

Original Article

말기암환자에서 예후인자로서 혈청 Ferritin의 유용성

이수희 · 최윤선 · 황인철* · 염창환[†] · 이준영[‡]

고려대학교 구로병원 가정의학과, *가천대학교 길병원 가정의학과, [†]유셀클리닉,
[‡]고려대학교 의과대학 의학통계학교실

Prognostic Value of Serum Ferritin in Terminally Ill Cancer Patients

Soo Hee Lee, M.D., Youn Seon Choi, M.D., Ph.D., In Cheol Hwang, M.D., Ph.D.*,
Chang Hwan Yeom, M.D., Ph.D.[†] and June Yeong Lee, Ph.D.[‡]

Department of Family Medicine, Korea University Guro Hospital, Seoul,
^{*}Department of Family Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, [†]Ucell Clinic, Seoul,
[‡]Department of Biostatistics, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Predicting life expectancy of terminally ill cancer patients is very important. In many studies, ferritin is detected at higher levels in the sera of cancer patients, and higher ferritin level correlates with aggressiveness of disease and poor outcomes of patients. This study evaluated a prognostic role of serum ferritin levels in terminally ill cancer patients. **Methods:** This study enrolled 65 terminally ill cancer patients from March through June 2012. We assessed routine laboratory findings including serum ferritin levels as well as demographic and clinical characteristics of the patients. To examine the association between serum ferritin levels and patient's characteristics, we used Spearman's correlation analysis, Wilcoxon's rank sum test or Kruskal-Wallis test, as appropriately. For multivariate analysis, Cox's proportional hazard regression model was used to evaluate significance of serum ferritin levels as a prognostic factor. **Results:** A negative correlation between serum ferritin levels and survival time was found. After adjusting for sex, age, performance status, creatinine levels and white blood cell counts, serum ferritin levels were significantly associated with survival time. **Conclusion:** Even at the very end of life of terminal cancer patients, serum ferritin levels were an independent prognostic factor for survival.

Key Words: Ferritins, Neoplasms, Terminally ill, Survival, Prognosis

Received November 14, 2014, Revised January 26, 2015, Accepted January 26, 2015

Correspondence to: Youn Seon Choi
Department of Family Medicine, Korea University Guro Hospital, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul
152-703, Korea

Tel: +82-2-2626-3275, Fax: +82-2-837-0613, E-mail: younseon@korea.ac.kr

Co-Correspondence to: In Cheol Hwang

Department of Family Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 1198 Guwol-dong, Namdong-gu,
Incheon 405-760, Korea

Tel: +82-32-460-3354, Fax: +82-32-460-3354, E-mail: spfe0211@hanmail.net

© 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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

말기암환자에서 여명 예측은 매우 중요한 문제로 완화의료에서 필수적인 고려사항이다(1). 적절한 여명 예측을 통해 더 이상의 무의미한 연명치료를 피하고 환자와 보호자가 마지막 시간을 준비하는 데 도움을 줄 수 있다(2,3). 여명 예측을 위한 예후요인으로 환자의 수행상태, 환자의 증상과 징후 및 임상 검사지표, 임상상의 생존 예측, 예후 지수 등이 있는데(4), 실제 완화병동의 환자들에게 유용하지 못할 때가 많다. 따라서 짧은 생존기간의 말기암환자에서 여명을 예측할 수 있는 간단한 지표를 찾는 일은 여전히 중요한 일이다.

Ferritin은 iron-free apoferritin과 철이 결합한 철 저장 단백질로 대부분 간, 비장의 실질세포, 대식세포, 골격근, 골수의 조직구 등에서 발견되며(5) 혈청에서는 극미량만 존재한다. 인체가 가지고 있는 철의 25%는 저장철의 형태로 존재하는데 이 중 약 2/3는 ferritin과 결합되어 있으므로 건강한 성인에서 혈청 ferritin의 양은 체내 이용 가능한 철 저장량을 직접적으로 표시하는 지표가 된다. 일반적으로 ferritin은 나이가 들면서 증가하고 성인에서는 같은 연령의 여성보다 남성에서 수치가 더 높다. 혈청 ferritin 1 ng/mL는 약 8 mg의 저장철을 반영하는데 정상 성인에서의 혈청 농도는 검사실마다 상이할 수 있지만 대략 18~270 ng/mL(남성 18~270 ng/mL, 폐경전 여성 18~160 ng/mL)이다(6).

악성 종양과 혈청 ferritin에 관한 기존의 연구들을 살펴보면 유방암(7-10), 폐암(11), 췌장암(12), 자궁경부암(13), 백혈병(14), Hodgkin병(15), 신경모세포종(16), 두경부암(17) 등 다양한 악성 종양에서 혈청 ferritin 수치의 증가가 보고되었다.

Ćujić 등의 연구에서는(7) 조기 유방암 환자와 진행된 유방암 환자의 두 군 모두 정상 폐경 전 여성보다 ferritin 값이 증가되어 있었고 정상 대조군 250명과 조기 유방암 환자 229명의 ferritin 수치를 비교한 Jacobs의 연구에서도 유방암 환자군이 정상 대조군보다 유의하게 ferritin 수치가 높았다(18). 115명의 폐암 환자와 74명의 양성 폐질환 환자를 대상으로 한 연구에서 양성 폐질환 환자보다 폐암 환자의 혈청 ferritin 수치가 유의하게 높았고(11), Ito 등에 의해 진행된 ferritin과 자궁경부암과의 연구도(13) 치료를 받기 전의 자궁경부암 환자의 51%가 정상 대조군의 ferritin 상한치보다 높은 ferritin 수치를 나타내었다. 두경부암과 혈청 ferritin에 관련된 연구(17)

역시 같은 결과를 나타내고 있는데 두경부암 환자군은 다른 모든 대조군에 비해 혈청 ferritin 값이 유의하게 높았다.

악성 종양에서 혈청 ferritin 수치가 증가되어 있음은 물론, 상승된 ferritin 수치가 종양의 독립적인 예후인자라는 연구 결과도 여러 암종에서 발표되었다. 유방암 환자들을 4년간 추적 관찰한 연구에서 ferritin 값이 200 μ g/l 이상인 환자들은 200 μ g/l 미만인 환자들에 비해 재발률이 유의하게 높았다(18). 폐암에 관한 연구에서도 3년간의 추적관찰 기간 동안 ferritin 값이 300 μ g/l 이상인 폐암 환자군이 300 μ g/l 미만인 환자군보다 생존율이 유의하게 낮았고 환자의 기능상태, 나이, 성별, 병기, 조직학적 종양의 성상 등을 모두 보정한 후에도 상승된 혈청 ferritin은 폐암의 유의한 예후인자로 증명되었다(11). 자궁경부암 관련 연구에서는 수술 후 6개월 간의 추적관찰 기간 동안 ferritin 수치가 증가한 환자들은 종양의 재발, 전이 등을 보이며 나쁜 예후를 나타내었다(13). 예후인자로서의 혈청 ferritin은 두경부암 연구에서도 비슷한 결과를 보여주고 있는데 3기(stage 3)와 4기(stage 4)를 합한 환자군이 1기(stage 1)와 2기(stage 2)를 합한 환자군보다 유의하게 혈청 ferritin 값이 높았다(17). 혈청 ferritin 값이 3기(T2N1-T3N0~1), 4기(T2N2~3-T3N2~3) 환자에서 1기, 2기 환자(T1N0M0-T2N0M0)보다 증가되어 있다는 사실에서 ferritin 수치는 종양의 크기뿐만 아니라 종양의 분포 범위와도 연관이 있다는 것을 짐작할 수 있다.

전술한 바와 같이 다수의 악성 종양에서 질병의 병기가 높을수록, 질병의 진행(Progression)시에 혈청 ferritin이 상승하는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 혈청 ferritin은 각종 종양의 진단과 진행을 가늠할 수 있는 보조적인 수단 및 종양의 예후인자로 이용될 수 있으므로 혈청 ferritin의 측정이 말기암환자의 여명 예측에도 도움이 될 것으로 생각된다. 이에 본 연구에서는 혈청 ferritin과 생존기간과의 연관성을 분석하여 말기암환자의 독립적인 예후인자로서의 ferritin의 유용성을 검증하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상 및 기간

본 연구는 고려대학교 구로병원과 가천대학교 길병원에서 공동으로 진행한 말기암환자의 비타민 C 및 산화 스트레스 연구의 세부연구로 계획되었다(19). 2012년 3월부터 2012년 6월까지 고려대학교 구로병원과 가천대학교 길병원 완화의료센터에 입원한 말기암환자 296명

중 만성콩팥병과 혈액암환자, 등록 1주 이내로 수혈을 받았거나 알부민을 투여 받은 자는 제외하였다. 환자들에게 연구의 목적을 충분히 설명하였고 이들 중 환자 본인이나 대리인이 연구 참여에 동의하고 사전 동의서를 작성한 65명의 환자가 최종 연구 대상으로 선정되었다. 이 연구는 고려대학교 구로병원과 가천대학교 길병원의 연구윤리심의위원회(IRB)의 승인을 받고 진행되었다.

2. 연구 방법

1) 인구통계학적 특징 및 병력: 연구 대상 환자들의 연령, 성별, 원발암 부위 및 수술, 항암제 치료, 방사선 치료 등의 암 치료 병력을 조사하였다.

2) 임상증상: ECOG 기능상태 지수(Eastern Cooperative Oncology Group performance status), 통증의 강도 등을 조사하였다. ECOG 기능상태 지수는 암환자의 운동 수행 능력을 0에서 4까지 등급화한 것으로 정상적인 일상생활이 가능한 상태를 0으로, 스스로 아무것도 수행할 수 없는 상태를 4로 정의한다. 통증강도는 숫자 통증 등급(Numeric Rating Scale, NRS)을 이용하였는데 숫자 0을 통증 없음, 숫자 10을 가장 심한 통증으로 정의하였고 NRS 4점 이상은 조절되지 않는 통증으로 규정하였다.

3) 혈액검사: 혈색소(12~16 g/dL) 및 백혈구 수($4.5 \sim 11.0 \times 10^3 / \mu\text{L}$), 알부민(3.3~5.1 g/dL), 총 빌리루빈(0.2~1.2 mg/dL), 크레아티닌(0.5~1.1 mg/dL), C-반응성 단백질(<0.5 mg/dL) 검사를 시행하였다.

4) 혈청 ferritin의 측정: 혈청 ferritin은 방사성 동위원소 면역 측정법을 이용하여 측정하였다. 환자의 혈액을 채취해 원심분리기를 이용해 혈청을 분리한 후 서로 다른 단클론 ferritin 항체를 이용하여 1시간 동안 실온에서 반응시켰다. 검체의 ferritin이 단클론 ferritin 항체와 결합하고 이 복합체에 또다시 방사성 동위원소를 첨가한 ferritin 항체가 결합하여 sandwich를 형성하였다. 이 중 결합하지 않은 물질은 세척과정에서 제거되고 고정상에 결합된 복합체의 양은 검체 중의 ferritin의 양에 비례하며 이것의 농도는 감마카운터의 방사능 양을 측정하여 계산하였다. 이 측정법의 정상범위는 32~284 ng/mL이다.

5) 생존 일수: 생존 일수는 채혈한 날로부터 환자가 사망한 날까지의 기간으로 정의하였다. 최종 추적 관찰일은 원내 사망일 혹은 퇴원일이나 전원일이고 연구 종료 당시 생존한 경우에는 연구 종료일이 되었다. 즉, 환자가 사망한 경우는 사건이 발생한 경우로 정의하였고, 퇴원, 전원, 또는 연구 종료 시까지 생존해있는 경우는 중도절단(censored data) 자료로 간주하였다.

3. 통계 분석

연구 대상자들의 일반적인 특성은 인원 수 및 백분율 혹은 중앙값(사분위 범위) 등으로 요약 제시하였다. 혈청 ferritin과 각 변수들 간의 관련성을 파악하기 위해 Spearman's correlation analysis, Wilcoxon Rank Sum test 또는 Kruskal-Wallis test 등을 시행하였다.

평균 생존기간은 Kaplan-Meier 생존분석법을 사용해 추정하였으며 연구 대상자들의 생존기간에 영향을 미치는 요인을 평가하기 위해 단변량 콕스 비례위험 회귀 분석(univariate Cox's proportional hazard regression analysis)을 실시하였다. 변수들은 모두 범주형으로 기술하였고 혈청 ferritin을 제외한 혈액검사는 정상범위와 악성 중앙에서 흔히 관찰되는 이상상태의 두 군으로 나누어 조사하였다. 혈청 ferritin 수치는 중앙값 이상과 중앙값 미만의 두 군으로 나누어 분석하였다.

교란 요인들의 효과를 보정한 상태에서 혈청 ferritin 수치와 생존기간과의 관련성을 파악하기 위해, 단변량 분석결과 생존기간에 영향을 미치는 변수들(P value < 0.1)을 보정한 다변수 콕스 비례위험 회귀분석(multivariable Cox's proportional hazard regression analysis)을 시행하였다. 본 연구의 모든 통계분석은 SAS version 9.3 (SAS Inc., Cary, NC, USA)를 이용하였으며 교란 변수 선정(P value < 0.1)을 제외한 모든 분석결과의 통계적 유의성은 P value 0.05 미만으로 평가하였다.

결 과

1. 연구 대상자의 일반적 특성

본 연구에 포함된 환자는 총 65명으로 남자 34명(52.3%), 여자 31명(47.7%)이었으며 평균연령은 66세였다. 원발암의 종류로는 폐암이 가장 많았으며(16명, 24.6%) 위장관암(13명, 20.0%), 췌장암(11명, 16.9%), 간담도암(10명, 15.4%), 두경부암(10명, 15.4%), 방광암(3명, 4.6%), 유방암(2명, 3.1%) 등의 순으로 조사되었다. 본 연구의 대상자는 완화의료센터의 말기암환자들이므로 대부분의 환자가(96.9%) 3 이상의 ECOG 기능상태 지수로 조사되었고, 통증강도 4 이상의 환자는 31명(47.7%)이었다.

항암화학요법을 경험한 환자들은 2/3 이상이었고(44명, 67.7%), 이 외 수술(29명, 44.6%), 방사선 치료(28명, 43.1%) 등의 경험이 있었다. 65명의 환자 중 49명(75.4%)이 최종 추적 관찰일까지 사망한 것으로 나타났으며 평균 생존기간은 15일이었다(95% 신뢰구간, 11~21일).

Ferritin의 중앙값은 633.5 ng/mL로 측정되어 정상범위의 상한치를 벗어나 있었다(Table 1).

2. 연구 대상자의 일반적 특성과 혈청 ferritin

환자의 나이와 ECOG 기능상태 지수, 원발암 부위, 중등도 이상의 통증 등은 ferritin 수치와 통계학적으로 유의한 관련성을 보이지 못했으나, 여자에 비해 남자에서 유의하게 ferritin 수치가 높게 관찰되었다(983.6 ng/mL vs. 323.9 ng/mL, $P=0.001$)(Table 2).

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Study Subjects (N=65).

Variable	N (%)
Age* (yrs)	66 (58~76)
Sex	
Male	34 (52.3)
Female	31 (47.7)
Primary cancer type	
Lung	16 (24.6)
Gastrointestinal	13 (20.0)
Pancreas	11 (16.9)
Hepatobiliary	10 (15.4)
Head and Neck	10 (15.4)
Bladder	3 (4.6)
Breast	2 (3.1)
ECOG PS	
2~3	44 (67.7)
4	21 (32.3)
Laboratory findings*	
Hemoglobin, g/dL (12~16)	9.7 (8.6~10.6)
White blood cell, $10^3/\text{mm}^3$ (4.5~11.0)	11.1 (7.20~15.7)
Total bilirubin, mg/dL (0.2~1.2)	0.6 (0.3~1.2)
Albumin, g/dL (3.3~5.1)	3.0 (2.6~3.3)
Creatinine, mg/dL (0.5~1.1)	0.6 (0.4~0.9)
C-reactive protein, mg/dL (<0.5)	16.3 (4.0~74.5)
Ferritin, ng/mL (32~284)	633.5 (291.5~725.9)
Survival time [†] (days)	15 (11~21)
Death	
Yes	49 (75.4)
No	16 (24.6)
Uncontrolled pain (NRS ≥ 4)	31 (47.7)
Treatment history [†]	
Surgical operation	29 (44.6)
Chemotherapy	44 (67.7)
Radiotherapy	28 (43.1)

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, NRS: numerical rating scale. *Expressed as median (interquartile range), [†]Expressed as median (95% CI), [‡]Multiple responses item.

3. 혈액 검사 및 생존 기간과 ferritin과의 상관 관계

연속형 변수들과 ferritin과의 상관관계는 상관계수를 통해 제시하였다. 생존기간은 ferritin과 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 보였으며(correlation coefficient = -0.379, $P=0.002$), 혈액검사 중 백혈구(correlation coefficient = 0.294, $P=0.018$), C-반응성 단백질(correlation coefficient = 0.256, $P=0.041$), 크레아티닌(correlation coefficient = 0.305, $P=0.014$)은 ferritin과 유의한 양의 상관관계를 보였고 알부민은 ferritin과 음의 상관관계를 보였다(correlation coefficient = -0.248, $P=0.049$)(Table 3).

4. 생존기간에 영향을 미치는 요인들에 대한 단변량 분석

환자들의 연령, 원발암 부위, 조절되지 않는 통증 등은 생존기간과 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나 여자에 비해 남자가($P=0.0260$), ECOG 기능상태지수가 높을수록($P=0.0355$), 그리고 크레아티닌이 상승하는 경우에($P=0.0003$) 생존기간이 유의하게 짧은 것으로 나타났다(Table 4).

혈청 ferritin이 중앙값 이상인 군의 생존기간은 10일

Table 2. Serum Ferritin Level by Characteristics (N=65).

Variable	N	Ferritin*	P value [†]
Sex			
Male	34	983.6 (546.5~2053.2)	0.001
Female	31	323.9 (112.2~735.4)	
Primary cancer type			
Lung	16	585.31 (459.0~1726.9)	0.087
Gastrointestinal	13	256.8 (112.2~377.3)	
Pancreas	11	546.5 (148.2~1654.9)	
Hepatobiliary	10	835.6 (673.1~2073.8)	
Head and Neck	10	894.6 (278.9~1676.0)	
Bladder	3	1033 (669.7~1860.8)	
Breast	2	3106.3 (599.9~5612.8)	
ECOG PS			
2~3	44	529.4 (199.7~1775.7)	0.154
4	21	801.7 (543.7~1676.0)	
Pain severity (NRS)			
<4	34	669.7 (276.5~1676.0)	0.779
≥ 4	31	599.9 (377.3~1775.7)	
Death			
Yes	49	687.2 (327.0~1957.0)	0.121
No	16	504.9 (201.1~704.2)	

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, NRS: numerical rating scale. *Values expressed as median (interquartile range), [†]P value by Wilcoxon Rank-sum test or Kruskal-Wallis test.

이었고 중앙값 미만인 군의 생존기간은 36일로 조사되었으며, 높은 수치의 ferritin군이 2.89배 유의하게 생존기간이 짧았다(HR=2.89, P=0.0005)(Figure 1).

5. 생존기간에 영향을 미치는 요인들을 보정한 다변량 분석

본 연구의 대상자가 65명으로 많지 않은 수임을 감안하여 생존기간에 영향을 미치는 인자에 대한 단변량 분석에서 P value 0.1 미만으로 유의성을 보이는 변수들을 대상으로 다변량 분석을 시행하였다. 또 혈청 ferritin 수치는 정상적으로 나이에 따른 변화가 있으므로 나이 역시 보정하기로 하였다. 주 연구 관심 변수인 ferritin과 연령, 성별, ECOG 기능상태 지수, 크레아티닌, P value 0.056인 백혈구 등을 보정한 다변수 콕스의 비례위험 회귀분석(multivariable Cox's proportional hazard regression analysis)을 실시한 결과를 Table 5에 제시하였다.

성별, 연령, ECOG 기능상태 지수, 크레아티닌, 백혈구 수치 등의 효과를 보정한 상태에서 혈청 ferritin은 말기암환자들의 생존기간과 유의한 관계가 있는 것으로 나타났다(HR=2.41, P=0.0093)(Table 5).

고 찰

본 연구는 말기암환자에서 혈청 ferritin과 여명과의 상관관계를 분석하였고 그 결과 혈청 ferritin이 말기암환자의 생존기간과 유의한 연관성이 있다는 것을 확인하였다. 다시 말해 본 연구의 의의는 혈청 ferritin이 기존 연구들에서 알려진 바와 같이 개개 악성 종양의 진단 및 예후에 도움을 줄 뿐만 아니라 말기암환자의 여명 예측 인자로도 이용될 수 있다는 것을 밝혔다는 데 있다.

Table 3. Correlation between Serum Ferritin and Other Variables (N=65).

Variable	N	Ferritin*	P value
Age (yrs)	65	-0.089	0.486
Laboratory findings			
Hemoglobin	65	0.040	0.756
White blood cell	65	0.294	0.018
Total bilirubin	65	0.242	0.054
Albumin	65	-0.248	0.049
Creatinine	65	0.305	0.014
C-reactive protein	65	0.256	0.041
Survival time (days)	65	-0.379	0.002

*Values given are Spearman's correlation coefficient.

Ferritin이 체내 철 저장량과 상관없이 상승하는 경우는 조혈장애로 ferritin이 이용되지 않는 재생불량성 빈혈, 손상된 간세포에서 ferritin이 유리되는 간질환, 악성

Table 4. Factors Affecting Study Subject's Survival Time (N=65).

Variable	N	MST (days)	P value*
Age (yrs)			0.5505
≤65	32	24	
>65	33	12	
Sex			0.0260
Female	31	32	
Male	34	12	
Primary cancer type			0.4554
Lung	16	32	
Gastrointestinal	13	15	
Pancreas	11	18	
Hepatobiliary	10	11	
Head and Neck	10	36	
Bladder	3	19	
Breast	2	-	
ECOG PS			0.0355
2~3	44	24	
4	21	11	
Pain severity (NRS)			0.6686
<4	34	18	
≥4	31	25	
Laboratory findings			
Hemoglobin (g/dL)			0.7844
Normal	10	22	
<12.0	55	20	
WBC (10 ³ /mm ³)			0.0562
Normal	31	25	
>11.0	34	12	
Total bilirubin (mg/dL)			0.4207
Normal	49	23	
>1.2	16	15	
Albumin (g/dL)			0.1570
Normal	15	32	
<3.3	50	16	
Creatinine (mg/dL)			0.0003
Normal	55	23	
>1.1	10	7	
C-reactive protein (mg/dL)			0.7632
Normal	4	34	
>0.5	61	19	
Ferritin [†] (ng/mL)			0.0005
<633.5	32	36	
≥633.5	33	10	

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, MST: median survival time NRS: numerical rating scale, WBC: white blood cell.

*P value by univariate Cox's proportional hazard regression analysis, [†]Based on it's median value.

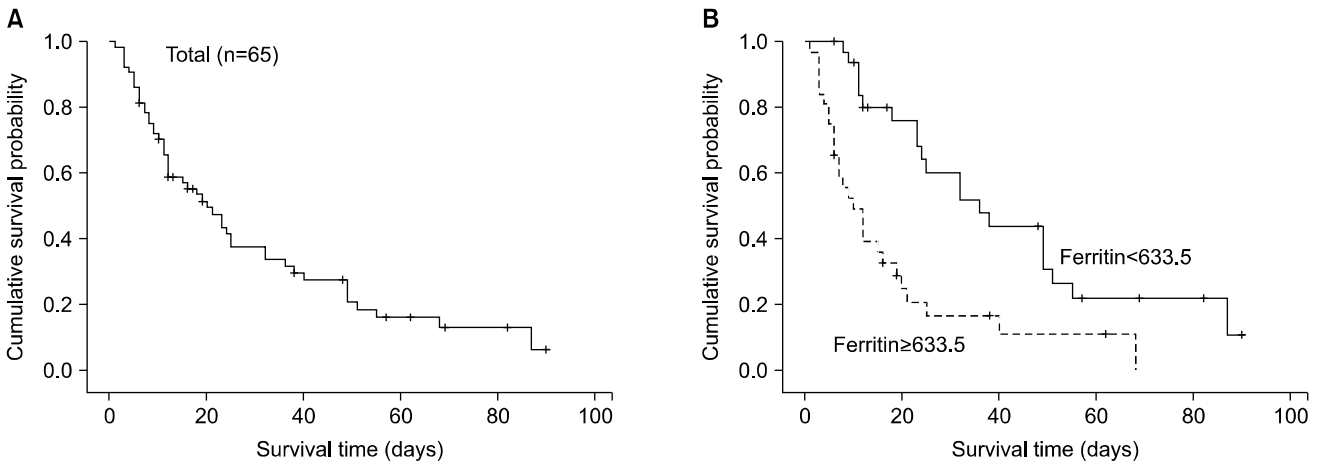


Figure 1. Estimated survival probability using Kaplan-Meier survival analysis. (A) Survival curve of 65 study patients, (B) Survival curves of two groups categorized by serum ferritin level: low ferritin group (<633.5 ng/mL) versus elevated ferritin group (≥633.5 ng/mL).

Table 5. Cox Regression Analysis with Adjustment (N=65).

Variable	HR	95% CI	P value*
Ferritin (ng/mL)			
< 633.5	1		
≥ 633.5	2.41	1.24~4.68	0.0093
Age (yrs)	1.02	0.99~1.05	0.2175
Sex			
Female	1		
Male	1.34	0.65~2.78	0.4263
ECOG PS			
2~3	1		
4	1.38	0.67~2.84	0.3798
WBC (10³/mm³)			
Normal	1		
> 11.0	1.01	0.52~1.92	0.9923
Creatinine (mg/dL)			
Normal	1		
> 1.1	3.17	1.42~7.06	0.0048

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, CI: confidential interval, HR: hazard ratio, WBC: white blood cell.

*P value by multivariable Cox's proportional hazard regression analysis.

종양, 신장질환, HIV를 포함한 여러 가지 감염증, 루푸스와 같은 자가면역질환 등 다양하다(20). 이처럼 병적인 상태에서 혈청 ferritin이 증가하는 것은 급성 염증을 매개하는 사이토카인인 IL-1 β , IL-6, IL-18 및 TNF α 등에 의해 ferritin 생산이 증가하기 때문이다(21).

악성 종양에서 ferritin의 증가기전은 전술한 바와 같이 염증 매개 사이토카인들이 H-ferritin의 전사(Transcription)와 H-ferritin, L-ferritin의 전위(Translation)를 유도하고 종양 조직의 괴사로 인해 세포 내 ferritin이 혈청

내로 유리되며, 종양세포 자체가 ferritin을 합성하기 때문이다. 악성 종양에서 ferritin 상승이 간손상에 의한 것이라는 주장도 있었지만 이는 여러 사례들을 통해 적절하지 않은 것으로 나타났는데, 간세포암과 신경모세포종 환자에서 상승된 혈청 ferritin 수치는 aminotransferase와 관련이 없었고 ESR (erythrocyte sedimentation rate)과 양의 상관관계를 보였다(22,23). 또 전이가 있는 유방암 환자에서도 ferritin 수치는 aminotransferase와는 연관성을 보이지 않았으나 C-reactive protein과 유의한 관련성을 보였다(24). 이러한 사례들은 악성 종양에서의 ferritin 상승이 간손상 때문이 아니라 염증 상태에 의한 것이라는 사실을 뒷받침한다. Ferritin은 염증 상태뿐만 아니라 저산소 상태, 산화스트레스에 의해서도 생성이 촉진되는데(25,26) 악성 종양에서는 이러한 조건을 모두 만족하기 때문에 혈청 ferritin이 상승하게 되는 것이다.

상승된 ferritin이 악성 종양에 미치는 영향은 유리 철이온이 유해한 자유 라디칼을 만드는 것으로부터 시작된다. 철은 DNA 합성, 에너지 생성, 전자 전달, 기질의 산화 같은 기본적인 세포 기능들에 관여하며 세포의 생존과 복제에 필수적이지만(27), superoxide나 hydroxyl radical과 같은 반응성 산소종의 생성을 초래한다(28). 이러한 반응성 산소종은 저밀도 지단백 콜레스테롤을 산화시키고, DNA에 손상을 주며 유전자의 변이를 일으켜 DNA의 이중나선구조를 파괴시켜서 결국 종양형성(Tumorigenesis)을 촉진시키게 된다(20). 또 증가한 ferritin은 신생 혈관 생성에 도움을 주고 림프구의 작용을 억제하며 직접적인 종양세포의 증식을 촉진시켜 더욱 질병을 악화시킨다(20). ferritin이 유방암의 표피세포 증식을 유

도하는 것이 실험을 통해 입증되었는데(20) 이러한 ferritin의 면역억제 기능은 암환자의 효과적인 면역치료를 어렵게 하는 장애물로 작용한다. 정리하자면 악성 종양에서 전술한 여러 기전에 의해 혈청 ferritin이 증가하게 되고, 증가한 ferritin은 다시 종양형성에 기여하게 되는 악순환을 한다고 할 수 있다.

본 연구에서 ferritin의 중앙값은 633.5 ng/mL로 측정되어 인종과 평균연령이 같지 않은 다른 연구와의 직접 비교는 어렵지만 폐암 연구의 평균 ferritin 값이 245 ng/mL(11), 두경부암의 평균 ferritin 값 242 ng/mL(17), 췌장암의 평균 ferritin 값 378 ng/mL(12)인 결과와 비교해보면 상대적으로 높은 수치를 보인다. 이는 질병의 병기가 높을수록, 종양이 진행할수록 혈청 ferritin이 상승한다는 기존의 연구를 뒷받침하는 결과라고 할 수 있다.

상관 관계 분석상 남자가 유의하게 ferritin 수치가 높았던 것은 정상 성인의 결과와 같았고 말기암환자의 생존기간과 유의한 관련이 있다고 밝혀진 백혈구 증가증(29), C-반응성 단백질 상승(30)과도 ferritin과의 상관관계가 입증되었다.

원발암 부위와 ferritin 수치는 유의한 관련이 없었는데, 이는 미국에서 진행된 연구결과와 일치한다. 미국 국립암연구소의 자료를 가지고 폐암, 유방암, 대장암, 두경부암 환자의 ferritin 수치를 비교한 결과, 모든 종양 환자군에서 정상 대조군보다 ferritin 수치가 유의하게 증가되어 있긴 하지만 각각의 종양끼리는 통계적으로 ferritin 값의 유의한 차이가 없었다(17).

본 연구에서는 생존기간과 ferritin과의 연관성을 알기 위해 환자들을 ferritin 값에 따라 두 군으로 나누어 조사하였다. 분류의 기준이 되는 ferritin의 절단값(cut off value)을 환자들의 중앙값으로 취하였는데, 그 이유는 대부분의 환자가 정상 범위의 상한치보다 ferritin 수치가 높았고, 말기암환자들의 통상적인 ferritin 값이 연구되어 있지 않아서였다. 폐암과 관련하여 혈청 ferritin 수치가 300 mg/L 이상의 환자를 경한 상승군, 700~800 mg/L인 환자를 극한 상승군으로 나눈 기존의 연구가 있지만(31) 본 연구는 환자수가 많지 않아 중앙값을 취하는 것이 가장 타당하다고 생각되었다. 대규모 연구에서도 ferritin 수치를 중앙값으로 나누어, 본 연구와 같은 결과가 나오는지 검증할 필요가 있다고 생각된다.

본 연구의 장점으로는 첫째, 여러 암종의 말기암환자를 대상으로 하여 혈청 ferritin 수치와 생존기간과의 연관성을 살펴본 매우 드문 연구라는 것을 들 수 있다. 둘째, 연구 대상자의 생존기간 중앙값이 15일로 매우 짧

았음에도 불구하고 혈청 ferritin 수치가 생존기간과 유의한 관련이 있다는 결과는, 짧은 재원 기간의 우리나라 완화병동 환자들에게 혈청 ferritin이 실용적인 여명 예측인자로 이용될 수 있음을 시사한다. 셋째, 혈청 ferritin을 악성 종양의 예후인자로 밝힌 기존의 논문들이 혈액검사만으로 결과를 얻은 것과 달리 본 연구는 ECOG 기능상태 지수와 통증강도 등 환자의 임상증상을 고려하였다.

본 연구의 제한점으로는 우선 본 연구가 말기암환자의 비타민 C 및 산화 스트레스 연구의 세부연구로(19) 계획되었으므로 대상자 선정에 제한이 있었다는 것을 들 수 있다. 따라서 ferritin과 말기암환자의 생존기간과의 관계를 규명하는 연구만으로 같은 결과가 나오는지 검증할 필요가 있다.

두 번째 제한점으로는 대상 환자의 수가 많지 않아 연구 결과를 암종별로 나누어 분석하기는 어려웠고, 연구 대상자가 두 기관의 환자로 국한되어 있으므로 선택 편향(selection bias)의 가능성이 있을 수 있다.

또한 ferritin 수치는 급·만성 간질환, 염증, 감염 등의 상태에서도 증가하고(32) 식이나 약물에 의해서도 영향을 받지만, 말기암환자들 대부분이 여러 종류의 약물을 사용하며 감염에 취약한 상태이므로(33) 이러한 조건들을 완전히 배제하지 못하였다.

마지막으로, 본 연구는 완화병동에 입원한 말기암환자만을 대상으로 하였으므로 가정간호 환자나 타과에 입원한 말기암환자까지 대상으로 하여 일정 간격으로 혈청 ferritin을 검사하여 임종까지의 값의 변화를 살펴보는 것도 고려해 볼 수 있을 것이다.

요 약

목적: 말기암환자의 진료에 있어 여명을 예측하는 것은 매우 중요한 문제이다. 여러 악성 종양에서 혈청 ferritin이 증가되어 있고 높은 수치의 혈청 ferritin은 질병의 진행 및 나쁜 예후와 관련이 있다고 밝혀져 있으므로 본 연구에서는 말기암환자에서 ferritin과 생존기간과의 연관성을 알아보고 혈청 ferritin이 여명 예측 인자로 유용한지 검증하고자 하였다.

방법: 2012년 3월부터 2012년 6월까지 완화병동에 입원한 말기암환자 65명을 대상으로 혈청 ferritin을 포함한 기본적인 혈액검사를 시행하였고, 인구 통계학적 특성 및 임상증상 등을 조사하였다. 혈청 ferritin과 각 변수들간의 관련성을 파악하기 위해 Spearman's correlation

analysis, Wilcoxon Rank Sum test 또는 Kruskal-Wallis test 등을 실시하였고 혈청 ferritin의 예후인자로서의 유용성을 평가하기 위해 다변수 콕스 비례위험 회귀분석(multivariable Cox's proportional hazard regression analysis)을 시행하였다.

결과: 상관 관계 분석 결과 ferritin은 생존기간과 유의한 음의 상관관계를 보였다. 단변량 분석에서 생존기간에 유의한 영향을 미치는 성별, ECOG 기능상태 지수, 크레아티닌, 백혈구 수치와 나이의 효과를 보정한 상태에서 혈청 ferritin은 말기암환자들의 생존기간과 통계적으로 유의한 관계를 나타내었다.

결론: 짧은 생존기간의 말기암환자에서도 혈청 ferritin은 독립적인 예후인자로 증명되었다. 기존의 여명 예측인자들과 더불어, 혈청 ferritin은 말기암환자들의 생존기간 예측에 도움을 줄 수 있을 것이라 생각한다.

중심단어: Ferritins, 종양, 말기암환자, 생존, 예후

REFERENCES

- den Daas N. Estimating length of survival in end-stage cancer: a review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 1995;10: 548-55.
- Lee IC, Kim CK, Suh SY, Kim YS, Cho KH, Kang HC, et al. Validation of scoring system for survival prediction in terminal cancer patients in Korea. *J Korean Acad Fam Med* 2007;28: 682-9.
- Christakis NA, Iwashyna TJ. Attitude and self-reported practice regarding prognostication in a national sample of internists. *Arch Intern Med* 1998;158:2389-95.
- Suh SY. Survival prediction of terminally ill cancer patients. *Korean J Hosp Palliat Care* 2007;10:171-7.
- Worwood M. Serum ferritin. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1979; 10:171-204.
- Walters GO, Miller FM, Worwood M. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *J Clin Pathol* 1973; 26:770-2.
- Ćujić D, Stefanoska I, Golubović S. Serum ferritin in healthy women and breast cancer patients. *JMB* 2011;30:33-7.
- Narkhede HP, Muddeshwar MG, Mahajan VV. Breast cancer and serum ferritin-Menopausal status perspective: Menopause-A fickle determinant. *Int J Res Med Sci* 2014;2:258-63.
- Mishra S, Sharma DC, Sharma P. Studies of biochemical parameters in breast cancer with and without metastasis. *Indian J Clin Biochem* 2004;19:71-5.
- Alkhateeb AA, Han B, Connor JR. Ferritin stimulates breast cancer cells through an iron-independent mechanism and is localized within tumor-associated macrophages. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:733-44.
- Milman N, Pedersen LM. The serum ferritin concentration is a significant prognostic indicator of survival in primary lung cancer. *Oncol Rep* 2002;9:193-8.
- Kalousová M, Krechler T, Jáchymová M, Kuběna AA, Zák A, Zima T. Ferritin as an independent mortality predictor in patients with pancreas cancer. Results of a pilot study. *Tumour Biol* 2012;33:1695-700.
- Ito H, Takagi Y, Ando Y, Kubo A, Hashimoto S, Tsutsui F, et al. Serum ferritin levels in patients with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1980;55:358-62.
- Tachibana T, Tanaka M, Takasaki H, Numata A, Maruta A, Ishigatsubo Y, et al. Pre-SCT serum ferritin is a prognostic factor in adult AML, but not ALL. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:1268-9.
- Hann HW, Lange B, Stahlhut MW, McGlynn KA. Prognostic importance of serum transferrin and ferritin in childhood Hodgkin's disease. *Cancer* 1990;66:313-6.
- Roh ES, Lee JH, Hong YR, Park JS, Kim JS. Clinical utilities of serum ferritin as a marker of disease activity and prognostic factor in childhood tumors. *Korean J Pediatr* 2004;47:1319-24.
- Maxim PE, Veltri RW. Serum ferritin as a tumor marker in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1986;57:305-11.
- Jacobs A, Jones B, Ricketts C, Bulbrook RD, Wang DY. Serum ferritin concentration in early breast cancer. *Br J Cancer* 1976;34:286-90.
- Yeom CH, Choi YS, Ahn HY, Lee SH, Hwang IC. Oxidative stress level is not associated with survival in terminally ill cancer patients: a preliminary study. *BMC Palliat Care* 2014;13:14.
- Alkhateeb AA, Connor JR. The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta* 2013;1836:245-54.
- Rogers JT, Bridges KR, Durmowicz GP, Glass J, Auron PE, Munro HN. Translational control during the acute phase response. Ferritin synthesis in response to interleukin-1. *J Biol Chem* 1990;265:14572-8.
- Kew MC, Torrance JD, Derman D, Simon M, Macnab GM, Charlton RW, et al. Serum and tumour ferritins in primary liver cancer. *Gut* 1978;19:294-9.
- Hann HW, Levy HM, Evans AE. Serum ferritin as a guide to therapy in neuroblastoma. *Cancer Res* 1980;40:1411-3.
- Alkhateeb AA, Leitzel K, Ali SM, Campbell-Baird C, Evans M, Fuchs EM, et al. Elevation in inflammatory serum biomarkers predicts response to trastuzumab-containing therapy. *PLoS One* 2012;7:e51379.
- Qi Y, Jamindar TM, Dawson G. Hypoxia alters iron homeostasis and induces ferritin synthesis in oligodendrocytes. *J Neurochem* 1995;64:2458-64.
- Tsuji Y, Ayaki H, Whitman SP, Morrow CS, Torti SV, Torti

- FM. Coordinate transcriptional and translational regulation of ferritin in response to oxidative stress. *Mol Cell Biol* 2000;20: 5818-27.
27. Walker BL, Tiong JW, Jefferies WA. Iron metabolism in mammalian cells. *Int Rev Cytol* 2001;211:241-78.
 28. Richardson DR, Ponka P. The molecular mechanisms of the metabolism and transport of iron in normal and neoplastic cells. *Biochim Biophys Acta* 1997;1331:1-40.
 29. Pirovano M, Maltoni M, Nanni O, Marinari M, Indelli M, Zaninetta G, et al. A new palliative prognostic score: a first step for the staging of terminally ill cancer patients. Italian Multicenter and Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:231-9.
 30. McMillan DC, Elahi MM, Sattar N, Angerson WJ, Johnstone J, McArdle CS. Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non-cancer survival in patients with cancer. *Nutr Cancer* 2001;41:64-9.
 31. Milman N, Mellemsgaard A, Hansen S, Dombernowsky P. Bone-marrow hemosiderin iron and serum iron status markers in small-cell carcinoma of the lung. *Int J Oncol* 1993;3:29-32.
 32. Matzner Y, Konijn AM, Hershko C. Serum ferritin in hematologic malignancies. *Am J Hematol* 1980;9:13-22.
 33. Chanock S. Evolving risk factors for infectious complications of cancer therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:771-93.