;325(3):164-170.
  31. Burton C, Linch D, Hoskin P, et al. A phase III trial comparing CHOP to PMitCEBO with or without G-CSF in patients aged 60 plus with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*. Mar 27 2006;94(6):806-813.

32. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer*. 1993;29A(3):319-324.
33. Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, Sambrook RJ, Qian W, Stephens RJ. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol*. Jan 2000;18(2):395-404.
34. Osby E, Hagberg H, Kvaloy S, et al. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. *Blood*. May 15 2003;101(10):3840-3848.
35. Woll PJ, Hodgetts J, Lomax L, Bildet F, Cour-Chabernaude V, Thatcher N. Can cytotoxic dose-intensity be increased by using granulocyte colony-stimulating factor? A randomized controlled trial of lenograstim in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. Mar 1995;13(3):652-659.
36. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. Feb 20 2005;23(6):1178-1184.
37. Bui BN, Chevallier B, Chevreau C, et al. Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. *J Clin Oncol*. Oct 1995;13(10):2629-2636.
38. Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, et al. Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist*. Dec 2007;12(12):1416-1424.
39. Omura GA, Brady MF, Look KY, et al. Phase III trial of paclitaxel at two dose levels, the higher dose accompanied by filgrastim at two dose levels in platinum-pretreated epithelial ovarian cancer: an inter-

- group study. *J Clin Oncol*. Aug 1 2003;21(15):2843-2848.
40. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, Crawford J, Fisher RI. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. *J Clin Oncol*. Nov 1 2004;22(21):4302-4311.
  41. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol*. Feb 1 2002;20(3):727-731.
  42. ESMO recommendations for the application of hematopoietic growth factors. *Ann Oncol*. 2005;16(Suppl 1):i80-82.
  43. Campbell C BV, Charette M, Oliver T and the Systemic Treatment Disease Site Group. The role of colony-stimulating factor (CSF) in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for the treatment of cancer 2003.
  44. Cosler LE, Calhoun EA, Agboola O, Lyman GH. Effects of indirect and additional direct costs on the risk threshold for prophylaxis with colony-stimulating factors in patients at risk for severe neutropenia from cancer chemotherapy. *Pharmacotherapy*. Apr 2004;24(4):488-494.
  45. Cosler LE, Sivasubramaniam V, Agboola O, Crawford J, Dale D, Lyman GH. Effect of outpatient treatment of febrile neutropenia on the risk threshold for the use of CSF in patients with cancer treated with chemotherapy. *Value Health*. Jan-Feb 2005;8(1):47-52.
  46. Lyman GH, Kuderer NM. The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia. *Crit Rev Oncol Hematol*. May 2004;50(2):129-146.
  47. Lyman GH. A predictive model for neutropenia associated with cancer chemotherapy. *Pharmacotherapy*. Jul 2000;20(7 Pt 2):104S-111S.
  48. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin*

- Oncol. Jun 20 2005;23(18):4198-4214.
49. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* Aug 2000;18(16):3038-3051.
  50. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* Jan 2003;14(1):29-35.
  51. Stoger H, Samonigg H, Krainer M, et al. Dose intensification of epidoxorubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: a randomised study with two schedules of granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Eur J Cancer.* Mar 1998;34(4):482-488.
  52. von Minckwitz G, Kummel S, du Bois A, et al. Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol.* Feb 2008;19(2):292-298.
  53. Vose JM, Crump M, Lazarus H, et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol.* Feb 1 2003;21(3):514-519.
  54. Grigg A, Solal-Celigny P, Hoskin P, et al. Open-label, randomized study of pegfilgrastim vs. daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* Sep 2003;44(9):1503-1508.
  55. Misset JL, Dieras V, Gruia G, et al. Dose-finding study of docetaxel and doxorubicin in first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* May 1999;10(5):553-560.

발행일 2010. 7. 22  
발행인 허대석  
발행처 한국보건의료연구원

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