

# 암환자의 예후인자로서 전신염증반응에 대한 고찰

윤성우

경희대학교 한의과대학

## Abstract

### Systemic Inflammatory Response as a Prognostic Factor in Patients with Cancer

Seong Woo Yoon

*College of Korean Medicine, Kyung Hee University*

Received 5 June 2012, revised 19 June 2012, accepted 22 June 2012

**Objective** : The association of cancer survival and components of the systemic inflammatory response, combined to form inflammation-based prognostic scores (modified Glasgow Prognostic Score (GPS), Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio) is reviewed in this article.

**Methods and Results** : With extensive research of papers in the PubMed, there is good evidence that preoperative measures of the systemic inflammatory response predict cancer survival, independent of tumor stage, in primary operable cancer. GPS also shows its prognostic value as a predictor of survival, independent of tumor stage, performance status and treatment in a variety of advanced cancer. GPS is associated with chemotherapy related toxicities as well as response to treatment and C-reactive protein shows its clinical value as a monitor of chemotherapy response. The systemic inflammatory response is closely related to cachexia and may be suitable measure for the clinical definition of cancer cachexia.

**Conclusion** : Anticipated survival using the inflammation-based prognostic score is a major factor to be taken into consideration when deciding whether active intervention including surgery and chemotherapy or palliation therapy including acupuncture and herb medication is appropriate.

**Key Words**: systemic inflammatory response, Glasgow Prognostic Score, cancer, survival, inflammation

## 서론

세계적으로 암을 정복하기 위해 천문학적 숫자의 금액을 쏟았지만 지난 반세기 동안 암의 발생률과 사망률에는 큰 변화가 없으며 앞으로 10년 뒤에는 현재보다 암이 두 배로 발생할 것으로 예측된다. 또한 암으로 인한 발생률과 사망률을 낮추기 위한 서양의학적 치료방법 즉, 수술, 항암치료 및 방사선 치료는 현실적으로 기대에 못 미치고 있는 실정이다.<sup>1)</sup>

암은 대부분 적극적 치료에도 불구하고 국소적 혹은 타 장소로의 전이의 질병 진행과정을 겪게 된다. 따라서 여명을 예측하는 것은 적극적인 중재술을 시행할 것인지 아니면 완화요법을 선택해야 할지에 있어서 중요한 요인이 된다.

인체의 염증반응은 감염, 조직손상, 면역이상 혹은 암에 의해서 전신적으로 나타나는데 신경호르몬대사, 조혈계 변화, 단백질과 에너지대사의 변화, 그리고 급성기 반응(C-reactive protein과 albumin 포함) 등이 관여한다.<sup>2)</sup> 암에 있어서 세포사멸은 염증면역반응을 유도하지 못하는 반면에 종양의 저산소증, 괴사 혹은 조직손상에 의한 이차적 반응은 전신의 염증반응을 유발시킨다.<sup>3)</sup>

간세포는 C 반응 단백(C-reactive protein: CRP)과 같은 급성기 단백질을 만들어내어 전신 염증반응을 일으키는 중추적 역할을 하는데 CRP는 높은 민감도, 특이도 그리고 재현성으로 인해 전신 염증 반응을 측정하는데 가장 많이 사용되어 지고 있다. CRP의 상승은 암환자의 낮은 생존율과 관계가 있으며 이는 종양의 병기와 무관하다는 최근의 보고가 있었다.<sup>4)</sup>

본 연구는 CRP를 포함한 전신염증반응이 암환자의 예후인자로서 미치는 임상적 중요성을 살펴보고 전신반응염증 점수매기기 체계의 임상적 활용에 대해 제안하고자 한다.

## 전신염증기반의 점수매기기 체계

임상적으로 암환자에서 전신염증반응을 측정하는 가장 흔한 방법은 생화학적 혹은 혈액학적 표지자들이다. 이를테면 CRP의 상승이나 백혈구, 중성구와 혈소판의 증가들이 대표적이다. 저알부민증도 역시 전신염증반응의 일부로 인정된다.<sup>2)</sup>

전신염증반응의 각각의 인자들과 암 특이 생존율과의 관계는 많은 연구에서 반복적으로 보고되고 있는데 특히나 몇 개의 인자들을 조합한 점수매기기 체계는 염증 기반의 예후를 단순화하고 예측하는데 유용하다. Glasgow Prognostic Score(GPS)는 CRP와 알부민의 농도로 구성되어 있으며, 중성구:림프구 비(Neutrophil Lymphocyte Ratio, NLR)는 중성구와 림프구 수의 비율로 구성되어 있으며, 혈소판:림프구 비(Platelet Lymphocyte Ratio, PLR)는 혈소판과 림프구의 비율로 구성된다. 여기서의 GPS는 초기의 GPS를 변형시킨 modified GPS로서 생존율과의 일치성이 더욱 높아졌으며 대부분의 연구가 modified GPS를 사용하여 행하여 졌다(표1).

몇 가지의 전신염증기반의 예후점수의 비교 연구에서 GPS, NLR, PLR이 모두 나이, 성별, 영양결핍과 종양 위치에 상관없이 암환자의 생존에 미치는 독립적인 예후인자로 보고되었으나 (모두  $P < 0.001$ ) 그 중에서도 GPS가 가장 큰 예후인자로서의 가치를 보여주었다.<sup>5)</sup> 대장암환자를 대상으로 한 예후인자들의 또 다른 비교연구에서도 높은 GPS가 백혈구, 중성구, 단핵구, 혈소판, NLR의 증가와 관련이 있었으며 그 중에서도 GPS가 백혈구 인자들보다 암특이 생존율을 예측하는 인자로서 더욱 뛰어났다.<sup>6)</sup> 그러나 다른 체장암 연구에 따르면 NLR이 GPS나 PLR보다 더 높은 예후가치를 보였다는 보고도 있었다.<sup>7)</sup>

**Table 1.** Systemic inflammation-based scoring systems

Scoring System	Score
<i>The Glasgow Prognostic Score (modified)</i>	
C-reactive protein $\leq$ 1 mg/dl and albumin $\geq$ 3.5 g/dl	0
C-reactive protein $\leq$ 1 mg/dl and albumin $<$ 3.5 g/dl	0
C-reactive protein $>$ 1 mg/dl	1
C-reactive protein $>$ 1 mg/dl and albumin $<$ 3.5 g/dl	2
<i>Neutrophil : lymphocyte ratio</i>	
Neutrophil count : lymphocyte count $<$ 5:1	0
Neutrophil count : lymphocyte count $\geq$ 5:1	1
<i>Platelet : lymphocyte ratio</i>	
Platelet : lymphocyte count $<$ 150:1	0
Platelet : lymphocyte count 150-300:1	1
Platelet : lymphocyte count $>$ 300:1	2

**암환자 생존율의 예후인자로서의 전신염증반응**

예후인자로서의 GPS는 많은 암에서 연구되어 왔는데 비소세포암,<sup>8)</sup> 유방암,<sup>9)</sup> 위식도암,<sup>10)</sup> 췌장암,<sup>7)</sup> 신장암<sup>11)</sup> 그리고 대장암<sup>6)</sup>에서 암으로 인한 생존율에 영향을 미치는 예후인자로서 유효함이 보고되었다. 이러한 결과들은 모두 GPS가 암의 병기, 신체활력지수와 같은 전통적 점수매기기, 암치료방법과 독립적인 예후적 가치를 보여주었으며 GPS가 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)이나 Karnofsky Performance Status (KPS)와 같은 신체활력지수보다 더 높은 예후적 가치를 나타내었다.

NLR 또한 폐암,<sup>12)</sup> 위암,<sup>13)</sup> 췌장암,<sup>7)</sup> 유방암,<sup>14)</sup> 대장암,<sup>15)</sup> 담관암,<sup>16)</sup> 난소암<sup>17)</sup>을 포함한 여러가지 암에서 독립적 예후인자로 작용한다. PLR도

난소암,<sup>18)</sup> 췌장암<sup>19)</sup>에서 독립적 예후인자로 보고되었다. 위 연구에서 NLR과 PLR은 모두 종양의 병기, 전통적 점수체계, 암 치료방법에 상관없이 독립적 변수로 작용하였다.

수술이 가능한 암환자를 대상으로 한 연구에서 신장암,<sup>11)</sup> 폐암,<sup>12)</sup> 위암,<sup>13)</sup> 담관암,<sup>16)</sup> 난소암,<sup>17,18)</sup> 췌장암,<sup>19)</sup> 대장암,<sup>20)</sup> 등 거의 모든 암종에서 수술이전의 전신염증반응 정도가 수술 후의 생존율과 독립적인 상관관계를 보여주었다. 또한, 높은 전신염증반응은 수술 후 높은 재발율과 공격적인 암의 진행과 관련성을 보였으며 CRP가 4.0mg/dl 이상인 비소세포폐암 환자는 수술이 불가능한 경우와 높은 상관성을 보였다. 수술이 가능한 대장암 환자를 대상으로 한 연구에서 GPS가 0인 환자는 3년 생존율이 95%였고 GPS가 2인 경우는 61%를 나타내었다.<sup>20)</sup> 또한 일본의 한 연구에 따르면 대장암 수술 후 생존율의 예측에 있어서 GPS가 Carcinoembryonic antigen (CEA)나 CA 19-9와 같은 종양표지자들보다 더 높은 독립적 예후인자로서의 가치를 보여주었고,<sup>21)</sup> 수술전 CEA 수치가 정상인 대장암 환자 중에서도 GPS는 수술 후 생존율을 예측하는 인자로 작용하였다.<sup>22)</sup>

수술이 불가능한 진행성 암 즉, 폐암,<sup>8)</sup> 유방암,<sup>9)</sup> 위암,<sup>10)</sup> 대장암,<sup>15)</sup> 담관암,<sup>16)</sup> 등에서 GPS는 예후인자로 인정된다. 이러한 연구에서 GPS는 종양의 병기나 전통적 점수매기기 체계와는 독립적인 예후인자로 나타났으며 신체활력지수와 백혈구나 림프구를 포함한 전신염증반응의 다른 표지자보다 더 나은 예후인자로서의 가치를 보였다. 진행성 폐암 및 위장관암환자를 대상으로 한 연구에서 GPS는 정상인(n=13)에서는 정상수치였고 암환자(n=50)의 78%에서는 비정상 수치를 보였으며 BMI 및 신체활력의 저하와 함께 Na, Cl, creatine kinase, Zn, Vitamin D의 저하 및 Ca, Cu, ALP, r-GT의 상승과 관련성을 보였다.<sup>23)</sup> 진행암 환자를 대상으로 한 여러 연구를 종합적으로 살펴보면 GPS는 종양의 병기나 신

체활력지수와 상관없이 독립적인 예후인자로서 작용하였다.

## 항암치료의 반응지표로서의 전신염증반응

GPS는 항암치료로 인한 독성이나 항암치료의 효과와 연관성을 보이기도 한다. 전이성 폐암환자를 대상으로 한 연구에서 GPS는 구강내막염, 신경독성, 호중구감소증, 항암제 용량감소, 과립구집락자극인자(G-CSF) 요구도, 독성관련 치료 중단, 항암치료독성으로 인한 사망과 상관성을 보였다. 또한 GPS는 항암치료에 대한 반응을 포함하여 전체생존율과 무진행생존율(Progression Free Survival, PFS)과도 관련성을 나타내었다.<sup>24)</sup>

진행성 비소세포암 환자의 항암치료 반응에 대한 CRP의 표지자로서의 역할을 알아본 최근 연구에 의하면 항암치료전의 높은 CRP나 높게 지속되는 CRP는 나쁜 예후 인자로서 작용하였고, 50%이상의 CRP 감소는 항암치료반응율과 유의한 상관성을 나타내었다.<sup>25)</sup>

## 악액질과 전신염증반응

악액질(chachexia)이란 소모성 증후군(wasting syndrome)이라고도 하는데 체중감소, 근위축, 피로, 쇠약감 그리고 현저한 식욕저하의 증상들을 특징으로 한다. 체중감소는 에너지 흡수와 에너지 소비사이의 불균형에서 유래하는데 이러한 잘못된 에너지 불균형이 음식물 섭취의 감소와 에너지소모의 증가를 유발한다. 정상인은 영양 결핍의 상황에서 신체대사율이 감소하는 반면 암환자에서는 오히려 에너지소비가 증가되어 체중감소를 유발한다. 이러한 에너지 소비의 증가는 전신 염증반응과 관련되어 있으며 이중에서도 상승된 CRP와의 관련성을 나타낸 연구들이

여럿 보고되었다.<sup>26)</sup>

CRP를 포함한 GPS는 체중감소, 제지방체중(fat free mass), 식사섭취 등을 측정변수로 삼는 전통적 악액질 측정방법보다 훨씬 간단하며 객관적이기 때문에 암성 악액질의 임상적 지표로서의 활용가치가 매우 높다.

## 결론 및 제언

GPS를 포함한 전신염증반응은 암의 병기와 신체활력지수와 상관없이 독립적으로 암환자의 생존율을 나타내는 유효한 예후인자로서 오히려 암의 병기나 신체활력지수보다 예후인자적인 가치가 더 높다. 또한 수술이나 항암치료 이후의 치료반응에 대한 예측인자로서도 활용할 수 있는데 치료 전 높은 전신염증반응을 보인 암환자에서는 수술 후 암의 재발율과 사망률이 높으며, 항암치료의 반응이 적으며 부작용 또한 증가된다. 항암치료의 반응이 좋은 환자에서는 CRP와 같은 전신염증반응이 감소되었다. 그리고 전신염증반응은 악액질을 객관적으로 쉽게 나타낼 수 있는 임상적 지표가 된다.

임상에서 암환자에게 치료계획을 세울 때 수술이나 항암치료와 같은 적극적 치료를 할 것인지 아니면 한의학적 치료나 완화치료를 선택할 것인지에 있어서 전신염증반응의 지표를 참고로 하는 것이 매우 중요할 것으로 사료된다. 전신염증반응의 상승으로 적극적 치료의 예후가 불량할 경우에는 한의학적 치료나 완화치료가 암환자에게 더욱 유리할 수 있기 때문이다.

전신염증반응을 치료의 목적으로 하는 연구가 필요하다. 전신염증반응은 암의 생존율과 밀접한 관계가 있기 때문에 전체생존율의 대리변수로서 가치가 높고 특히나 한약물이나 천연물이 항염증효과를 보이는 경우가 많기 때문에 더욱 적절한 결과변수가 될 수 있을 것으로 추정된다.

무작위배정 임상연구에 있어서 층화배정이나 선정기준에 전신염증반응의 지표 활용이 수립되어야 한다. 이는 생존율이 가장 중요한 결과변수인 암 임상 연구에서 선택 편향 (selection bias)을 줄일 수 있다.

## 참고문헌

1. Fojo T, Parkinson DR. Biologically targeted cancer therapy and marginal benefits: are we making too much of too little or are we achieving too little by giving too much? *Clin Cancer Res.* 16(24):5972-5980, 2010.
2. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 340(6):448-454, 1999.
3. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science.* 267(5203):1456-1462, 1995.
4. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc.* 67(3):257-262, 2008.
5. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, Foulis AK, Horgan PG, McMillan DC. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer.* 47(17):2633-2641, 2011.
6. Leitch EF, Chakrabarti M, Crozier JE, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer.* 97(9):1266-1270, 2007.
7. Wang DS, Luo HY, Qiu MZ, Wang ZQ, Zhang DS, Wang FH, Li YH, Xu RH. Comparison of the prognostic values of various inflammation based factors in patients with pancreatic cancer. *Med Oncol.* 2012.
8. Leung EY, Scott HR, McMillan DC. Clinical utility of the pretreatment glasgow prognostic score in patients with advanced inoperable non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 7(4):655-662, 2012.
9. Al Murri AM, Bartlett JM, Canney PA, Doughty JC, Wilson C, McMillan DC. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 94(2):227-230, 2006.
10. Crumley AB, McMillan DC, McKernan M, McDonald AC, Stuart RC. Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with inoperable gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer.* 94(5):637-641, 2006.
11. Lamb GW, Aitchison M, Ramsey S, Housley SL, McMillan DC. Clinical utility of the Glasgow Prognostic Score in patients undergoing curative nephrectomy for renal clear cell cancer: basis of new prognostic scoring systems. *Br J Cancer.* 106(2):279-283, 2012.
12. Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Yonei A, Onitsuka T. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 31(9):2995-2998, 2011.

13. Ma JP, Wang Z, Lin JW, Wu KM, Chen JH, Chen CQ, Cai SR, He YL, Zhan WH. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in gastric cancer. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 14(12):944-947, 2011.
14. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, Widmann WD. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 19(1):217-224, 2012.
15. Kaneko M, Nozawa H, Sasaki K, Hongo K, Hiyoshi M, Tada N, Muroto K, Nirei T, Kawai K, Sunami E, Tsuno NH, Kitayama J. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in advanced colorectal cancer patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Oncology.* 82(5):261-268, 2012.
16. Gomez D, Morris-Stiff G, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. Impact of systemic inflammation on outcome following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol.* 97(6):513-518, 2008.
17. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, Lee K. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother.* 58(1):15-23, 2009.
18. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 13(7):499-503, 2011.
19. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, Ghaneh P. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg.* 197(4):466-472, 2009.
20. McMillan DC, Crozier JE, Canna K, Angerson WJ, McArdle CS. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 22(8):881-886, 2007.
21. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Horie T, Kubota K. Inflammation-based prognostic score is a novel predictor of postoperative outcome in patients with colorectal cancer. *Ann Surg.* 246(6):1047-1051, 2007.
22. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Inflammation-Based Prognostic System Predicts Postoperative Survival of Colorectal Cancer Patients with a Normal Preoperative Serum Level of Carcinoembryonic Antigen. *Ann Surg Oncol.* 2012.
23. Brown DJ, Milroy R, Preston T, McMillan DC. The relationship between an inflammation-based prognostic score (Glasgow Prognostic Score) and changes in serum biochemical variables in patients with advanced lung and gastrointestinal cancer. *J Clin Pathol.* 60(6):705-708, 2007.
24. Gioulbasanis I, Pallis A, Vlachostergios PJ, Xyrafas A, Giannousi Z, Perdikouri IE, Makridou M, Kakalou D, Georgoulas V. The Glasgow Prognostic Score (GPS) predicts toxicity and efficacy in platinum-based

- treated patients with metastatic lung cancer. Lung Cancer. 2012.
25. Srimuninnimit V, Ariyapanya S, Nimmannit A, Wonglaksanapimon S, Akewanlop C, Soparattanapaisarn N. C-reactive protein as a monitor of chemotherapy response in advanced non-small cell lung cancer (CML study). J Med Assoc Thai. 95 Suppl 2:S199-207, 2012.
26. Simons JP, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF. Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: relationship with systemic inflammation, acute-phase response, resting energy expenditure, and catabolic and anabolic hormones. Clin Sci (Lond). 97(2):215-223, 1999.