

## Interpretation of diagnostic test

## 클론성 조혈증의 임상적 의의

가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 <sup>1</sup>진단검사의학과, <sup>2</sup>혈액내과조한울<sup>1</sup> · 김정아<sup>2</sup>

## Clinical Significance of Clonal Hematopoiesis

Hanwool Cho<sup>1</sup> and Jeong-A Kim<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Laboratory Medicine, St. Vincent Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul;<sup>2</sup>Division of Hematology, Department of Internal Medicine, St. Vincent Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Clonal hematopoiesis (CH) is associated with somatic mutations of the hematopoietic stem cells responsible for red blood cell formation. The incidence of CH increases with age and negative environmental factors. It is particularly common in patients on chemotherapy, and is associated with a greater than 10-fold increased risk for hematological malignancy. It also increases the risk for cardiovascular disease. Despite recent advances in molecular and genetic research, the clinical and translational aspects of disease require more attention. However, as data accumulate, prevention of disease onset and progression will improve. (Korean J Med 2023;98:185-190)

**Keywords:** Clonal hematopoiesis; Hematologic neoplasms; Cardiovascular diseases

## 서론

체내에는 약 150,000-200,000개의 조혈모세포(hematopoietic stem cells)가 존재한다. 클론성 조혈증(clonal hematopoiesis)은 조혈모세포에서 혈액암과 관련된 체세포 돌연변이가 발생한 상태로, 돌연변이는 주로 *DNMT3A*, *TET2* 및 *ASXL1*과 같은

유전자에서 발생한다[1]. 클론성 조혈증은 연령에 따라 증가하며, 유해 환경과도 관련이 있는데 특히 항암 치료를 받은 환자들에게서 빈도가 높아진다. 혈액 검사에 이상 소견이 없으면서 돌연변이가 발생한 조혈모세포 클론의 양이 대립유전자 빈도(variant allele frequency, VAF) 2% 이상으로 측정된 경우를 clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP)로 분류하

Received: 2023. 7. 4

Revised: 2023. 7. 21

Accepted: 2023. 7. 25

Correspondence to Jeong-A Kim, Ph.D.

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, St. Vincent Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 93 Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon 16247, Korea

Tel: +82-31-249-8456, Fax: +82-31-249-7645, E-mail: jakim@catholic.ac.kr

Copyright © 2023 The Korean Association of Internal Medicine

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

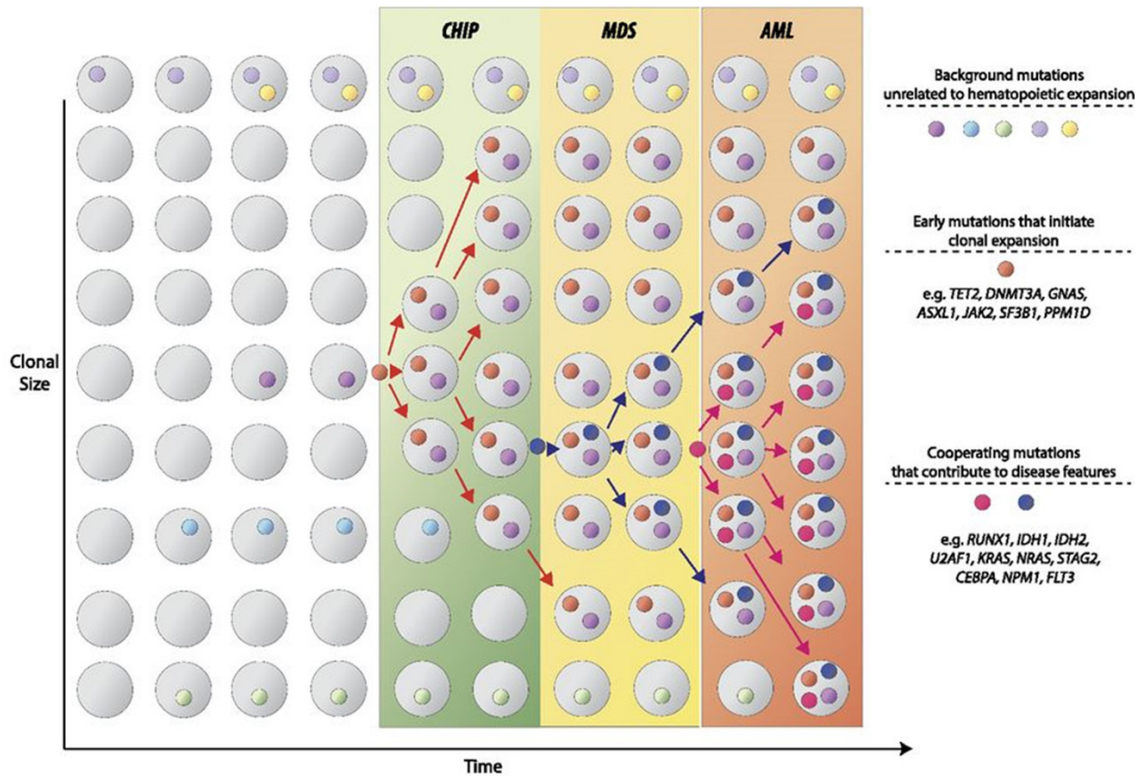
며[2], 클론성 조혈증이 존재하면서 원인 불명의 혈구감소증이 관찰되는 경우를 clonal cytopenia of undetermined significance (CCUS)로 분류한다[3].

최근 차세대 염기서열 분석(next-generation sequencing, NGS) 등의 유전체 연구 방법이 개발됨에 따라 혈액암의 전구 단계에 해당하는 클론성 조혈증의 존재가 알려지게 되었고, 이와 관련된 흥미로운 연구 결과들이 발표되고 있다. 클론성 조혈증을 보유한 사람들은 그렇지 않은 사람들에 비하여 사망 위험률이 1.4배 높았으며, 혈액암 발병은 약 11배 높아진다[4]. 클론성 조혈증은 혈액암 외에도 허혈성 관상동맥 질환, 조기 심근경색, 뇌졸중의 발병을 증가시킨다[4]. 이 밖에 제2형당뇨병[4], 심혈관 질환[4,5] 및 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease) [6] 등과 같은 다양한 질환의 발병과도 관련이 있다. 본 논문에서는 현재까지 알려진 클론성 조혈증의 임상적 의미를 파악하고자 한다.

## 본 론

### 혈액암 발생의 예측 지표

클론성 조혈증은 조혈모세포 내에 소수의 체세포 돌연변이가 있는 상태이다. 클론성 조혈증은 60세 이하에서는 유병률이 2% 미만이지만 65세 이상에서는 유병률이 10% 정도로 나이가 들면서 유병률이 급격하게 증가한다[4,7,8]. 유전체 분석으로 클론성 조혈증을 수년간 추적 관찰한 연구에 따르면 클론성 조혈증이 존재하는 군에서는 혈액암 발병률은 1년에 0.5-1% 정도였으며, 전체적으로는 클론성 조혈증이 발견되지 않은 군에 비해 혈액암 발생이 10배 이상 증가하였다[2,4,7]. 그림 1에서와 같이 초기에는 소수의 조혈모세포에서 체세포 돌연변이가 발생하지만, 시간이 지남에 따라 돌연변이가 발생한 클론의 양이 증가한다. 클론성 조혈증에서 발생하는 체세포 돌연변이는 매우 제한된 수의 유전자에서 관찰되는데, 대부분은 DNA 메틸화(methylation)와 관련된 *DNMT3A*, *TET2* 유전자와 *ASXL1*



**Figure 1.** A model of the evolution of normal hematopoiesis to CHIP and then sometimes to MDS or AML. Adopted from Steensma et al. [2] with permission from Elsevier. CHIP, clonal hematopoiesis of indeterminate potential; MDS, myelodysplastic neoplasm; AML, acute myeloid leukemia.

과 같은 후성유전체(epigenome) 기능을 조절하는 유전자의 돌연변이였다[4,7,8]. 이 외에 *SF3B1*, *SRSF2*, *PRPF8* 및 *U2AF1*과 같은 splicing factor 변이도 관찰되었고, 흔하지는 않지만 *JAK2*, *GNAS*, *GNBI*, *CBL*, *TP53* 및 *PPMID* 변이도 관찰되었다[4,7,8]. 이렇게 후성유전체 유전자의 기능이 돌연변이에 의하여 손상되면 이차적으로 다른 돌연변이가 누적될 확률이 높아지고, 세포 내에 이차적 돌연변이가 누적되면 백혈병과 같은 혈액암이 발생한다(Fig. 1) [2].

### 조혈모세포 이식과 chimeric antigen receptor T-cell 치료

악성림프종 환자들을 대상으로 자가 조혈모세포 이식(autologous stem cell transplantation)을 시행한 연구들에서 클론성 조혈증은 이식 전에 대상 환자의 약 20-30%에서 관찰되는 것으로 보고하였다[9-13]. 악성림프종 환자에서 자가 조혈모세포 이식 전에 클론성 조혈증이 존재하면, 이식 후 치료 관련 골수성종양(therapy-related myeloid neoplasm)의 발생 위험이 높아지고, 치료 관련 사망률도 높아져 환자들의 생존율이 낮아진다[9-13]. 다발골수종의 경우는 클론성 조혈증이 발견된 환자에서 이식 후에 치료 관련 골수성종양의 발생이나 치료 관련 사망률이 증가하지 않는다[14]. 하지만 클론성 조혈증의 존재는 질병의 진행을 증가시켜 생존율을 저하시킨다고 알려져 있다[14]. 또, 다발골수종에서는 치료제로 사용되는 lenalidomide의 영향에 대해서도 논란이 있는 상태이다. 일부 연구에서는 유지 요법으로 lenalidomide를 사용하면 *TP53* 돌연변이가 있는 조혈모세포 클론이 증가된다고 보고하였으나[15], 다른 연구에서는 lenalidomide 사용이 오히려 클론성 조혈증의 영향을 상쇄시켜 전체 생존율과 무병 생존율을 증가시킨다고 보고하였다[14].

동종 조혈모세포 이식(allogeneic stem cell transplantation)의 경우는 공여자의 클론성 조혈증 발현 여부가 문제가 된다[16]. 최근 이식 기법의 발달로 고령 환자에서도 동종 조혈모세포 이식이 시행되고 있는데, 이에 따라 공여자들도 나이가 많아져 클론성 조혈증이 있는 공여자의 빈도도 증가하게 된다[16]. 공여자의 나이가 55세 이상인 500예의 조혈모세포 이식을 추적한 결과, 공여자 500명 중 80명(16%)에서 클론성 조혈증이 동반되어 있었다[16]. 이 연구에서는 공여자에게서 클론성 조혈증이 존재하면 이식 후 만성 이식편대숙주병(graft-versus-host disease)은 증가되는 반면에 질환의 재발률은 낮아져 결과적으로는 환자의 전체 생존율은 감소되지 않는다고 보고하였다. 그리고 전체 환자 중 2명에서 이식 후 공여자 유래

백혈병(donor-derived leukemia)이 발생했다고 보고하였다. 이식편대숙주병의 발병이 증가하는 이유는 클론성 조혈증의 존재로 인해 전염증성 사이토카인이 증가하기 때문이며[6,17], 이식 후 재발률이 낮은 이유는 클론성 조혈증 클론이 환자의 종양 클론과 경쟁하여 이식편대백혈병(graft-versus-leukemia) 효과가 지속적으로 유지되기 때문으로 생각된다[16].

최근에는 재발하거나 치료에 반응하지 않는 악성림프종 혹은 다발골수종 환자를 대상으로 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell 치료를 많이 시행하고 있다. CAR T-cell 치료 전의 환자에서는 클론성 조혈증이 높은 빈도(30-50%)로 발견되지만[18,19] 클론성 조혈증 자체가 환자의 생존율을 감소시키지는 않는 것으로 보고하고 있다[18]. 다만, CAR T-cell 치료 후 사이토카인 방출 증후군(cytokine release syndrome)이나 신경 독성과 같은 부작용은 증가한다[18,19].

요약하면, 악성림프종 환자에서 자가 조혈모세포 이식을 시행하는 경우는 치료 관련 골수성종양의 발생 위험이 높아져 이식 성적이 낮아진다. 반면에 동종 조혈모세포 이식의 경우는 공여자의 클론성 조혈증 여부가 이식 후 치료 성적에는 영향을 주지 않는다. 하지만 클론성 조혈증과 동종 조혈모세포 이식에 대한 연구는 아직 초기 단계로 상호 연관성을 명확하게 하기 위해서는 추가적인 연구가 필요하다. 앞으로 더 많은 데이터가 축적되어야 하며, 이를 통해 클론성 조혈증 검사를 공여자 선별 검사에 포함시켜야 하는지는 명확하게 결정할 수 있을 것으로 생각한다[20,21].

### 미세 잔존 질환

급성 골수성백혈병(acute myeloid leukemia) 환자에서는 치료 종료 후 미세 잔존 질환(minimal residual disease) 여부를 확인하기 위한 유전 검사가 활발하게 이루어지고 있다. 하지만 클론성 조혈증은 미세 잔존 질환 결과 분석에 혼선을 줄 수 있다. 예를 들어 검출된 체세포 돌연변이가 백혈병 발생 이전에 존재했던 클론성 조혈증에서 유래되었는지, 남아 있는 백혈병 클론에 의한 돌연변이인지 감별하기 쉽지 않다[22]. 그러나 *DNMT3A*, *ASXL1*, *TET2*, *SRSF2*, *BCOR* 및 *TP53*과 같은 유전자에서 돌연변이가 발생한 경우는 클론성 조혈증에서 유래된 변이일 가능성이 높다[22]. 또, 클론성 조혈증에서는 미세 잔존 질환이 있는 경우에 비해 VAF 값이 상대적으로 높게 관찰되는 점도 감별 방법으로 사용할 수 있다[22]. 현재까지는 미세 잔존 질환 결과 분석 시, 발견된 체세포 돌연변이가 잔존 질환

에 의한 것인지, 클론성 조혈증 클론에서 유래된 것인지를 명확하게 구별하기는 어렵지만, 앞으로 추가적인 결과들이 축적되면 급성 골수성백혈병 환자들에서 보다 정확한 모니터링과 맞춤 치료가 가능할 것으로 생각된다.

## 고형암

고형암 환자를 대상으로 한 연구에서는 대상 환자의 25%에서 클론성 조혈증이 발견된다고 보고하였으며, 이 중 4.5%의 환자에서는 백혈병과 관련된 돌연변이를 가지고 있는 것으로 확인되었다[23]. 나이가 많거나 방사선 치료를 받은 경우, 흡연자의 경우는 클론성 조혈증의 빈도가 높아 혈액암이 추가적으로 발생할 가능성 또한 높아진다[23].

최근 고형암 환자에서 순환 종양핵산(circulating tumor DNA, ctDNA)에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. ctDNA란 혈액 및 타액에 존재하는 종양세포 유래의 분절화된 DNA 조각으로 암의 진단, 미세 잔존 질환 검출, 표적 치료제 선택 등에 활용되고 있다. 클론성 조혈증이 존재하는 경우, ctDNA 검사에서 10%가량 위양성 결과가 나타날 수 있어[24] 결과 해석에 주의할 기울어야 한다.

## Clonal cytopenia of undetermined significance

원인 불명의 혈구감소증이 4개월 이상 지속되는 CCUS의 경우는 대상자의 45-60%에서 클론성 조혈증이 발견되었다[25,26]. 또, VAF가 10% 이상인 유전자 변이가 있거나, 2가지 이상의 유전자 변이가 나타나는 경우(*DNMT3A*, *TET2* 혹은 *ASXL1* 중 하나의 돌연변이가 발견되고 splicing factor 유전자 변이가 추가로 발견되는 경우 등)의 CCUS 환자에서는 혈액암이 발생할 확률은 80% 이상으로 매우 높다고 보고되었다[25]. 이러한 이유로 CCUS 환자에서는 NGS 등의 유전체 분석으로 클론성 조혈증을 선별하여 관리하는 것이 필요하다.

## 심혈관 질환

클론성 조혈증은 혈액암뿐 아니라 심혈관 질환의 발생 위험도를 높인다[5]. 대규모 코호트 연구에서 나이, 성별, 제2형 당뇨병 및 흡연의 위험 요소들을 보정하였을 때 관상동맥성 심장 질환(coronary heart disease)의 위험을 약 2배 증가시켰

으며, 50세 미만에서 조기 발병 심근경색(early onset myocardial infarction)의 위험을 4배 증가시켰다[5]. 관상동맥성 심장 질환 발생 위험 요소로 잘 알려진 낮은 HDL (< 35 mg/dL) 수치(hazard ratio [HR], 1.1; 95% confidence interval [CI], 0.6-2.1)와 고혈압(HR, 1.4; 95% CI, 0.9-2.3) 등보다 클론성 조혈증이 존재하는 경우에 심장 질환 발생 위험도가 더 높은 것으로 나타났다[4]. 이는 클론성 조혈증의 체세포 돌연변이가 대식세포의 염증 반응을 증가시키고, 이로 인해 죽상경화판(atherosclerotic plaque)이 생성되면서 관상동맥성 심장 질환의 위험도를 증가시키기 때문이다[27]. 관상동맥성 심장 질환에서 자주 관찰되는 체세포 돌연변이는 *DNMT3A*, *TET2* 및 *ASXL1*이나 *JAK2* 유전자에서 돌연변이가 발생한 경우는 관상동맥성 심장 질환 발병률이 12배로 매우 높아진다[5]. *JAK2* 돌연변이에서는 백혈구 증가가 동반되는데, 이로 인해 염증 반응이 증가되고 혈전 생성이 증가되기 때문으로 생각된다. 클론성 조혈증은 다른 지표들로는 예측할 수 없는 젊은 연령층에서의 심혈관 질환 발생을 미리 예측할 수 있는 지표이며, 콜레스테롤 수치, 당뇨, 고혈압 등과는 별개로 심혈관 질환의 발병을 예측할 수 있는 추가적인 지표가 될 것으로 생각된다.

## 다른 질환들

클론성 조혈증은 제2형당뇨병의 발생 빈도를 증가시키는 것은 물론, 혈관 합병증을 증가시킨다[7,28]. 클론성 조혈증은 만성 폐쇄성 폐 질환 발생과도 연관성이 있다고 알려져 있다[6]. 이는 *TET2* knock-out 쥐를 이용한 동물 실험에서 *TET2* 유전자의 기능이 상실되면 비정상적인 염증 반응이 발생하여 만성 폐쇄성 폐 질환이 유발된다는 결과로 증명되었다[6]. 또한 클론성 조혈증은 골밀도를 낮추어 골다공증의 발생을 증가시키며[29], 만성 신 질환의 위험도 증가시킨다는 연구 결과들이 보고되고 있다[30].

## 결 론

클론성 조혈증은 혈액 생성을 담당하는 조혈모세포에 후천적으로 돌연변이가 발생한 상태이며, 돌연변이가 누적되면 혈액암이나 심혈관 질환이 발생할 수 있다. 클론성 조혈증은 연령에 따라 발병률이 증가하며, 유해 환경 노출과도 밀접한 관련이 있다. 특히 항암 치료를 받은 환자들에서 발

생 빈도가 높아진다. 분자유전 검사 기술이 발전함에 따라 클론성 조혈증에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있으나, 국내에서는 아직 클론성 조혈증 검사가 임상에 적용되지 않은 상태로 연구 목적으로만 시행되고 있다. 하지만 앞으로 클론성 조혈증에 관한 데이터가 축적되면 클론성 조혈증의 임상 적용은 물론 여러 가지 질환의 발생을 효과적으로 예측하고 예방할 수 있는 지표가 될 것으로 기대한다.

**중심 단어:** 클론성 조혈증; 혈액암; 심혈관 질환

## CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## FUNDING

None.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

HC and JK wrote the manuscript and JK read and approved the final manuscript.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by St. Vincent's Hospital, The Catholic University of Korea, Research Institute of Medical Science Foundation (SVHR-2022-06).

## REFERENCES

1. Osorio FG, Huber AR, Oka R, et al. Somatic mutations reveal lineage relationships and age-related mutagenesis in human hematopoiesis. *Cell Rep* 2018;25:2308-2316.e4.
2. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood* 2015;126:9-16.
3. Khoury JD, Solary E, Abal O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703-1719.
4. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:2488-2498.
5. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:111-121.
6. Miller PG, Qiao D, Rojas-Quintero J, et al. Association of clonal hematopoiesis with chronic obstructive pulmonary disease. *Blood* 2022;139:357-368.
7. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* 2014;371:2477-2487.
8. Xie M, Lu C, Wang J, et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med* 2014;20:1472-1478.
9. Soerensen JF, Aggerholm A, Kerndrup GB, et al. Clonal hematopoiesis predicts development of therapy-related myeloid neoplasms post-autologous stem cell transplantation. *Blood Adv* 2020;4:885-892.
10. Husby S, Favero F, Nielsen C, et al. Clinical impact of clonal hematopoiesis in patients with lymphoma undergoing ASCT: a national population-based cohort study. *Leukemia* 2020;34:3256-3268.
11. Slavin TP, Teh JB, Weitzel JN, et al. Association between clonal hematopoiesis and late nonrelapse mortality after autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:2517-2521.
12. Ortmann CA, Dorsheimer L, Abou-El-Ardat K, et al. Functional dominance of CHIP-mutated hematopoietic stem cells in patients undergoing autologous transplantation. *Cell Rep* 2019;27:2022-2028.e3.
13. Gibson CJ, Lindsley RC, Tchekmedyian V, et al. Clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes after autologous stem-cell transplantation for lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:1598-1605.
14. Wilk CM, Manz MG, Boettcher S. Clonal hematopoiesis in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 2021;28:94-100.
15. Mouhieddine TH, Sperling AS, Redd R, et al. Clonal hematopoiesis is associated with adverse outcomes in multiple myeloma patients undergoing transplant. *Nat Commun* 2020;11:2996.
16. Frick M, Chan W, Arends CM, et al. Role of donor clonal hematopoiesis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2019;37:375-385.
17. Yu Q, Zhou B, Zhang Y, et al. DNA methyltransferase 3a limits the expression of interleukin-13 in T helper 2 cells and allergic airway inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:541-546.
18. Miller PG, Sperling AS, Brea EJ, et al. Clonal hematopoi-

- esis in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Blood Adv* 2021;5:2982-2986.
19. Saini NY, Swoboda DM, Greenbaum U, et al. Clonal hematopoiesis is associated with increased risk of severe neurotoxicity in axicabtagene ciloleucel therapy of large B-cell lymphoma. *Blood Cancer Discov* 2022;3:385-393.
  20. DeZern AE, Gondek LP. Stem cell donors should be screened for CHIP. *Blood Adv* 2020;4:784-788.
  21. Gibson CJ, Lindsley RC. Stem cell donors should not be screened for clonal hematopoiesis. *Blood Adv* 2020;4:789-792.
  22. Hasserjian RP, Steensma DP, Graubert TA, Ebert BL. Clonal hematopoiesis and measurable residual disease assessment in acute myeloid leukemia. *Blood* 2020;135:1729-1738.
  23. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, et al. Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancers is common and associated with adverse clinical outcomes. *Cell Stem Cell* 2017;21:374-382.e4.
  24. Jensen K, Konnick EQ, Schweizer MT, et al. Association of clonal hematopoiesis in DNA repair genes with prostate cancer plasma cell-free DNA testing interference. *JAMA Oncol* 2021;7:107-110.
  25. Malcovati L, Galli A, Travaglino E, et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood* 2017;129:3371-3378.
  26. van Zeventer IA, de Graaf AO, Wouters HJCM, et al. Mutational spectrum and dynamics of clonal hematopoiesis in anemia of older individuals. *Blood* 2020;135:1161-1170.
  27. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nat Rev Immunol* 2013;13:709-721.
  28. Bonnefond A, Skrobek B, Lobbens S, et al. Association between large detectable clonal mosaicism and type 2 diabetes with vascular complications. *Nat Genet* 2013;45:1040-1043.
  29. Kim PG, Niroula A, Shkolnik V, et al. Dnmt3a-mutated clonal hematopoiesis promotes osteoporosis. *J Exp Med* 2021;218:e20211872.
  30. Vlasschaert C, McNaughton AJM, Chong M, et al. Association of clonal hematopoiesis of indeterminate potential with worse kidney function and anemia in two cohorts of patients with advanced chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2022;33:985-995.