

갑상선 유두암에서 혈중 호중구-림프구 비율의 임상적 의의

울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과학교실

신영일 · 조자영 · 이유미 · 성태연 · 윤종호 · 정기욱 · 홍석준

Clinical Meaning of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) in Papillary Thyroid Carcinoma

Yung-il Shin, Ja Young Cho,
Yu-mi Lee, Tae-Yon Sung, Jong
Ho Yoon, Ki-Wook Chung, Suck
Joon HongDepartment of Surgery, Asan Medical
Center, University of Ulsan College of
Medicine, Seoul, Korea**Purpose:** Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is a marker of systemic inflammatory response, which is inexpensive, easily calculated, and known to show correlation with prognosis of cancer. The aim of this study was to evaluate the relationship between NLR and prognosis of papillary thyroid carcinoma.**Methods:** A total of 1,142 patients who underwent total thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma between 1995~2005 at Asan Medical Center were enrolled in this study. Patients were categorized according to two groups based on NLR and clinico-pathological variables and disease survival were compared between the two groups.**Results:** Median age of patients was 45.4 years, and the median follow-up period was 48 months. The cut-off value of NLR for prediction of disease-free survival (DFS) was 2. Comparison of DFS between two groups stratified by NLR ($NLR \leq 2$, $NLR > 2$) showed little statistical difference ($P=0.48$). After adjusting for risk (N stage), there was no significant difference according to N stage (N0: $P=0.86$, N1a: $P=0.4$, N1b: $P=0.12$).**Conclusion:** NLR did not show correlation with disease free survival of papillary thyroid carcinoma.**Key Words:** Neutrophil-to-lymphocyte ratio, Papillary thyroid carcinoma, Disease-free survival**중심 단어:** 혈중 호중구-림프구 비율, 갑상선 유두암, 무병 생존율

Received May 11, 2016,

Revised May 22, 2016,

Accepted May 24, 2016

Correspondence: **Ki-Wook Chung**Department of Surgery, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine, 88
Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505,
Korea

Tel: +82-2-3010-3962

Fax: +82-2-474-9027

E-mail: surgeonkw@amc.seoul.kr,
surgeonkw@gmail.com

서 론

염증반응은 암의 성장과 진행 및 예후 등에 영향을 미친다고 알려져 있다.(1) Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR)는 전신적인 염증반응의 상태를 쉽고 간단하게 반영하는 표지자이다.(2) 그러므로 다양한 암에서 NLR과 예후와의 상관관계가 연구되어 왔는데 Bruckner 등(3)의 연구에 의하면 전이성 위암에서 NLR이 증가된 경우 무병생존율이 감소한다고 보고하였다. 또, 진행성 대장암에서 NLR이 증가되어 있는 것이 보고되었고

(4)이 외에도 NLR이 간암, 신장암, 유방암, 췌장암, 폐암 등 여러 암의 재발, 예후 등과 관련이 있음이 보고된 바 있다.(5-9)

암 환자에서 일상적으로 측정되는 C-reactive protein (CRP)와 비교했을 때 NLR은 싸고 용이한 검사라는 점에서,(6,10) NLR과 암의 예후와의 상관관계가 명확해진다면 유용한 예후인자로 사용될 수 있다. 갑상선 유두암에서도 일부에서 NLR과 갑상선 유두암의 예후에 관한 연구가 있었으나 아직 결정적인 연구는 없다. 이번 연구에서는 NLR과 갑상선 유두암 환자들의 예후 사이의 상관관계에 대해 알아보려고 하였다.

방 법

1995년 1월 1일부터 2005년 12월 31일 사이에 서울아산병원에서 갑상선 전절제술을 받은 갑상선 유두암 환자 1,142명을 대상으로 하였으며 평균 추적 기간은 48개월이었다. 진단 시 전신전이 소견을 보인 환자와 갑상선 유두암의 변종(mixed papillary follicular carcinoma, follicular variant papillary carcinoma, tall cell variant, sclerosing variant)으로 진단된 환자는 제외하였다. 의무기록을 통하여 수술 전 전혈구수(CBC) 결과를 포함한 임상병리학적 인자들을 수집하였다. NLR은 혈액 검사에서 절대 호중구 수를 림프구 수로 나눈 값을 사용하였다.

Noh 등(11)의 연구에서 receiver operating characteristics (ROC) curve에 따라 환자를 분류한 바 있으며 이를 참고하여 이번 연구에서도 환자를 NLR이 2보다 높은 군과 낮은 군으로 나누고 이 두 군간의 임상 병리학적 변수와 무병 생존율을 비교분석하였다.

모든 통계적 분석에는 program R (project R)이 사용되었다.

Table 1. Characteristics of the patients

Characteristics	
Mean age	45.4±12.5 (14~87)
Sex	
Male	157 (13.7%)
Female	985 (86.2%)
Extrathyroidal invasion	
Absent	506 (44.3%)
Present	636 (55.6%)
Thyroiditis	
Absent	946 (82.8%)
Present	196 (17.1%)
TN stage	
T	
T1	339 (29.6%)
T2	140 (12.3%)
T3	649 (56.8%)
T4a	14 (1.2%)
N	
N0	417 (36.5%)
N1a	568 (49.7%)
N1b	157 (13.7%)
Stage	
I	638 (55.9%)
II	40 (3.5%)
III	389 (34%)
IVa	64 (5.6%)
IVb	0 (0%)
IVc	11 (0.9%)
RIA	
Not done	59 (5.1%)
Done	1,083 (94.8%)
Total no. of recurrence	170 (14.8%)

RIA = radioactive iodine ablation.

연속형 변수와 비연속형 변수의 분석에 각각 Independent t-test와 χ^2 test가 사용되었고 Kaplan-Meier 생존분석으로 재발 기간을 분석한 뒤 log-rank test로 비교하였다. P값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 의미 있는 것으로 판정하였다.

결 과

총 1,142명의 환자 중 남성이 157명(13.7%), 여성이 985명(86.2%)이었다. 평균 나이는 45.4±12.5 (14~87)세였으며 평균 추적 기간은 48개월(6개월~180개월)이었다. Extrathyroidal invasion이 없는 경우가 506명(44.3%), 있는 경우가 636명(55.6%)이었으며 갑상선염이 없는 경우가 946명(82.8%), 갑상선염이 있는 경우가 196명(17.1%)이었다. T stage에서 T1이 339명(29.6%), T2가 140명(12.3%), T3가 649명(56.8%), T4a가 14명(1.2%)이었으며 N stage에서 N0가 417명(36.5%), N1a

Table 2. Clinico-pathologic variables according to the NLR (percent)

	NLR≤2	NLR>2	P value
Mean age	48.1±12.9	44.3±12.1	0.03
Sex			
Male	70 (6.1%)	87 (7.6%)	0.93
Female	430 (37.7%)	555 (48.6%)	
Extra-invasion			
Absent	217 (19.0%)	289 (25.3%)	0.94
Present	283 (24.8%)	353 (30.9%)	
Thyroiditis			
Absent	410 (35.9%)	536 (46.9%)	0.48
Present	90 (7.9%)	106 (9.3%)	
TN stage			
T			
T1	150 (13.1%)	189 (16.5%)	0.67
T2	58 (5.1%)	82 (7.2%)	
T3	284 (24.9%)	365 (32.0%)	
T4a	8 (0.7%)	6 (0.5%)	
N			
N0	183 (16.0%)	234 (20.5%)	0.18
N1a	237 (20.8%)	331 (29.0%)	
N1b	80 (7.0%)	77 (6.7%)	
Stage			
I	252 (22.1%)	386 (33.8%)	0.06
II	27 (2.4%)	13 (1.1%)	
III	178 (15.6%)	210 (18.4%)	
IVa	36 (3.2%)	28 (2.5%)	
IVb	0 (0%)	0 (0%)	
IVc	6 (0.5%)	5 (0.4%)	
RIA			
Not done	26 (2.3%)	33 (2.9%)	
Done	474 (41.5%)	609 (53.3%)	
Total no. of recurrence	90 (7.8%)	80 (7.0%)	

NLR = neutrophil-to lymphocyte ratio; RIA = radioactive iodine ablation.

가 568명(49.7%), N1b가 157명(13.7%)이었다. Stage I이 638명(55.9%), Stage II는 40명(3.5%), Stage III는 389명(34%), Stage IVa가 64명(5.6%), IVb가 0명(0%), IVc가 11명(0.9%) 있었다. Radioactive Iodine ablation (RIA)을 시행하지 않은 경우

는 59명(5.1%), RIA를 시행한 경우가 1,083명(94.8%) 있었다. 이 중 170명(14.8%)의 환자에서 국소 재발 혹은 원격전이가 발생하였다(Table 1).

NLR이 2를 초과하는 군과 NLR이 2 이하인 군으로 나누어 두 군간의 임상병리학적 인자를 비교하여 보았을 때 두 군 간의 mean age는 48.1 ± 12.9 세와 44.3 ± 12.1 세로 성별은 남/녀가 각각 70 (6.1%)/430 (37.7%)명 대 87 (7.6%)/555 (48.6)명, extra-thyroidal invasion이 없는 경우와 있는 경우가 217 (19.0%)/283 (24.8%), 289 (25.3%)/353 (30.9%), 갑상선염이 없는 경우와 있는 경우가 410 (35.9%)/90 (7.9%), 536 (46.9%)/106 (9.3%)이었으며 두 군간 임상병리학적 변수에는 유의한 차이는 없었다(Table 2). 그리고 두 군 간의 무병 생존율을 비교했을 때 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 1: P=0.48).

N stage에 따라 나누어 살펴보았을 때 pN0, pN1a, pN1b로 나눈 후 각각을 또 NLR을 기준으로 두 군으로 나누어 비교해 보았으며 각각의 경우에서 역시 두 군간의 유의한 차이는 확인할 수 없었다(Fig. 2; N0: P=0.86, N1a: P=0.4, N1b: P=0.12).

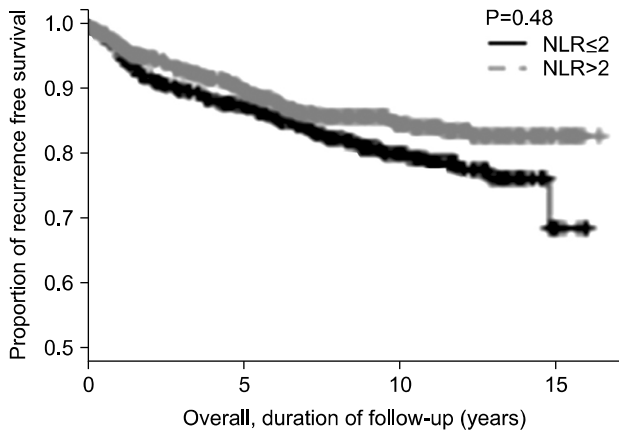


Fig. 1. Disease free survival according to the NLR.

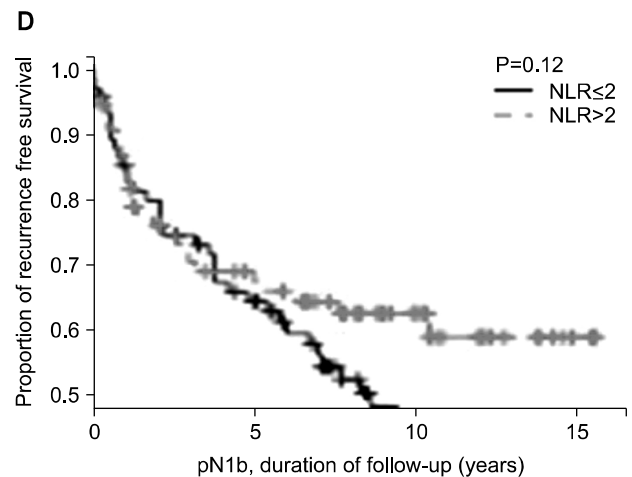
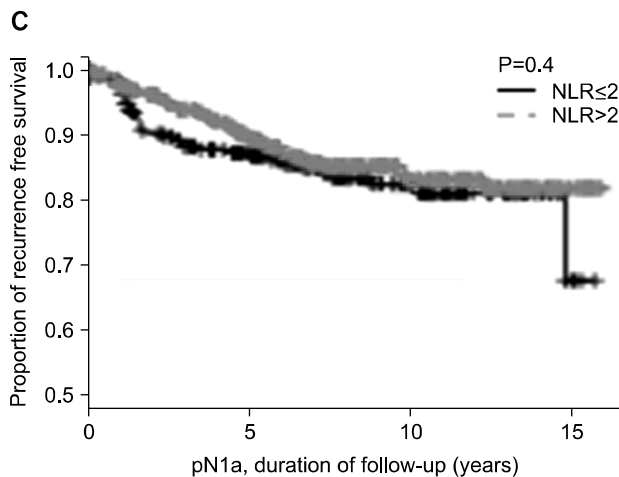
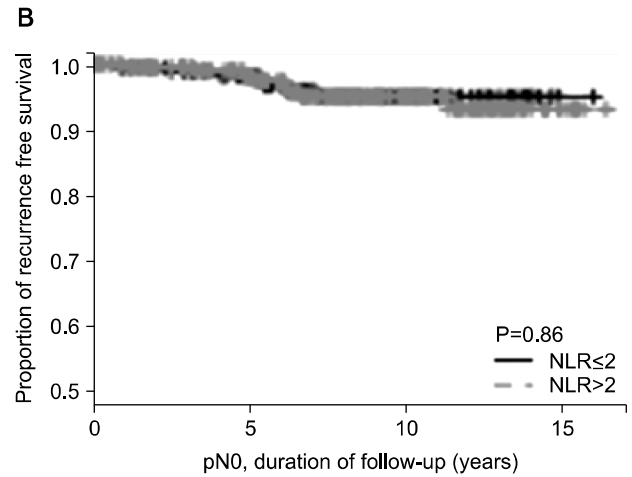
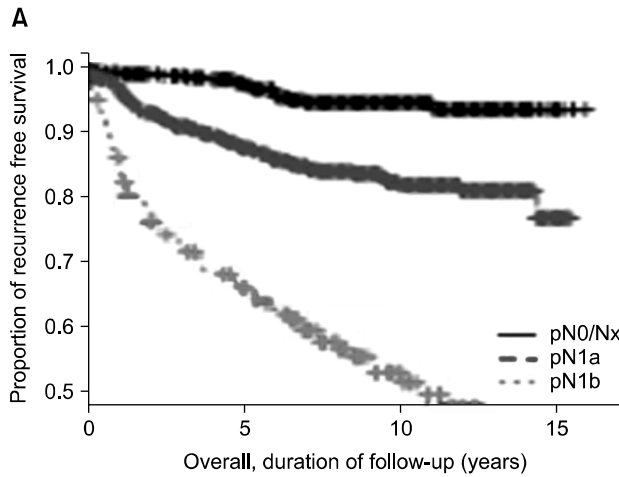


Fig. 2. (A) Overall disease free survival (DFS) of pN10/Nx, pN1a and pN1b. (B) DFS according to the Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in pN0 group. (C) DFS according to the NLR in pN1a group. (D) DFS according to the NLR in pN1b group.

고 찰

이 연구에서는 갑상선 유두암 환자에서 재발과 NLR은 관련이 없음을 보여주었다. 갑상선암 외의 다른 고형암에서는 NLR과 예후와의 상관관계가 잘 알려져 있다. Gomez 등(5)의 연구에서는 NLR이 높을 수록 간세포암 환자의 무병 생존율이 낮아진다고 보고하면서 그 기전을 호스트(host)의 종양에 대한 면역 반응이 림프구에 그 기반을 두고 있기 때문으로 설명하고 있다.(12,13) 즉 NLR이 높은 사람들은 상대적인 림프구 감소증이 있으며 이는 악성 종양에 대한 림프구 매개 면역반응을 저하시키고 재발의 위험을 증가시킨다고 하였다. 또 하나의 기전은 호중구수가 많으면 신생물의 성장에 적절한 환경을 제공해 준다는 것이다. 순환하는 호중구에 많이 포함된 혈관표피성장인자(VEGF)가 분비되면 혈관신생이 촉진되고 종양의 성장에 도움을 준다.(14) 이 혈관 생성 활동은 위암 환자에서도 나쁜 예후와 관련 있다고 보고된 바 있다.(15) Chen 등(7)은 유방암에서 NLR이 낮을수록 예후가 좋은 이유는 림프구, 특히 CD3+ T cells, CD8+ T cells, Th1 CD4+ T cell, p46+ natural killer cell 같은 림프구의 아형들이 암환자의 생존율을 개선시키는데 도움을 주며 암세포의 성장을 줄이기 때문이라고 하였다. 이와 같은 암과는 달리 갑상선 유두암에서는 NLR과 그 예후와의 관계가 아직 결론 나지 않았다.

Liu 등(16)의 연구에서 159명의 갑상선암 환자를 대상으로 NLR값이 가장 낮은 군, 중간 군, 가장 높은 군으로 나누어 비교하였으며 세 군에서 NLR 값이 높을수록 종양의 크기가 크고 American Thyroid Association (ATA) risk of recurrence가 높다고 설명하였다. 그러나 종양의 크기 외의 다른 요소와는 상관관계가 없었고 평균 추적 기간도 약 25개월에 국한되었고 대상 갑상선암 환자 숫자는 159명으로 NLR과 무병 생존율의 상관관계를 설명하기 위해서는 더 많은 환자를 대상으로 더 긴 추적기간 연구가 필요하다고 생각한다.

반대로 Lang 등(17)의 연구에 의하면 191명의 예방적 중앙경부 림프절 청소술을 시행한 갑상선암 환자에서 NLR이 무병 생존율이나 중앙경부 림프절 전이 위험성과 관계 없음을 밝힌 바 있다. 이 연구에서는 NLR을 첫 번째 군(NLR < 1.93; n=63), 두 번째 군(NLR=1.93~2.79; n=4), 그리고 세 번째 군(NLR > 2.79; n=64) 등 세 군으로 나누어 비교하였다. 역형성 갑상선암 환자에서는 갑상선 유두암 환자에서보다 NLR값이 높다는 결과가 나오긴 했으나 역형성 갑상선암 환자의 표본은 15명에 불과했다.

Han 등(18)의 연구에서도 갑상선 유두암 환자 367명을 대상으로 NLR이 1.22 이하인 군, 1.22에서 1.53, 1.53에서 1.89,

1.89 이상인 군 등 네 군으로 나누어 비교하고 제일 낮은 군과 제일 높은 군간의 재발 위험도가 유의한 차이를 보인다고 발표하였다. 이 연구에서 역시 환자의 표본이 많지 않았는데, 첫 번째 군에서는 91명, 두 번째 군에서는 95명, 세 번째 군에서는 87명, 네 번째 군에서는 94명의 대상군이 사용되었다. 추적기간은 $1,841 \pm 459$ (506~3,135)일이었다.

앞서 언급한 연구들과 본 연구를 비교하자면 본 연구에서는 더 많은 환자를 대상으로 더 긴 추적기간 동안 NLR에 따른 무병 생존율을 비교하였기 때문에 더 확실한 비교가 되었을 것으로 생각한다. 다만 NLR의 기준을 더 높은 혹은 더 낮은 값으로 설정하였을 때 다른 결과가 나오지 않을까 하는 점에서는 한계가 있다. Lang 등(17)의 연구에서 세 군으로 나누어 비교했을 때도 N0에서 NLR과 예후가 상관없음을 밝혔기 때문에 NLR의 기준 값을 다르게 설정해도 비슷한 결과가 나올 것으로 예측은 가능하지만, 어떠한 기준점을 잡더라도 그 상위 군과 하위 군간의 유의한 차이가 없을 것이라는 장담할 수 없다. 일례로 Walsh 등(19)은 대장암 환자에서 NLR값이 5 이상인 경우 예후가 좋지 않음을 보고하였으며 Gomez 등(5)은 이 결과를 바탕으로 간세포암 환자에서도 NLR값 5를 기준으로 연구하여 NLR값이 예후와 관련 있음을 밝혀낸 바 있다. 어떤 NLR값을 기준으로 삼아 비교를 해 봐야 할지에 대한 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

CBC는 다양하게 변화하는 수치이므로 측정시점이 실험 결과의 정확성에 영향을 끼칠 수 있다. 기존의 연구에서는 주로 수술 전 1회의 측정값을 사용하였고 특별한 변이는 관찰 되지 않았다. 본 연구에서도 대부분의 환자에서는 수술 하기 하루 혹은 이틀 전에 채취한 CBC값을 사용하여 NLR을 구하였고 수술 날짜보다 일주일 전에 채취한 값을 사용한 경우도 있었지만 전체 결과에 많은 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다.

이 연구에서 NLR이 2를 초과하는 군과 NLR이 2 이하인 군으로 나누어 비교한 mean age는 48.1 ± 12.9 세와 44.3 ± 12.1 세로 차이가 있었다. 하지만 역으로 연령군이 높은 군과 낮은 군 사이에는 NLR값이 유의한 차이를 보이지 않았는데(자료 제시하지 않음) 이는 NLR이 높은 군과 낮은 군간의 평균 연령차이가 4년 정도로 크지 않은 차이였기 때문으로 생각된다.

갑상선 유두암에 미치는 염증반응의 영향에 대해서는 알려진 바가 많지 않다. 이 연구에서 우리가 사용한 NLR이라는 인자는 전신적인 염증 수치를 대변할 수 있다. NLR과 급성 충수돌기염(20,21) 같은 염증성 질환과의 관계는 이미 연구된 바 있으며 최근 들어 NLR과 시신경염,(22) 류마티스 관절염(23) 등과 같은 염증성 질환과의 관련성이 있다는 보고도 있다. Kocer 등(24)은 염증반응의 과정에서 림프구는 Regulatory pathway를 일으키고 염증이 지속되면 호중구가 증가하기 때문에 염증반응에서

NLR이 증가한다고 설명하고 이를 근거로 갑상선염이 동반된 갑상선 유두암 환자에서 NLR이 높다고 설명하고 있다. 그러나 염증반응과 갑상선 유두암의 예후와의 연관성이 있다고 규명하기에는 아직까지 근거가 부족하며 향후 많은 연구를 통해 밝혀져야 될 것이다.

이 연구는 후향적인 분석으로 선택비폴림이 있을 수 밖에 없고 NLR이 단변량분석에서 의미가 없게 나왔기 때문에 다변량분석을 시도할 수 없다는 한계가 있지만 기존의 연구 중 가장 많은 환자를 대상으로 가장 긴 추적기간 동안 추적한 결과를 바탕으로 한 것에 의의가 있다고 할 수 있다.

결론

갑상선 유두암 환자 1,142명을 대상으로 한 본 연구에서 무병생존율과 NLR은 상관관계가 없었다.

REFERENCES

- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436-44.
- Moore MM, Chua W, Charles KA, Clarke SJ. Inflammation and cancer: causes and consequences. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:504-8.
- Bruckner HW, Lavin PT, Plaxe SC, Storch JA, Livstone EM. Absolute granulocyte, lymphocyte, and monocyte counts. Useful determinants of prognosis for patients with metastatic cancer of the stomach. *JAMA* 1982;247:1004-6.
- Satomi A, Murakami S, Ishida K, Mastuki M, Hashimoto T, Sonoda M. Significance of increased neutrophils in patients with advanced colorectal cancer. *Acta Oncol* 1995;34:69-73.
- Gomez D, Farid S, Malik HZ, Young AL, Toogood GJ, Lodge JP, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2008;32:1757-62.
- Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with non-metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;184:873-8.
- Chen J, Deng Q, Pan Y, He B, Ying H, Sun H, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. *FEBS Open Bio* 2015;5:502-7.
- Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg* 2010;200:197-203.
- Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:425-8.
- Kao SC, Pavlakis N, Harvie R, Vardy JL, Boyer MJ, van Zandwijk N, et al. High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy. *Clin Cancer Res* 2010;16:5805-13.
- Noh H, Eomm M, Han A. Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients. *J Breast Cancer* 2013;16:55-9.
- Svennevig JL, Lunde OC, Holter J, Bjørgsvik D. Lymphoid infiltration and prognosis in colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 1984;49:375-7.
- Okano K, Maeba T, Moroguchi A, Ishimura K, Karasawa Y, Izuishi K, et al. Lymphocytic infiltration surrounding liver metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2003;82:28-33.
- Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis* 2003;6:283-7.
- Fondevila C, Metges JP, Fuster J, Grau JJ, Palacin A, Castells A, et al. p53 and VEGF expression are independent predictors of tumour recurrence and survival following curative resection of gastric cancer. *Br J Cancer* 2004;90:206-15.
- Liu CL, Lee JJ, Liu TP, Chang YC, Hsu YC, Cheng SP. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2013;107:493-7.
- Lang BH, Ng CP, Au KB, Wong KP, Wong KK, Wan KY. Does preoperative neutrophil lymphocyte ratio predict risk of recurrence and occult central nodal metastasis in papillary thyroid carcinoma? *World J Surg* 2014;38:2605-12.
- Han SW, Kang SY, Kim SK, Youn HJ, Jung SH. Clinical significance of blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with papillary thyroid carcinoma. *Korean J Endocr Surg* 2014;14:184-9.
- Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005;91:181-4.
- Kelly ME, Khan A, Riaz M, Bolger JC, Bennani F, Khan W, et al. The utility of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a severity predictor of acute appendicitis, length of hospital stay and post-operative complication rates. *Dig Surg* 2015;32:459-63.
- Kahramanca S, Ozgehan G, Seker D, Gökce EI, Seker G, Tunç G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2014;20:19-22.
- Guclu H, Ozal SA, Pelitli Gurlu V, Birgul R. Elevated neutrophil lymphocyte ratio in recurrent optic neuritis. *J Ophthalmol* 2015;2015:758687.
- Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis* 2015;18:731-5.
- Kocer D, Karakucucu C, Karaman H, Gokay F, Bayram F. May the neutrophil/lymphocyte ratio be a predictor in the differentiation of different thyroid disorders? *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:3875-9.