

심전도 연구

순환기내과분과 김학진 교수님	drkhj@ncc.re.kr
권청심 연구간호사님	74519@ncc.re.kr
암빅데이터센터 김서희 선생님	seohee@ncc.re.kr
홍종수 선생님	hjs1009@gmail.com

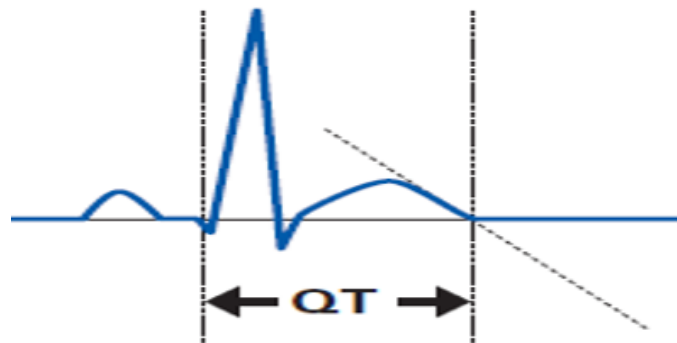


항암제에 의한 QT연장이 암환자의 all-cause mortality에 미치는 영향

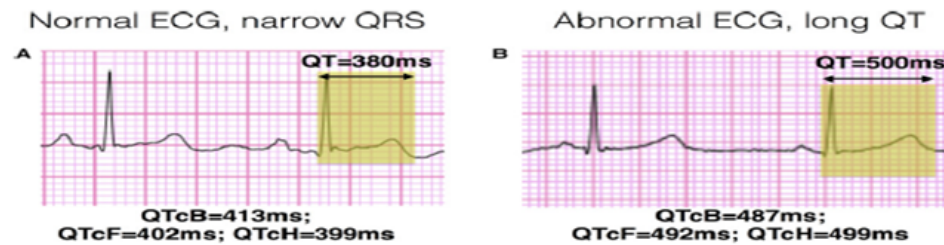
→ 암종별, QT연장 항암제별, 암종 및 QT연장 항암제별 분석으로 기존 논문과 차별화 추구

• QT (or OT interval) ?

= 심실 활성화 및 회복의 총 기간



QT interval 연장 = QT prolongation → 염전성 심실빈맥(Torsade de pointes, TdP) 발생 → 급성 심장사(Sudden cardiac death)



How much?

- 일반적으로 500ms 기준으로, QT prolongation이 500ms를 넘어서면 해당 항암제 치료를 즉시 중단해야함.
- 이때 특정 항암제에 유독 그러한 경향이 있음 → 그래서 해당 항암제들을 사용하게되면 꼭 QT는 모니터링해야 함.

⇒ 이때 치료 중단에 따른 불리한 예후 결과는 급성 심장사의 위험과 비교되어야

• QTc (correction formula)

가장 기본이 되는 QT는 그 공식이 등장한지 100년이 넘어서 굉장히 오래됨

→ 그 대안으로 나오게 QTc (correction formula) 로, 기본적인 QT 정보를 공식에 대입하면 구할 수 있는 구조.

→ 우리 데이터의 QTc는 Bazett로(표기 생략), QTcB로 가장 usual하게 사용됨. 하지만 FDA에서 권고하기도 하고 결과 예측력 측면에서 QTcF가 더 우수함.

→ 우리는 correction formula 총 5가지 모두에 대해 분석을 시행하고자 함

1. Bazett: $QTcB = QT / RR^{1/2}$
2. Fridericia: $QTcFri = QT / RR^{1/3}$
3. Framingham: $QTcFra = QT + 0.154 * (1 - RR)$
4. Hodges: $QTcH = QT + 1.75 * (HR - 60)$
5. Rautaharju: $QTcR = QT - 0.185 (RR - 1) + k$ ($k = +0.006$ seconds for men and $+0$ seconds for women)

- 항암제 사용 중지 기준

남녀에 따라 다르지만, 어떤 QTc인지와는 관계없이 일반적으로 수치 500을 기준으로 함

→ 문제 상황

1. 특정 항암제가 꼭 필요한 환자인데 QTc가 길어지면 어떻게 해야 하는가?
2. QTc formula 기준의 모호성
ex) QTcB로는 항암제를 계속해서 사용하는 것이 문제가 되지 않으나, QTcF로는 문제가 될 수 있는 경우

데이터

2007-01-01~2016-12-31동안 원내에서QT연장 40종 항암제를 투여받고 심전도(ECG) 검사를 수행한 환자 대상

※ 세부사항은 아래 파일 참고

- 연구계획서 폴더
 - 항암제에 의한 QT연장이 암환자의 사망률에 미치는 영향(20201103).hwp
 - QT연장과 모든원인사망에 대한 연구_24NOV2021.hwp
- 김학진 교수님 폴더
 - 2021년도 인공지능빅데이터연구사업단 세미나(20210827).pptx
 - 항암화학요법을 받은 암환자에서 QT연장이 모든원인 사망에 미치는 영향 연구(연구회의용).pptx



데이터 정제 코드를 작성해두긴 했으나, 아직 연구대상자 제외기준에 필요한 변수가 추가되지 않았고 정제 코드 자체는 굉장히 simple하므로 코드 자체는 첨부하지 않음.

PE_ECG_RSLT

심전도 검사수치

- 동일한 심전도 촬영일(EXAM_YMD)에 여러번 검사한 기록에 대해서는 가장 큰 QTc 선택
- 변수 PR, T 는 제외

RG_CNCR_RGST

암등록정보

- 반복 관측 패턴 처리 문제
 - 우선 다중원발암은 고려하지 않고 **환자별 primary cancer**만 사용
 - 동일한 날짜의 반복 패턴에서 문제가 되는 요약병기(SEER)의 경우, 심각도가 더 큰 범주 선택 (Unknown < Localized < Regional < Distant)
 - In situ : SEER=0
 - Localized : SEER=1
 - Regional : SEER=2,3,4,5
 - Distant : SEER=7
 - Unknown : SEER=9
- 암진단일 이후의 심전도 검사 정보(DIAG_YMD < EXAM_YMD)만 선별
- 하위코드 제거한 암진단코드(KCD)기준으로 24암종 범주화 (코드 참고)

암종 (n)	QTc>500	QTc<=500	Total
입술, 구강 및 인두 (C00-C14)	4	64	68
식도 (C15)	9	164	173
위 (C16)	36	932	968
대장 (C18-C20)	60	2563	2623
간 (C22)	86	1943	2029
담낭 및 기타 담도 (C23-C24)	7	108	115
췌장 (C25)	7	151	158
후두 (C32)	3	9	12
폐 (C33-C34)	63	853	916
유방 (C50)	103	3484	3587
자궁경부 및 체부(C53-C54)	28	404	432
난소(C56-C57, C48)	31	868	899
전립선 (C61)	10	236	246
고환 (C62)	2	5	7
신장 (C64)	13	227	240
방광 (C67)	5	134	139
뇌 및 중추신경계 (C70-C72)	1	17	18
갑상선 (C73)	15	253	268
호지킨림프종 (C81)	2	31	33
비호지킨 림프종 (C82-C85, C96)	40	295	335
다발성 골수종 (C90)	17	117	134
백혈병 (C91-C95)	13	131	144
기타암 (Re. C00-C96)	50	873	923
	605	13862	14467

암종 (%)	QTc>500	QTc<=500
입술, 구강 및 인두 (C00-C14)	0.7	0.5
식도 (C15)	1.5	1.2
위 (C16)	6	6.7
대장 (C18-C20)	9.9	18.5
간 (C22)	14.2	14
담낭 및 기타 담도 (C23-C24)	1.2	0.8
췌장 (C25)	1.2	1.1
후두 (C32)	0.5	0.1
폐 (C33-C34)	10.4	6.2
유방 (C50)	17	25.1
자궁경부 및 체부(C53-C54)	4.6	2.9
난소(C56-C57, C48)	5.1	6.3
전립선 (C61)	1.7	1.7
고환 (C62)	0.3	0
신장 (C64)	2.1	1.6
방광 (C67)	0.8	1
뇌 및 중추신경계 (C70-C72)	0.2	0.1
갑상선 (C73)	2.5	1.8
호지킨림프종 (C81)	0.3	0.2
비호지킨 림프종 (C82-C85, C96)	6.6	2.1
다발성 골수종 (C90)	2.8	0.8
백혈병 (C91-C95)	2.1	0.9
기타암 (Re. C00-C96)	8.3	6.3

RG_DIAG_LIST

기저질환 정보

- *DISS_CD* : 원내 진단 테이블에서 진단 코드 및 하위 코드를 추출한 것
 - 한국표준질병사인분류 기준 참고해서 범주화
 - 고혈압 : I10, I11
 - 허혈심장질환 : I20, I25, I21, I23
 - 심근병증 : I42
 - 심부전 : I50
 - 뇌혈관질환 : I60 - I64, I69
 - 당뇨병 : E10, E11, E13, E14
 - 신부전 : N18, N19
 - 만성 하부호흡기질환 : J42 - J44
- 심전도촬영일(*EXAM_YMD*) 이전 진단등록일자(*ORD_DTE*)에 해당되는 정보로 한정

PE_LAB_RLST

심전도 검사 2/7일 이내(±) 검사 결과, 모집단 LAB 검사결과

- 일종의 confounding factor으로 볼 수 있음
 - QT연장이 발생했지만 그 외에 all-cause mortality에 영향을 미칠 수 있는 general effects, especially lab part
- 심전도 검사와 lab검사 시점이 동일하지 않은 경우가 많은데, 가장 보수적으로 정확하다고 판단하는 건 2일 이내
- 결측 처리 문제

심전도 검사 2일 이내 LAB 검사 결과		심전도 검사 7일 이내 LAB 검사 결과	
	결측비율		결측비율
CREATININE	13%	CREATININE	6%
SODIUM	17%	SODIUM	11%
POTASSIUM	17%	POTASSIUM	11%
CALCIUM	14%	CALCIUM	7%
EGFR	62%	EGFR	59%
CALCIUM_IONIZED	88%	CALCIUM_IONIZED	84%
MAGNESIUM	92%	MAGNESIUM	89%

- 결측 비율이 50% 이상인 EGFT, CALCIUM_IONIZED, MAGNESIUM은 제외
- 나머지 4개 중 SODIUM도 제외하고, 최종 CREATININE, POTASSIUM, CALCIUM 사용

PE_CHMO

심전도 촬영 이전 7일 이내 QT연장 40종 항암제 처방기록, 모집단 대상 QT연장 40종 항암제 처방기록

가장 보수적으로 정확하다고 판단되는 건 심전도 검사 7일 이내 투약 정보만 사용하는 것.

→ *PRO* (항암제별 QT prolongation 위험도),

PRO_TDP(항암제별 QT prolongation 위험도 + 치명적 부정맥 위험도)

; *PRO_TDP*가 상대적으로 더 잘 사용됨(신뢰도↑)

※ **홍종수 선생님 폴더 첨부 2,3 참고**

- 분석 방법 0) **QT연장 발생 환자들을 대상으로 QT연장 40종 항암제별로 처방 빈도 분류** → 100건 이상을 유의미하다고 보는 걸로
- 분석 방법 1) *PRO_TDP* 가 possible, known에 해당하는 약제들만 그룹화해서 univariate analysis
- 분석 방법 2) 빈도수 높은 암종별 QT연장 항암제에 대해 하위군 분석(subgroup analysis)
 - ex. A암종 C항암제에 대한 하위군 분석

PT_DEAD_INFO

사망정보

※ **통계청 사망자료 결합은 23일 설명회 이후 진행 예정**

PE_MDCT_ORD

투약

- QT연장 40종 항암제 외에 환자들이 처방받은 치료제 정보
 - 치료제 종류가 너무 많기 때문에, ‘PRO, PRO_TDP’처럼 범주화시켜서, 그 중에서도 영향력이 좀 큰 것만 추릴 수 있음 (※ **관련해서 아직 김학진 교수님께 전달받은 자료는 없음**)
 - 또는 빈도순으로 잘라 상위 치료제 변수 정보를 분석에 추가해서 adjust할 수 있도록

제외 기준

연구계획서 폴더의 ‘항암제에 의한 QT연장이 암환자의 사망률에 미치는 영향(20201103).hwp’ 참고

- 18세 이하
- 심전도상 QT평가가 어려운 경우
 - 1) QRS간격 120 ms초과 (QRS duration > 120 ms),
 - 2) 완전 좌각차단 또는 우각차단, 좌심실전도장애 (complete left or right bundle branch blocks, intraventricular conduction delays)
 - 3) 심실조율동 (ventricular pacing),
 - 4) 심방세동/조동 (atrial fibrillation/flutter),
 - 5) 2도 또는 3도 방실차단 (second-degree and complete atrial-ventricular blocks),
 - 6) 심한 동성 또는 심방/심실 빈맥 부정맥 (severely sinus, atrial and ventricular tachyarrhythmia),
 - 7) QT평가를 방해하는 급성관동맥 증후군 (acute coronary syndrome with dynamic ST-T that interfered accurate QT assessment)

⇒ 1)과 4)를 제외한 (기저질환) 진단들의 경우 chemotherapy가 사실상 안되는 경우라

관련 변수를 기저질환 테이블에 추가할 예정 (재심의 2022-1-14(금))

