



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

생활과학박사학위논문

암환자에서 생존 및 종양 진행 예측  
지표로서 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 유용성

The applicability of serum vitamin B<sub>12</sub> as a predictor of  
survival and cancer progression in cancer patients

2018년 2월

서울대학교 대학원

식품영양학과

오혜경

암환자에서 생존 및 종양 진행 예측  
지표로서 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 유용성

The applicability of serum vitamin B<sub>12</sub> as a predictor of  
survival and cancer progression in cancer patients

지도 교수 한 성 립

이 논문을 생활과학박사학위논문으로 제출함

2017 년 10 월

서울대학교 대학원

식품영양학과

오 혜 경

오혜경의 박사학위논문을 인준함

2017 년 12 월

위 원 장 \_\_\_\_\_ (인)

부위원장 \_\_\_\_\_ (인)

위 원 \_\_\_\_\_ (인)

위 원 \_\_\_\_\_ (인)

위 원 \_\_\_\_\_ (인)

## 국문 초록

비타민 B<sub>12</sub>는 체내에서 메틸화반응의 조효소로 작용하여 DNA 합성과정에 필요한 필수 비타민이다. 현재까지 비타민 B<sub>12</sub>와 관련하여서는 결핍증을 위주로 연구되어 왔다. 임상 현장에서 주로 비타민 B<sub>12</sub> 결핍증을 감별하기 위해 혈액검사를 시행하지만, 검사를 시행한 환자 중 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 수준이 저하되어 있는 환자보다는 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 상승한 환자가 높은 비율로 관찰된다. 최근의 연구에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 상승한 환자에서 종양 진단의 위험도가 높은 것으로 나타나 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승은 비특이적 종양 진단의 표지자 및 종양 관련 인자로서 가능성을 보여주고 있다. 그러나 현재까지 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승과 암 환자의 예후에 관련한 연구는 부족한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 암 환자의 생존 및 종양 진행 예측의 가능성을 살펴보고 비타민 B<sub>12</sub>가 종양과 관련된 예후 예측 지표인지 조사하고자 하였다.

연구 1에서는 전이암 환자(위암을 제외한 고형암)를 대상으로 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준(상승군 >911 pg/mL, 정상군 211-911 pg/mL)에 따른 생존 분석을 시행하였다. Kaplan-Meier 분석과 Cox 비례 위험 모형 분석을 시행하였다. 간의 병변(간암 및 간전이), 항암치료, 혈관영양보조의 적용, 감염 여부, 원발암에 따른 층화분석을 시행하였다. 총 523명의 환자가 분석에 포함되었다. 비타민 B<sub>12</sub> 상승군의 종양 생존 기간은 1.8개월로 정상군의 종양 생존 기간이 5.1개월에 비교하여 유의하게 짧았다(log rank  $p < 0.001$ ). 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승(>911 pg/mL)은 전이암 환자의 독립적인 생존 예후 예측 지표로 나타났다(multivariable-adjusted hazard ratio [HR]: 1.7; 95% confidence interval [CI]: 1.4-2.0,  $p < 0.001$ ). 층화분석에서 혈관영양보조를 적용하지 않은 군에서는 비타민 B<sub>12</sub> 상승에 따른 의미 있는 사망 위험도의 증가를 보였으나, 적용군에서는 비타민 B<sub>12</sub>에 따른 사망 위험도의 차이를 보이지 않았다. 간의 병변이 있는 군에서는 간의 병변이 없는 군과 비교하여 비타민 B<sub>12</sub> 상승에 따른 사망 위험도의 증가가 더욱 뚜렷하게 나타났다. 항암치료와 감염 여부는 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 사망 위험도의 차이를 유발하지 않았다. 원발암에 따른 분석에서는 담도암, 대장직장암, 유방암에서 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 생존 기간 및 사망 위험도에 유의미한 차이를 보였고, 생식기암, 비뇨기암, 신경계 암 및 육종에서는 유의미

한 차이를 보이지 않았지만, 이는 원발암별 환자 수의 차이 및 간 전이군의 분포(distribution) 차이에 기인하는 것으로 해석되었다. 또한 환자군을 오분위(quintiles) 및 십분위(deciles)로 나누어 분석을 시행하였을 때, 공통적으로 비타민 B<sub>12</sub> 분위가 증가함에 따라 사망 위험도가 증가하는 선형성을 보여주었다.

연구 2에서는 위암환자에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 생존 분석을 시행하였고, 비타민 B<sub>12</sub> 수준의 상승과 관련 있는 혈액학적 인자를 살펴보았다. 또한 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 생존 예측의 유용성을 기존의 암 환자의 생존 예측 지표와 비교해보고자 하였다. 위절제술을 시행하지 않은 진행 및 전이 위암 환자 78명을 대상으로 환자를 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따라 삼분위로 나누어(T1 <489 pg/mL, T2 489-782 pg/mL, T3 >783 pg/mL) 분석하였다. 생존분석을 위해 Kaplan-Meier 분석과 Cox 비례 위험 모형 분석을 시행하였고, 혈액학적 인자들을 표준화하여 연령, 성별, 병기, 항암치료여부를 보정한 Partial Pearson correlation 분석을 하였다. 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준은 C-reactive protein (CRP) ( $r=0.422$ ,  $p=0.001$ ), carcinoembryonic antigen ( $r=0.369$ ,  $p=0.005$ )와 양의 상관관계를 가졌다. 환자들의 중앙 생존일은 T1, T2, T3에서 각각 6.8개월, 5.5개월, 3.3개월로 비타민 B<sub>12</sub> 분위가 높아질수록 생존기간이 유의미하게 짧아지는 경향성을 보였다(log rank  $p$  for trend 0.010). 다양한 변수를 보정한 사망의 위험도는 T1에 비교하여 T2, T3에서 각각 1.7 (95% CI: 0.9-3.1,  $p=0.076$ ), 1.9 (95% CI: 1.0-3.4,  $p=0.038$ )로 비타민 B<sub>12</sub> 분위가 높아질수록 사망 위험도 역시 증가하는 경향성을 보였다( $p$  for trend 0.036). 간전이 여부에 따른 층화분석에서, 간전이가 있는 군에서는 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 사망 위험도가 증가하는 경향을 보인 반면, 간전이가 없는 군에서는 차이를 보이지 않았다. 또한 환자군을 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따라 사분위(quartile)로 나누어서 분석을 하였을 때, 분위에 따라 사망 위험도가 증가하는 경향성을 확인하였다. 그러나 기존의 암 환자의 생존 예측 지표로 여겨지는 CRP에 대한 보정을 시행한 후 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 생존 분석을 시행하였을 때, 비타민 B<sub>12</sub> 수준과 사망 위험도와의 연관성이 감소되어 CRP는 비타민 B<sub>12</sub>수준에 따른 생존 예측에 주요한 교란 인자(confounding factor)로 생각되었다. 추후 이를 고려한 연구가 보완될 필요가 있을 것으로 생각되었다.

연구 3에서는 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 수준과 종양의 진행과의 관련성을 알아보려고 하였다. 비타민 B<sub>12</sub> 혈액검사와 영상 검사를 반복하여 검사한 고형암 환자를 55명을

대상으로 하였다. ROC (Receiver operating characteristics) 분석을 통해 비타민 B<sub>12</sub>의 종양 진행 예측과 관련된 임계값(cut-off value)을 구하고자 하였으며, 종양 진행 기간에 대한 Kaplan-Meier method 및 Cox 비례 위험 모형 분석을 시행하였다. 간암 및 간전이로 인한 간의 병변 여부에 따른 층화 분석을 시행하였다. 종양이 진행된 환자의 평균 비타민 B<sub>12</sub> 수준은 첫 번째 검사에서  $944.1 \pm 87.7$  pg/mL, 두 번째 검사에서  $1372.4 \pm 227.1$  pg/mL로 유의미하게 증가하였다( $p=0.035$ ). 비타민 B<sub>12</sub>의 종양 진행 예측에 대한 임계값은 691.4 pg/mL로 나타났으며, 민감도는 57.1%, 특이도는 59.3%로 나타났다. 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 691.4 pg/mL 이상으로 상승한 환자는 그렇지 않은 환자군에 비해 종양 진행 기간이 유의미하게 짧았다(2.1 vs. 3.4 mo, log rank  $p=0.011$ ). 또한 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 상승( $\geq 691.4$  pg/mL)은 종양 진행의 독립적인 예측 지표로 나타났다(multivariable-adjusted HR: 2.4; 95% CI: 1.2-4.8,  $p=0.019$ ). 그러나, 간의 병변에 따른 층화분석에서 간의 병변이 없는 환자군에서는 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 상승에 따른 종양 진행 기간 및 종양 진행에 대한 위험도에 유의미한 차이를 보인 반면, 간의 병변이 있는 환자군에서는 유의미한 차이를 보이지 않았다.

이상의 연구 결과를 토대로 혈중 비타민 B<sub>12</sub>는 종양과 관련된 인자로 고형암 환자의 불량한 생존 예후 및 종양 진행에 대한 예측 지표로 생각되었다. 특히 전이암 환자에서의 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 상승한 환자(>911 pg/mL)의 종양 생존일은 2개월 정도로 전이암 환자의 예후 판단 및 치료 결정에 활용 가능한 지표로 생각되었다. 위암 환자에서도 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 상승할수록 불량한 생존 예후를 보였고, 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준은 종양 관련 인자와 양의 상관관계를 보여 비타민 B<sub>12</sub> 역시 종양의 증식과 기전을 공유할 것으로 생각되었다. 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 사망 위험도는 선형의 경향성을 보여주었고, 간의 병변이 있는 군에서 간의 병변이 없는 군과 비교하여 비타민 B<sub>12</sub> 상승에 따른 사망 위험도의 증가가 더욱 뚜렷하게 나타났다. 또한 혈중 비타민 B<sub>12</sub>는 고형암 환자의 종양 진행에 대한 예측 지표로 나타났다. 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승(>691.4 pg/mL)은 특히 간의 병변이 없는 환자군에서 종양 진행과 관련된 예측 지표로 활용될 수 있을 것으로 기대되었다. 종합적으로 비타민 B<sub>12</sub>의 상승은 불량한 생존 예후 및 종양 진행에 대한 예측 지표로 암 환자에게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

중심단어: 비타민 B<sub>12</sub>, 압, 종양, 생체표지자, 생존 예후 예측, 종양 진행 기간  
학번: 2013-30479

# 목 차

|   |     |
|---|-----|
| 국문초록 .....  | i   |
| 목차 .....  | iv  |
| 표 목차 .....  | vii |
| 그림 목차 .....   | x   |
| <br>  |     |
| 제 1장 서론 .....   | 1   |
| 1.1. 연구배경 .....   | 2   |
| 1.2. 연구목적 .....   | 4   |
| <br>  |     |
| 제 2장 문헌고찰 .....   | 6   |
| 2.1. 비타민 B <sub>12</sub> .....  | 7   |
| 2.1.1. 기능 및 대사 .....  | 7   |
| 2.1.2. 혈중 비타민 B <sub>12</sub> 의 정상 수준 .....                           | 9   |
| 2.1.3. 혈중 비타민 B <sub>12</sub> 상승과 관련된 기전 .....                        | 12  |
| 2.1.4. 혈중 비타민 B <sub>12</sub> 상승과 관련된 질환 .....                        | 14  |
| 2.2. 중앙표지자 .....  | 16  |
| 2.2.1. 정의 .....   | 16  |
| 2.2.2. 종류 .....   | 19  |
| 2.2.3. 근거의 수준 .....   | 23  |
| 2.3. 비타민 B <sub>12</sub> 와 암에 관한 기존 연구 .....                          | 25  |
| 2.3.1. 비타민 B <sub>12</sub> 섭취량과 암 .....                               | 25  |
| 2.3.2. 혈중 비타민 B <sub>12</sub> 수준과 암 .....                             | 25  |
| <br>  |     |
| 제 3장 전이암 환자에서 생존 기간 예측 지표로서 혈중 비타민 B <sub>12</sub> 의 상승: 후향적 연구 ..... | 29  |
| 3.1. 서론 .....   | 30  |



|  |    |
|--|----|
| 3.2. 연구방법 .....  | 31 |
| 3.2.1. 연구대상 .....  | 31 |
| 3.2.2. 의학적 정보 .....  | 33 |
| 3.2.3. 통계 분석 .....   | 33 |
| 3.3. 결과 및 고찰 .....   | 34 |
| 3.3.1. 환자군의 특징 .....   | 34 |
| 3.3.2. 생존 기간 분석 .....  | 40 |
| 3.3.3. 생존 기간에 영향을 끼치는 요인 분석 .....                            | 51 |
| 3.3.4. 혈중 비타민 B <sub>12</sub> 수준에 따른 사망 위험도의 선형 경향성 검정 ..... | 63 |
| 3.4. 고찰 .....  | 65 |

제 4장 진행 및 전이 위암 환자에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승에 따른 생존 분석: 후향적 연구 .....

|   |     |
|---|-----|
| 4.1. 서론 .....   | 69  |
| 4.2. 연구방법 .....   | 70  |
| 4.2.1. 연구대상 .....                                       | 70  |
| 4.2.2. 의학적 정보 및 혈액학적 인자의 측정 .....                       | 72  |
| 4.2.3. 통계 분석 .....                                      | 73  |
| 4.3. 결과 및 고찰 .....                                      | 74  |
| 4.3.1. 환자군의 특징 .....                                    | 74  |
| 4.3.2. 비타민 B <sub>12</sub> 수준에 따른 생존 분석 .....           | 82  |
| 4.3.3. 기존 생존 예측 지표와의 비교 및 위절제술을 받은 위암 환자에서의 생존 분석 ..... | 92  |
| 4.4. 고찰 .....   | 104 |

제 5장 고형암 환자에서 종양 진행 예측 지표로서 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 유용성: 종단연구 .....

|                 |     |
|-----------------|-----|
| 5.1. 서론 .....   | 109 |
| 5.2. 연구방법 ..... | 110 |

|   |     |
|---|-----|
| 5.2.1. 연구대상 및 환자 정보 .....                             | 110 |
| 5.2.2. 영상 분석 및 종양 진행 평가 .....                         | 112 |
| 5.2.3. 연구 설계 및 통계 분석 .....                            | 112 |
| 5.3. 결과 .....   | 115 |
| 5.3.1. 환자군의 특징 .....                                  | 115 |
| 5.3.2. 혈중 비타민 B <sub>12</sub> 수준에 따른 종양 진행의 예측도 ..... | 121 |
| 5.3.3. 혈중 비타민 B <sub>12</sub> 수준과 종양 진행 기간 .....      | 124 |
| 5.4. 고찰 .....   | 136 |
| <br>  |     |
| 제 6장 요약 .....   | 139 |
| <br>  |     |
| 제 7장 종합고찰 .....                                       | 143 |
| <br>  |     |
| 참고문헌 .....  | 147 |
| <br>  |     |
| Abstract .....  | 163 |

## 표 목차

|  |    |
|--|----|
| Table 2-1. Reference range of serum vitamin B <sub>12</sub> .....  | 11 |
| Table 2-2. List of FDA-approved protein cancer biomarkers .....  | 17 |
| Table 2-3. Some of the best validated and/or clinically used prognostic markers<br>in oncology .....   | 20 |
| Table 2-4. Biological roles of oncological therapy predictive and putative<br>predictive markers .....   | 22 |
| Table 2-5. Tumor marker utility grading system level of evidence .....   | 24 |
| Table 2-6. Summary of the association between vitamin B <sub>12</sub> and Cancer risk<br>.....   | 28 |
| Table 3-1. Patient characteristics according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels .....   | 36 |
| Table 3-2. 30-day and 90-day mortality according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels<br>.....  | 41 |
| Table 3-3. Overall survival times of metastatic cancer patients based on tumor<br>origin and serum vitamin B <sub>12</sub> levels .....  | 50 |
| Table 3-4. Factors influencing overall survival time in metastatic cancer patients<br>.....  | 52 |
| Table 3-5. Hazard ratios for survival according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels<br>stratified by sex, liver lesion, concurrent chemotherapy, parenteral nutrition aid<br>and infection ..... | 56 |
| Table 3-6. Hazard ratios for survival according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels<br>stratified by survival duration .....   | 58 |
| Table 3-7. Hazard ratios for survival according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels<br>stratified by tumor origin and liver metastasis .....   | 59 |
| Table 3-8. Hazard ratios for survival according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels<br>excluding early death (within 15 days) patients .....   | 62 |
| Table 3-9. Hazard ratios for survival according to quintiles and deciles of serum<br>vitamin B <sub>12</sub> levels .....  | 64 |

|   |     |
|---|-----|
| Table 4-1. Patients characteristics according to tertiles of serum vitamin B <sub>12</sub> levels among gastric cancer patients .....   | 76  |
| Table 4-2. Comparison of biochemical parameters according to tertiles of serum vitamin B <sub>12</sub> levels .....   | 80  |
| Table 4-3. Correlation between serum vitamin B <sub>12</sub> levels and other biochemical parameters .....  | 81  |
| Table 4-4. Hazard ratios for survival according to tertiles of serum vitamin B <sub>12</sub> levels among gastric cancer patients .....   | 84  |
| Table 4-5. Hazard ratios for survival according to tertiles of serum vitamin B <sub>12</sub> levels stratified by concurrent chemotherapy, liver lesion, stage (stage IV) and infection (those without infection) .....   | 86  |
| Table 4-6. Hazard ratios for survival according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels excluding early death (within 15 days) patients .....   | 89  |
| Table 4-7. Hazard ratios for survival based on different grouping of vitamin B <sub>12</sub> levels .....   | 91  |
| Table 4-8. Hazard ratios for survival according to BCI levels .....   | 95  |
| Table 4-9. Hazard ratios for survival according to tertiles of vitamin B <sub>12</sub> levels adjusted CRP levels .....   | 98  |
| Table 4-10. Hazard ratios for survival according to tertiles of vitamin B <sub>12</sub> levels stratified by CRP levels .....   | 100 |
| Table 4-11. Hazard ratios for survival according to tertiles of serum vitamin B <sub>12</sub> levels among gastric cancer patients who had gastrectomy .....  | 103 |
| Table 5-1. Characteristics of patients .....  | 116 |
| Table 5-2. Changes in serum vitamin B <sub>12</sub> levels according to tumor response .....  | 122 |
| Table 5-3. Risk for cancer progression according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels .....  | 131 |
| Table 5-4. Risk for cancer progression according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels stratified by stage (stage IV), concurrent chemotherapy, liver lesion and peritoneal metastasis (those without metastasis) ..... | 132 |

|  |     |
|--|-----|
| Table 5-5. Risk for cancer progression according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels<br>excluding NED state patients .....           | 134 |
| Table 5-6. Risk for cancer progression according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels<br>excluding patients who had gastrectomy ..... | 135 |

## 그림 목차

|   |    |
|---|----|
| Figure 2-1. Scheme of the most important pathways of vitamin B <sub>12</sub> uptake, transport and accumulation in the human body .....           | 8  |
| Figure 2-2. Metabolism of vitamin B <sub>12</sub> and pathophysiological correlations with high serum vitamin B <sub>12</sub> .....               | 13 |
| Figure 2-3. Diagnostic strategy for interpreting unexpected high cobalamin levels .....   | 15 |
| Figure 2-4. Potential field of application of a cancer biomarker test .....   | 18 |
| Figure 2-5. One-year risk of cancer in groups according to plasma cobalamin (Cbl) levels in 100 to 200 pmol/L interval .....                      | 27 |
| Figure 3-1. Flow chart .....  | 32 |
| Figure 3-2. Serum vitamin B <sub>12</sub> levels according to tumor origin .....  | 38 |
| Figure 3-3. Serum vitamin B <sub>12</sub> levels according to liver lesion, concurrent chemotherapy, parenteral nutrition aid and infection ..... | 39 |
| Figure 3-4A. Survival curves according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels in all patients .....  | 42 |
| Figure 3-4B. Survival curves according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels in patients without infection .....                                | 43 |
| Figure 3-4C. Survival curves according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels in patients with infection .....                                   | 44 |
| Figure 3-4D. Survival curves according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels in patients without liver lesion .....                             | 45 |
| Figure 3-4E. Survival curves according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels in patients with liver lesion .....                                | 46 |
| Figure 3-4F. Survival curves according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels in patients without concurrent chemotherapy .....                  | 47 |
| Figure 3-4G. Survival curves according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels in patients with concurrent chemotherapy .....                     | 48 |

|   |     |
|---|-----|
| Figure 4-1. Flow chart .....  | 71  |
| Figure 4-2. Serum vitamin B <sub>12</sub> levels according to stage, concurrent chemotherapy, liver metastasis and infection .....                        | 77  |
| Figure 4-3. Survival curves according to tertiles of serum vitamin B <sub>12</sub> levels .....   | 83  |
| Figure 4-4. Survival curves according to BCI groups .....   | 93  |
| Figure 4-5. Survival curves according to tertiles of BCI .....  | 94  |
| Figure 4-6. Survival curves according to tertiles of CRP levels .....   | 97  |
| Figure 4-7. Survival curves according to vitamin B <sub>12</sub> levels among gastric cancer patients who had gastrectomy .....                           | 102 |
| Figure 5-1. Flow chart .....  | 111 |
| Figure 5-2. Overview of the study design .....  | 114 |
| Figure 5-3. Serum vitamin B <sub>12</sub> levels according to stage .....   | 117 |
| Figure 5-4. Serum vitamin B <sub>12</sub> levels according to liver lesion .....  | 118 |
| Figure 5-5. Serum vitamin B <sub>12</sub> levels according to peritoneal metastasis .....   | 119 |
| Figure 5-6. Serum vitamin B <sub>12</sub> levels according to concurrent chemotherapy ..  | 120 |
| Figure 5-7. Progression ROC (receiver operating characteristic) curve for vitamin B <sub>12</sub> levels .....  | 123 |
| Figure 5-8A. Kaplan-Meier curve for cancer progression according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels in all patients .....                            | 126 |
| Figure 5-8B. Kaplan-Meier curve for cancer progression according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels in patients without liver lesion .....           | 127 |
| Figure 5-8C. Kaplan-Meier curve for cancer progression according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels in patients with liver lesion .....              | 128 |
| Figure 5-8D. Kaplan-Meier curve for cancer progression according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels in patients without receiving chemotherapy ..... | 129 |
| Figure 5-8E. Kaplan-Meier curve for cancer progression according to serum vitamin B <sub>12</sub> levels in patients with receiving chemotherapy .....    | 130 |





## 제 1장 서론

## 1.1. 연구배경

비타민 B<sub>12</sub>는 1930년대에 항악성빈혈 인자(antipernicious anemia factor)로 발견되었고(Andrès *et al*, 2013), 체내에서 메틸화반응의 조효소로 작용하여 DNA 합성과정에 필요한 필수 비타민으로 알려져 있다(Nielsen *et al*, 2012). 따라서 결핍 시 거대적아구성 빈혈(megaloblastic anemia), 신경계의 탈수초 질환(demyelination central nervous disease), 위장관계 기능 장애(gastrointestinal dysfunction), 불임 (infertility), 백반증(vitiligo) 등을 유발하는 것으로 알려져 있으며(Nielsen *et al*, 2012), 이러한 결핍증을 진단하기 위한 목적으로 혈액검사가 이용된다(Carmel, 2011).

그러나, 비타민 B<sub>12</sub>의 혈액검사를 시행한 환자에서 오히려 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 상승한 경우가 적지 않게 관찰된다(Chiche *et al*, 2008). Arendt와 Nexo의 연구(Arendt & Nexo, 2012)에서는 비타민 B<sub>12</sub> 검사를 시행한 환자의 비타민 B<sub>12</sub> 혈중 농도에 따른 분포는 저하군(<200 pmol/L, 271 pg/mL) 24.5% (n=200), 정상군(200-600 pmol/L, 271-813 pg/mL) 24.5% (n=200), 상승군(601-1000 pmol/L, 814-1355 pg/mL) 26.6% (n=217), 고상승군(>1000 pmol/L, 1355 pg/mL) 24.4% (n=199)으로 관찰되었고, Deneuille 등의 연구(Deneuille *et al*, 2009)에서는 비타민 B<sub>12</sub> 혈액검사를 시행한 3702명의 환자 중, 12.0%의 환자가 상승(>820 pg/mL) 소견을 보인 반면, 10.4%의 환자에서 저하(<180 pg/mL) 소견을 보였다. 또한 Carmel 등의 연구(Carmel *et al*, 2001)에서도 670명의 검사자 중, 비타민 B<sub>12</sub>의 상승(>664 pmol/L, 900 pg/mL)을 보이는 환자는 14%에 달하는 반면 저하를 보이는(< 185 pmol/L, 251 pg/mL) 환자는 7.6%에 불과하였다.

현재까지 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 상승의 의학적 의미는 확실하지 않으며 관련 임상 지침이 마련되어있지 않으나, 최근 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준의 상승과 암과의 관련성이 주목되고 있다. 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승은 암 환자에서 1.8배 더 높은 빈도로 관찰되고, 전이암 환자에서는 2.9배 더 높은 빈도로 관찰되었다(Deneuille *et al*, 2009). 특히 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승이 종양의 발생과 관련된다는 연구 보고가 있었다. 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 100 pmol/L (136 pg/mL) 상승할수록 전립선 암 위험도가 1.10배 (95% CI: 1.01-1.19,  $p=0.002$ ) 증가하였다(Collin *et al*, 2010). 또한 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 1년 이내의 종양 진단에 대한 표준화 발생비가 정상 참고치 이내군

(200-600 pmol/L (271-813 pg/mL)에서는 2.0인 반면, 600-800 pmol/L (813-1084 pg/mL) 군에서 3.4, 800 pmol/L (1084 pg/mL)을 초과하는 군에서 6.6으로 높게 나타났다(Adrent *et al*, 2013). 또한, 혈중 비타민 B<sub>12</sub>가 상승한 군(>1200 pmol/L, 1626 pg/mL)과 그렇지 않은 군의 6개월 이내의 종양 진단에 대한 표준화 발생비는 각각 15.1 (95% CI: 10.4-21.2)과 5.0 (95% CI: 4.7-5.3)으로 차이를 보였다(Ryg *et al*, 2013). 특히 Adrent 등과 Ryg 등의 연구에서는 다양한 원발암이 진단에 포함되어 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승은 비특이적 종양 진단의 표지자로서의 가능성을 보여주었다.

그러나, 이렇듯 비타민 B<sub>12</sub>와 종양의 발병률과 관련된 연구는 진행되어 왔지만, 비타민 B<sub>12</sub>와 암 환자의 예후와 관련한 연구는 부족한 실정이다. 암 환자의 예후를 파악하는 것은 과잉 치료(overtreatment) 혹은 과소 치료(under-treatment)를 막고, 환자가 가장 적절한 치료를 받도록 하기 위해 중요하다(Duffy & Crown, 2014; Weeks *et al*, 1998; den Daas, 1995). 이러한 객관적이고 비침습적인 혈액검사 지표를 통한 암 환자의 예후 예측은 임상적 유용성이 높을 것으로 기대되어, 본 연구에서는 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 고형암 환자의 생존 예측 및 종양 진행 예측의 가능성을 살펴보고자 비타민 B<sub>12</sub>가 종양과 관련된 예후 예측 지표인지 조사하고자 하였다.

고형암 환자에서 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따라 생존 예측 및 종양 진행 예측을 하였고, 비타민 B<sub>12</sub> 수준과 생존 기간에 영향을 끼칠 수 있는 요인을 고려하여 층화분석을 함으로써 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 생존 및 종양 진행 예측에 관련된 요인을 밝히고자 하였으며, 다양한 분위에 따른 분석을 추가하여 비타민 B<sub>12</sub> 농도에 따른 위험도를 비교해보고자 하였다.

## 1.2. 연구목적

### 최종 연구목표

혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승은 종양 진단의 지표로서 종양과 관련된 인자로 생각되고 있다. 본 연구에서는 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승이 암 환자의 예후와 관련되는 지표인지 살펴보기 위해 고형암 환자를 대상으로 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 생존 분석 및 종양 진행에 대한 분석을 시행하였다.

### 세부 목표

연구 1: 위암을 제외한 전이 단계의 고형암 환자를 대상으로 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 생존 분석을 시행하였다. 환자들을 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따라 상승군(>911 pg/mL) 및 정상군(211-911 pg/mL)으로 나누어 분석하였다. 비타민 B<sub>12</sub>가 독립적인 생존 예후 예측 지표가 될 수 있는지와 생존 예측에 관련된 요인을 조사하기 위해 간의 병변 유무, 항암 치료 여부, 혈관영양보조 여부, 감염 여부, 원발암에 따른 층화분석을 시행하였다. 또한 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 사망 위험도의 경향성을 파악하기 위해 환자군을 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따라 오분위(quintile) 및 십분위(decile)로 나누어 각각의 사망 위험도를 조사하여 비교하였다.

연구 2: 진행 및 전이 위암 환자에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub>가 생존 예후 예측 지표가 될 수 있는지 조사하기 위해 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 생존 분석을 시행하였다. 위절제술을 시행하지 않은 위암 환자를 대상으로 종양표지자 및 염증인자, 간과 관련된 인자 등 다양한 혈액학적 인자와 비타민 B<sub>12</sub> 수준을 비교하여 비타민 B<sub>12</sub>와 상관성이 있는 인자를 찾고자 하였고, 환자를 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따라 삼분위(T1 <489 pg/mL, T2 489-782 pg/mL, T3 >783 pg/mL)로 나누어 분석을 시행하였다. 항암 치료 여부, 간의 병변 유무 및 병기, 감염 등에 따른 층화분석을 시행하였다. 또한 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 사망 위험도의 경향성을 파악하기 위해 환자군을 사분위(quartile) 및 연속변수로 설정하여 각각의 사망 위험도를 조사하여 비교하였다. 추가적으로 기존의 암 환자의 생존 예후 예측 지표인 vitamin B<sub>12</sub>/C-reactive protein index (BCI) 및 C-reactive protein (CRP)에 따른 생존 분석을 시행하여 비타민 B<sub>12</sub>

수준에 따른 생존 분석과 비교하고자 하였다.

연구 3: 비타민 B<sub>12</sub> 검사와 영상의학적 검사를 일정기간 내에 중복하여 시행한 환자를 대상으로 비타민 B<sub>12</sub> 수준과 종양 진행과의 관련성을 조사하였다. 비타민 B<sub>12</sub>의 종양 진행 예측에 대한 임계값을 조사하였고, 임계값의 민감도 및 특이도를 조사하였다. 또한 추적관찰을 통해 환자들의 종양 진행 기간(Time to progression)을 조사하여 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 종양 진행에 대한 위험도를 비교하였다. 비타민 B<sub>12</sub>의 종양 진행 예측에 관련된 요인을 조사하기 위해 항암 치료 여부, 간의 병변 유무, 복막 전이에 따른 층화분석을 시행하였다.

## 제 2장 문헌고찰

## 2.1. 비타민 B<sub>12</sub>

### 2.1.1. 기능 및 대사

비타민 B<sub>12</sub>는 피리미딘(pyrimidines)과 퓨린(purines) 합성과정에 필요한 메티오닌(methionine) 합성효소의 조효소로 인체에 필수적이거나, 자체적으로 합성이 불가능하기 때문에 주로 동물성 급원 식품을 섭취함으로써 얻는다. 비타민 B<sub>12</sub>는 위의 내인성 인자(intrinsic factor, IF)와 결합하여 소장에서 흡수되며, 특정 단백질과 결합하여 혈액 순환을 하며 간에서 저장된다(Adrent & Nexo, 2013; Ermens *et al*, 2003).

비타민 B<sub>12</sub> 결합단백질인 transcobalamin (TC)는 TC I과 TC III (haptocorin, HC) 및 TC II, 두 가지 종류로 대표된다. 혈액 속의 비타민 B<sub>12</sub>의 80%는 HC에 결합하여 순환하고, 20%는 TC II에 결합하여 순환한다. HC는 R-binder라고도 불리며 60 kD 정도의 물질로 주로 침샘, 위 점막, 호흡기 및 골수성 세포에서 합성된다. TC II는 38 kD 가량으로 주로 간과 소화기 조직 세포에서 합성된다. 대부분의 비타민 B<sub>12</sub>는 HC에 결합하여 순환하지만, 간에서의 흡수 및 필요한 조직으로의 흡수에 TC II가 필요하고, holo-TC II (비타민 B<sub>12</sub>-TC II binding complex)의 흡수에는 세포 표면의 특정 TC 수용체가 필요하다(Hall, 1977; Ermens *et al*, 2003; Morkbak *et al*, 2007).

결합단백질에 붙지 못한 비타민 B<sub>12</sub>는 소변을 통해 배설되고, 일반적으로 하루 약 3  $\mu$ g 정도가 소장에서 흡수되나, 추가적으로 장간 재순환(enterohepatic recirculation)을 통해 재흡수되는 것으로 알려져 있고, 일반적으로 간에 수 mg 가량이 저장되어 있다(Adrent & Nexo, 2013; Ermens *et al*, 2003). 이상의 비타민 B<sub>12</sub> 대사과정은 그림 2-1에 나타내었다.

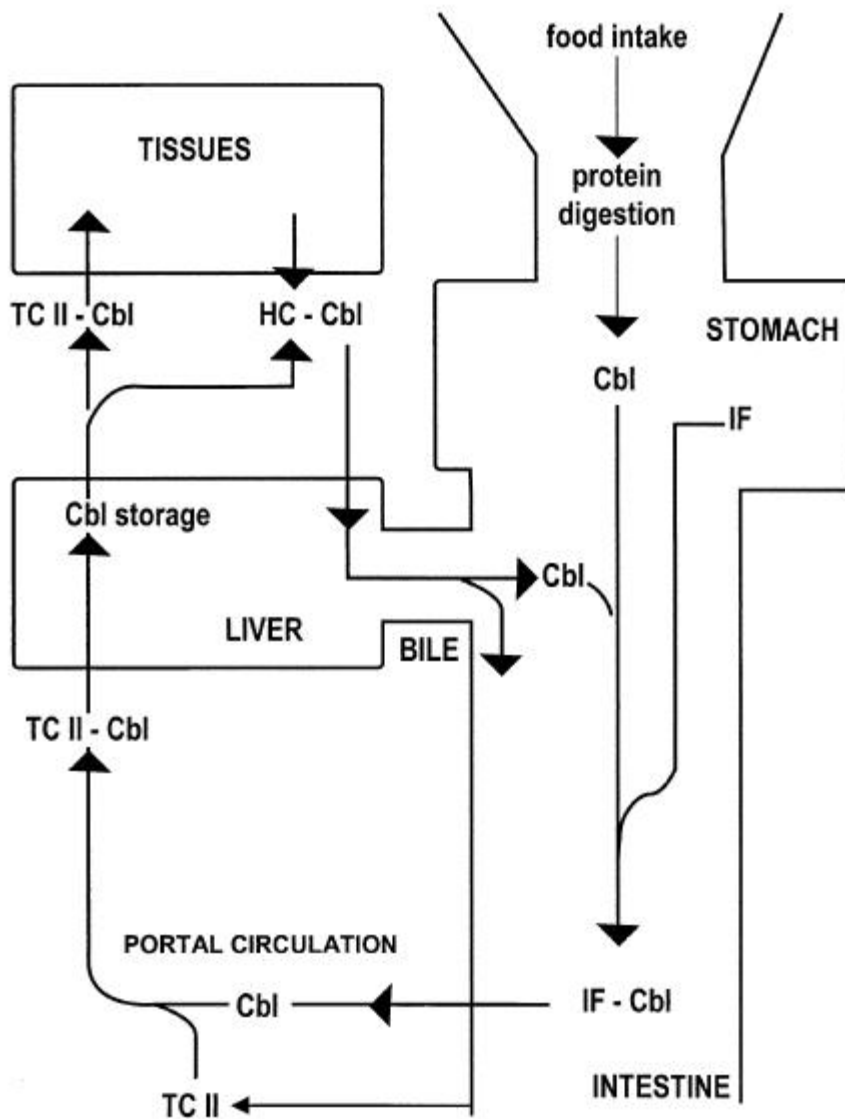


Figure 2-1. Scheme of the most important pathways of vitamin B<sub>12</sub> uptake, transport and accumulation in the human body (Ermens *et al*, 2003)

TC II, transcobalamin II; Cbl, cobalamin, vitamin B<sub>12</sub>; IF, intrinsic factor; HC, haptocorin



### 2.1.2. 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 정상 수준

비타민 B<sub>12</sub>의 적정 혈중 수준에 대해서는 명확한 기준이 없으나, 다양한 연구에서 혈액학적 이상이 없는 건강한 모집단의 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 결측값의 95% 이내의 범위를 비타민 B<sub>12</sub> 혈중 농도의 적정 수준으로 정의하고 있다.

Schwettmann과 Berbu의 연구(Schwettmann & Berbu, 2015)에서는 133-595 pmol/L (180-806 pg/mL), Arendt 등의 연구(Arendt *et al*, 2013)에서는 200-600 pmol/L (271-813 pg/mL), Bor 등의 연구(Bor *et al*, 2006)에서는 130-670 pmol/L (176-908 pg/mL)를 이상적인 비타민 B<sub>12</sub>의 혈중 수준으로 정의하고 있으며, 그 외 Deneuve 등의 연구(Deneuve *et al*, 2009)에서는 180-820 pg/mL, Chiche 등의 연구(Chiche *et al*, 2008)에서는 200-950 pg/mL, Carmel 등의 연구(Carmel *et al*, 2001)에서는 185-664 pmol/L (251-900 pg/mL)로 각각의 연구마다 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 적정 수준은 차이가 있었다(표 2-1).

다만, 이것은 정상인의 혈중 농도를 참고한 기준치이고, 진단의 의미를 갖는 기준값은 아니다. 의학적인 의미를 갖는 비타민 B<sub>12</sub> 하한값은 비타민 B<sub>12</sub> 결핍증 진단을 목적으로 연구되었으나, 현재까지 합의된 기준(gold standard)은 없는 상태이다(Snow, 1999; Lindenbaum *et al*, 1990). Snow의 연구(Snow, 1999)에 따르면, 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 100 pg/mL 이하에서 비타민 B<sub>12</sub> 결핍증에 대한 진단의 특이도가 90% 정도로 높게 나타났으나, Matchar 등의 연구(Matchar *et al*, 1994)에 따르면, 만성 질환 환자 및 고령의 환자의 경우 혈중 B<sub>12</sub> 측정을 통해 비타민 B<sub>12</sub> 결핍을 진단하는 것은 특이도가 낮다. 따라서 현재 비타민 B<sub>12</sub> 결핍에 대한 진단은 methylmalonic acid, homocysteine과 같은 비타민 B<sub>12</sub> 결핍 시 대사 장애로 인하여 증가하는 진구체를 함께 측정하여, 종합적으로 의료진이 판단하여 진단한다(Solomon, 2012; Andrès *et al*, 2013). 다만, 이를 선별하기 위한 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 임계값은 250-300 pg/mL 정도로 의견이 모아지고 있다(Klee, 2000). 또한 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 400 pg/mL 이하에서 말초 혈액의 림프구 저하가 관찰되고, DNA 합성 시 우라실(uracil) 오피딘이 증가하여 400 pg/mL 이상의 비타민 B<sub>12</sub> 수준을 유지하기를 권고하는 일부의 연구가 있었으나(Fenech *et al*, 1997; Kapiszewska *et al*, 2005), 임상적인 실효성은 없는 상태이다. 한편, 의학적인 의미를 갖는 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준의 상한값에 대해서는 현재까지 연구된 바가 없으며, 암 환자를 대상으

로 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 적정 수준에 대해 진행한 연구도 없었다.

**Table 2-1. Reference range of serum vitamin B<sub>12</sub>**

| <b>Lower limit (pg/mL)</b> | <b>Upper limit (pg/mL)</b> | <b>References</b>             |
|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| 180                        | 806                        | Schwettmann & Berbu, 2015     |
| 271                        | 813                        | Arendt <i>et al</i> , 2013    |
| 180                        | 820                        | Deneuille <i>et al</i> , 2009 |
| 200                        | 950                        | Chiche <i>et al</i> , 2008    |
| 176                        | 908                        | Bor <i>et al</i> , 2006       |
| 251                        | 900                        | Carmel <i>et al</i> , 2001    |

### 2.1.3. 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 상승과 관련된 기전

비타민 B<sub>12</sub>의 상승 기전은 아직까지 확실하지 않으나, 다음의 기전이 주요하게 관여하는 것으로 생각된다. 특히 비타민 B<sub>12</sub>는 결합단백질과 결합하였을 때에만 혈액 내 순환이 가능하고 결합하지 않은 자유 비타민 B<sub>12</sub>는 소변으로 배출되기 때문에, HC 및 TC II와 같은 비타민 B<sub>12</sub> 결합단백질의 체내 수준 역시 비타민 B<sub>12</sub> 혈중 수준에 중요한 영향을 끼칠 수 있다.

1) 과도한 섭취량 증가, 특히 장기간의 혈관영양보조의 사용은 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승에 영향을 끼칠 수 있다. 장기간의 혈관영양보조의 사용은 TC II의 청소율 저하를 일으켜(clearance의 저하) TC II의 혈중 농도의 증가로 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 수준이 상승할 수 있다. 2) 간의 질환으로 인하여 비타민 B<sub>12</sub> 저장소인 간에서 직접적인 용출이 증가할 수 있다. 3) 간이나 신장의 질환으로 청소율 저하로 체내 결합단백질의 농도가 상승할 수 있다. 4) 종양이나 염증에 의해 결합단백질의 합성 자체가 증폭되어 체내 농도가 상승할 수 있다. 특히 종양 자체에 의해 HC 및 TC II 합성이 증대될 수 있으며, 백혈구 증가(hyperleukocytosis)에 의해 HC가 증가할 수 있다. 5) 세포 내 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 흡수가 비정상적으로 감소하여 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 상승할 수 있다. 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 순환에 주요한 기여를 하는 HC의 증가로 비타민 B<sub>12</sub>의 TC II에 부착(attachment)이 상대적으로 감소될 수 있으며, 혹은 TC II 자체의 친화도(affinity)가 떨어져서 세포 안으로 비타민 B<sub>12</sub>를 전달(delivery)하는 기능이 감소될 수 있다. 이 경우, 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 농도는 충분하지만, 세포 내에서 비타민 B<sub>12</sub> 결핍과 같은 상태가 되어 메티오닌 합성에 문제를 일으켜 메티오닌 대사의 전구체인 homocysteine와 methylmalonic acid의 혈중 농도가 상승할 수 있으며 이를 기능적 결핍 상태(functional deficiency)로 정의한다(Arendt & Nexø, 2013; Andrès *et al*, 2013; Chiche *et al*, 2008; Ermens *et al*, 2003; Carmel, 1977). 이상의 기전을 그림 2-2에 나타내었다.

## Metabolism of vitamin B12

## Pathophysiological and aetiological implications of high serum cobalamin

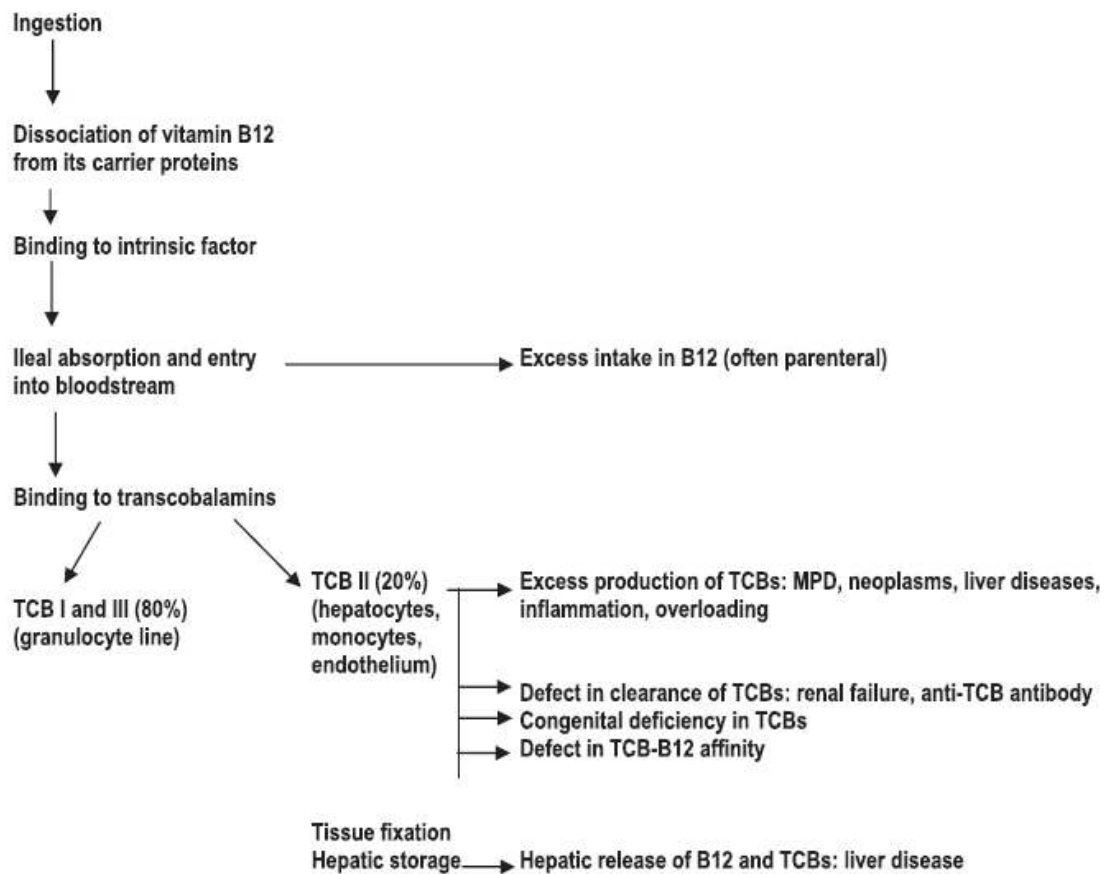


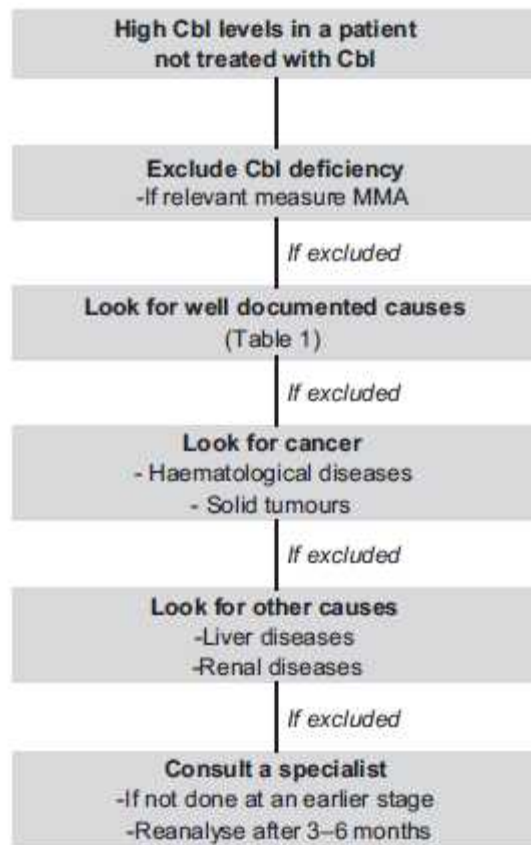
Figure 2-2. Metabolism of vitamin B<sub>12</sub> and pathophysiological correlations with high serum vitamin B<sub>12</sub> (Andrès et al, 2013)

TCB, transcobalamin; MPD, Myeloproliferative Disorders

#### 2.1.4. 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 상승과 관련된 질환

혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승은 검사자의 12-18.5%에서 관찰되며(Arendt & Nexo, 2012; Deneuille *et al*, 2009; Carmel *et al*, 2001; Chiche *et al*, 2008), 특히 고형암, 혈액질환, 간질환, 신장 질환, 감염 환자에서 주로 관찰된다(Andrès *et al*, 2013; Arendt & Nexo, 2013).

혈중 비타민 B<sub>12</sub>가 상승한 환자의 23%에서는 고형암이 진단되었다(Chiche *et al*, 2008). Deneuille 등의 연구(Deneuille *et al*, 2009)에 따르면, 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준의 상승은 암 환자에서 1.8배 더 높은 빈도로 관찰되고, 특히 전이암 환자에서는 2.9배 더 높은 빈도로 관찰되었다. 또한 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승은 백혈병, 과다호산구증후군(primary hypereosinophilic syndrome, HES), 골수형성이상 증후군(myelodysplastic syndromes)과 같은 혈액암 및 골수증식성 혈액질환 환자에서 관찰된다(Chiche *et al*, 2008; Schwartz & Bastrup-Madsen, 1968). 특히 만성골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia, CML)의 경우 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 정상 참고치의 10배까지 상승할 수 있고, 진성적혈구 증가증(polycythemia vera, PV)의 경우에는 30-50% 환자에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승이 관찰되며, 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 정상 참고치의 3배까지 상승될 수 있다. 일차성 골수섬유증(Primary myelofibrosis)의 경우 약 30%의 환자에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승이 관찰되며, 과다호산구증후군의 경우 정상 참고치의 최대 30배까지의 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승이 관찰된다(Andrès *et al*, 2013). 간 질환 환자에서 4.3배 더 높은 빈도로 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승이 관찰되었고(Deneuille *et al*, 2009), 특히 급성 간염에서 25-40% 빈도로 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승이 관찰되었으며(Areekul *et al*, 1977; Hagelskjaer & Rasmussen, 1992), 간경화 환자에서는 간경화 정도와 비례하여 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승이 관찰되었다(Djalali *et al*, 1988). 또한 섬유층판 간세포암(fibrolamellar hepatocellular carcinoma, FL-HCC)에서 비타민 B<sub>12</sub>의 상승 및 HC의 상승이 관찰된다(Lildballe DL *et al*, 2011). 그 밖에 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승은 신장질환 환자에서 2.7배 더 높은 빈도로 관찰되고(Deneuille *et al*, 2009), 감염 질환 환자에서도 비타민 B<sub>12</sub>의 상승이 보고된 바 있다(Boudes *et al*, 1990). 이러한 임상적 보고를 바탕으로, 비타민 B<sub>12</sub> 상승에 대한 진단 전략에 대해 그림 2-3에 나타내었다.



**Figure 2-3. Diagnostic strategy for interpreting unexpected high cobalamin levels (Arendt & Nexø, 2013)**

Cbl, cobalamin, vitamin B<sub>12</sub>; MMA, methylmalonic acid; Well-documented associations are included fibrolaminar hepatocellular carcinoma, autoimmune lymphoproliferative syndrome, chronic myeloid leukaemia

## 2.2. 종양표지자 (Cancer biomarker, cancer-related marker)

### 2.2.1. 정의

미국국립보건원(National Institutes of Health)의 Biomarkers Definitions Working Group에 따르면, 생체표지자란 생체의 생리 및 병리적 과정 혹은 치료 중재에 대한 약리적인 반응에 대한 지표물질로 객관적으로 측정 및 평가할 수 있는 생화학적 혹은 유전학적인 물질이다(Biomarkers Definitions Working Group, 2001).

이 중 종양에 대한 생체표지자인 종양표지자란, 종양의 존재를 나타내는 물질 혹은 종양의 성향(증식 성향 혹은 치료에 대한 반응)에 대한 정보를 제공해주는 물질로, 혈액 순환, 분비물(분변, 소변, 유두 분비물) 혹은 체액 등에서 비침습적인 방법으로 쉽게 검출되는 물질이다(Henry & Hayes, 2012; Duffy, 2013). 조기에 암을 진단하고, 병의 진행을 모니터링하고, 치료의 효과를 예측하기 위해 민감도와 특이도가 충분한 종양표지자를 개발하는 것은 매우 중요한 과제로 종양표지자에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다(Makawita & Diamandis, 2010). 현재 연구되고 있는 종양표지자 중, 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 받은 대표적인 종양표지자를 표 2-2에 나타내었다. 종양표지자는 암에 대한 진단을 받기 전 단계에서는 암에 대한 위험요인을 평가하기 위해 활용할 수 있으며, 암에 대한 진단 과정에서도 활용할 수 있다. 또한 암에 대한 진단 후, 예후에 대한 평가 및 모니터링, 치료반응에 대한 예측 등에 활용 가능하여 암 환자의 병정 전 과정에 있어서 중요한 역할을 한다. 향후 잠재적으로 활용 가능한 종양표지자의 기능에 대해 그림 2-4에 도식화 하였다(Scatena, 2015).



**Table 2-2. List of FDA-approved protein cancer biomarkers (Scatena. 2015)**

| <b>Biomarker</b>                      | <b>Specimen</b> | <b>Clinical use</b> | <b>Cancer type</b>            | <b>Methodology</b>   |
|---------------------------------------|-----------------|---------------------|-------------------------------|----------------------|
| AFP                                   | Serum           | Staging             | Nonseminomatous<br>Testicular | Immunoassay          |
| HGC                                   | Serum           | Staging             | Testicular                    | Immunoassay          |
| CA 19-9                               | Serum           | Monitoring          | Pancreatic                    | Immunoassay          |
| CA 125                                | Serum           | Monitoring          | Ovarian                       | Immunoassay          |
| CA 15.3                               | Serum           | Monitoring          | Breast                        | Immunoassay          |
| CA 27.29                              | Serum           | Monitoring          | Breast                        | Immunoassay          |
| CEA                                   | Serum           | Monitoring          | Colorectal                    | Immunoassay          |
| FDP                                   | Serum           | Monitoring          | Bladder                       | Immunoassay          |
| HE4                                   | Serum           | Monitoring          | Ovarian                       | Immunoassay          |
| PSA                                   | Serum           | Screening           | Prostate                      | Immunoassay          |
|                                       |                 | Monitoring          |                               |                      |
| TG                                    | Serum           | Monitoring          | Thyroid                       | Immunoassay          |
| EGFR                                  | Tissue          | Prediction          | Colorectal                    | Immunohistochemistry |
| KIT                                   | Tissue          | Prediction          | Gastrointestinal              | Immunohistochemistry |
| ER and PR                             | Tissue          | Prognosis           | Breast                        | Immunohistochemistry |
|                                       |                 | Prediction          |                               |                      |
| HER-2                                 | Tissue          | Prognosis           | Breast                        | Immunohistochemistry |
|                                       |                 | Prediction          |                               |                      |
| NMP-22                                | Urine           | Screening           | Bladder                       | Immunoassay          |
|                                       |                 | Monitoring          |                               |                      |
| BTA                                   | Urine           | Monitoring          | Bladder                       | Immunoassay          |
| High<br>molecular<br>CEA and<br>mucin | Urine           | Monitoring          | Bladder                       | Immunofluorescence   |

AFP,  $\alpha$ -fetoprotein; HGC, Human chorionic gonadotropin; CA 19-9, Carbohydrate antigen 19-9; CA-125, Carbohydrate antigen 125; CA 15.3, Carbohydrate antigen 15.3; CA 27.29, Carbohydrate antigen 27.29; CEA, Carcinoembryonic antigen; FDP, Fibrin/fibrinogen degradation products; HE4, Human epidermidis protein 4; PSA, Prostate specific antigen; TG, Thyroglobulin; EGFR, Epidermal growth factor receptor; KIT, v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog; ER, Estrogen receptor; PR, Progesterone receptor; HER-2, v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2; NMP-22, Nuclear matrix protein 22; BTA, Bladder tumor antigen

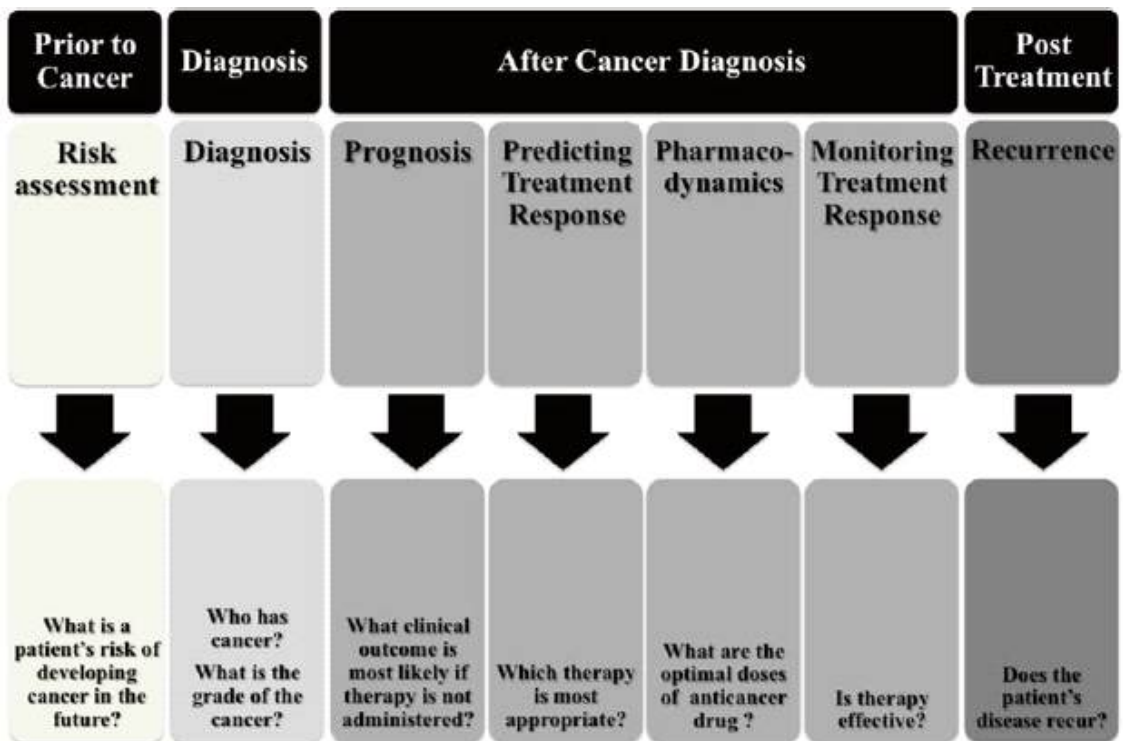


Figure 2-4. Potential field of application of a cancer biomarker test (Scatena, 2015)

## 2.2.2. 종류

현재 임상에서 활용되는 종양표지자는 종양의 진단, 예후 및 치료 반응의 예측, 약동학적 이해에 사용될 수 있으며, 각각의 지표는 한 가지 이상의 목적에서 기능을 수행할 수 있어, 위의 하나의 범주 이상에 속할 수 있다.

### 1) 진단 지표 (Diagnostic marker, Detection marker, Screening marker)

많은 종류의 암은, 초기에 발견되어 치료가 시행되면, 완치율이 높다. 따라서 환자의 생존율을 높이고 삶의 질을 개선시키기 위해서 무증상기(asymptomatic stage)에 초기 암을 발견(detection)하는 것은 매우 중요하다. 암의 진단 지표는 적절한 민감도와 특이도를 가져야 하며, 비싸지 않고 안전한 방법으로 검사할 수 있어야 한다. 또한 분석에 재현 가능성이 있어야 하며, 무증상의 종양이 임상적으로 진단되기까지의 시간(lead time)이 짧아야 한다(Konforte & Diamandis, 2013; Pavlou *et al*, 2013). 진단과 관련한 종양표지자로는 생식세포 종양(germ cell tumor)에 human choriogonadotropin (HCG), 간암 및 고환암에  $\alpha$ -fetoprotein (AFP), 전립선암에 prostate specific antigen (PSA), 난소암에 carbohydrate antigen 125 (CA 125) 등이 사용되고 있다(Scatena, 2015).

### 2) 예후 예측 지표 (Prognostic marker, Monitoring marker)

예후 예측 지표는 암 환자의 자연 경과(natural course)에서 좋은 결과와 불량한 결과를 구별하여 예측함으로써 치료할 의료를 결정하고, 치료 방향을 결정하는데 안내서와 같은 역할을 한다(Sawyers, 2008). 그러나, 어떠한 예측 지표도 개개인의 치료 결과를 정확히 예측 할 수는 없으며, 다만 이질적인 환자 집단에 대해서 치료 결과를 확률적으로 추정하도록 도움을 준다. 예후 예측 지표는 취약한 환자의 과잉 치료(overtreatment) 혹은 과소 치료(under-treatment)를 막고, 가장 적절한 치료를 받도록 하기 위해서 중요하며, 전립선암에서의 PSA, 대장직장암에서 carcinoembryonic antigen (CEA), 췌장암에서 carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9), 생식세포암에서 AFP, HCG, lactate dehydrogenase (LDH) 등이 활용되고 있다(Duffy & Crown, 2014). 지난 수년간, 많은 예후 예측 지표가 제시되었지만, 임상에서 활용 가능한 것은 드물며, 현재 임상에서 활용되고 있거나 활발히 연구되고 있는 예후 예측 지표를 표 2-3에 나타내었다.

Table 2-3. Some of the best validated and/or clinically used prognostic markers in oncology (Duffy & Crown, 2014)

| Marker        | Cancer   |
|---------------|----------|
| PSA           | Prostate |
| AFP, HCG, LDH | NSGCT    |
| LDH           | Seminoma |
| MSI           | CRC      |
| CEA           | CRC      |
| uPA and PAI-I | Breast   |
| Oncotype      | Breast   |
| MammaPrint    | Breast   |

PSA, prostate specific antigen; AFP,  $\alpha$ -fetoprotein; HCG, human choriogonadotropin; LDH, lactate dehydrogenase; NSGCT, nonseminomatous germ cell tumor; MSI, Microsatellite instability; CRC, colorectal cancer; CEA, carcinoembryonic antigen; uPA, urokinase-type plasminogen activator; PAI-I, uPA type-1 inhibitor

### 3) 치료 예측 지표 (Predictive marker)

치료 예측 지표란, 특정 치료로부터 환자가 이득을 볼 수 있을지에 대한 정보를 제공해주는 물질이다. 이러한 지표를 통해 특정 약물에 대한 반응을 예측할 수 있어 종양학 분야에서 개인별 맞춤 의학으로의 발전이 가능하다. 특히 최근, 유전체학의 발달로 유전정보를 이용한 예측 지표를 통해 맞춤 치료(targeted therapy)의 영역이 넓어지고 있다. 유방암의 경우 에스트로젠 및 프로게스테론 수용체 양성인 경우, 호르몬 치료에 이점이 있으며, human epidermal growth factor receptor (HER) transmembrane receptor tyrosine kinase family의 하나인 v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog-2 (HER-2) 양성인 유방암 환자에게는 trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>)과 같은 약물치료가 효과적이다. 또한 *K-RAS* 돌연변이를 가진 대장직장암 환자는 cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) 혹은 panitumumab (Vectibix<sup>®</sup>)과 같은 약물이 효과적이며, 표피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR) 돌연변이를 가진 비소세포 폐암 환자의 경우 티로신인산화효소(tyrosine kinase)를 억제할 수 있는 gefitinib (Iressa<sup>®</sup>), erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>)과 같은 약물이 효과적이다(Duffy *et al*, 2011; Simon & Roychowdhury, 2013). 표 2-4에 현재 암 치료에 활용중이거나 활용가능성이 있는 치료 예측 지표를 정리하여 나타내었다.

### 4) 약동학적 지표 (Pharmacodynamic markers)

신체에 대한 약물의 효과(약물 표적 및 작용 메커니즘)에 대한 정보를 제공해주는 지표로 분자 표적에 대한 초기 효과(약물 표적 및 작용 기전), 억제 기전(억제의 정도와 시기), 하위 단계에서의 반응(downstream events)에 대한 인자를 포함하여 약물에 대한 신체의 영향, 즉 약물이 흡수, 분배, 대사, 제거되는 과정을 평가한다. 약동학적 지표는 단백질 인산화 인자(PI3K-AKT-mTOR Pathway 등), 세포 증식에 대한 측정 인자, 세포 자멸 측정 인자, 세포주기 조절 인자, 후성 변화(epigenetic changes) 인자를 포함한다. 종양학에서 이러한 약동학적 지표는 독성을 낮추면서 치료적 효능을 높이는 약물의 적정 용량을 찾고 약물에 대한 반응 및 저항 기전을 이해하는 데에 도움을 준다(Gainor *et al*, 2014; Guchelaar *et al*, 2014; Sarker & Workman, 2007; Shapiro *et al*, 2014).

Table 2-4. Biological roles of oncological therapy predictive and putative predictive markers (Deffy *et al*, 2011)

| Marker   | Malignancy | Therapy                           | Biological role of marker    |
|--|------------|-----------------------------------|------------------------------|
| ER   | Breast     | Hormone                           | Primary target               |
| HER-2  | Breast     | Trastuzumab                       | Primary target               |
| Mutant K-RAS   | NSCLC      | Gefitinib,<br>Erlotinib           | Downstream of primary target |
| Mutant <i>K-RAS</i> ,<br><i>BRAF</i> , <i>PIK3</i> , <i>PTEN</i> | Colorectal | Cetuximab,<br>Panitumumab         | Downstream of primary target |
| MGMT   | Glioma     | Alkylating agents                 | DNA repair                   |
| ERCC1  | NSCLC      | Platinum agents                   | DNA repair                   |
| CYD2D6   | Breast     | Tamoxifen                         | Drug metabolism              |
| TPMT   | ALL        | 6-Mercaptopurine<br>6-Thioguanine | Drug metabolism              |
| UGT1A1   | Colorectal | Irinotecan                        | Drug metabolism              |

ER, estrogen receptor; HER-2, v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog-2; MGMT, methylguanine methyl transferase; TPMT, thiopurine methyl transferase; ERCC, excision cross complementing; NSCLC, non-small-cell lung cancer; ALL, acute lymphoblastic leukaemia; UGT, uridine glucuronyltransferase

### 2.2.3. 근거의 수준(Level of evidence)

종양표지자와 관련한 다양한 관찰연구 및 임상연구가 시행되고 있다. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)에서는 혈중 종양표지자 사용과 관련된 지침을 발표하여 연구의 근거 수준을 표 2-5과 같이 정의하여, 상위의 근거 수준을 갖는 표준화된 방법으로 연구된, 임상적 유효성과 유용성을 평가한 종양표지자를 임상에서 활용하도록 권고하고 있다. 새로운 종양표지자는 기존의 종양표지자와의 상관성이 있거나 후향적 연구의 단변량 분석에서 의미 있는 지표로, 이 중 후향적 연구의 다변량 분석에서 의미 있는 지표로 입증된 것은 유의미한 지표로 활용할 수 있다. 이후 전향적 연구 및 메타 분석 연구에서 입증이 되면 근거의 수준이 상향조정 될 수 있다(Febbo *et al*, 2011; Hayes *et al*, 1996).

Table 2-5. Tumor marker utility grading system level of evidence (Hayes et al, 1996)

| Level | Interpretation  |
|-------|---|
| I     | Prospective, marker primary objective, well-powered or meta-analysis  |
| II    | Prospective, marker the secondary objective   |
| III   | Retrospective, outcomes, multivariate analysis<br>(most currently published marker studies are level of evidence III) |
| IV    | Retrospective, outcomes, univariate analysis  |
| V     | Retrospective, correlation with other marker, no outcomes   |



## 2.3. 비타민 B<sub>12</sub>와 암에 관한 기존 연구

비타민 B<sub>12</sub>를 포함하는 단일탄소 대사 영양소(one-carbon metabolism nutrient)는 DAN 합성 및 DNA 안전성, 염색체 변형, 유전자 발현을 조절하는 DNA 메틸화(methylation)에 관여하여 발암과정에 중요한 역할을 끼칠 것으로 생각된다(Kim *et al*, 2004). 따라서 비타민 B<sub>12</sub>와 암의 발병과 관련한 선행 연구들이 진행되어 왔다.

### 2.3.1. 비타민 B<sub>12</sub> 섭취량과 암

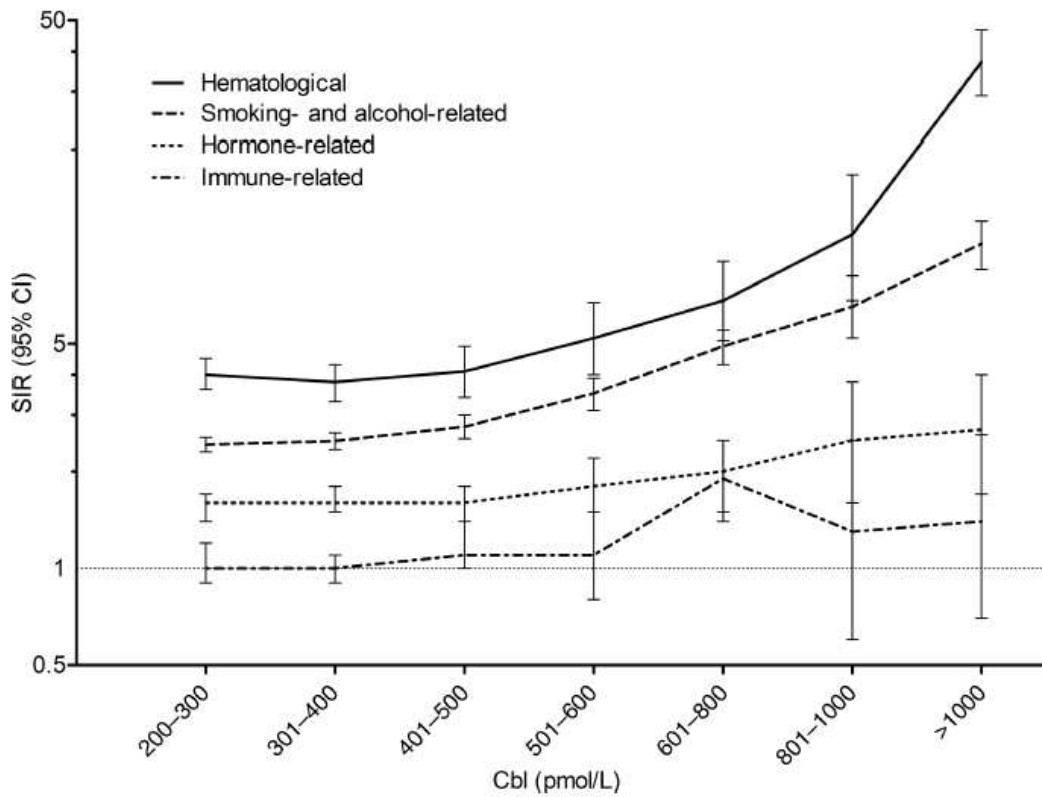
비타민 B<sub>12</sub>가 포함된 보조제를 복용하는 대상군을 10년간의 평균 일당 섭취량으로 나누었을 때, 남성에서 55 µg/d를 초과하여 복용하는 경우에 비복용군과 비교한 폐암의 발병률이 1.98 (95% CI: 1.32-2.97)로 높게 나타났고, 특히 이를 흡연 여부로 나누어 층화분석을 하였을 때, 흡연군에서 비타민 B<sub>12</sub> 보조제를 사용하지 않는 환자와 비교하여 섭취량(nonuser, 0.10-5.00 µg/d, 5.01-25.00 µg/d, 25.01-55.00 µg/d, >55.00 µg/d)에 따른 폐암 발병률은 각각, 1.00 (95% CI: 0.61-1.66), 1.32 (95% CI: 0.87-2.01), 1.37 (95% CI: 0.58-3.22), 3.71 (95% CI: 1.77-7.74)로 섭취량에 따른 증가를 보여주었다(*p* for trend <0.01). 장기간의 비타민 B<sub>12</sub> 보조제를 복용하는 흡연자에게는 불리한 결과를 보였는데, 이는 비타민 B<sub>12</sub>의 고농도 섭취가 흡연으로 인한 발암 과정에 영향을 끼치는 것으로 해석되었다(Brasky *et al*, 2017).

급원 식품 섭취를 통한 비타민 B<sub>12</sub> 섭취량을 오분위로 나누었을 때(Q1 ≤3.8 µg/d, Q2 >3.8-4.8 µg/d, Q3 >4.8-5.6 µg/d, Q4 >5.6-7.1 µg/d, Q5 >7.1 µg/d) 유방암의 발병률은 0.66 (95% CI: 0.39-1.10), 0.78 (95% CI: 0.46-1.33), 1.19 (95% CI: 0.73-1.94), 0.88 (95% CI: 0.54-1.44) 분위에 따른 발병률의 유의미한 증가를 보이지는 않았으나(*p* for trend 0.64), 보조제를 포함한 총 섭취량을 기준으로 오분위로 나누었을 때(Q1 ≤4.3 µg/d, Q2 >4.3-5.5 µg/d, Q3 >5.5-7.2 µg/d, Q4 >7.2-10.5 µg/d, Q5 >10.5 µg/d) 유방암의 발병률은 0.99 (95% CI: 0.69-1.42), 1.20 (95% CI: 0.85-1.70), 0.97 (95% CI: 0.68-1.38), 1.44 (95% CI: 1.02-2.04)로 분위가 증가함에 따라 유의미하게 상승하였다(*p* for trend 0.03) (Lin *et al*, 2008).

### 2.3.2. 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준과 암

대규모의 코호트 연구에서 비타민 B<sub>12</sub> 수준(200 - 600 pmol/L, 601 - 800 pmol/L,

>800 pmol/L)에 따른 암 발병에 대한 1년 이내의 표준화 발생비가 흡연 및 음주와 관련된 암종에서 각각 2.56 (95% CI: 2.47-2.65) 4.89 (95% CI: 4.30-5.54), 8.37 (95% CI: 7.31-9.55)로 증가하였고, 혈액암에서 각각 4.03 (95% CI: 3.75-4.32), 6.82 (95% CI: 5.08-8.97), 24.14 (95% CI: 19.51-29.54)로 증가하였다. 반면, 면역관련 암에서는 각각 1.04 (95% CI: 0.97-1.12), 1.89 (95% CI: 1.42-2.46), 1.37 (95% CI: 0.84-2.12), 호르몬 관련 암에서는 각각 0.59 (95% CI: 1.51-1.67) 1.96 (95% CI: 1.53-2.47) 2.61 (95% CI: 1.92-3.47)로 농도에 따른 증가를 보여주지는 않았다. 특히 그림 2-5에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 1년 이내의 표준화 발생비는 흡연 및 음주와 관련된 암에서 2-10배, 혈액암에서 4-37배로 농도에 따른 발생비의 증가를 보여주었다 (Arendt *et al*, 2013). Ryg 등의 연구(Ryg *et al*, 2013)에서는 비타민 B<sub>12</sub> 혈중 농도가 1200 pmol/L를 기준으로 이하인 경우와 초과인 경우 6개월 이내의 암 발생률이 각각 2.6%, 6.7%로 비타민 B<sub>12</sub> 혈중 농도가 높은 경우에 암 발생률이 높게 나타났다. Collin 등의 연구(Collin *et al*, 2010)에서 환자들을 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따라 사분위(Q1 <239 pmol/L, Q2 239-299 pmol/L, Q3 300-376 pmol/L, Q4>376 pmol/L)로 나누었을 때 전립선암에 대한 상대 위험도가 Q1에 비교하여 Q2, Q3, Q4에서 각각 0.91 (95% CI: 0.74-1.12), 0.99 (95% CI: 0.80-1.22), 1.17 (95% CI: 0.95-1.43)로 분위가 증가할수록 증가하는 경향성을 보였다(*p* for trend 0.06). 그러나, Piyathilake 등의 연구(Piyathilake *et al*, 2009)에서 비타민 B<sub>12</sub> 혈중 수준이 상승한 경우(≥ 200.6 pg/mL) 그렇지 않은 경우와 비교하여 자궁경부 상피내 종양(cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or higher, CIN 2+)에 대한 상대 위험도가 0.5 (95% CI: 0.2-0.98, *p*=0.044)로 비타민 B<sub>12</sub>가 높은 군에 비해 위험도가 낮게 나타났다. Lin 등의 연구(Lin *et al*, 2008)에서, 혈중 비타민 B<sub>12</sub>에 따라 환자군을 오분위로 나누었을 때(Q1 ≤337 pg/mL, Q2 337-414 pg/mL, Q3 >414-512 pg/mL, Q4 >512-686 pg/mL, Q5 >686 pg/mL) Q1과 비교한 유방암 발병률은 Q2, Q3, Q4, Q5에서 각각 1.12 (95% CI: 0.80-1.56), 1.45 (95% CI: 1.03-2.04), 1.23 (95% CI: 0.87-1.72), 1.29 (95% CI: 0.92-1.82)로 유의한 관련성이 관찰되지 않았다(*p* for trend=0.18). 이상의 결과를 표 2-6에 정리하였다.



**Figure 2-5. One-year risk of cancer in groups according to plasma cobalamin (Cbl) levels in 100 to 200 pmol/L interval (Arendt *et al*, 2013)**

The figure shows the 1-year standardized incidence ratio (SIRs) with corresponding 95% confidence intervals (CIs: vertical bars) disaggregated according to Cbl levels for hematological cancer (solid line), smoking- and alcohol-related cancer (dashed line), immune-related cancers (dotted/dashed line), and hormone-related cancer (dotted line). Note the logarithmic scale for standardized incidence ratio on the y-axis. The horizontal gray line indicates a standardized incidence ratio of 1. All statistical test were two-sided.

Table 2-6. Summary of the association between vitamin B<sub>12</sub> and Cancer risk

| Study  | Cancer type                        | Category           | HR/SIR (95% CI)     |
|--|------------------------------------|--------------------|---------------------|
| <b>Oral intake</b>                               |                                    |                    |                     |
| Brasky <i>et al</i> , 2017<br>Supplement (total) | Lung cancer                        | nonuser            | 1 (Ref)             |
|  | Smoker                             | 0.10-5.00 µg/d     | 1.32 (0.87-2.01)    |
|  |                                    | 5.01-25.00 µg/d    | 0.78 (0.46-1.33)    |
|  |                                    | 25.01-55.00 µg/d   | 1.37 (0.58-3.22)    |
|  |                                    | >55.00 µg/d        | 3.71 (1.77-7.74)    |
| Lin <i>et al</i> , 2008<br>Food                  | Breast cancer                      | Q1: ≤3.8 µg/d      | 1 (Ref)             |
|  |                                    | Q2: >3.8-4.8 µg/d  | 0.66 (0.39-1.10)    |
|  |                                    | Q3: >4.8-5.6 µg/d  | 0.78 (0.46-1.33)    |
|  |                                    | Q4: >5.6-7.1 µg/d  | 1.19 (0.73-1.94)    |
|  |                                    | Q5: >7.1 µg/d      | 0.88 (0.54-1.44)    |
| Lin <i>et al</i> , 2008<br>Supplement (total)    | Breast cancer                      | Q1: ≤4.3 µg/d      | 1 (Ref)             |
|  |                                    | Q2: >4.3-5.5 µg/d  | 0.99 (0.69-1.42)    |
|  |                                    | Q3: >5.5-7.2 µg/d  | 0.78 (0.85-1.70)    |
|  |                                    | Q4: >7.2-10.5 µg/d | 1.19 (0.68-1.38)    |
|  |                                    | Q5: >10.5 µg/d     | 0.88 (1.02-2.04)    |
| <b>Serum levels</b>                              |                                    |                    |                     |
| Arendt <i>et al</i> , 2013                       | Smoking and alcohol-related cancer | 200 - 600 pmol/L   | 2.56 (2.47-2.65)    |
|  |                                    | 601 - 800 pmol/L   | 4.89 (4.30-5.54)    |
|  |                                    | >800 pmol/L        | 8.37 (7.31-9.55)    |
|  | Hematological cancer               | 200 - 600 pmol/L   | 4.03 (3.75-4.32)    |
|  |                                    | 601 - 800 pmol/L   | 6.82 (5.08-8.97)    |
|  |                                    | >800 pmol/L        | 24.14 (19.51-29.54) |
|  | Immune-related cancer              | 200 - 600 pmol/L   | 1.04 (0.97-1.12)    |
|  |                                    | 601 - 800 pmol/L   | 1.89 (1.42-2.46)    |
|  |                                    | >800 pmol/L        | 1.37 (0.84-2.12)    |
|  | Hormone-related                    | 200 - 600 pmol/L   | 1.59 (1.51-1.67)    |
|  |                                    | 601 - 800 pmol/L   | 1.96 (1.53-2.47)    |
|  |                                    | >800 pmol/L        | 2.61 (1.92-3.47)    |
| Collin <i>et al</i> , 2010                       | Prostate cancer                    | Q1: <239 pmol/L    | 1 (Ref)             |
|  |                                    | Q2: 239-299 pmol/L | 0.91 (0.74-1.12)    |
|  |                                    | Q3: 300-376 pmol/L | 0.99 (0.80-1.22)    |
|  |                                    | Q4: >376 pmol/L    | 1.17 (0.95-1.43)    |
| Piyathilake <i>et al</i> , 2009                  | CIN                                | < 200.6 pg/mL      | 1 (Ref)             |
|  |                                    | ≥ 200.6 pg/mL      | 0.5 (0.2-0.98)      |
| Lin <i>et al</i> , 2008                          | Breast cancer                      | Q1: ≤337 pg/mL     | 1 (Ref)             |
|  |                                    | Q2: 337-414 pg/mL  | 1.12 (0.80-1.56)    |
|  |                                    | Q3: >414-512 pg/mL | 1.45 (1.03-2.04)    |
|  |                                    | Q4: >512-686 pg/mL | 1.23 (0.87-1.72)    |
|  |                                    | Q5: >686 pg/mL     | 1.29 (0.92-1.82)    |

HR, hazard ratio; SIR, standardized incidence ratio; CI, confidence interval; CIN, cervical intraepithelial neoplasia

제 3장 전이암 환자에서 생존 기간 예측 지표로서 혈중  
비타민 B<sub>12</sub>의 상승: 후향적 연구

\* 본 연구의 내용은 *Nutr Cancer* 2018, 70(1):37-44에 게재되었다.

### 3.1. 서론

일반적으로 전이암은 완치가 불가능하고 예후가 불량하다. 전이암 환자를 돌보는 의료진은 환자의 생명 연장을 위해 직접적으로 암을 치료하는 항암치료(anticancer therapy)와 환자의 증상 관리 위주의 완화 요법(supportive care) 중 환자 개개인의 상태에 맞게 선택해야 한다. 전이암 환자의 항암치료는 생존 기간을 개선할 수 있으나(Folprecht *et al*, 2008), 공격적인 치료로 인한 해로운 부작용(toxic effects)이 발생할 수 있다(Jatoi *et al*, 2010). 따라서 기대 여명이 짧은 환자에게는 위험요인과 이득을 고려하여 치료 방향을 결정해야 한다(Weeks *et al*, 1998). Glare 등의 연구에 따르면 의료진은 말기암 환자의 생존 기간에 대해 낙관적으로 예측하는 경향이 있으며(Glare *et al*, 2003), 이러한 환자의 예후에 대한 낙관적 예측은 보다 공격적인 치료의 시행으로 이어지게 된다(Weeks *et al*, 1998). 그러나, 취약한 환자에게 공격적인 항암치료를 시행하는 것은 치명적인 부작용을 유발할 수 있으므로(Hamaker *et al*, 2014) 정확한 생존 기간에 대한 예측은 암 환자에게 매우 중요하다(den Daas, 1995).

암 환자의 정확한 생존 기간 예측을 위한 연구가 최근 많이 진행되고 있다. 환자의 생체활력도가 불량하면 환자의 생존 예후가 불량하고(Kim *et al*, 2014), 식욕부진-악액질 증후군(cancer-anorexia-cachexia syndrome), 호흡곤란(dyspnea), 섬망(delirium), 인지장애(cognitive failure)와 같은 증상이 있을 경우 환자의 생존 예후가 불량한 것으로 알려져 있다(Reuben *et al*, 1988; Caraceni *et al*, 2000; Bruera *et al*, 1992). 또한 백혈구 증가증(leukocytosis), 림프구 감소증(lymphocytopenia), C-reactive protein (CRP)의 상승과 같은 생화학적 지표 역시 환자의 생존 예측에 활용되기도 한다(Maltoni *et al*, 1997; Frydenberg *et al*, 2016; Maltoni *et al*, 2005). 그리고 위의 언급된 증상과 생화학적 지표를 결합한 palliative prognostic score (PaP), palliative prognostic index (PPI)와 같은 암 환자의 생존 예측 평가도구가 개발되어 사용되고 있다(Mendis *et al*, 2015; Subramaniam *et al*, 2015).

암 환자에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준의 상승에 대한 연구는 제한적이지만, 최근 그 중요성이 보고되고 있다(Arendt *et al*, 2012). 혈중 비타민 B<sub>12</sub>는 비특이적 종양 진단의 지표로 적용 가능성이 제기 되었으며(Arendt & Nexo, 2013), 간암 환자에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 상승된 암 환자는 그렇지 않은 환자군에 비해 사망률이 높

은 것으로 조사되었다(Lin *et al*, 2010). 또한 혈중 비타민 B<sub>12</sub>를 사용하여 암 환자의 생존 예측 지표를 개발하려는 시도도 있었다(Kelly *et al*, 2007). 그러나 가장 생존 예측이 필요한 전이암 환자를 대상으로 하는 생존 분석 연구는 없었다.

따라서 본 연구에서는 전이 단계의 고형암 환자를 대상으로 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 생존 분석을 시행하였다. 후향적 차트 분석을 통해 전이암 환자의 불량한 생존 기간과 관련되는 요인을 밝히고자 하였다.

## 3.2. 연구방법

### 3.2.1. 연구대상

강동경희대학교 병원에 2006년 3월부터 2015년 6월까지 내원한 암 환자 중 만 18세 이상의 비타민 B<sub>12</sub> 혈액검사를 시행한 전이 단계의 고형암(위암 제외) 환자를 대상으로 하였다.

비타민 B<sub>12</sub> 검사를 시행한 암 환자 중(n=1,095) 백혈병(n=71), 림프종(n=57), 골수종(n=41) 환자를 제외한 고형암 환자를 대상으로 하였고, 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 농도에 영향을 줄 수 있는 위암 및 위절제술을 시행한 환자(n=203) 및 2년 이내에 비타민 B<sub>12</sub> 치료를 받은 환자(모두 위암 환자군에 포함됨)를 제외하였다. 이 중 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 기준으로 I기, II기 및 III기에 해당하는 환자(n=195)를 제외하고 IV기에 해당하는 전이암 환자만을 대상으로 하였고(n=532), 만 18세 미만인 자(n=1), 비타민 B<sub>12</sub> 저하를 보이는 환자(<211 pg/mL) (n=4)를 제외하여 총 523명이 분석에 포함되었다(그림 3-1). 원발암에 따른 환자들의 분포는 비소세포 폐암과 소세포 폐암을 포함하는 폐암 환자군은 138명(26.4%), 간암, 담낭암, 담도암을 포함하는 간담도암 환자는 124명(23.7%), 대장직장암 환자는 96명(18.4%), 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암을 포함하는 부인암 환자는 31명(5.9%), 유방암 환자는 29명(5.5%), 두경부암 환자는 25명(4.8%), 방광암 및 신장암을 포함하는 비뇨기암 환자는 16명(3.2%), 육종 환자는 14명(2.7%), 신경계 암 환자는 6명(1.1%) 포함하고 있었고, 기타 암종으로는 식도암, 바터팽대부암(ampullar of vater cancer), 췌장암, 전립선암, 갑상선암 환자가 44명(8.4%)이 포함되어 있었다. 본 연구는 강동경희대병원의 기관생명윤리위원회의 승인을 받아 진행하였다(IRB number: KHNMCOH 2015-08-004).

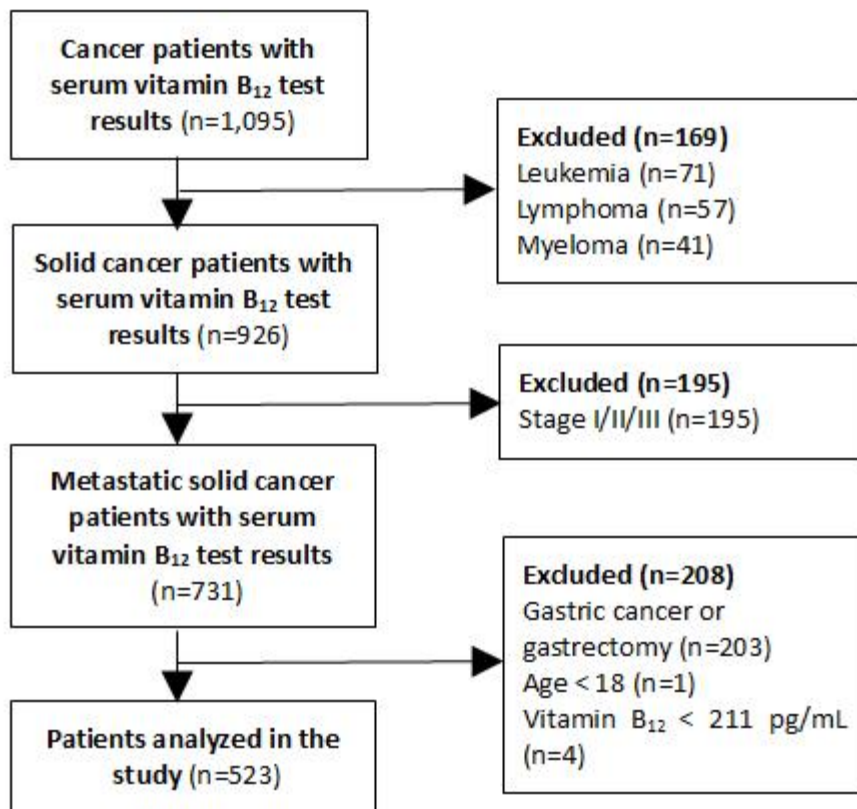


Figure 3-1. Flow chart



### 3.2.2. 의학적 정보

환자의 성별, 나이, 원발암, 간의 병변 유무(간암 혹은 간 전이), 생체활력도, 현재의 치료력, 혈관영양보조 여부, 감염 상태, 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준, 혈중 creatinine 수준에 대한 정보를 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 검사일을 기준으로 차트 분석을 통해 수집하였다. 비타민 B<sub>12</sub>의 측정은 혈청을 이용한 면역분석법(immunoassay)으로 ADVIA Centaur<sup>®</sup> XP (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA)를 사용하였다. 비타민 B<sub>12</sub>의 측정은 환자의 내원 시에 이루어졌으나, 재내원으로 인하여 중복하여 측정되었을 경우에는 마지막 검사 결과를 분석에 활용하였다. 생체활력도는 Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS)을 기준으로 평가하여 ECOG 2 이상(거동이나 자가돌봄은 가능하나 일을 수행하기 어려움)을 불량한 생체활력도로 정의하였다(Oken MM *et al*, 1982). 본 연구에 예방적 목적으로 항생제 투여가 필요한 항암치료로 유발된 호중구 감소증(chemotherapy-induced neutropenia) 고위험군 환자(absolute neutrophil count <100 cells/ $\mu$ L, for >7 days) (Freifeld *et al*, 2011)는 포함되지 않았으므로 현재 항생제 치료를 받고 있는 환자를 감염 상태의 환자로 정의하였다. 혈중 creatinine 수준이 1.2 mg/mL를 초과하는 경우를 creatinine의 상승으로 정의하였다. 환자의 생존기간은 2015년 12월 31일을 기준으로 국민건강보험공단의 자료를 참고하여 조사하였다.

### 3.2.3. 통계 분석

환자들의 정보에 대한 결측값은 없었으며 결과는 n(%) 혹은 평균  $\pm$  표준오차로 나타내었다. 환자를 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준(상승군: >911 pg/mL, 정상군: 211-911 pg/mL)에 따라 나누어 분석하였다. 환자들의 특징에 대한 비교는 연속변수의 경우, Student's t-tests로, 범주형 변수의 경우, Chi-squared tests를 시행하였다. 각 원발암 별 비타민 B<sub>12</sub>의 농도를 비교하였고, 간의 병변 유무, 항암치료 여부, 혈관영양보조 여부, 감염 여부에 따른 비타민 B<sub>12</sub> 수준을 비교하였다.

생존분석은 Kaplan-Meier 분석을 시행하고 각 군간 생존기간의 차이는 log-rank trend test로 확인하였다. Kaplan-Meier 분석은 전체 환자를 대상으로 한 분석을 시행하고, 비타민 B<sub>12</sub> 수준 및 생존기간에 영향을 끼칠 수 있는 감염 여부, 간의 병변

유무 및 현재의 항암치료 여부로 나누어 분석을 시행하였고, 각 원발암에 따른 분석을 추가하였다. 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 30일 사망률 및 90일 사망률을 각각 전체 환자의 30일 이내, 90일 이내 사망하는 비율로 정의하여 95% 신뢰구간(confidence intervals, CI)을 가지고 조사하였다.

생존분석을 위해서 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 단변량 분석과 다변량 분석을 시행하였고, 사망에 대한 위험도(hazard ratio, HR)는 95% 신뢰구간(confidence intervals, CI)으로 나타내었다. Person-time은 비타민 B<sub>12</sub> 검사를 시행한 날로부터 전체 사망일(date of overall death) 혹은 2015년 12월 31일로 정의하였고, 사망 정보에 대한 결측 자료는 없었다. Cox 비례 위험 모델의 변수는 다음과 같은 항목이 포함되었다: 성별(female or male), 나이(continuous variable, years), 간의 병변(yes or no), ECOG PS ( $\geq 2$  or  $< 2$ ), 현재의 항암치료 여부(yes or no), 현재의 방사선치료 여부(yes or no), 혈관영양보조 여부(yes or no), 감염 여부(yes or no), 혈중 creatinine 수준의 상승( $> 1.2$  mg/dL or  $\leq 1.2$  mg/dL), 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준의 상승( $> 911$  pg/mL or  $\leq 911$  pg/mL) 또한 성별, 간의 병변 유무, 현재의 항암치료 여부, 혈관영양보조 여부, 감염 여부에 따른 층화분석을 시행하였고, 전체 환자군의 중앙생존기간을 기준으로 생존기간에 따른 분석을 추가하였으며, 각 원발암 및 원발암별 간 전이 유무에 따른 층화분석을 시행하였다. 민감도 분석을 위해 15일 이내 조기 사망이 발생한 환자를 제외한 환자군을 대상으로 분석을 시행하였다. 또한 다양한 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 사망 위험도의 경향성을 파악하고자 비타민 B<sub>12</sub> 수준을 오분위(quintile) 및 십분위(decile)로 나누어서 분석을 시행하였다.

통계분석은 PASW version 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 사용하였고, 통계적인 유의성은 양측검정을 통해  $p$ 값이 0.05보다 작은 것을 기준으로 삼았다.

### 3.3. 결과 및 고찰

#### 3.3.1. 환자군의 특징

환자군의 특징을 표 3-1에 나타내었다. 전체 환자의 평균 비타민 B<sub>12</sub> 수준은 1360.8 pg/mL (range: 215-18,540)였으며, 남자 환자는 269명(51.4%), 여자 환자는 254명(48.6%)이 있었다. 환자들의 평균 나이는 59.9세( $\pm 12.7$ )였으며, 폐암(26.4%)과

간담도계 암(23.7%), 대장직장암(18.4%) 환자가 주로 포함되었다. 간의 병변이 있는 환자 222명(42.5%), 생체활력도가 불량한(ECOS PS $\geq$ 2) 환자가 367명(70.2%)이 포함되었고, 현재 항암치료를 받는 환자가 160명(30.6%), 방사선 치료를 받는 환자가 43명(8.2%)이 포함되어 있었다. 또한 혈관영양보조를 받는 환자가 134명(25.6%), 감염으로 인해 치료 받는 환자가 191명(36.5%) 포함되었고, 혈중 creatinine이 상승한 환자(>1.2 mg/mL)가 68명(13.0%) 포함되어 있었다. 비타민 B<sub>12</sub>가 정상 수준에 따라 환자군을 나누었을 때, 정상군은 302명(57.7%), 상승군은 221명(42.3%)이었고 비타민 B<sub>12</sub>의 평균 농도는 정상군에서 567.8 pg/mL (range: 215-906), 상승군에서 2,444.5 pg/mL (range: 923-18,540)로 차이를 보였다( $p<0.001$ ). 정상군과 상승군은 원발암, 간 병변 유무, 생체활력지수, 혈관영양보조 여부, 감염 여부에서 차이를 보였는데, 원발암의 경우 정상군에서는 폐암 환자가 가장 많았던 반면, 상승군은 간담도계 암 환자가 가장 많았다( $p=0.003$ ). 또한 간의 병변이 있는 환자의 경우 상승군에 많이 포함되어 있었고(55.2% vs. 33.1%), 생체활력지수도 상승군에서 불량한 환자(ECOG  $\geq$ 2)가 많이 포함되어 있었으며(80.1% vs. 62.9%), 혈관영양보조를 받는 환자의 경우 상승군에서 더 많이 포함되어 있었고(33.5% vs. 19.9%), 감염이 있는 환자도 상승군에서 더 많이 포함되어 있었다(47.1% vs. 28.8%) (all  $p<0.001$ ). 그러나, 정상군과 고농도군은 성별, 연령, 현재의 치료력, 혈중 creatinine 수준의 상승에는 차이를 보이지 않았다.

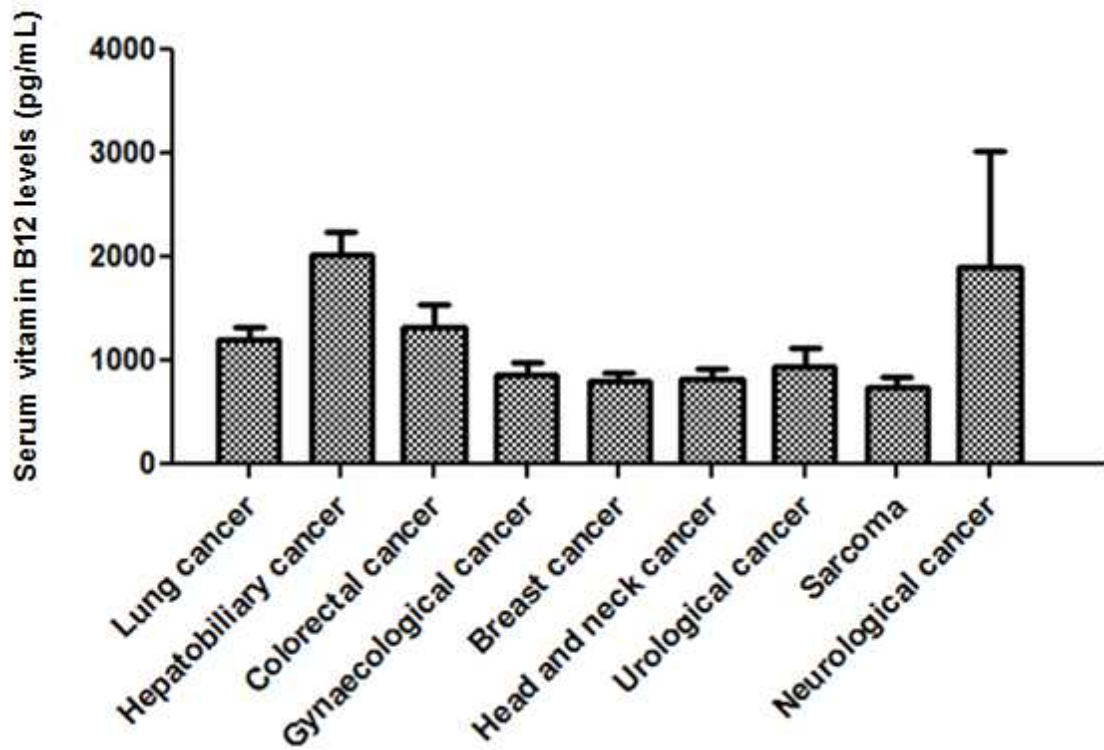
Table 3-1. Patient characteristics according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels

|  |                             | Total<br>(n=523)       | Normal B <sub>12</sub><br>Group<br>(N=302) | High B <sub>12</sub><br>Group<br>(N=221) | <i>p</i><br>value |             |
|--|-----------------------------|------------------------|--|--|-------------------|-------------|
| <b>Vitamin B<sub>12</sub> levels<br/>(pg/mL)</b> |                             | 1360.8<br>(215–18,540) | 567.8<br>(215–906)                         | 2,444.5<br>(923–18,540)                  | <0.001            |             |
| <b>Gender</b>                                    | Male                        | 269 (51.4%)            | 157 (52.0%)                                | 112 (50.7%)                              | 0.768             |             |
|  | Female                      | 254 (48.6%)            | 145 (48.0%)                                | 109 (49.3%)                              |                   |             |
| <b>Age</b>                                       |                             | 59.9 ± 12.7            | 59.2 ± 13.2                                | 60.9 ± 9.8                               | 0.127             |             |
| <b>Tumor<br/>Origin</b>                          | Lung cancer                 | 138 (26.4%)            | 83 (27.5%)                                 | 55 (24.9%)                               | 0.003             |             |
|  | Hepatobiliary<br>cancer     | 124 (23.7%)            | 49 (16.2%)                                 | 75 (33.9%)                               |                   |             |
|  | Colorectal<br>cancer        | 96 (18.4%)             | 65 (21.5%)                                 | 31 (14.0%)                               |                   |             |
|  | Gynaecological<br>cancer    | 31 (5.9%)              | 19 (6.3%)                                  | 12 (5.4%)                                |                   |             |
|  | Breast cancer               | 29 (5.5%)              | 18 (6.0%)                                  | 11 (5.0%)                                |                   |             |
|  | Head and<br>neck cancer     | 25 (4.8%)              | 18 (6.0%)                                  | 7 (3.2%)                                 |                   |             |
|  | Urological<br>cancer        | 16 (3.2%)              | 9 (3.0%)                                   | 7 (3.2%)                                 |                   |             |
|  | Sarcoma                     | 14 (2.7%)              | 9 (3.0%)                                   | 5 (2.3%)                                 |                   |             |
|  | Neurological<br>cancer      | 6 (1.1%)               | 3 (1.0%)                                   | 3 (1.4%)                                 |                   |             |
|  | Others                      | 44 (8.4%)              | 29 (9.6%)                                  | 15 (6.8%)                                |                   |             |
|  | Hepatocellular<br>carcinoma | 24 (4.6%)              | 7 (2.3%)                                   | 17 (7.7%)                                |                   | <0.001      |
|  | <b>Liver<br/>Lesion</b>     | Metastasis             | 198 (37.9%)                                | 93 (30.8%)                               |                   | 105 (47.5%) |
| None   |                             | 301 (57.6%)            | 202 (66.9%)                                | 99 (44.8%)                               |                   |             |
|  |                             |                        |  |  |                   |             |
| <b>ECOG PS</b>                                   | 0–1                         | 156 (29.8%)            | 112 (37.1%)                                | 44 (19.9%)                               | <0.001            |             |
|  | 2–4                         | 367 (70.2%)            | 190 (62.9%)                                | 177 (80.1%)                              |                   |             |
| <b>Chemo-<br/>therapy</b>                        | Yes                         | 160 (30.6%)            | 93 (30.8%)                                 | 67 (30.3%)                               | 0.907             |             |
|  | No                          | 363 (69.4%)            | 209 (69.2%)                                | 154 (69.7%)                              |                   |             |
| <b>Radio-<br/>therapy</b>                        | Yes                         | 43 (8.2%)              | 28 (9.3%)                                  | 15 (6.8%)                                | 0.307             |             |
|  | No                          | 480 (91.8%)            | 274 (90.7%)                                | 206 (93.2%)                              |                   |             |
| <b>Parenteral<br/>Nutrition</b>                  | Yes                         | 134 (25.6%)            | 60 (19.9%)                                 | 74 (33.5%)                               | <0.001            |             |
|  | No                          | 389 (74.4%)            | 242 (80.1%)                                | 147 (66.5%)                              |                   |             |
| <b>Infection<sup>1)</sup></b>                    | Yes                         | 191 (36.5%)            | 87 (28.8%)                                 | 104 (47.1%)                              | <0.001            |             |
|  | No                          | 332 (63.5%)            | 215 (71.2%)                                | 117 (53.0%)                              |                   |             |
| <b>Creatinine</b>                                | ≤ 1.2 mg/dL                 | 455 (87.0%)            | 263 (87.1%)                                | 192 (86.9%)                              | 0.944             |             |
|  | > 1.2 mg/dL                 | 68 (13.0%)             | 39 (12.9%)                                 | 29 (13.1%)                               |                   |             |

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance status; Values are presented as n(%) or mean ± SD or range; *p* values for continuous variables were obtained by Student independent t-tests; *p* values for categorical variables were obtained by Chi-squared tests; <sup>1)</sup>Infection was defined as whether receiving antibiotic treatment at that time.

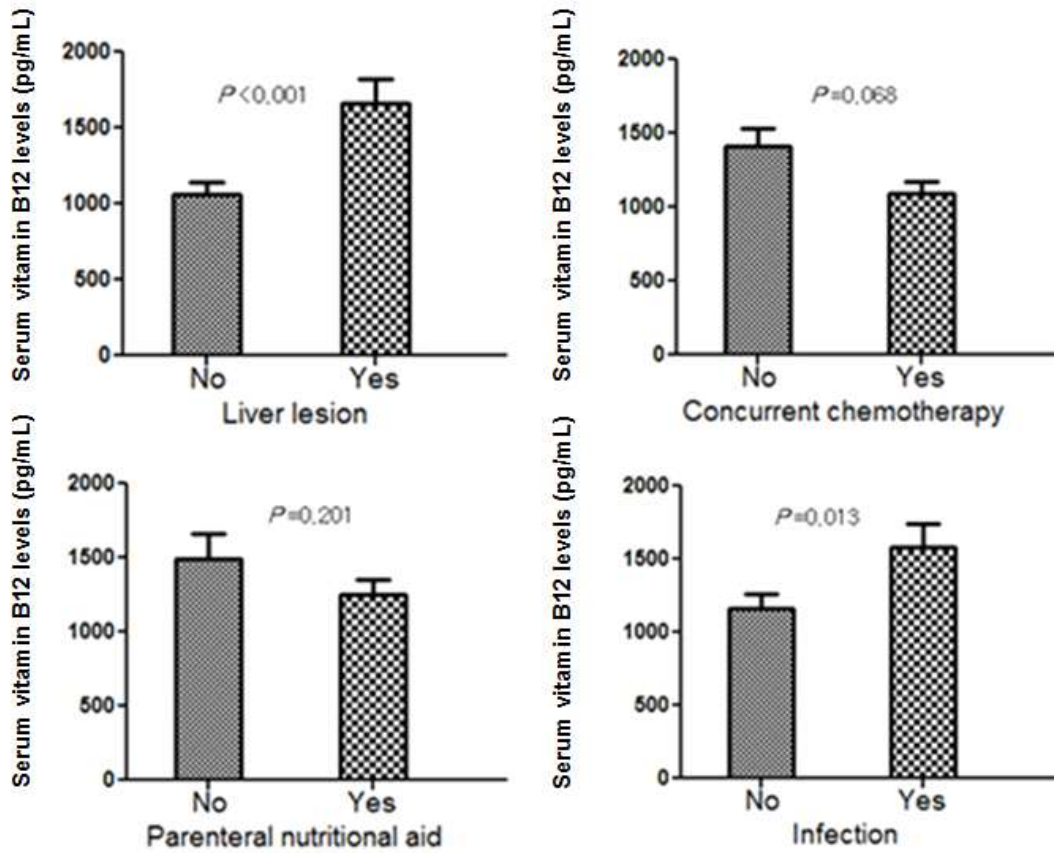
혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 평균 농도는 원발암에 따라 차이가 있었다. 간담도암 환자의 평균 농도가 2,025.8 ± 218.3 pg/mL로 가장 높았고, 그 다음으로 신경계 암(1,896 ± 1,130.5 pg/mL), 대장직장암(1,314.3 ± 234.7 pg/mL), 폐암(1,205.9 ± 125.6 pg/mL) 순으로 높았으나, 유방암(803.6 ± 75.9 pg/mL), 두경부암(823.1 ± 108.6 pg/mL), 육종(739.1 ± 100.3 pg/mL)의 경우에는 환자들의 평균 비타민 B<sub>12</sub> 농도가 정상 참고치 범위 안에 있었다(그림 3-2).

간의 병변이 없는 경우에 비교하여 간의 병변이 있는 경우, 평균 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 유의미하게 높게 나타났고(1064.8 ± 81.1 pg/mL vs. 1660.1 ± 158.8 pg/mL,  $p < 0.001$ ), 항암치료를 하지 않는 경우와 하는 경우에는 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 차이를 보였지만 통계적으로 유의미하지는 않았다(1416.2 ± 113.8 pg/mL vs. 1089.2 ± 78.3 pg/mL,  $p = 0.068$ ). 혈관영양보조를 하지 않는 군과 하는 군의 비타민 B<sub>12</sub> 수준은 차이가 없었으나(1496.3 ± 165.7 pg/mL vs. 1253.9 ± 95.3 pg/mL,  $p = 0.201$ ), 감염이 없는 경우와 비교하여 감염이 있는 경우에는 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 유의미한 높게 나타났다(1161.5 ± 96.2 pg/mL vs. 1585.9 ± 151.2 pg/mL,  $p = 0.013$ ) (그림 3-3).



**Figure 3-2. Serum vitamin B<sub>12</sub> levels according to tumor origin**

Values are presented as means  $\pm$  standard error; Lung cancer (n=138), Hepatobiliary cancer (n=124), Colorectal cancer (n=96), Gynaecological cancer (n=31), Breast cancer (n=29), Head and neck cancer (n=25), Urological cancer (n=16), Sarcoma (n=14) and Neurological cancer (n=6)



**Figure 3-3. Serum vitamin B<sub>12</sub> levels according to liver lesion, concurrent chemotherapy, parenteral nutrition aid and infection**

Values are presented as means  $\pm$  standard error; Liver lesion included hepatocellular carcinoma or liver metastasis; Infection was defined as whether receiving antibiotic treatment at that time.; *p*-value by Student independent t-test; Liver lesion (No, n=301; Yes, n=222), Concurrent chemotherapy (No, n=363; Yes, n=160), Parenteral nutritional aid (No, n=389; Yes, n=134) and Infection (No, n=332; Yes, n=191)

### 3.3.2. 생존 기간 분석

523명의 환자 중, 470명의 환자(89.9%)가 총 4545.7 person months의 관찰 기간 동안 사망하였으며, 환자들의 중앙 생존기간은 3.4 개월이었다. 두 군간 30일 사망률은 정상군에서 10.6% (95% CI: 7.3-14.6), 상승군에서 38.9% (95% CI: 32.6-44.8)로 차이가 있었고( $p < 0.001$ ), 90일 사망률 역시 정상군에서 34.1% (95% CI: 29.5-40.1), 상승군에서 63.8% (95% CI: 57.5-70.6)로 차이를 보였다( $p < 0.001$ ) (표 3-2).

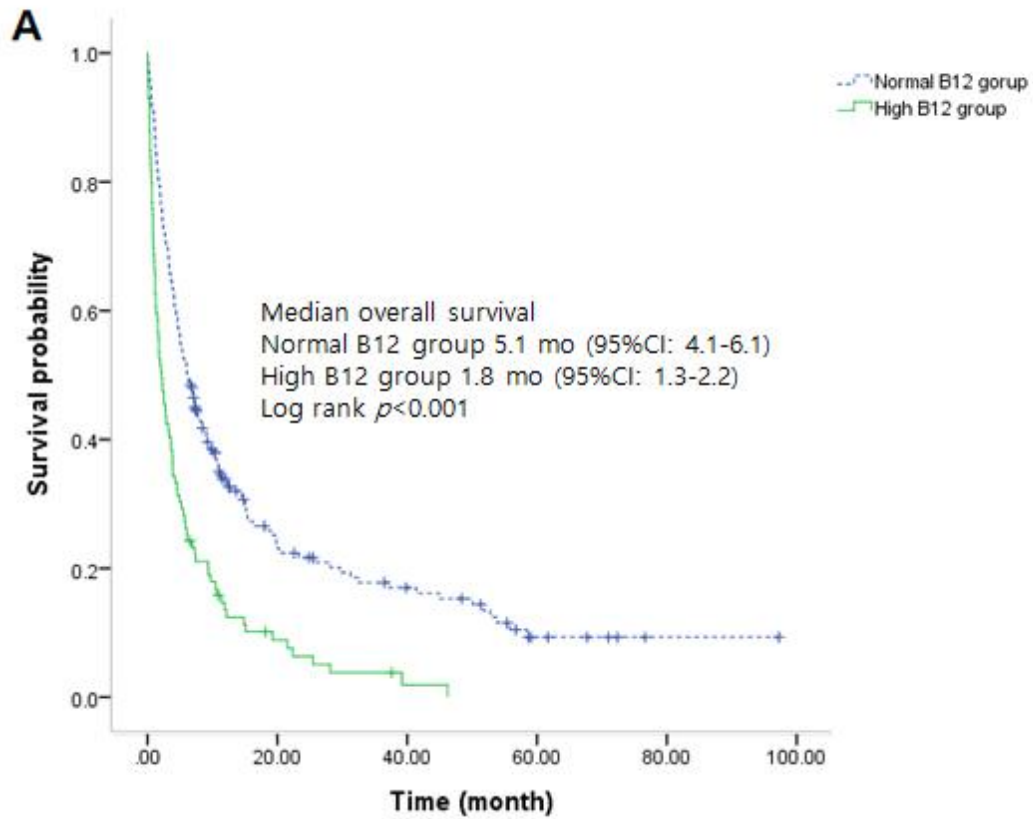
Kaplan-Meier 생존 분석에 따르면, 전체 환자군의 중앙 생존기간은 정상군과 상승군에서 각각 5.1개월(95% CI: 4.1-6.1)과 1.8개월(95% CI: 1.4-2.2)로 유의미한 차이를 보였다(log-rank  $p < 0.001$ ) (그림 3-2A). 감염이 없는 환자군에서 중앙 생존기간은 정상군에서 6.8개월(95% CI: 5.3-8.4), 상승군에서 2.7개월(95% CI: 1.7-3.7)로 차이를 보였고(log-rank  $p < 0.001$ ), 감염이 있는 군에서는 정상군에서 2.4개월(95% CI: 1.3-3.5), 상승군에서 1.1개월(95% CI: 0.8-1.4)로 차이를 보였다(log-rank  $p < 0.001$ ) (그림 3-2B, 3-2C). 간의 병변이 없는 환자군에서 정상군과 상승군의 중앙 생존기간은 각각 6.1개월(95% CI: 4.7-7.6)과 2.1개월(95% CI: 1.2-3.1)로 차이를 보였고(log-rank  $p < 0.001$ ), 간의 병변이 있는 환자군에서 정상군과 상승군의 중앙 생존기간은 각각 3.8개월(95% CI: 2.6-5.1)과 1.6개월(95% CI: 1.1-2.1)로 차이를 보였다(log-rank  $p < 0.001$ ) (그림 3-2D, 3-2E). 현재 항암화학요법 치료를 받고 있지 않은 환자의 중앙 생존일은 정상군에서 4.6개월(95% CI: 3.7-5.5), 상승군은 1.2개월(95% CI: 0.8-1.6)로 차이를 보였고(log-rank  $p < 0.001$ ), 현재 항암화학요법 치료를 받고 있는 환자의 중앙 생존일은 정상군과 상승군에서 7.4개월(95% CI: 5.5-9.4)과 3.2개월(95% CI: 2.1-4.3)로 차이를 보였다(log-rank  $p = 0.001$ ) (그림 3-2F, 3-2G).



Table 3-2. 30-day and 90-day mortality according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels

|   | 30-day Mortality<br>(95% CI) | 90-day Mortality<br>(95% CI) |
|---|------------------------------|------------------------------|
| Normal B <sub>12</sub> Group<br>(n=302) | 10.6% (7.3-14.6)             | 34.1% (29.5-40.1)            |
| High B <sub>12</sub> Group<br>(n=221)   | 38.9% (32.6-44.8)            | 63.8% (57.5-70.6)            |

CI, confidence interval

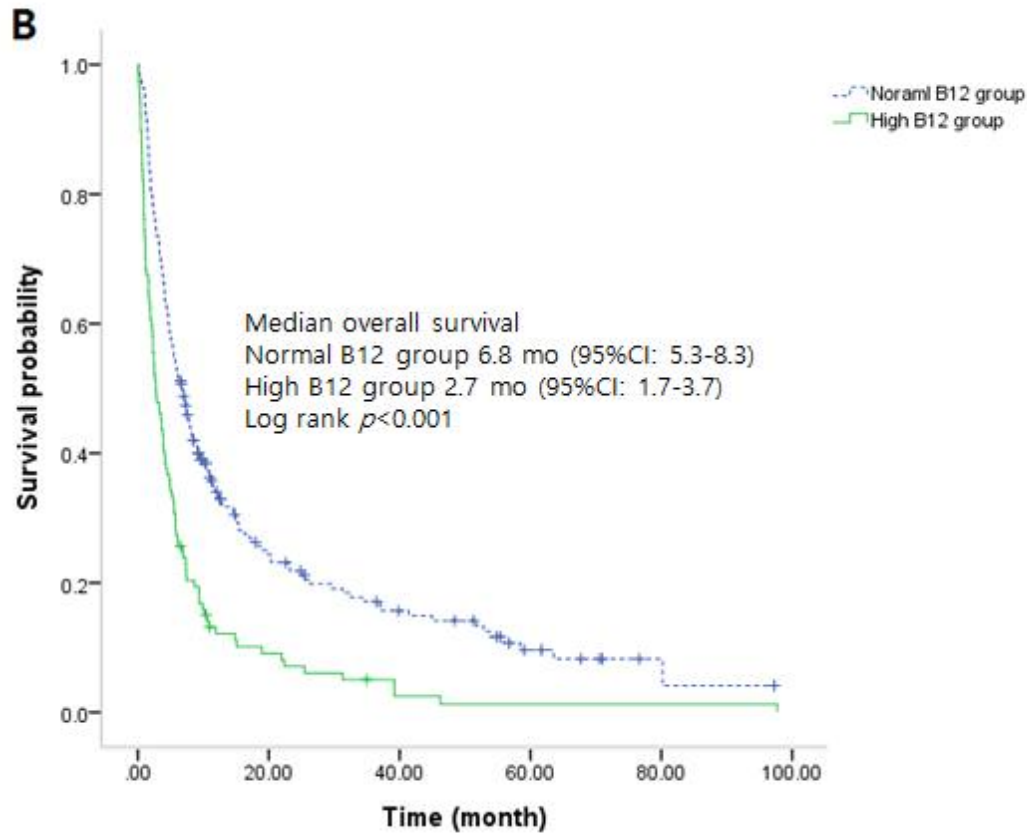


**No. at risk**

|        |     |    |    |   |   |   |
|--------|-----|----|----|---|---|---|
| Normal | 302 | 45 | 24 | 9 | 1 | 0 |
| High   | 221 | 12 | 2  | 0 | 0 | 0 |

**Figure 3-4A. Survival curves according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels in all patients**

Median overall survivals in Normal B<sub>12</sub> group (211-911 pg/mL) and High B<sub>12</sub> group (>911 pg/mL) were 5.1 (95% confidence interval [CI]: 4.1-6.1) (mo) and 1.8 (95% CI: 1.4-2.2) (mo) respectively ( $p < 0.001$ );  $p$ -value by log-rank test.

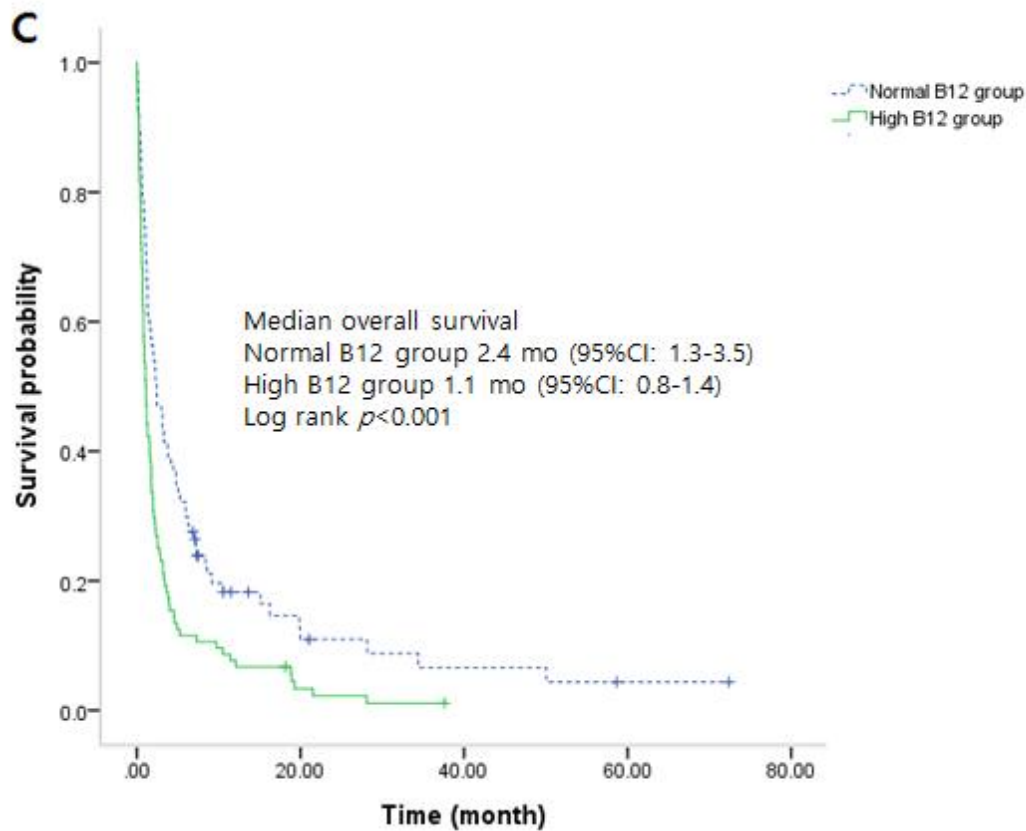


**No. at risk**

|        |     |    |    |   |   |   |
|--------|-----|----|----|---|---|---|
| Normal | 215 | 39 | 21 | 8 | 1 | 0 |
| High   | 117 | 9  | 2  | 0 | 0 | 0 |

**Figure 3-4B. Survival curves according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels in patients without infection**

Median overall survivals in Normal B<sub>12</sub> group (211-911 pg/mL) and High B<sub>12</sub> group (>911 pg/mL) were 6.8 (95% confidence interval [CI]: 5.3-8.3) (mo) and 2.7 (95% CI: 1.7-3.7) (mo) respectively ( $p < 0.001$ ); Infection was defined as whether receiving antibiotic treatment at that time;  $p$ -value by log-rank test.

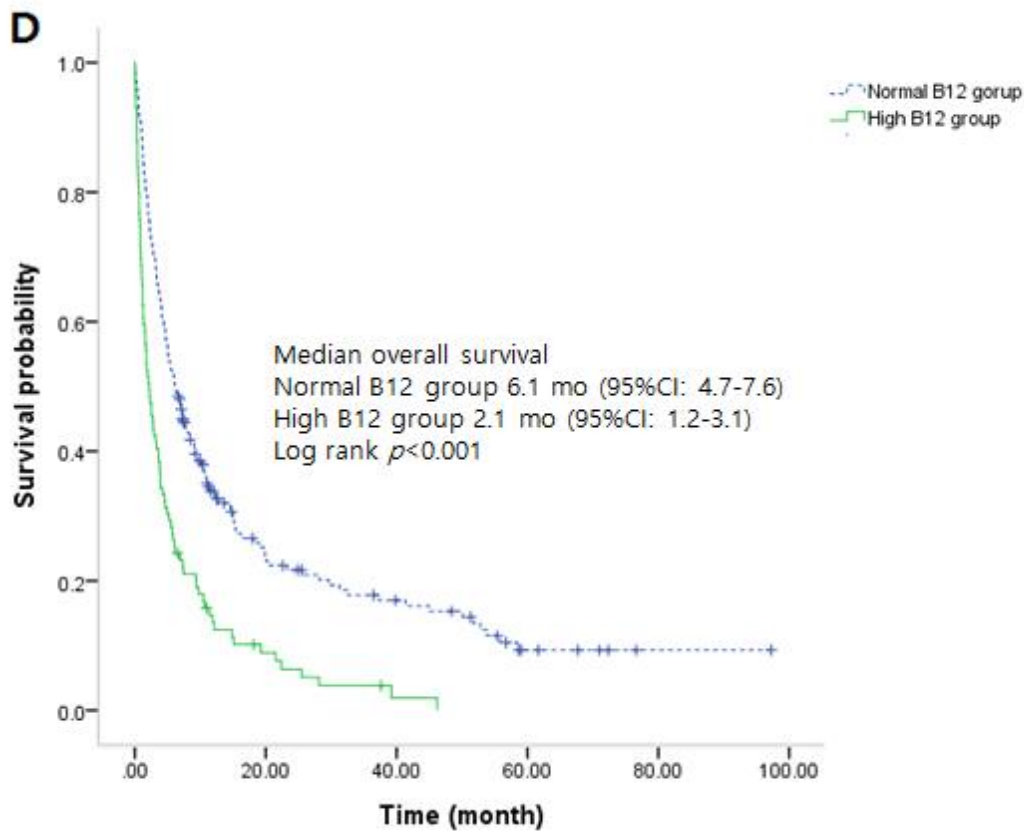


**No. at risk**

|        |     |   |   |   |   |
|--------|-----|---|---|---|---|
| Normal | 87  | 6 | 3 | 0 | 0 |
| High   | 104 | 3 | 0 | 0 | 0 |

**Figure 3-4C. Survival curves according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels in patients with infection**

Median overall survivals in Normal B<sub>12</sub> group (211-911 pg/mL) and High group (>911 pg/mL) were 2.4 (95% confidence interval [CI]: 1.3-3.5) (mo) and 1.1 (95% CI: 0.8-1.4) (mo) respectively ( $p < 0.001$ ); Infection was defined as whether receiving antibiotic treatment at that time;  $p$ -value by log-rank test.

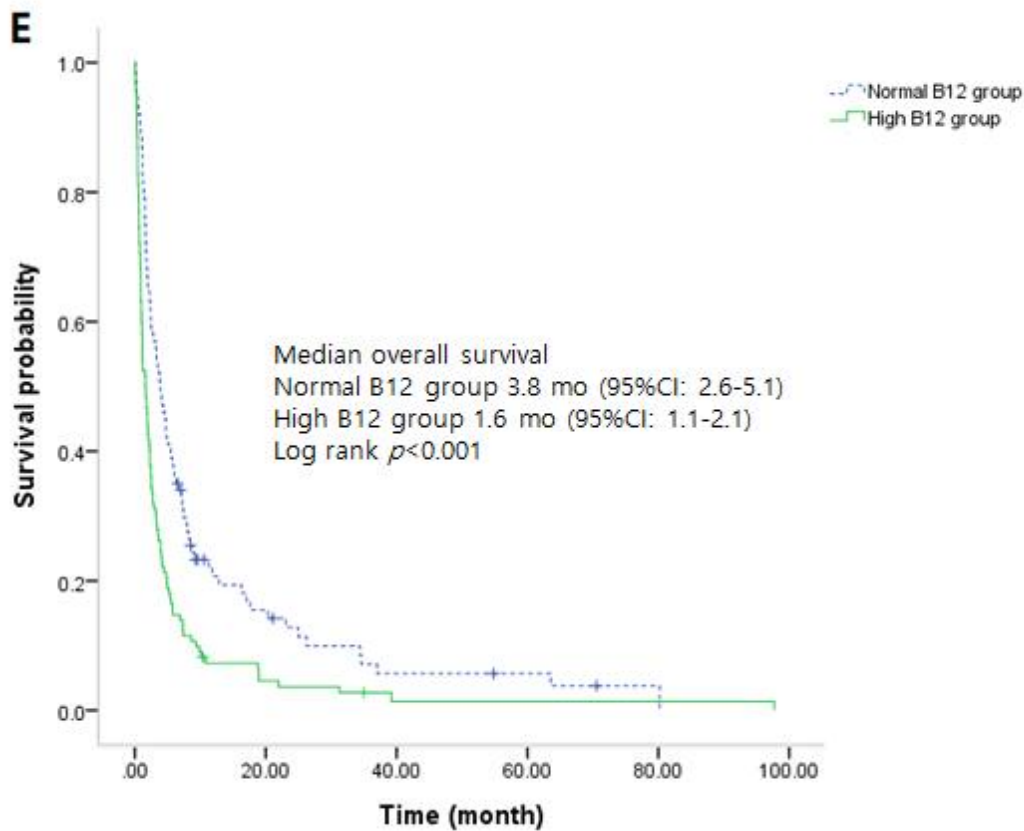


**No. at risk**

|        |     |    |    |   |   |   |
|--------|-----|----|----|---|---|---|
| Normal | 202 | 33 | 20 | 6 | 1 | 0 |
| High   | 99  | 7  | 1  | 0 | 0 | 0 |

**Figure 3-4D. Survival curves according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels in patients without liver lesion**

Median overall survivals in Normal B<sub>12</sub> group (211-911 pg/mL) and High B<sub>12</sub> group (>911 pg/mL) were 6.1 (95% confidence interval [CI]: 4.7-7.6) (mo) and 2.1 (95% CI: 1.2-3.1) (mo), respectively ( $p < 0.001$ ); Liver lesion included hepatocellular carcinoma or liver metastasis;  $p$ -value by log-rank test.

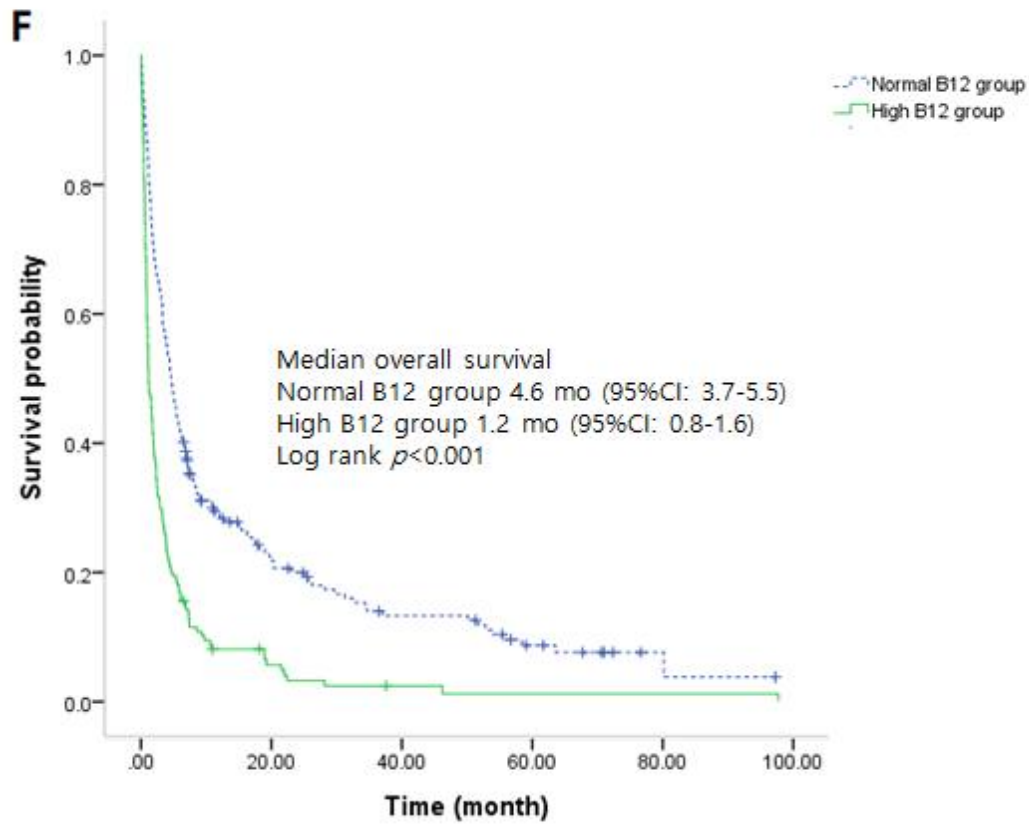


**No. at risk**

|        |     |    |   |   |   |   |
|--------|-----|----|---|---|---|---|
| Normal | 100 | 11 | 4 | 2 | 0 | 0 |
| High   | 122 | 5  | 1 | 0 | 0 | 0 |

**Figure 3-4E. Survival curves according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels in patients with liver lesion**

Median overall survivals in Normal B<sub>12</sub> group (211-911 pg/mL) and High B<sub>12</sub> group (>911 pg/mL) were 3.8 (95% confidence interval [CI]: 2.6-5.1) (mo) and 1.6 (95% CI: 1.1-2.1) (mo) respectively ( $p < 0.001$ ); Liver lesion included hepatocellular carcinoma or liver metastasis;  $p$ -value by log-rank test.

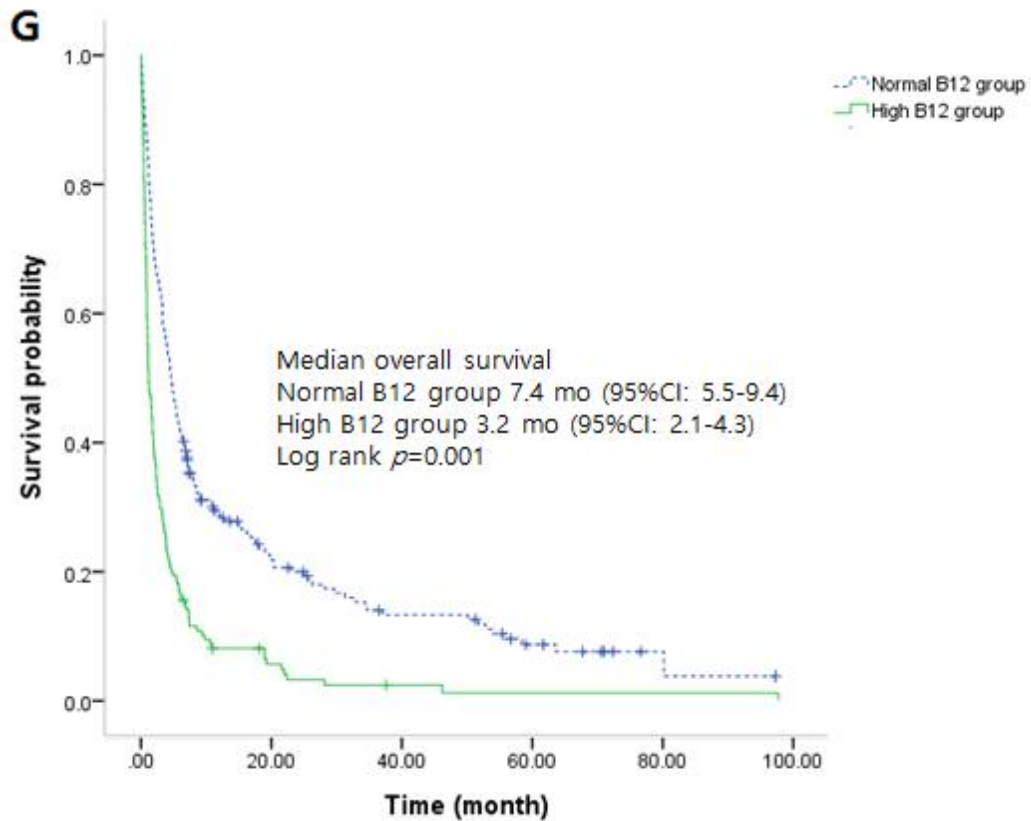


**No. at risk**

|        |     |    |    |   |   |   |
|--------|-----|----|----|---|---|---|
| Normal | 209 | 36 | 19 | 9 | 1 | 0 |
| High   | 154 | 7  | 2  | 0 | 0 | 0 |

**Figure 3-4F. Survival curves according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels in patients without concurrent chemotherapy**

Median overall survivals in Normal B<sub>12</sub> group (211-911 pg/mL) and High B<sub>12</sub> group (>911 pg/mL) were 4.6 (95% confidence interval [CI]: 3.7-5.5) (mo) and 1.2 (95% CI: 0.8-1.6) (mo) respectively ( $p < 0.001$ );  $p$ -value by log-rank test.



**No. at risk**

|        |    |    |   |   |   |   |
|--------|----|----|---|---|---|---|
| Normal | 93 | 30 | 9 | 7 | 5 | 0 |
| High   | 67 | 14 | 5 | 4 | 0 | 0 |

**Figure 3-4G. Survival curves according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels in patients with concurrent chemotherapy**

Median overall survivals in Normal B<sub>12</sub> group (211-911 pg/mL) and High B<sub>12</sub> group (>911 pg/mL) were 7.4 (95% confidence interval [CI]: 5.5-9.4) (mo) and 3.2 (95% CI: 2.1-4.3) (mo) respectively ( $p=0.001$ );  $p$ -value by log-rank test.



각각의 원발암 별 생존 기간 분석을 시행하여 표 3-3에 나타내었다. 폐암에서 비타민 B<sub>12</sub> 상승군과 정상군의 중앙 생존일은 각각 2.1개월(95% CI: 0.5-3.6)과 4.4개월(95% CI: 2.7-6.1)로 차이를 보였고(log-rank  $p < 0.001$ ), 간담도암에서 각각 1.2개월(95% CI: 0.5-1.9)과 4.4개월(95% CI: 3.5-5.4) (log-rank  $p = 0.007$ ), 대장직장암에서는 1.8개월(95% CI: 1.2-2.5)과 5.3개월(95% CI: 2.4-8.1) (log-rank  $p < 0.001$ )로 유의미한 차이를 보였다. 여성암에서는 4.3개월(95% CI: 0.0-9.0)과 11.3개월(95% CI: 3.3-19.3)으로 상승군에서 짧게 나타났으나, 통계적으로 유의미하지는 않았다(log-rank  $p = 0.078$ ). 유방암에서는 상승군과 정상군의 중앙 생존일은 각각 2.5개월(95% CI: 0.7-4.4)과 8.3개월(95% CI: 0.0-16.9) (log-rank  $p = 0.019$ ), 두경부암에서는 1.7개월(95% CI: 1.4-2.0)과 29.7개월(95% CI: 12.7-46.7) (log-rank  $p = 0.001$ )로 두군간 중앙 생존기간에 뚜렷한 차이를 보였다. 반면, 비뇨기암, 육종, 신경계 암에서는 각각 비타민 B<sub>12</sub> 상승군과 정상군의 중앙 생존일이 각각 2.1개월(95% CI: 1.7-2.4) 과 4.6개월(95% CI: 0.0-12.3), 1.1개월(95% CI: 1.0-1.6)과 3.3개월(95% CI: 0.2-6.4), 6.1개월(95% CI: 0.0-14.9)과 8.6개월(95% CI: 1.4-15.8)로 비타민 B<sub>12</sub> 농도에 따른 환자군간 생존기간에 뚜렷한 차이가 관찰되지 않았다(All log-rank  $p > 0.05$ ).

Table 3-3. Overall survival times of metastatic cancer patients based on tumor origin and serum vitamin B<sub>12</sub> levels

| Tumor Origin          | No. of deaths | No. of subjects | Median Overall Survival      |                            | <i>p</i> value |
|-----------------------|---------------|-----------------|------------------------------|----------------------------|----------------|
|                       |               |                 | (95% CI) (months)            |                            |                |
|                       |               |                 | Normal B <sub>12</sub> group | High B <sub>12</sub> group |                |
| Lung cancer           | 125           | 138             | 4.4 (2.7-6.1)                | 2.1 (0.5-3.6)              | 0.001          |
| Hepatobiliary cancer  | 122           | 124             | 4.4 (3.5-5.4)                | 1.2 (0.5-1.9)              | 0.007          |
| Colorectal cancer     | 87            | 96              | 5.3 (2.4-8.1)                | 1.8 (1.2-2.5)              | <0.001         |
| Gynaecological cancer | 25            | 31              | 11.3 (3.3-19.3)              | 4.3 (0.0-9.0)              | 0.078          |
| Breast cancer         | 23            | 29              | 8.3 (0.0-16.9)               | 2.5 (0.7-4.4)              | 0.019          |
| Head and neck cancer  | 16            | 25              | 29.7 (12.7-46.7)             | 1.7 (1.4-2.0)              | 0.001          |
| Urological cancer     | 13            | 16              | 4.6 (0.0-12.3)               | 2.1 (1.7-2.4)              | 0.478          |
| Sarcoma               | 12            | 14              | 3.3 (0.2-6.4)                | 1.1 (1.0-1.6)              | 0.290          |
| Neurological cancer   | 5             | 6               | 8.6 (1.4-15.8)               | 6.1 (0.0-14.9)             | 0.786          |
| Others                | 41            | 44              | 3.3 (1.5-5.2)                | 1.5 (0.6-2.5)              | 0.018          |

*p* values by log-rank tests

### 3.3.3. 생존 기간에 영향을 끼치는 요인 분석

단변량 분석에서 환자군의 생존 기간에 영향을 미치는 요인은 연령, 간의 병변, 불량한 생체활력도(ECOG  $\geq 2$ ), 현재의 항암치료, 혈관영양보조의 적용, 감염, 혈중 creatinine의 농도의 상승(creatinine level  $>1.2$  mg/dL) 및 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승( $>911$  pg/mL) (표 3-4)으로 나타났다. 다변량 분석에서는 생체활력도가 ECOG  $\geq 2$  이상으로 불량한 경우 ECOG  $<2$ 인 경우와 비교하여 사망에 대한 위험도가 높았고(HR: 1.81; 95% CI: 1.46-2.25,  $p<0.001$ ), 혈관영양보조를 적용하는 경우 그렇지 않은 경우에 비교하여 사망에 대한 위험도가 높았으며(HR: 1.69; 95% CI: 1.34-2.14,  $p<0.001$ ), 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승이 911 pg/mL 이하인 경우와 비교하여 높은 경우 사망에 대한 위험도가 높았다(HR: 1.62; 95% CI: 1.34-1.96,  $p<0.001$ ). 또한 감염이 있는 경우 없는 경우에 비교하여 사망에 대한 위험도가 높았으며(HR: 1.45; 95% CI: 1.17-1.80,  $p=0.001$ ), 간의 병변이 있는 경우 간의 병변이 없는 경우에 비교하여 사망에 대한 위험도가 높았으며(HR: 1.45; 95% CI: 1.20-1.75,  $p<0.001$ ), 혈중 creatinine 농도가 1.2 mg/dL를 초과하는 경우 그렇지 않은 경우에 비교하여 사망에 대한 위험도가 높게 나타났다(HR: 1.40; 95% CI: 1.08-1.83,  $p=0.012$ ). 간의 병변 유무, 불량한 생체활력도(ECOG  $\geq 2$ ), 혈관영양보조 여부, 감염, 혈중 creatinine 농도의 상승( $>1.2$  mg/dL), 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승( $>911$  pg/mL)은 각각 독립적인 생존 예후 예측 지표로 생각되었다.

Table 3-4. Factors influencing overall survival time in metastatic cancer patients

| Variable                   | No. of deaths | Person-months | Univariate Analysis |                  | Multivariate Analysis |                  |        |
|----------------------------|---------------|---------------|---------------------|------------------|-----------------------|------------------|--------|
|                            |               |               | HR (95%CI)          | <i>p</i> value   | HR (95%CI)            | <i>p</i> value   |        |
| Gender                     | Female        | 227           | 2248.6              | 0.92 (0.76-1.10) | 0.338                 |                  |        |
|                            | Male          | 242           | 2297.1              | 1.00 (Ref)       |                       |                  |        |
| Age                        |               |               |                     | 1.01 (1.00-1.02) | 0.003                 |                  |        |
| Liver lesion <sup>1)</sup> | Yes           | 211           | 1426.7              | 1.53 (1.28-1.84) | <0.001                | 1.45 (1.20-1.75) | <0.001 |
|                            | No            | 258           | 3119.0              | 1.00 (Ref)       |                       | 1.00 (Ref)       |        |
| ECOG PS                    | ≥2            | 347           | 2274.8              | 2.10 (1.70-2.59) | <0.001                | 1.81 (1.46-2.25) | <0.001 |
|                            | <2            | 122           | 2270.9              | 1.00 (Ref)       |                       | 1.00 (Ref)       |        |
| Chemo-therapy              | Yes           | 139           | 13661.2             | 0.81 (0.66-0.99) | 0.037                 |                  |        |
|                            | No            | 330           | 3184.6              | 1.00 (Ref)       |                       |                  |        |
| Radiotherapy               | Yes           | 39            | 379.3               | 1.10 (0.79-1.53) | 0.561                 |                  |        |
|                            | No            | 430           | 4166.4              | 1.00 (Ref)       |                       |                  |        |
| Parenteral Nutrition       | Yes           | 129           | 406.3               | 2.48 (2.01-3.06) | <0.001                | 1.69 (1.34-2.14) | <0.001 |
|                            | No            | 340           | 4139.4              | 1.00 (Ref)       |                       | 1.00 (Ref)       |        |
| Infection <sup>2)</sup>    | Yes           | 179           | 921.9               | 1.94 (1.60-2.34) | <0.001                | 1.45 (1.17-1.80) | 0.001  |
|                            | No            | 290           | 3623.9              | 1.00 (Ref)       |                       | 1.00 (Ref)       |        |
| Creatinine                 | >1.2 mg/dL    | 65            | 508.9               | 1.47 (1.13-1.92) | 0.004                 | 1.40 (1.08-1.83) | 0.012  |
|                            | ≤1.2 g/dL     | 404           | 4036.8              | 1.00 (Ref)       |                       | 1.00 (Ref)       |        |
| Vitamin B <sub>12</sub>    | >911 pg/mL    | 215           | 1104.8              | 2.03 (1.69-2.44) | <0.001                | 1.62 (1.34-1.96) | <0.001 |
|                            | ≤911 pg/mL    | 254           | 3441.0              | 1.00 (Ref)       |                       | 1.00 (Ref)       |        |

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance status; age (continuous, years), gender (male or female), liver lesion (yes or no), ECOG (≥2 or <2), concurrent chemotherapy (yes or no), concurrent radiotherapy (yes or no), parenteral nutrition (yes or no), infection (yes or no), creatinine (>1.2 mg/dL or ≤1.2 g/dL), vitamin B<sub>12</sub> (>911 pg/mL or ≤911 pg/mL); <sup>1)</sup>Liver lesion included hepatocellular carcinoma and liver metastasis; <sup>2)</sup>Infection was defined as whether receiving antibiotic

treatment at that time.

연령, 성별, 혈관영양보조 여부, 감염을 보정한 비타민 B<sub>12</sub> 상승군의 사망위험도는 정상군과 비교하여 1.7 (95% CI: 1.4-2.0,  $p<0.001$ )로 높게 나타났다. 성별, 간의 병변 유무, 현재의 항암화학요법 여부, 혈관영양보조 적용 유무, 감염 여부에 따른 층화분석을 하였다(표 3-5). 또한 환자들의 중앙 생존기간인 3.4개월을 기준으로 생존기간에 따른 층화분석을 하였고(표 3-6), 원발암 및 각 원발암 별 간전이 여부에 따른 분석을 추가하였다(표 3-7). 성별에 따른 분석에서는 남성의 비타민 B<sub>12</sub> 상승군의 정상군과 비교한 연령, 성별, 혈관영양보조의 적용 및 감염을 보정한 사망 위험도가 1.7 (95% CI: 1.3-2.2,  $p<0.001$ ), 여성의 경우는 1.8 (95% CI: 1.4-2.4,  $p=0.003$ )로 성별에 따른 차이는 없었다. 간의 병변 유무에 따른 분석에서는 간의 병변이 있는 군의 비타민 B<sub>12</sub> 상승군은 정상군과 비교한 연령, 성별, 혈관영양보조의 적용 및 감염을 보정한 사망 위험도가 1.8 (95% CI: 1.3-2.3,  $p<0.001$ )로 나타났고, 간의 병변이 없는 군에서는 1.5 (95% CI: 1.3-2.3,  $p=0.003$ )로 간의 병변이 있는 경우에 비타민 B<sub>12</sub> 상승군의 사망 위험도는 더 강화되는 것을 확인 할 수 있었다. 항암치료 여부에 따른 분석에서 항암치료 적용군의 비타민 B<sub>12</sub> 상승군은 정상군과 비교한 연령, 성별, 혈관영양보조의 적용 및 감염을 보정한 사망 위험도가 1.6 (95% CI: 1.1-2.3,  $p=0.005$ )이었으나 항암치료를 하지 않은 군은 1.8 (95% CI: 1.5-2.3,  $p<0.001$ )로 큰 차이를 보이지 않았다. 혈관영양보조 적용여부에 따른 분석에서는 혈관영양 적용군에서는 비타민 B<sub>12</sub> 상승군은 정상군과 비교한 연령, 성별, 감염을 보정한 사망 위험도가 1.2 (95% CI: 0.8-1.7,  $p=0.327$ ), 혈관영양보조를 적용하지 않은 군의 사망위험도는 1.8 (95% CI: 1.5-2.2,  $p<0.001$ )로 혈관영양보조 적용군에서는 비타민 B<sub>12</sub> 상승군의 사망 위험도는 차이가 관찰되지 않았다. 감염 여부의 경우에는 감염이 있는 군의 비타민 B<sub>12</sub> 상승군은 정상군과 비교한 연령, 성별, 혈관영양보조의 적용을 보정한 사망 위험도는 1.7 (95% CI: 1.2-2.2,  $p=0.001$ ), 감염이 없는 군에서는 1.8 (95% CI: 1.4-2.3,  $p<0.001$ )로 차이가 없었다. 생존기간에 따른 층화분석은 전체 집단의 중앙 생존 기간인 3.4개월을 기준으로 그 이상 생존한 군에서는 비타민 B<sub>12</sub> 상승군은 정상군과 비교한 연령, 성별, 혈관영양보조의 적용 및 감염을 보정한 사망 위험도가 1.5 (95% CI: 1.1-2.0,  $p=0.017$ ), 미만인 군에서는 1.4 (95% CI: 1.1-1.8,  $p=0.008$ )로 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. 원발암에 따른 분석에서는 비타민 B<sub>12</sub> 상승군은 정상군과 비교한 연령, 성별, 혈관영양보조의 적용 및 감염을 보정한 사망 위험도가 폐암에서는 1.5 (95% CI: 1.0-2.1,  $p=0.065$ ), 간담도암에서는 1.6

(95% CI: 1.1-2.4,  $p=0.009$ ), 대장직장암에서는 2.6 (95% CI: 1.6-4.1,  $p=0.002$ ), 부인암에서는 1.7 (95% CI: 0.6-4.8,  $p=0.348$ ), 유방암에서는 10.8 (95% CI: 2.6-45.8,  $p=0.001$ )로 간담도암, 대장직장암, 유방암에서 특히 더 유의미한 생존 예측이 가능하였다. 그러나, 원발암 별 간전이 환자의 분포는 폐암 27.5%, 간담도암 66.2%, 대장직장암 68%, 부인과암 25.8%, 유방암 37.9%로 차이를 보였다. 폐암에서는 간전이가 있는 군에서 비타민 B<sub>12</sub> 상승군의 사망 위험도는 1.3 (95% CI: 0.5-3.5,  $p=0.567$ ), 간전이가 없는 군에서 비타민 B<sub>12</sub> 상승군의 사망 위험도는 1.3 (95% CI: 0.8-2.1,  $p=0.228$ )로 모두 무의미하였다. 간담도암에서는 간의 병변이 있는 군의 비타민 B<sub>12</sub> 상승군의 사망 위험도는 1.8 (95% CI: 1.1-3.0,  $p=0.011$ ), 간전이가 없는 군에서 비타민 B<sub>12</sub> 상승군의 사망 위험도는 1.3 (95% CI: 0.7-2.5,  $p=0.443$ )로 간의 병변이 있는 군에서의 사망 위험도가 유의미하게 증가하였다. 대장직장암에서는 간의 전이가 있는 군에서 비타민 B<sub>12</sub> 상승군의 사망 위험도는 2.4 (95% CI: 1.4-4.1,  $p=0.002$ ), 간전이가 없는 군에서 비타민 B<sub>12</sub> 상승군의 사망 위험도는 4.1 (95% CI: 1.3-13.1,  $p=0.016$ )으로 두 군 모두 비타민 B<sub>12</sub> 상승에 따라 사망 위험도가 유의하게 증가하였다. 부인암에서는 간 전이가 있는 군과 없는 군 모두 유의하지 않았고, 유방암에서는 간전이가 있는 군에서 비타민 B<sub>12</sub> 상승군의 사망 위험도가 4.6 (95% CI: 0.3-75.7,  $p=0.283$ )으로 유의하지 않았으나, 간전이가 없는 군에서는 10.9 (95% CI: 2.6-45.8,  $p=0.001$ )로 유의미한 사망 위험도의 증가가 관찰되었다.

Table 3-5. Hazard ratios for survival according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels stratified by sex, liver lesion, concurrent chemotherapy, parenteral nutrition aid and infection

| Vitamin B <sub>12</sub> levels (pg/mL)   | No. of deaths | No. of subjects | Person-months | Age-and sex-adjusted |          | Multivariable-adjusted <sup>1)</sup> |          |
|--|---------------|-----------------|---------------|----------------------|----------|--------------------------------------|----------|
|  |               |                 |               | HR                   | <i>p</i> | HR                                   | <i>p</i> |
|  |               |                 |               | (95%CI)              | value    | (95%CI)                              | value    |
| > 911                                    | 215           | 221             | 1104.8        | 2.0<br>(1.7-2.4)     | <0.001   | 1.7<br>(1.4-2.0)                     | <0.001   |
| ≤ 911                                    | 254           | 302             | 3441.0        | 1.0 (Ref)            |          | 1.0 (Ref)                            |          |
| <b>Sex<sup>2)</sup></b>                  |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| Male                                     |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| > 911                                    | 108           | 112             | 544.0         | 1.9<br>(1.5-2.5)     | <0.001   | 1.7<br>(1.3-2.2)                     | <0.001   |
| ≤ 911                                    | 134           | 157             | 1753.1        | 1.0 (Ref)            |          | 1.0 (Ref)                            |          |
| Female                                   |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| > 911                                    | 107           | 109             | 560.8         | 2.0<br>(1.6-2.7)     | <0.001   | 1.8<br>(1.4-2.4)                     | 0.003    |
| ≤ 911                                    | 120           | 145             | 1687.9        | 1.0 (Ref)            |          | 1.0 (Ref)                            |          |
| <b>Liver lesion</b>                      |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| Yes                                      |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| > 911                                    | 121           | 123             | 549.8         | 1.7<br>(1.3-2.3)     | <0.001   | 1.8<br>(1.3-2.3)                     | <0.001   |
| ≤ 911                                    | 91            | 100             | 876.9         | 1.0 (Ref)            |          | 1.0 (Ref)                            |          |
| No                                       |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| > 911                                    | 95            | 99              | 554.9         | 2.0<br>(1.5-2.6)     | <0.001   | 1.5<br>(1.2-2.0)                     | 0.003    |
| ≤ 911                                    | 163           | 202             | 2564.1        | 1.0 (Ref)            |          | 1.0 (Ref)                            |          |
| <b>Chemotherapy</b>                      |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| Yes                                      |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| > 911                                    | 65            | 67              | 439.2         | 1.8<br>(1.3-2.5)     | 0.001    | 1.6<br>(1.1-2.3)                     | 0.006    |
| ≤ 911                                    | 74            | 93              | 922.0         | 1.0 (Ref)            |          | 1.0 (Ref)                            |          |
| No                                       |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| > 911                                    | 150           | 154             | 665.6         | 2.1<br>(1.7-2.7)     | <0.001   | 1.8<br>(1.5-2.3)                     | <0.001   |
| ≤ 911                                    | 180           | 209             | 2519.0        | 1.0 (Ref)            |          | 1.0 (Ref)                            |          |
| <b>Parenteral nutrition<sup>3)</sup></b> |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| Yes                                      |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| > 911                                    | 72            | 74              | 216.1         | 1.0<br>(1.0-1.0)     | 0.060    | 1.2<br>(0.8-1.7)                     | 0.327    |
| ≤ 911                                    | 57            | 60              | 190.3         | 1.0 (Ref)            |          | 1.0 (Ref)                            |          |
| No                                       |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| > 911                                    | 143           | 147             | 889.7         | 2.0<br>(1.7-2.4)     | <0.001   | 1.8<br>(1.5-2.2)                     | <0.001   |
| ≤ 911                                    | 197           | 242             | 3250.7        | 1.0 (Ref)            |          | 1.0 (Ref)                            |          |



| Infection <sup>4)</sup> |     |     |        |           |        |           |        |
|-------------------------|-----|-----|--------|-----------|--------|-----------|--------|
| Yes                     |     |     |        |           |        |           |        |
| > 911                   | 102 | 104 | 337.5  | 1.7       | <0.001 | 1.7       | 0.001  |
|                         |     |     |        | (1.3-2.4) |        | (1.2-2.2) |        |
| ≤ 911                   | 77  | 87  | 584.4  | 1.0 (Ref) |        | 1.0 (Ref) |        |
| No                      |     |     |        |           |        |           |        |
| > 911                   | 113 | 117 | 767.3  | 1.9       | <0.001 | 1.8       | <0.001 |
|                         |     |     |        | (1.5-2.5) |        | (1.4-2.3) |        |
| ≤ 911                   | 177 | 215 | 2857.6 | 1.0 (Ref) |        | 1.0 (Ref) |        |

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; <sup>1)</sup>Multivariable-adjusted for age (continuous, years), sex (male or female), parenteral nutrition aid (yes or no) and infection (yes or no); <sup>2)</sup>Multivariable-adjusted for age (continuous, years), parenteral nutrition aid (yes or no) and infection (yes or no); <sup>3)</sup>Multivariable-adjusted for age (continuous, years) and infection (yes or no); <sup>4)</sup>Multivariable-adjusted for age (continuous, years) and parenteral nutrition aid (yes or no); Liver lesion included hepatocellular carcinoma and liver metastasis; Infection was defined as whether receiving antibiotic treatment at that time.

Table 3-6. Hazard ratios for survival according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels stratified by survival duration

| Vitamin B <sub>12</sub> levels (pg/mL)       | No. of deaths | No. of subjects | Person-months | Age-and sex-adjusted |          | Multivariable-adjusted <sup>1)</sup> |          |
|--|---------------|-----------------|---------------|----------------------|----------|--------------------------------------|----------|
|  |               |                 |               | HR                   | <i>p</i> | HR                                   | <i>p</i> |
|  |               |                 |               | (95%CI)              | value    | (95%CI)                              | value    |
| <b>median overall survival ≥ 3.4 (mo)</b>    |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| > 911  | 69            | 75              | 935.1         | 1.6 (1.2-2.1)        | 0.003    | 1.5 (1.1-2.0)                        | 0.017    |
| ≤ 911  | 139           | 187             | 3261.3        | 1.0 (Ref)            |          | 1.0 (Ref)                            |          |
| <b>median overall survival &lt; 3.4 (mo)</b> |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| > 911  | 146           | 146             | 169.7         | 1.5 (1.2-2.0)        | 0.002    | 1.4 (1.1-1.8)                        | 0.008    |
| ≤ 911  | 115           | 115             | 179.6         | 1.0 (Ref)            |          | 1.0 (Ref)                            |          |

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; <sup>1)</sup>Multivariable-adjusted for age (continuous, years), sex (male or female), parenteral nutrition aid (yes or no) and infection (yes or no)

Table 3-7. Hazard ratios for survival according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels stratified by tumor origin and liver metastasis

| Vitamin B <sub>12</sub> levels (pg/mL) | No. of deaths | No. of subjects | Person - months | Age- and sex-adjusted |                | Multivariable-adjusted <sup>1)</sup> |                |
|--|---------------|-----------------|-----------------|-----------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|
|  |               |                 |                 | HR (95%CI)            | <i>p</i> value | HR (95%CI)                           | <i>p</i> value |
| <b>Lung cancer</b>                     |               |                 |                 |                       |                |                                      |                |
| > 911                                  | 54            | 55              | 231.7           | 1.8 (1.2-2.6)         | 0.002          | 1.5 (1.0-2.1)                        | 0.065          |
| ≤ 911                                  | 71            | 83              | 772.1           | 1.0 (Ref)             |                | 1.0 (Ref)                            |                |
| <b>Liver lesion Yes</b>                |               |                 |                 |                       |                |                                      |                |
| > 911                                  | 11            | 13              | 142.6           | 1.0 (1.0-1.1)         | 0.114          | 1.3 (0.5-3.5)                        | 0.567          |
| ≤ 911                                  | 20            | 20              | 52.6            | 1.0 (Ref)             |                | 1.0 (Ref)                            |                |
| <b>Liver lesion No</b>                 |               |                 |                 |                       |                |                                      |                |
| > 911                                  | 34            | 35              | 179.1           | 1.6 (1.0-2.5)         | 0.034          | 1.3 (0.8-2.1)                        | 0.228          |
| ≤ 911                                  | 60            | 70              | 629.5           | 1.0 (Ref)             |                | 1.0 (Ref)                            |                |
| <b>Hepatobiliary cancer</b>            |               |                 |                 |                       |                |                                      |                |
| > 911                                  | 74            | 75              | 367.1           | 1.6 (1.1-3.7)         | <0.001         | 1.6 (1.1-2.4)                        | 0.009          |
| ≤ 911                                  | 48            | 49              | 393.6           | 1.0 (Ref)             |                | 1.0 (Ref)                            |                |
| <b>Liver lesion Yes</b>                |               |                 |                 |                       |                |                                      |                |
| > 911                                  | 54            | 54              | 255.6           | 1.7 (1.1-2.7)         | 0.022          | 1.8 (1.1-3.0)                        | 0.011          |
| ≤ 911                                  | 28            | 28              | 270.0           | 1.0 (Ref)             |                | 1.0 (Ref)                            |                |
| <b>Liver lesion No</b>                 |               |                 |                 |                       |                |                                      |                |
| > 911                                  | 20            | 21              | 111.5           | 1.4 (0.7-2.7)         | 0.298          | 1.3 (0.7-2.5)                        | 0.443          |
| ≤ 911                                  | 20            | 21              | 123.6           | 1.0 (Ref)             |                | 1.0 (Ref)                            |                |
| <b>Colorectal cancer</b>               |               |                 |                 |                       |                |                                      |                |
| > 911                                  | 25            | 25              | 97.6            | 2.3 (1.5-1.0)         | 0.060          | 2.6 (1.6-4.1)                        | <0.001         |
| ≤ 911                                  | 62            | 71              | 613.0           | 1.0 (Ref)             |                | 1.0 (Ref)                            |                |
| <b>Liver lesion Yes</b>                |               |                 |                 |                       |                |                                      |                |
| > 911                                  | 25            | 25              | 97.6            | 2.1 (1.2-3.6)         | 0.009          | 2.4 (1.4-4.1)                        | 0.002          |
| ≤ 911                                  | 34            | 40              | 366.3           | 1.0 (Ref)             |                | 1.0 (Ref)                            |                |
| <b>Liver lesion No</b>                 |               |                 |                 |                       |                |                                      |                |
| > 911                                  | 6             | 6               | 9.9             | 5.3(1.7-16.1)         | 0.003          | 4.1(1.3-13.1)                        | 0.016          |
| ≤ 911                                  | 22            | 25              | 236.8           | 1.0 (Ref)             |                | 1.0 (Ref)                            |                |
| <b>Gynaecological cancer</b>           |               |                 |                 |                       |                |                                      |                |
| > 911                                  | 11            | 12              | 97.5            | 2.1 (0.9-5.0)         | 0.109          | 1.7 (0.6-4.8)                        | 0.348          |
| ≤ 911                                  | 14            | 19              | 256.7           | 1.0 (Ref)             |                | 1.0 (Ref)                            |                |
| <b>Liver lesion Yes</b>                |               |                 |                 |                       |                |                                      |                |
| > 911                                  | 3             | 4               | 23.5            | 1.2 (0.1-13.4)        | 0.859          | 0.0 (0-66.7)                         | 0.245          |
| ≤ 911                                  | 4             | 4               | 31.2            | 1.0 (Ref)             |                | 1.0 (Ref)                            |                |
| <b>Liver lesion No</b>                 |               |                 |                 |                       |                |                                      |                |
| > 911                                  | 10            | 15              | 225.5           | 2.3 (0.8-6.3)         | 0.104          | 2.0 (0.6-7.6)                        | 0.284          |
| ≤ 911                                  | 8             | 8               | 74.0            | 1.0 (Ref)             |                | 1.0 (Ref)                            |                |
| <b>Breast</b>                          |               |                 |                 |                       |                |                                      |                |
| > 911                                  | 10            | 11              | 81.4            | 2.7 (1.1-6.6)         | 0.026          | 10.9 (2.6-45.8)                      | 0.001          |
| ≤ 911                                  | 13            | 18              | 333.2           | 1.0 (Ref)             |                | 1.0 (Ref)                            |                |
| <b>Liver lesion Yes</b>                |               |                 |                 |                       |                |                                      |                |

|                        |    |    |       |                  |       |                    |       |
|------------------------|----|----|-------|------------------|-------|--------------------|-------|
| > 911                  | 3  | 4  | 50.6  | 1.9<br>(0.5-7.6) | 0.358 | 4.6<br>(0.3-75.7)  | 0.283 |
| ≤ 911                  | 10 | 14 | 291.4 | 1.0 (Ref)        |       | 1.0 (Ref)          |       |
| <b>Liver lesion No</b> |    |    |       |                  |       |                    |       |
| > 911                  | 10 | 11 | 81.4  | 2.7<br>(1.1-6.5) | 0.026 | 10.9<br>(2.6-45.8) | 0.001 |
| ≤ 911                  | 13 | 18 | 333.2 | 1.0 (Ref)        |       | 1.0 (Ref)          |       |

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; <sup>1)</sup>Multivariable-adjusted for age (continuous, years), sex (male or female), parenteral nutrition aid (yes or no) and infection (yes or no)

추가적으로 민감도 분석을 위해서 검사일로부터 15일 이내로 사망한 환자를 제외한 환자군을 대상으로 생존 분석을 시행하였다. 전체 환자 중 총 59명의 환자가 15일 이내에 사망하여 464의 환자가 분석에 포함되었다. 이 중 88.4%인 410명의 환자가 관찰기간 동안 사망하였고, 환자들의 총 person-month는 4529.5이었으며, 환자들의 중앙 생존기간은 4.2개월이었다. 비타민 B<sub>12</sub>가 상승한 환자는 연령, 성별, 혈관영양의 보조 및 감염 여부를 보정한 사망에 대한 위험도가 1.7 (95% CI: 1.4-2.1,  $p < 0.001$ )로 높게 나타났다(표 3-8).

Table 3-8. Hazard ratios for survival according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels excluding early death (within 15 days) patients

| Vitamin B <sub>12</sub> levels (pg/mL) | No. of deaths | No. of subjects | Person-months | Age-and sex-adjusted |          | Multivariable-adjusted <sup>1)</sup> |          |
|--|---------------|-----------------|---------------|----------------------|----------|--------------------------------------|----------|
|  |               |                 |               | HR                   | <i>p</i> | HR                                   | <i>p</i> |
|  |               |                 |               | (95%CI)              | value    | (95%CI)                              | value    |
| > 911                                  | 174           | 180             | 1093.2        | 1.9<br>(1.5-2.3)     | <0.001   | 1.7<br>(1.4-2.1)                     | <0.001   |
| ≤ 911                                  | 236           | 284             | 3436.3        | 1.0 (Ref)            |          | 1.0 (Ref)                            |          |

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; <sup>1)</sup>Multivariable-adjusted for age (continuous, years), sex (male or female), parenteral nutrition aid (yes or no) and infection (yes or no)

### 3.3.4. 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 사망 위험도의 선형 경향성 검증

비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 사망 위험도가 선형성을 보이는지, 각 분위 수준별 대한 사망 위험도의 경향성을 조사하기 위해 환자군을 오분위 및 십분위로 나누어 분위별 나이, 성별, 혈관영양보조의 적용 여부, 감염 여부를 보정한 사망에 대한 위험도를 비교하였다(표 3-9). 오분위에 따른 분석에서 비타민 B<sub>12</sub> 분위에 따른 전이암 환자의 사망 위험도는 Q1 (<484 pg/mL)과 비교하여 Q2 (485-663.6 pg/mL), Q3 (664-946 pg/mL), Q4 (947-1540 pg/mL), Q5 ( $\geq$ 1541 pg/mL)에서 각각 1.3 (95% CI: 1.0-1.8,  $p=0.085$ ), 1.2 (95% CI: 0.9-1.7,  $p=0.180$ ), 1.8 (95% CI: 1.4-2.5,  $p<0.001$ ), 2.4 (95% CI: 1.8-3.2,  $p<0.001$ )로 분위가 증가할수록 위험도가 상승하는 경향성을 보였다( $p$  for trend  $<0.001$ ). 십분위로 나누었을 때에도 D1 (<385 pg/mL)과 비교해서 D2 (385-484 pg/mL), D3 (485-574 pg/mL), D4 (575-663 pg/mL), D5 (664-762 pg/mL), D6 (763-952 pg/mL), D7 (953-1143 pg/mL), D8 (1144-1555 pg/mL), D9 (1556-2150 pg/mL), D10 ( $\geq$ 2151 pg/mL)에서 각각 1.1 (95% CI: 0.7-1.6,  $p=0.818$ ), 1.5 (95% CI: 1.0-2.3,  $p=0.081$ ), 1.2 (95% CI: 0.8-1.9,  $p=0.327$ ), 1.3 (95% CI: 0.8-2.0,  $p=0.246$ ), 1.1 (95% CI: 0.7-1.7,  $p=0.625$ ), 1.7 (95% CI: 1.2-2.6,  $p=0.012$ ), 2.6 (95% CI: 1.7-4.0,  $p<0.001$ ), 2.5 (95% CI: 1.6-3.8,  $p<0.001$ ), 2.5 (95% CI: 1.6-3.8,  $p<0.001$ )로 분위가 증가할수록 위험도가 상승하는 경향성을 보였다( $p$  for trend  $<0.001$ ). 특히 Q4, Q5, D7, D8, D9, D10 분위의 군에서는 사망 위험도가 저분위 군에 비교하여 의미 있게 상승함을 확인하였다.

Table 3-9. Hazard ratios for survival according to quintiles and deciles of serum vitamin B<sub>12</sub> levels

| Vitamin B <sub>12</sub> levels (pg/mL) | No. of deaths | No. of subjects | Person-months | Age- and sex-adjusted |                | Multivariable-adjusted <sup>1)</sup> |                |
|--|---------------|-----------------|---------------|-----------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|
|  |               |                 |               | HR (95%CI)            | <i>p</i> value | HR (95%CI)                           | <i>p</i> value |
| Q1 <484                                | 82            | 105             | 1349.6        | 1.0 (Ref)             |                | 1.0 (Ref)                            |                |
| Q2 485-663.6                           | 92            | 104             | 1092.7        | 1.2 (0.9-1.7)         | 0.162          | 1.3 (1.0-1.8)                        | 0.085          |
| Q3 664-946                             | 91            | 105             | 1125.2        | 1.2 (0.9-1.7)         | 0.168          | 1.2 (0.9-1.7)                        | 0.180          |
| Q4 947-1540                            | 100           | 104             | 611.9         | 2.0 (1.5-2.8)         | <0.001         | 1.8 (1.4-2.5)                        | <0.001         |
| Q5 ≥1541                               | 105           | 105             | 366.4         | 2.9 (2.1-3.9)         | <0.001         | 2.4 (1.8-3.2)                        | <0.001         |
| <i>p</i> for trend                     |               |                 |               |                       | <0.001         |                                      | <0.001         |
| D1 <385                                | 39            | 52              | 660.3         | 1.0 (Ref)             |                | 1.0 (Ref)                            |                |
| D2 385-484                             | 43            | 52              | 689.3         | 1.1 (0.7-1.7)         | 0.625          | 1.1 (0.7-1.6)                        | 0.818          |
| D3 485-574                             | 46            | 52              | 438.9         | 1.5 (1.0-2.3)         | 0.076          | 1.5 (1.0-2.3)                        | 0.081          |
| D4 575-663                             | 46            | 52              | 653.8         | 1.2 (0.8-1.8)         | 0.440          | 1.2 (0.8-1.9)                        | 0.327          |
| D5 664-762                             | 47            | 53              | 482.8         | 1.4 (0.9-2.1)         | 0.134          | 1.3 (0.8-2.0)                        | 0.246          |
| D6 763-952                             | 44            | 53              | 680.1         | 1.2 (0.7-1.8)         | 0.516          | 1.1 (0.7-1.7)                        | 0.625          |
| D7 953-1143                            | 49            | 52              | 397.9         | 1.8 (1.2-2.8)         | 0.006          | 1.7 (1.2-2.6)                        | 0.012          |
| D8 1144-1555                           | 51            | 52              | 178.0         | 3.0 (2.0-4.6)         | <0.001         | 2.6 (1.7-4.0)                        | <0.001         |
| D9 1556-2150                           | 52            | 52              | 185.0         | 3.0 (2.0-4.6)         | <0.001         | 2.5 (1.6-3.8)                        | <0.001         |
| D10 ≥2151                              | 52            | 52              | 179.7         | 3.2 (2.1-4.8)         | <0.001         | 2.5 (1.6-3.8)                        | <0.001         |
| <i>p</i> for trend                     |               |                 |               |                       | <0.001         |                                      | <0.001         |

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; Q, quintile; D, decile; <sup>1)</sup>Multivariable-adjusted for age (continuous, years), sex (male or female), parenteral nutrition aid (yes or no) and infection (yes or no)



### 3.4. 고찰

전이암 환자를 대상으로 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따라 정상군과 상승군으로 나누어 환자들의 특징 및 생존 기간을 비교하였다. 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 상승된 환자는 정상군에 비해 불량한 생존 예후를 가져 혈중 비타민 B<sub>12</sub>는 전이암 환자에서 유용한 예후 예측 지표로 생각되었다.

본 연구에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 상승한 전이암 환자는 감염 상태, 간의 병변 및 혈관영양보조가 높은 빈도로 나타났고, 생체활력도는 낮게 나타났다. 평균 비타민 B<sub>12</sub>의 수준은 각 원발암 중 간담도계 암 환자에서 가장 높게 나타났고, 간의 병변이 있는 환자의 경우 및 감염이 있는 환자에서는 그렇지 않은 환자군에 비해 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 높게 나타났다. 생존 분석 결과, Cox 비례 위험 모형 분석에 따르면, 환자의 생체활력도의 저하, 혈관영양보조의 적용, 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준의 상승, 감염, 간의 병변, 혈중 creatinine 수준의 상승은 모두 독립적인 생존 예후 예측 지표로 나타났다.

혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준과 생존기간에 영향을 끼칠 수 있는 간의 병변 유무, 항암치료 여부와 혈관영양보조 여부 및 감염 여부에 따른 층화분석을 시행하였다. 항암치료를 하는 군과 하지 않는 군, 감염이 있는 군과 없는 군은 모두 비타민 B<sub>12</sub> 상승군에서 사망 위험도의 상승을 보여주었고, 각 군 간의 차이가 관찰되지 않았다. 그러나 간의 병변이 있는 군은 간의 병변이 없는 군에 비해 비타민 B<sub>12</sub> 상승군의 사망 위험도가 강화되었다. 또한 혈관영양보조를 적용 하는 군에서는 비타민 B<sub>12</sub> 상승에 따른 유의미한 사망 위험도의 상승이 관찰되지 않았는데, 본 연구가 시행된 기관에서 혈관영양보조의 적용은 환자의 불량한 전신 기능 등으로 인하여 하루 총 섭취량이 영양 요구량의 30% 미만인 경우에 적용되어 혈관영양보조 적용군은 그 자체에 이미 고위험군이 많이 포함되어 있을 가능성이 제기되었다. 그러나 중앙 생존기간에 따른 층화분석에서 생존기간이 짧은 군과 긴 군의 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 사망 위험도의 차이가 없었기 때문에, 혈관영양보조의 적용군에서 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 생존 위험도의 차이를 보이지 않는 것은 혈관영양보조의 적용이 비타민 B<sub>12</sub>에 따른 사망 예측 효과를 감쇠시킨 것으로 해석되었다.

원발암에 따른 생존 분석 결과 폐암, 간담도암, 대장직장암, 유방암, 두경부암 환자는 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 생존 기간에 유의미한 차이를 보였으나, 비뇨기암, 생식

기암, 신경계 암, 육종에서는 생존기간에 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았고, 간담도암, 대장직장암, 유방암에서 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 사망위험도의 차이를 보여주었다. 이러한 원발암별 차이는 원발암 자체의 특이성으로 인한 것보다는 각 원발암 별 환자 수의 제한 및 간전이 환자의 분포 차이에 기인한 것으로 해석된다. 그러나, 대장직장암과 유방암에서는 간 전이가 없는 군에서도 유의미한 결과를 도출하고 있어 관련 암종을 중심으로 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

다양한 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 사망 위험도의 경향성을 알아보기로 하자, 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따라 환자군을 오분위 및 십분위로 나누어 사망 위험도를 구하였는데, 모두 분위가 증가할수록 사망 위험도가 증가하는 선형의 경향성을 보여주었고, 특히 오분위 중 Q4 (947-1540 pg/mL), 십분위 중 D7 (953-1143 pg/mL) 이상의 농도군에서는 유의미하게 사망 위험도가 증가하여 이 농도 부근을 중심으로 생존 예측의 민감도 및 특이도를 높일 수 있는 임계값을 찾아내기 위한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

일반적으로 비타민 B<sub>12</sub>의 측정은 결핍이 의심이 될 때 시행하지만, 비타민 B<sub>12</sub>의 측정을 시행한 환자 중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승이 결핍보다 더 많이 관찰되었다(Arendt & Nexo, 2012). 본 연구의 환자군에서도 비타민 B<sub>12</sub>의 결핍은 0.8% (4/527명)에서 관찰된 반면, 혈중 비타민 B<sub>12</sub>가 상승한 환자는 41.9% (221/527명)로 나타나 전이암 환자에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승이 결핍보다 빈번하게 관찰되어 암 환자의 생존 예측에 비타민 B<sub>12</sub>의 활용가능성이 적지 않을 것으로 기대되었다.

또한 기존의 암환자의 생존예측과 관련된 연구에서 비타민 B<sub>12</sub>와 CRP를 이용한 vitamin B<sub>12</sub>/CRP index (BCI)가 개발되어 암 환자의 생존 예측에 활용되었는데, 진행암 환자에서 BCI가 40,000 이상인 경우 중앙 생존 기간이 29일 정도로 나타났다(Kelly *et al*, 2007; Geissbühler *et al*, 2000; Tavares, 2010). 그러나, 29일은 전이암 환자에서 적절한 치료 중재를 결정하기 짧은 기간이며, CRP의 상승은 치료 가능한 일시적인 감염 상태를 반영하는 지표이기도 하므로(Smith *et al*, 1995) BCI 보다 비타민 B<sub>12</sub> 측정을 전이암 환자의 생존 예측에 활용하는 것이 더욱 바람직 할 것으로 생각된다. PaP, PPI와 같은 암 환자의 생존 예측 평가 도구 역시 30일 이내의 짧은 생존 예측 기간을 갖는 반면(Mendis *et al*, 2015; Subramaniam *et al*, 2013), 비타민 B<sub>12</sub>의 경우 2개월 정도의 생존 예측 기간을 보였고, 주관적인 척도가 아닌 객관적인 측정값이므로 활용 범위가 더욱 클 것으로 기대된다.

비타민 B<sub>12</sub>는 간에서 대사되고 저장되며 특정 결합단백질이 혈중의 순환과 세포 내 흡수에 관여한다(Geissbühler *et al*, 2000). 암 환자에서 비타민 B<sub>12</sub>의 상승과 관련된 기전은 명확하지 않으나, 종양에 의해 결합단백질이 합성이 증폭되어 2차적으로 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 상승한 것으로 생각되며, 또한 간암과 간의 전이로 인하여 간의 병변이 있는 경우에는 비타민 B<sub>12</sub>의 저장소인 간에서의 직접적인 용출이 영향을 끼쳤을 것으로 생각된다(Andrent & Nexø, 2013; Andrès *et al*, 2013; Sysel *et al*, 2013; Ermens *et al*, 2003; Morkbak *et al*, 2007). 따라서 간에 병변이 있는 군에서 특히 비타민 B<sub>12</sub>의 상승에 의한 사망 위험도가 강화된 것은 간의 병변이 있는 암 환자의 비타민 B<sub>12</sub> 상승에 암의 증식과 간에서의 직접적인 용출이 동시에 관여하기 때문인 것으로 해석되었다.

본 연구를 통해 비타민 B<sub>12</sub>가 상승된 전이암 환자는 불량한 생존 예후를 가짐을 입증하였으며, 혈관영양보조를 적용하는 군에서는 적용이 어려웠고, 간의 병변을 가진 암환자에서는 특히 더 유용하게 사용할 수 있을 것으로 기대되었다. 특히 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 사망에 대한 위험도는 선형의 경향성을 보여줌을 입증하였다.

그러나, 본 연구는 암 특이적인 사망(cancer-specific death)이 아닌 전체 사망(overall death)을 분석에 활용하였고, 비타민 B<sub>12</sub>의 식이섭취량을 파악하지 못했으며, 다양한 원발암 및 다양한 상태의 환자가 포함된 후향적 차트 리뷰 연구라는 점에서 한계가 있다. 그러나, 이러한 환자의 다양성에 기인한 한계는 보정과 다양한 층화분석을 시행함으로써 이를 극복하고자 하였고, 국민건강보험공단의 자료를 활용하여 사망 파악에 결측정보가 없었다는 장점이 있다.

향후 비타민 B<sub>12</sub> 상승이 암 환자의 생존 예측 지표로서 중요성을 입증하기 위한 대규모의 전향적 연구 및 이에 대한 명확한 기전을 밝히기 위한 실험 연구가 진행되기를 기대한다.

제 4장 진행 및 전이 위암 환자에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의  
상승에 따른 생존 분석: 후향적 연구

## 4.1. 서론

비타민 B<sub>12</sub>는 인체 내에서 합성되지 않기 때문에 적정 혈중 농도를 유지하기 위해서는 식품에서의 섭취가 필수적이다(Guéant & Alpers, 2013). 식품을 통해 섭취한 비타민 B<sub>12</sub>의 흡수 과정에 위세포에서 분비하는 내인성 인자(intrinsic factor, IF)가 필요하기 때문에(Arendt & Nexø, 2013) 위절제를 시행한 경우, 위암이나 위염과 같이 위에 병변이 있는 상황에서는 비타민 B<sub>12</sub>의 결핍이 관찰된다(Kim *et al*, 2016). 따라서 위암과 비타민 B<sub>12</sub>와 관련하여서는 주로 저하 상태와 보충을 주제로 한 연구가 진행되어 왔다.

17년 동안의 추적관찰 결과 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 농도가 낮은 군(<291 pmol/L, 395 pg/mL)은 높은 군(> 438 pmol/L, 590 pg/mL)보다 위암 발병률이 5.8배 높게 나타났다(Miranti *et al*, 2017), 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 170 pmol/L (230 pg/mL) 상승할수록 위암 발병률이 0.79배 감소하여 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 농도의 저하는 위암 진단에 대한 혈청학적 표지자(serologic marker)로 생각된다는 연구 보고도 있었다(Vollset *et al*, 2007). 또한 위암 수술 1년 후부터는 비타민 B<sub>12</sub>의 결핍이 일어나기 때문에 예방적으로 비타민 B<sub>12</sub>를 보충하도록 권고하고 있고(Rosania *et al*, 2016), 위암의 항암치료 요법 중 하나인 pemetrexed를 포함하는 치료를 받는 경우, 부작용 및 독성 완화를 목적으로 비타민 B<sub>12</sub>를 투여하는 등(Vogelzang *et al*, 2003) 비타민 B<sub>12</sub>의 결핍을 진단 받지 않은 위암 환자에게 비타민 B<sub>12</sub> 투여가 권고되는 경우도 있었다.

그러나 간암 환자에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 농도가 상승한 경우(>699 pg/mL) 그렇지 않은 환자군보다 사망에 대한 위험도가 2.9배 상승하였고(Lin *et al*, 2010), 혈중 비타민 B<sub>12</sub>가 상승했던 암 환자의 경우, 1년 생존율이 낮게 보고되고 있다(200-600 pmol/L, 271-813 pg/mL: 69.3%; 600-800 pmol/L, 814-1084 pg/mL: 49.6%; >800 pmol/L, 1084 pg/mL: 35.8%) (Arendt *et al*, 2016). 뿐만 아니라 진행성 고형암 환자에서 비타민 B<sub>12</sub>은 생존 예측과 관련된 지표로 여겨지는 등(Kelly *et al*, 2007) 공통적으로 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준의 상승은 암 환자의 불량한 생존 예후 예측 지표로 생각되고 있으나, 위암 환자에서 대상으로 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 생존 분석을 시행한 연구는 드물었다.

따라서 본 연구에서는 위암에서 비타민 B<sub>12</sub>의 상승이 불량한 생존 예후 지표로 작용할 수 있을지 진행 및 전이 위암 환자를 대상으로 비타민 B<sub>12</sub> 농도에 따른 생존

분석을 시행하고자 하였다. 종양과 관련된 인자, 염증인자, 간 혹은 신장 기능과 관련된 인자 등 다른 혈액학적 인자와 비타민 B<sub>12</sub>의 상관성을 분석하여 비타민 B<sub>12</sub> 상승이 불량한 생존예후와 관련되는 배경에 대해 유추해보고자 하였다. 또한 기존의 암 환자의 생존 예후 예측에 활용되고 있는 vitamin B12/C-reactive protein index (BCI) 및 C-reactive protein (CRP) (Kelly *et al*, 2007; Geissbühler *et al*, 2000; Tavares, 2010; Kong *et al*, 2016)에 의한 생존분석과 비교해봄으로써 비타민 B<sub>12</sub>에 따른 암 환자의 생존 예측의 유용성에 대해 고찰해보고, 추가적으로 위절제술을 시행한 위암 환자를 대상으로 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 생존 분석을 시행하여 위절제술을 시행하지 않은 환자군과 비교해 보았다.

## 4.2. 연구방법

### 4.2.1. 연구대상

강동경희대학교병원 한방암센터 및 혈액종양내과에 2006년부터 2015년 6월 30일까지 내원한 위암 환자 중, 비타민 B<sub>12</sub> 검사를 시행한 환자를 대상으로 하였다. 조직학적 확진을 받은 자만을 대상으로 하였으며, 비타민 B<sub>12</sub> 검사 시점에서 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 기준으로 III기, IV기에 해당하는 자를 대상으로 하였다. 위암 이외의 다른 암을 동시에 진단 받은 자, 만 18세 미만인 자, 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 농도에 영향을 끼칠 수 있는 비타민 B<sub>12</sub> 치료를 받은 자, 위절제술을 시행한 자, 급성 심근경색, 급성 뇌졸중 등 생명에 영향을 미치는 다른 질환을 동반한 자는 제외하였다. 183명의 위암 환자 중, 병기에 맞지 않는 자는 9명이 있었으며, 위암 이외의 다른 암 동반자 3명, 위절제술을 시행한 자 90명(IV기 38명, III기 14명, II기 6명, I기 3명, No evidence of disease state 28명), 생명이 중한 다른 질환으로 치료를 받는 자 3명을 제외하여 총 78명이 분석에 포함되었다. 비타민 B<sub>12</sub> 치료를 받은 자는 11명이 있었으나, 위절제술을 받은 환자군에 모두 포함되었다(그림 4-1). 연구에 포함된 환자는 III기 16명(20.5%), IV기 62명(79.5%)으로 구성되어 있었다. 본 연구는 강동경희대학교병원 기관생명윤리위원회의 승인을 받아 진행하였다 (IRB number: KHNMC0H 2017-07-007).

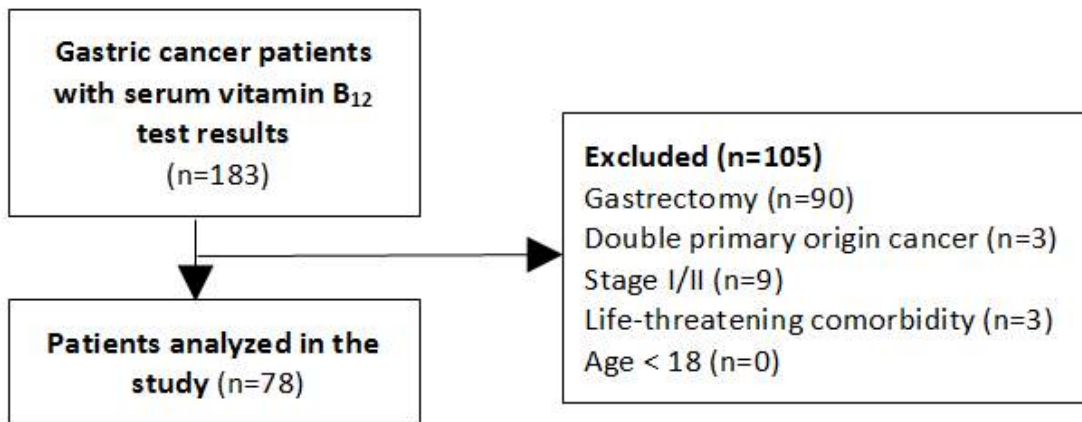


Figure 4-1. Flow chart

#### 4.2.2. 의학적 정보 및 혈액학적 인자의 측정

환자들의 나이, 성별, 병기, 생체활력도, 현재의 치료력, 간전이 여부, 복막전이 여부, 감염 여부, 신부전 여부와 같은 임상적 특징을 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 검사일을 기준으로 후향적 차트 분석을 통해 수집하였다. 생체활력도는 Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS)을 기준으로 평가하였고(Oken MM *et al*, 1982), 본 연구에 예방적 목적으로 항생제가 투여가 필요한 항암치료로 유발된 호중구 감소증(chemotherapy-induced neutropenia) 고위험군 환자(absolute neutrophil count <100 cells/ $\mu$ L, for >7 days) (Freifeld *et al*, 2011)는 포함되지 않았으므로 현재 항생제 치료를 받고 있는 환자를 감염 상태의 환자로 정의하였다. 신부전에 대한 정의는 사구체 여과율을 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 공식으로 계산하여 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 미만일 때로 정의하였다(Levey *et al*, 2009). 환자의 사망여부는 2017년 4월 3일을 기준으로 국민건강보험공단의 자료를 통해 조사하였다. 또한 각 환자별로 비타민 B<sub>12</sub> 혈액검사 뿐만 아니라 Carcinoembryonic antigen (CEA), Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9)와 같은 위암의 종양표지자, White blood cell (WBC), Absolute neutrophil count (ANC), C-reactive protein (CRP)와 같은 염증과 관련된 수치, Aspartate transaminase (AST), Alanine transferase (ALT), Total bilirubin, Prothrombin time (PT), Albumin과 같은 간의 기능과 관련된 수치, Creatinine과 같은 신장 기능과 관련된 수치 및 Hemoglobin (Hb), Lactate dehydrogenase (LDH)에 대한 정보를 수집하였다.

혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 농도는 ADVIA Centaur<sup>®</sup> XP (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA)를 이용해서 측정하였고, Hb, WBC, ANC는 XN-2000<sup>®</sup> automated hematology analyzers (Sysmex, Kobe, Japan), CRP, AST, ALT, Total bilirubin, Albumin, Creatinine는 AU 5800<sup>®</sup> chemistry analyzers (Beckman& Coulter, Brea, CA, USA), CEA, CA 19-9는 Elecsys<sup>®</sup> Modular Analytics E170 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), PT는 ACL TOP<sup>®</sup> automated coagulation analyzer (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, USA)를 이용하여 측정하였다.



### 4.2.3. 통계 분석

결과는 n(%) 혹은 평균  $\pm$  표준오차로 나타내었다. 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준을 제외한 혈액검사 결과에 7개 이하의 결측값이 있었고, 그 외의 누락된 정보는 없었다. 환자를 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따라 삼분위로 나누어 분석하였다(T1 <489 pg/mL, T2 489-782 pg/mL, T3 >783 pg/mL). 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 분위간 임상적 특징 및 혈액학적 특징의 차이를 분석하기 위하여 *p* for trend 값을 general linear models, Chi-square test를 통해 구하였다. 혈액학적 인자의 경우 각 항목을 표준화하여 Pearson 상관 분석을 통해 비타민 B<sub>12</sub> 수치와 상관성이 있는 혈액학적 인자를 살펴 보았으며, 나이, 성별, 병기, 현재의 항암치료력을 보정한 partial correlation coefficients를 구하였다.

생존기간에 대한 분석은 Kaplan-Meier 분석을 시행하였고 각 군간의 차이는 log-rank trend test로 확인하였으며 Cox 비례 위험 모형 분석을 통해 비타민 B<sub>12</sub> 농도에 따른 그룹 간 암 환자의 사망의 위험도를 구하여 95% 신뢰구간(confidence intervals)으로 나타내었고, 성별, 나이, 병기를 보정하고 분석을 시행하였다. Person-time은 비타민 B<sub>12</sub> 검사를 시행한 날로부터 전체 사망일(date of overall death) 혹은 2015년 12월 31일로 정의하였고, 사망에 대한 결측 자료는 없었다. 변수는 성별(female or male), 나이(continuous variable, years), 병기(III기 or IV기), 간의 병변(yes or no), 현재의 항암치료 여부(yes or no), 감염 여부(yes or no), 신부전 여부(yes or no), 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준(tertile)와 같은 항목이 고려되었으며, 각각 성별, 연령을 보정한 사망에 대한 위험도와 성별, 연령, 병기를 보정한 사망의 위험도를 구하였다. 항암치료 여부, 간의 병변 유무, 병기, 감염 여부에 따른 층화 분석을 따로 시행하고자 하였고, 환자수의 제한으로 병기에 따른 분석은 IV기 환자군을 대상으로, 감염여부에 따른 분석에서는 감염이 없는 환자에서만 분석을 시행하였다. 또한 민감도 분석을 위해서 15일 이내 조기 사망한 경우를 제외한 환자군을 대상으로 분석을 추가로 시행하였다. 비타민 B<sub>12</sub> 수준을 농도별로 다양하게 나누어 그에 따른 사망 위험도를 비교해보기 위해 환자군을 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 이분위 및 사분위로 나누어서 추가 분석을 해보았고, 선형성 검정을 위해 비타민 B<sub>12</sub>를 연속변수 설정하여 사망 위험도를 조사하였다.

또한 기존 암 환자의 생존과 관련된 지표로 알려진 BCI 수준 (group1 <10000,

group2 10000-40000, group3 >40000)과 BCI 삼분위(T1 <279, T2 272-2900, T3 >2900) 및 CRP 삼분위(CRP1 <0.6 mg/dL, CRP2 0.6-4.8 mg/dL, CRP3 >4.9 mg/dL)에 따른 생존 분석을 추가로 시행하고, 비타민 B<sub>12</sub>에 따른 생존 분석을 CRP 수준으로 보정 (continuous variable, mg/L; ≤0.5 mg/dL or >0.5 mg/dL)하여 시행하였고, CRP 수준에 따라 환자군을 나누어(median level; ≤ 1.89 mg/L or > 1.89 mg/L) 비타민 B<sub>12</sub>에 따른 생존 분석을 시행함으로써 CRP에 따른 교란효과를 조사하고자 하였다. 또한 위절제술을 받은 위암 환자(n=90) 중, III기와 IV기 환자 52명을 대상으로 비타민 B<sub>12</sub>에 수준에 따라 환자군을 삼분위(T1 <410 pg/mL, T2 410-794 pg/mL, T3 >794 pg/mL)로 나누어 생존 분석을 시행하였다.

통계분석은 PASW version 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 사용하였고, 통계적인 유의성은 양측검정으로 *p*값이 0.05보다 작은 것을 기준으로 삼았다.

### 4.3. 결과 및 고찰

#### 4.3.1. 환자군의 특징

연구에 포함된 전체 환자군의 비타민 B<sub>12</sub> 평균(± 표준오차) 농도는 851.7 ± 82.6 pg/mL (range: 143-4817 pg/mL) 이었고, 각 삼분위군의 비타민 B<sub>12</sub> 평균(± 표준오차) 농도는 T1, T2, T3에서 각각 356.4 ± 17.9 pg/mL (range: 143-481 pg/mL), 629.7 ± 20.3 pg/mL (range: 489-782 pg/mL), 1569.0 ± 173.2 pg/mL (range: 784-4817 pg/mL)로 나타났다. 환자들의 특징을 표 4-1에 요약하였다. 환자들은 남자가 53명(67.9%), 여자가 25명(32.1%) 포함되어 있었고 전체 평균 나이는 62.5 ± 1.5세 이었으며, 60명(76.9%)의 환자가 ECOG PS가 0-2로 양호했다. 현재 항암화학요법 치료를 받는 환자는 24명(30.8%)이 있었고, 그 외 방사선치료를 받고 있는 환자는 없었다. 항암치료의 경우 2명의 환자는 taxol-based chemotherapy, 1명의 환자는 trastumab, 나머지 21명의 환자는 fluorouracil based chemotherapy를 받고 있었다. 조직학적으로는 대부분의 환자가 선암(adenocarcinoma)에 해당하였다. 간에 전이가 있는 환자는 31명(39.7%)이 포함되어 있었고 복막전이 있는 환자는 32명(41.0%), 감염이 있는 자는 9명(11.5%), 신부전이 있는 자는 4명(5.1%)이 있었다. 종양표지자가 참고치(reference range) 이상인 사람은 CEA (reference range: <4.7

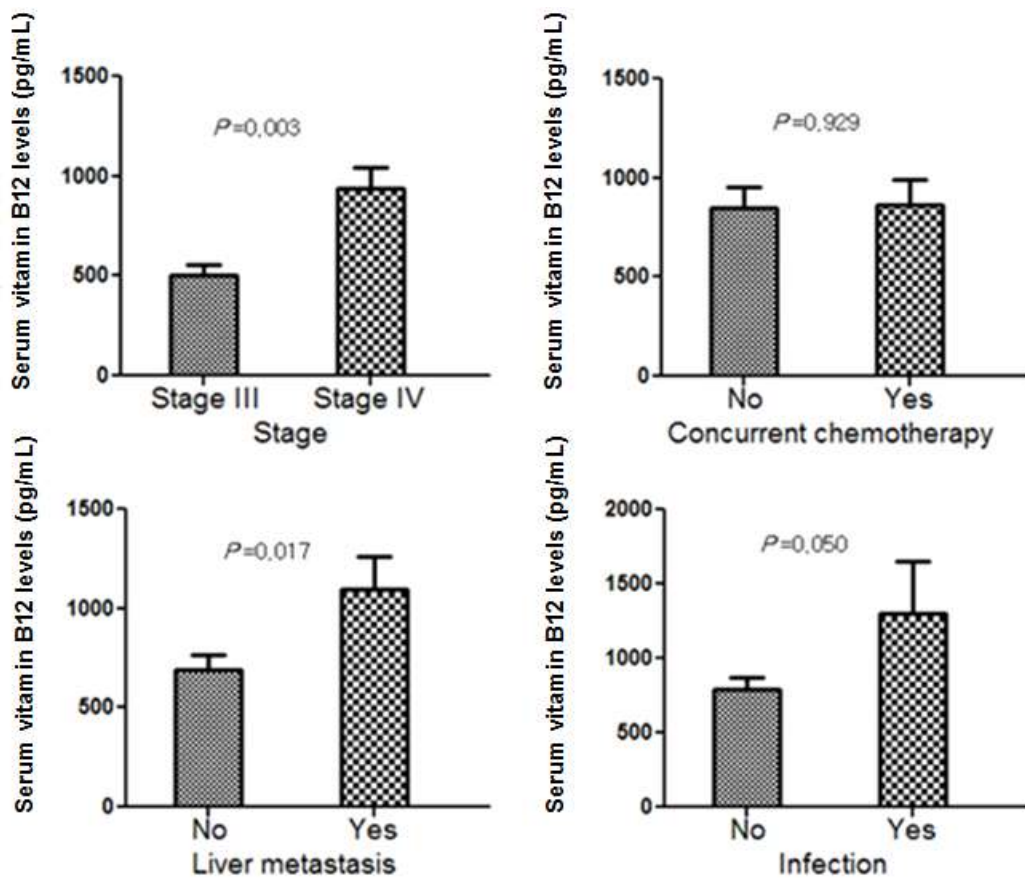
ng/mL)의 경우 74명 중 26명(35.1%)이 있었으며, CA 19-9 (reference range: <27 U/mL)의 경우 73명 중 31명(42.5%)이 있었다. 비타민 B<sub>12</sub> 수치에 따른 삼분위군 중 높은 분위 군일수록 IV기 환자, 간전이 환자가 많이 포함되었으며, 종양표지자가 참고치를 초과하는 환자군도 많이 포함되어 있었다(표 4-1).

혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준은 III기에서  $505.8 \pm 53.5$  pg/mL, IV기에서  $941.0 \pm 100.1$  pg/mL로 IV기 환자에서 유의미하게 높았고( $p=0.033$ ), 항암치료를 받지 않는 환자와 받는 환자는 각각  $846.7 \pm 105.6$  pg/mL,  $862.9 \pm 128.4$  pg/mL로 차이가 없었다( $p=0.929$ ) 간전이가 없는 군과 있는 군은  $692.8 \pm 72.7$  pg/mL,  $1092.6 \pm 169.1$  pg/mL로 간전이가 있는 환자에서 유의미하게 높았고( $p=0.017$ ), 감염이 없는 군과 있는 군은  $793.3 \pm 80.0$  pg/mL,  $1299.6 \pm 351.8$  pg/mL로 감염이 있는 환자에서 유의미하게 높았다( $p=0.050$ ) (그림 4-2).

**Table 4-1. Patients characteristics according to tertiles of serum vitamin B<sub>12</sub> levels among gastric cancer patients**

|                       |                  | Vitamin B <sub>12</sub> levels |                               |                         | <i>p</i> for trend |
|-----------------------|------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------|--------------------|
|                       |                  | T1 (n=26)<br><489 pg/mL        | T2 (n=26)<br>489-782<br>pg/mL | T3 (n=26)<br>>783 pg/mL |                    |
| Gender                | Male             | 20 (76.9%)                     | 17 (65.4%)                    | 16 (61.5%)              | 0.238              |
|                       | Female           | 6 (23.1%)                      | 9 (34.6%)                     | 10 (38.5%)              |                    |
| Age                   |                  | 63.9 ± 2.9                     | 61.2 ± 2.7                    | 62.4 ± 2.5              | 0.696              |
| Stage                 | III              | 7 (26.9%)                      | 8 (30.8%)                     | 1 (3.8%)                | 0.041              |
|                       | IV               | 19 (73.1%)                     | 18 (69.2%)                    | 25 (96.2%)              |                    |
| Histology             | Adenocarcinoma   | 19 (73.1%)                     | 18 (69.2%)                    | 18 (69.2%)              | 0.853              |
|                       | Signet ring cell | 3 (11.5%)                      | 2 (7.7%)                      | 6 (23.1%)               |                    |
|                       | Others           | 4 (15.4%)                      | 6 (23.1%)                     | 2 (7.7%)                |                    |
| ECOG PS               | 0-2              | 22 (84.6%)                     | 20 (76.9%)                    | 18 (69.2%)              | 0.191              |
|                       | 3-4              | 4 (15.4%)                      | 6 (23.1%)                     | 8 (30.8%)               |                    |
| Concurrent treatment  | Chemo-therapy    | 6 (23.1%)                      | 9 (34.6%)                     | 9 (34.6%)               | 0.370              |
|                       | None             | 20 (76.9%)                     | 17 (65.4%)                    | 17 (65.4%)              |                    |
| Liver metastasis      | Positive         | 9 (34.6%)                      | 6 (23.1%)                     | 16 (61.5%)              | 0.049              |
|                       | Negative         | 17 (65.4%)                     | 20 (76.9%)                    | 10 (38.5%)              |                    |
| Peritoneal metastasis | Positive         | 11 (42.3%)                     | 11 (42.3%)                    | 10 (38.5%)              | 0.779              |
|                       | Negative         | 15 (57.7%)                     | 15 (57.7%)                    | 16 (61.5%)              |                    |
| Infection             | Positive         | 3 (11.5%)                      | 1 (3.8%)                      | 5 (19.2%)               | 0.388              |
|                       | Negative         | 23 (88.5%)                     | 25 (96.2%)                    | 21 (80.8%)              |                    |
| Renal failure         | Positive         | 1 (3.8%)                       | 2 (7.7%)                      | 1 (3.3%)                | 1.0                |
|                       | Negative         | 25 (96.2%)                     | 24 (92.3%)                    | 25 (96.2%)              |                    |
| CA19-9                | <27 U/mL         | 18/23 (78.3%)                  | 16/24 (66.7%)                 | 8/26 (30.8%)            | 0.001              |
|                       | ≥27 U/mL         | 5/23 (21.7%)                   | 8/24 (33.3%)                  | 18/26 (69.2%)           |                    |
| CEA                   | <4.7 ng/mL       | 20/24 (83.3%)                  | 20/25 (80.0%)                 | 8/25 (32.0%)            | <0.001             |
|                       | ≥4.7 ng/mL       | 4/24 (16.7%)                   | 5/25 (20.0%)                  | 17/25 (68.0%)           |                    |

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; CA 19-9, carbohydrate antigen 19-9; CEA, carcinoembryonic antigen; Values are means ± standard error or frequencies.; *p* for trend by general linear model for continuous variable and chi square test for categorical variables.



**Figure 4-2. Serum vitamin B<sub>12</sub> levels according to stage, concurrent chemotherapy, liver metastasis and infection**

Values are presented as means  $\pm$  standard error; Infection was defined as whether receiving antibiotics treatment at that time; *p*-value by Student independent *t*-test; Stage (III, *n*=16; IV, *n*=62), Concurrent chemotherapy (No, *n*=54; Yes, *n*=24), Liver metastasis (No, *n*=47; Yes, *n*=31) and Infection (No, *n*=69; Yes, *n*=9)

혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준의 분위에 따른 다른 혈액학적 인자에 대한 비교는 표 4-2에 나타내었다. Hb (reference range: >12 g/dL)의 경우 각 분위의 평균이 T1, T2, T3에서 각각 8.5 ± 0.4 g/dL, 8.1 ± 0.4 g/dL, 8.5 ± 0.4 g/dL로 분위에 따른 경향성을 보이지 않았으나, 모든 분위의 평균값이 정상 참고범위 아래에 있었다. WBC (reference range: 4.0-10 /uL)의 경우 6700.8 ± 654.7 /uL, 9226.9 ± 1242.6 /uL, 9550.8 ± 1404.9 /uL로 분위에 따라 증가하였으나, 통계적으로 유의하지는 않았고(*p* for trend 0.083), CRP (reference range: 0-0.5 mg/dL)의 경우는 3.0 ± 1.0 mg/dL, 2.9 ± 0.7 mg/dL, 7.4 ± 1.6 mg/dL로 분위에 따라 유의미하게 상승하였다(*p* for trend 0.012). LDH (reference range: 233-497 IU/L)의 경우 728.7 ± 206.5 IU/L, 479.8 ± 52.4 IU/L, 949.4 ± 218.6 IU/L로 분위에 따라 증가하는 경향성을 보여주지는 않았으나, 모든 분위의 평균값이 정상 참고치보다 상승해 있었다. 위암의 종양표지자의 경우 CA 19-9 (reference range: <27 U/mL)는 90.1 ± 46.8 U/mL, 405.8 ± 356.7 U/mL, 1130.9 ± 546.0 U/mL로 분위에 따라 증가하였으나, 통계적으로 유의미하지는 않았으나(*p* for trend 0.064), CEA (reference range: < 4.7 ng/mL)는 25.8 ± 19.5 ng/mL, 10.0 ± 4.5 ng/mL, 109.3 ± 35.2 ng/mL로 분위에 따라 통계적으로 유의미하게 상승하였다(*p* for trend 0.014). AST (reference range: <40 IU/L)의 경우 31.0 ± 8.3 IU/L, 23.1 ± 2.1 IU/L, 51.2 ± 9.0 IU/L로 상승하는 경향성을 보여주었고(*p* for trend 0.049), ALT (reference range: <40 IU/L)의 경우에는 16.2 ± 2.0 IU/L, 18.4 ± 3.6 IU/L, 28.7 ± 5.2 IU/L로 분위에 따라 상승하였으나(*p* for trend 0.024), 모두 정상 참고범위 안에 있었다. Total bilirubin의 경우 (reference range: 0.1-1.2 mg/dL) 0.6 ± 0.1mg/dL, 0.4 ± 0.0mg/dL, 1.7 ± 0.8 mg/dL로 분위에 따라 상승하는 경향성을 보여주지는 않았고(*p* for trend 0.074), PT (reference range: 12.5-14.7 sec)의 경우, 13.7 ± 0.3 sec, 13.7 ± 0.1 sec, 16.9 ± 2.2 sec로 군에 따라 증가하는 경향성을 보여주지는 않았으나, 비타민 B<sub>12</sub> 분위가 가장 높은 분위의 군에서 PT의 평균값은 정상 참고범위를 초과하였다. Albumin (reference range: 3.8-5.3 g/dL)의 경우 3.5 ± 0.1 g/dL, 3.7 ± 0.1 g/dL, 3.3 ± 0.1 g/dL로 모두 정상 참고 범위 아래에 있었다. GFR의 경우(>60mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 85.3 ± 3.9 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 85.9 ± 4.8 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 94.2 ± 5.7 mL/min/1.73m<sup>2</sup>로 모두 정상 참고 범위 안에 있었다.

각각의 변수를 Z-score로 표준화하여 나이, 성별, 병기, 현재의 항암치료 여부를

보정하고 partial Pearson correlation 분석을 시행한 결과, “CRP” ( $r=0.442$ ,  $p=0.001$ )와 “CEA” ( $r=0.369$ ,  $p=0.005$ )가 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 농도와 의미 있는 양의 상관관계 ( $r>0.3$ ,  $p<0.05$ )를 보였다 (표 4-3).

Table 4-2. Comparison of biochemical parameters according to tertiles of serum vitamin B<sub>12</sub> levels

|                                     | Vitamin B <sub>12</sub> levels |                               |                         | <i>p</i> for trend |
|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------|--------------------|
|                                     | T1 (n=26)<br><489 pg/mL        | T2 (n=26)<br>489-782<br>pg/mL | T3 (n=26)<br>>783 pg/mL |                    |
| Hemoglobin (g/dL)                   | 8.5 ± 0.4                      | 8.1 ± 0.4                     | 8.5 ± 0.4               | 0.973              |
| White blood cell (/uL)              | 6700.8 ± 654.7                 | 9226.9 ± 1242.6               | 9550.8 ± 1404.9         | 0.083              |
| Absolute neutrophil count (/uL)     | 4666.9 ± 676.2                 | 5751.5 ± 1128.0               | 7340.4 ± 1314.0         | 0.082              |
| C-reactive protein (mg/dL)          | 3.0 ± 1.0                      | 2.9 ± 0.7                     | 7.4 ± 1.6               | 0.012              |
| Lactate dehydrogenase (IU/L)        | 728.7 ± 206.5                  | 479.8 ± 52.4                  | 949.4 ± 218.6           | 0.390              |
| CA19-9 (U/mL)                       | 90.1 ± 46.8                    | 405.8 ± 356.7                 | 1130.9 ± 546.0          | 0.064              |
| CEA (ng/mL)                         | 25.8 ± 19.5                    | 10.0 ± 4.5                    | 109.3 ± 35.2            | 0.014              |
| Aspartate transaminase (IU/L)       | 31.0 ± 8.3                     | 23.1 ± 2.1                    | 51.2 ± 9.0              | 0.049              |
| Alanine transferase (IU/L)          | 16.2 ± 2.0                     | 18.4 ± 3.6                    | 28.7 ± 5.2              | 0.024              |
| Total bilirubin (mg/dL)             | 0.6 ± 0.1                      | 0.4 ± 0.0                     | 1.7 ± 0.8               | 0.074              |
| Prothrombin time (sec)              | 13.7 ± 0.3                     | 13.7 ± 0.1                    | 16.9 ± 2.2              | 0.92               |
| Albumin (g/dL)                      | 3.5 ± 0.1                      | 3.7 ± 0.1                     | 3.3 ± 0.1               | 0.67               |
| GFR (>60mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) | 85.3 ± 3.9                     | 85.9 ± 4.8                    | 94.2 ± 5.7              | 0.199              |

CA 19-9, carbohydrate antigen 19-9; CEA, carcinoembryonic antigen; GFR, glomerular filtration rate; Values are means ± standard error; *p* for trend by general linear model.



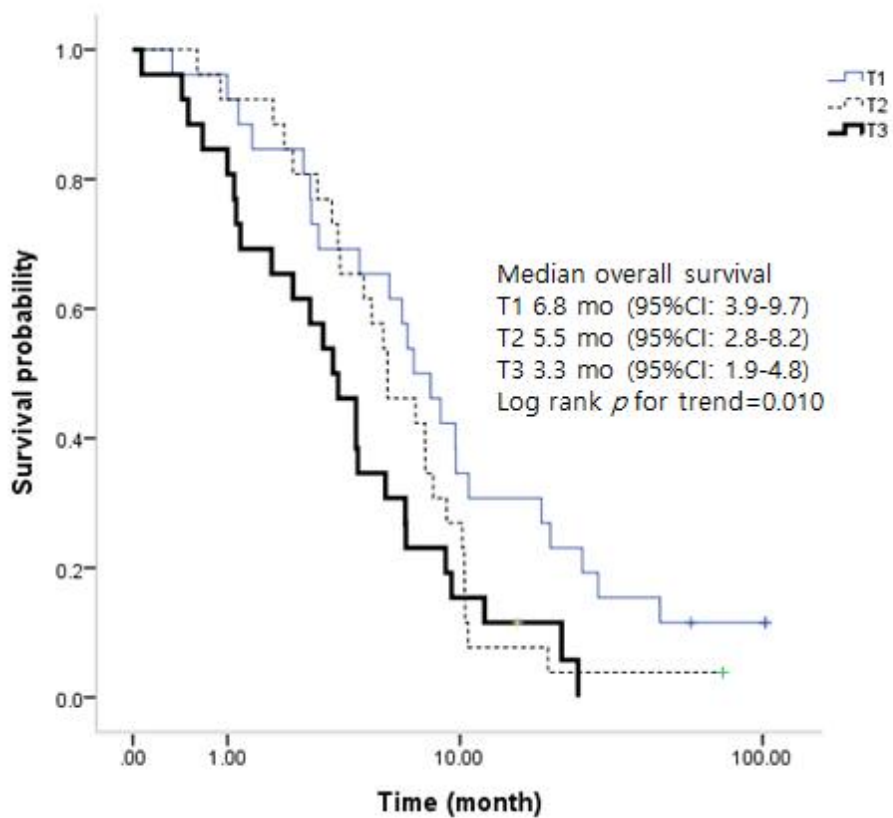
**Table 4-3. Correlation between serum vitamin B<sub>12</sub> levels and other biochemical parameters**

| <b>Parameter</b>              | <b>r<sup>1)</sup></b> | <b>p value</b> | <b>adjusted r<sup>2)</sup></b> | <b>p value</b> |
|-------------------------------|-----------------------|----------------|--------------------------------|----------------|
| Hemoglobin                    | 0.065                 | 0.572          | 0.070                          | 0.606          |
| White blood cell              | 0.174                 | 0.128          | 0.141                          | 0.295          |
| Absolute neutrophile<br>count | 0.186                 | 0.102          | 0.142                          | 0.291          |
| C-reactive protein            | 0.455                 | <0.001         | 0.442                          | 0.001          |
| Lactate<br>dehydrogenase      | 0.263                 | 0.024          | 0.214                          | 0.109          |
| CA19-9                        | 0.235                 | 0.045          | 0.214                          | 0.111          |
| CEA                           | 0.419                 | <0.001         | 0.369                          | 0.005          |
| Aspartate<br>transaminase     | 0.310                 | 0.006          | 0.238                          | 0.074          |
| Alanine transferase           | 0.255                 | 0.024          | 0.202                          | 0.132          |
| Total bilirubin               | 0.190                 | 0.096          | 0.143                          | 0.288          |
| Prothrombin time              | 0.145                 | 0.212          | 0.113                          | 0.404          |
| Albumin                       | -1.71                 | 0.134          | -0.15                          | 0.247          |
| GFR                           | 0.218                 | 0.055          | 0.287                          | 0.030          |

All values were analyzed after z-score transformation; CA 19-9, carbohydrate antigen 19-9; CEA, carcinoembryonic antigen; GFR, glomerular filtration rate; <sup>1)</sup>Values are Pearson correlations analysis; <sup>2)</sup>Values are partial Pearson correlations analysis adjusted for age (continuous, years), sex (male or female), stage (III or IV) and concurrent chemotherapy treatment (yes or no)

#### 4.3.2. 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 생존 분석

78명 중 73명(93.6%)의 환자가 관찰기간 동안 사망하였다. 환자들의 총 person month는 872.9였으며 중앙 생존기간은 5.4개월이었다. 각 삼분위군 간 중앙 생존일은 T1 (<489 pg/mL), T2 (489-782 pg/mL), T3 (>783 pg/mL)에서 각각 6.8개월 (95% CI: 3.9-9.7), 5.5개월 (95% CI: 2.8-8.2) 3.3개월 (95% CI: 1.9-4.8)로 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 농도 분위가 높을수록 생존일이 유의미하게 짧아지는 경향성을 보였다( $p$  for trend 0.010) (그림 4-3). COX 비례 위험 모형에서 성별과 나이, 병기를 보정한 후에 구한 사망에 대한 위험도는 T1(<489 pg/mL)과 비교하여 T2(489-782 pg/mL), T3(>783 pg/mL)에서 각각 1.7 (95% CI: 0.9-3.1,  $p=0.076$ ), 1.9 (95% CI: 1.0-3.4,  $p=0.038$ )로 분위가 높을수록 사망 위험도가 높아졌다( $p$  for trend 0.036) (표 4-4).



**No. at risk**

|    |    |    |    |   |   |   |
|----|----|----|----|---|---|---|
| T1 | 26 | 24 | 17 | 8 | 3 | 0 |
| T2 | 26 | 24 | 15 | 7 | 1 | 0 |
| T3 | 26 | 22 | 9  | 4 | 0 | 0 |

**Figure 4-3. Survival curves according to tertiles of serum vitamin B<sub>12</sub> levels** Median overall survivals in T1 (<489 pg/mL), T2 (489-782 pg/mL) and T3 (>783 pg/mL) were 6.8 (95% confidence interval [CI]: 3.9-9.7) (mo), 5.5 (95% CI: 2.8-8.2) (mo) and 3.3 (95% CI: 1.9-4.8) (mo) respectively ( $p$  for trend=0.010);  $p$  for trend by log-rank test.

Table 4-4. Hazard ratios for survival according to tertiles of serum vitamin B<sub>12</sub> levels among gastric cancer patients

| Vitamin B <sub>12</sub> levels (pg/mL) | No. of deaths | No. of subjects | Person-months | Age- and sex-adjusted |          | Multivariable-adjusted <sup>1)</sup> |          |
|--|---------------|-----------------|---------------|-----------------------|----------|--------------------------------------|----------|
|  |               |                 |               | HR                    | <i>p</i> | HR                                   | <i>p</i> |
|  |               |                 |               | (95%CI)               | value    | (95%CI)                              | value    |
| T1<br><489                             | 22            | 26              | 486.1         | 1.0 (Ref)             |          | 1.0 (Ref)                            |          |
| T2<br>489-782                          | 25            | 26              | 238.0         | 1.5 (0.8-2.7)         | 0.174    | 1.7 (0.9-3.1)                        | 0.076    |
| T3<br>>783                             | 26            | 26              | 226.7         | 1.2 (1.2-3.8)         | 0.012    | 1.9 (1.0-3.4)                        | 0.038    |
| <i>p</i> for trend                     |               |                 |               |                       | 0.012    |                                      | 0.036    |

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; T, tertile; <sup>1)</sup>Multivariable-adjusted for age (continuous, years), sex (male or female) and stage (III or IV)

항암 치료 여부 및 간전이 유무에 따라 환자군을 나누어 분석을 시행하였고, IV기 환자 및 감염이 군에서 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 생존 분석을 시행하였다(표 4-5).

항암치료를 하는 환자의 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 삼분위(T1 <510 pg/mL, T2 511-784 pg/mL, T3 >785 pg/mL)에 따른 연령, 성별, 병기를 보정한 사망 위험도는 T1과 비교하여 T2, T3에서 각각 1.3 (95% CI: 0.3-5.0,  $p=0.682$ ), 1.7 (95% CI: 0.6-5.0,  $p=0.301$ )로 증가하였으나, 통계적으로 유의미한 경향성을 보여주지 못했고 ( $p$  for trend 0.258), 항암치료를 하지 않는 환자의 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 삼분위 (T1 <483 pg/mL, T2 484-764 pg/mL, T3 >765 pg/mL)에 따른 연령, 성별, 병기를 보정한 사망 위험도는 T1과 비교하여 T2, T3에서 각각 1.5 (95% CI: 0.7-3.3,  $p=0.272$ ), 2.1 (95% CI: 1.0-4.4,  $p=0.049$ )로 통계적으로 유의미한 경향성을 보여주었다( $p$  for trend 0.048). 간전이가 있는 군의 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 삼분위(T1 <500 pg/mL, T2 501-1021 pg/mL, T3 >1022 pg/mL)에 따른 연령, 성별, 병기를 보정한 사망 위험도는 T1과 비교하여 T2, T3에서 각각 2.2 (95% CI: 0.8-6.2,  $p=0.142$ ), 4.1 (95% CI: 1.4-11.8,  $p=0.010$ )로 나타났고, 간전이가 없는 군의 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 삼분위(T1 <445 pg/mL, T2 446-714 pg/mL, T3 >715 pg/mL)에 따른 연령, 성별을 보정한 사망 위험도는 T1과 비교하여 T2, T3에서 각각 1.4 (95% CI: 0.6-3.2,  $p=0.357$ ), 2.4 (95% CI: 1.0-5.6,  $p=0.047$ )로 분위에 따라 위험도가 증가하는 경향성을 보였으나( $p$  for trend <0.05), 연령, 성별 및 병기를 보정한 분석에서는 각각 1.8 (95% CI: 0.8-4.0,  $p=0.171$ ), 1.7 (95% CI: 0.7-4.1,  $p=0.272$ )로 분위가 증가함에 따라 유의미한 경향성을 보여주지 않았다( $p$  for trend 0.186). IV기 환자만을 대상으로 하여 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따라 삼분위로 나누어(T1 <510 pg/mL, T2 511-893 pg/mL, T3 >894 pg/mL) 연령 및 성별을 보정한 후에 구한 사망 위험도는 T1과 비교하여 T2, T3에서 각각 1.4 (95% CI: 0.7-2.7,  $p=0.281$ ), 2.4 (95% CI: 1.3-5.1,  $p=0.007$ )로 역시 분위에 따라 높아지는 경향성을 보여주었다( $p$  for trend 0.007). 감염이 없는 환자군에서도 T1 (<489 pg/mL)에 비교하여 T2 (489-763 pg/mL), T3 (>764 pg/mL)에서 각각 1.8 (95% CI: 0.9-4.0,  $p=0.081$ ), 1.8 (95% CI: 1.0-3.6,  $p=0.048$ )로, 분위에 따라 위험도가 커지는 경향성을 보여주었다( $p$  for trend 0.045).

Table 4-5. Hazard ratios for survival according to tertiles of serum vitamin B<sub>12</sub> levels stratified by concurrent chemotherapy, liver lesion, stage (stage IV) and infection (those without infection)

| Vitamin B <sub>12</sub> levels (pg/mL) | No. of deaths | No. of subjects | Person-months | Age-and sex-adjusted |          | Multivariable-adjusted <sup>1)</sup> |          |
|--|---------------|-----------------|---------------|----------------------|----------|--------------------------------------|----------|
|  |               |                 |               | HR                   | <i>p</i> | HR                                   | <i>p</i> |
|  |               |                 |               | (95%CI)              | value    | (95%CI)                              | value    |
| <b>Chemotherapy</b>                    |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| Yes                                    |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| T1 <510                                | 8             | 8               | 170.87        | 1.0 (Ref)            |          | 1.0 (Ref)                            |          |
| T2                                     | 8             | 8               | 43.2          | 1.4 (0.4-4.7)        | 0.634    | 1.3 (0.3-5.0)                        | 0.682    |
| 511-784                                |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| T3 >785                                | 8             | 8               | 77.9          | 1.7 (0.6-4.9)        | 0.301    | 1.7 (0.6-5.0)                        | 0.301    |
| <i>p</i> for trend                     |               |                 |               |                      | 0.298    |                                      | 0.298    |
| No                                     |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| T1 <463                                | 15            | 18              | 416.7         | 1.0 (Ref)            |          | 1.0 (Ref)                            |          |
| T2                                     | 17            | 18              | 192.0         | 1.5 (1.2-5.4)        | 0.270    | 1.5 (0.7-3.3)                        | 0.272    |
| 464-764                                |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| T3 >765                                | 17            | 18              | 87.6          | 2.6 (1.2-5.3)        | 0.013    | 2.1 (1.0-4.4)                        | 0.049    |
| <i>p</i> for trend                     |               |                 |               |                      | 0.013    |                                      | 0.048    |
| <b>Liver lesion</b>                    |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| Yes                                    |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| T1 <510                                | 9             | 10              | 170.87        | 1.0 (Ref)            |          | 1.0 (Ref)                            |          |
| T2                                     | 10            | 10              | 41.64         | 2.1 (0.8-5.4)        | 0.141    | 2.2 (0.8-6.2)                        | 0.142    |
| 511-893                                |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| T3 >894                                | 11            | 11              | 53.53         | 4.1<br>(1.4-11.8)    | 0.010    | 4.1<br>(1.4-11.8)                    | 0.010    |
| <i>p</i> for trend                     |               |                 |               |                      | 0.010    |                                      | 0.010    |
| No                                     |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| T1 <463                                | 13            | 15              | 320.34        | 1.0 (Ref)            |          | 1.0 (Ref)                            |          |
| T2                                     | 15            | 16              | 173.77        | 1.5 (0.7-3.2)        | 0.357    | 1.8 (0.8-4.0)                        | 0.171    |
| 463-714                                |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| T3 >715                                | 15            | 16              | 112.77        | 2.4 (1.0-5.6)        | 0.047    | 1.7 (0.7-4.1)                        | 0.272    |
| <i>p</i> for trend                     |               |                 |               |                      | 0.049    |                                      | 0.186    |
| <b>Stage IV</b>                        |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| T1 <510                                | 23            | 26              | 494.68        | 1.0 (Ref)            |          |                                      |          |
| T2                                     | 25            | 26              | 231.54        | 1.4 (0.7-2.7)        | 0.281    |                                      |          |
| 511-893                                |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| T3 >893                                | 25            | 26              | 146.7         | 2.4 (1.3-5.1)        | 0.007    |                                      |          |
| <i>p</i> for trend                     |               |                 |               |                      | 0.007    |                                      |          |
| <b>Without infection</b>               |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| T1 < 489                               | 20            | 23              | 145.36        | 1.0 (Ref)            |          | 1.0 (Ref)                            |          |
| T2                                     | 22            | 23              | 223.44        | 1.6 (0.9-3.0)        | 0.142    | 1.8 (0.9-3.3)                        | 0.081    |
| 489-763                                |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| T3 >764                                | 22            | 23              | 479.98        | 2.1 (1.1-4.0)        | 0.019    | 1.9 (1.0-3.6)                        | 0.048    |
| <i>p</i> for trend                     |               |                 |               |                      | 0.018    |                                      | 0.045    |

---

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; T, tertile; <sup>1)</sup>Multivariable-adjusted for age (continuous, years), sex (male or female) and stage (III or IV); Liver lesion included hepatocellular carcinoma and liver metastasis; Infection was defined as whether receiving antibiotic treatment at that time.

추가적으로 민감도 분석을 위해서 검사일로부터 15일 이내로 사망한 환자를 제외한 환자군을 대상으로 생존 분석을 시행하였다. 전체 환자 중 총 4명의 환자가 15일 이내에 사망하여 74명의 환자가 분석에 포함되었다. 이 중 93.2%인 69명의 환자가 관찰기간 동안 사망하였고, 환자들의 총 person-month는 871.6이었으며, 환자들의 중앙 생존기간은 5.5개월이었다. 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따라 삼분위로 나누어(T1 <482 pg/mL, T2 482-774 pg/mL, T3 >774 pg/mL) 연령 및 성별, 병기를 보정한 후에 구한 사망 위험도는 T1과 비교하여 T2, T3에서 각각 1.7 (95% CI: 0.9-3.1,  $p < 0.103$ ), 2.4 (95% CI: 1.2-4.8,  $p = 0.009$ )로 분위가 상승함에 따라 역시 사망에 대한 위험도가 증가하는 경향성을 보였다( $p$  for trend 0.030) (표 4-6).



Table 4-6. Hazard ratios for survival according to tertiles of serum vitamin B<sub>12</sub> levels excluding early death (within 15 days) patients

| Vitamin B <sub>12</sub> levels (pg/mL) | No. of deaths | No. of subjects | Person-months | Age-and sex-adjusted |          | Multivariable-adjusted <sup>1)</sup> |          |
|--|---------------|-----------------|---------------|----------------------|----------|--------------------------------------|----------|
|  |               |                 |               | HR                   | <i>p</i> | HR                                   | <i>p</i> |
|  |               |                 |               | (95%CI)              | value    | (95%CI)                              | value    |
| T1                                     | 22            | 25              | 494.33        | 1.0 (Ref)            |          | 1.0 (Ref)                            |          |
| <482                                   |               |                 |               |                      |          |                                      |          |
| T2                                     | 23            | 24              | 228.90        | 1.5                  | 0.158    | 1.7                                  | 0.103    |
| 482-774                                |               |                 |               | (0.8-2.8)            |          | (0.9-3.1)                            |          |
| T3                                     | 25            | 25              | 148.33        | 2.2                  | 0.011    | 2.4                                  | 0.009    |
| >774                                   |               |                 |               | (1.2-4.0)            |          | (1.2-4.8)                            |          |
| <i>p</i> for trend                     |               |                 |               |                      | 0.011    |                                      | 0.030    |

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; <sup>1)</sup>multivariable-adjusted for age (continuous, years), sex (male or female) and stage (III or IV)

다양한 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 사망 위험도를 조사하여 비타민 B<sub>12</sub> 농도에 따른 사망위험도의 경향성을 살펴보기 위해 환자군을 이분위 및 사분위로 나누어 농도에 따른 생존 분석을 시행하였고, 비타민 B<sub>12</sub>를 연속변수로 설정하여 이에 대한 사망 위험도의 상승을 조사하였다(표 4-7).

이분위에 따른 분석에서 비타민 B<sub>12</sub> 분위에 따른 위암 환자의 성별, 연령, 병기를 보정한 사망 위험도는 M1 (<610 pg/mL)에 비교하여 M2 (≥610 pg/mL)에서 1.6 (95% CI: 0.9-2.6,  $p=0.089$ )로 높았으나, 통계적으로 유의미하지는 않았다. 사분위에 따른 분석에서 비타민 B<sub>12</sub> 분위에 따른 위암 환자의 사망 위험도는 Q1 (<444 pg/mL)과 비교하여 Q2 (444-599 pg/mL) Q3 (600-1011 pg/mL), Q4 (>1011 pg/mL)에서 각각 2.2 (95% CI: 1.1-4.5,  $p=0.028$ ), 1.7 (95% CI: 0.8-3.4,  $p=0.155$ ), 3.3 (95% CI: 1.6-6.9,  $p=0.002$ )으로 분위가 증가할수록 위험도가 상승하는 경향성을 보였고( $p$  for trend 0.007), 특히 Q4 군에서는 Q1에 비교하여 사망 위험도가 3.3배로 유의미하게 상승함을 확인하였다. 또한 비타민 B<sub>12</sub>를 연속변수로 하여 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 사망 위험도를 조사하였을 때, 비타민 B<sub>12</sub> 혈중 농도가 100 pg/mL 증가함에 따른 위험도가 1.1 (95% CI: 1.0-1.1,  $p<0.001$ ) 증가하여 비타민 B<sub>12</sub> 농도 의존적으로 사망 위험도가 상승함을 보여주었다.

Table 4-7. Hazard ratios for survival based on different grouping of vitamin B<sub>12</sub> levels

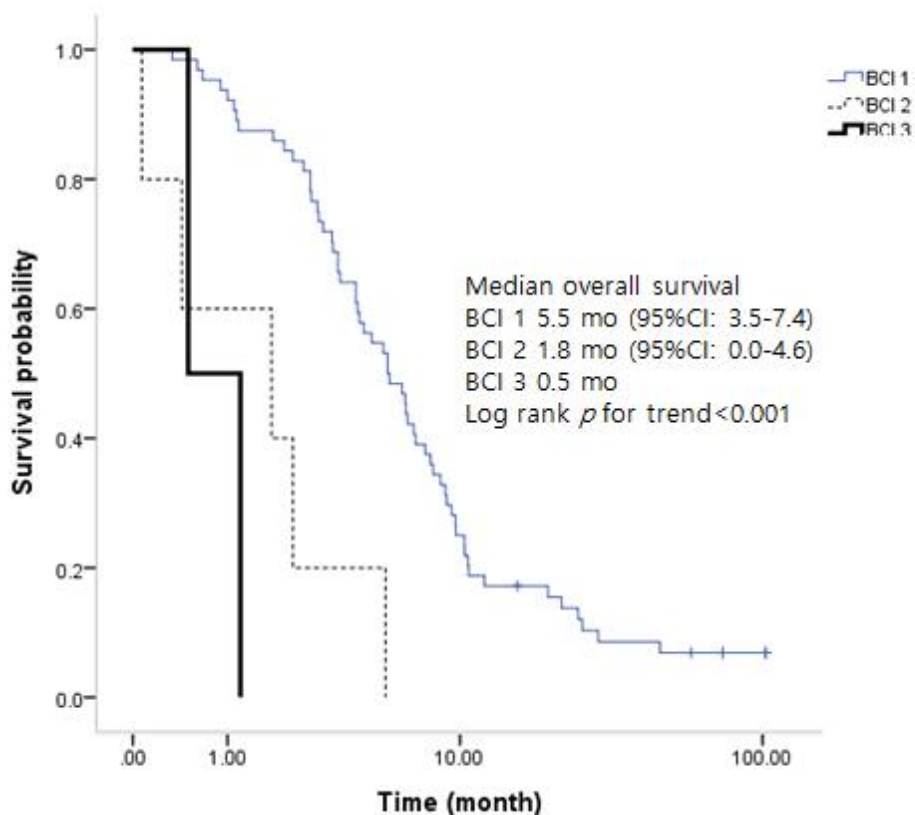
| Vitamin B <sub>12</sub> levels (pg/mL) | No. of deaths | No. of subjects | Person-months | Age-and sex-adjusted |                | Multivariable-adjusted <sup>1)</sup> |                |
|--|---------------|-----------------|---------------|----------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|
|  |               |                 |               | HR (95%CI)           | <i>p</i> value | HR (95%CI)                           | <i>p</i> value |
| M1 <610                                | 35            | 39              | 636.8         | 1.0 (Ref)            |                | 1.0 (Ref)                            |                |
| M2 ≥610                                | 38            | 39              | 236.1         | 1.8 (1.1-3.0)        | 0.019          | 1.6 (0.9-2.6)                        | 0.089          |
| Q1 <444                                | 16            | 19              | 444.2         | 1.0 (Ref)            |                | 1.0 (Ref)                            |                |
| Q2 444-599                             | 18            | 19              | 183.6         | 1.9 (1.0-3.9)        | 0.060          | 2.2 (1.1-4.5)                        | 0.028          |
| Q3 600-1011                            | 20            | 20              | 155.4         | 1.9 (1.0-3.9)        | 0.062          | 1.7 (0.8-3.4)                        | 0.155          |
| Q4 >1011                               | 19            | 20              | 89.7          | 3.5 (1.7-7.1)        | 0.001          | 3.3 (1.6-6.9)                        | 0.002          |
| <i>p</i> for trend                     |               |                 |               |                      | 0.001          |                                      | 0.007          |
| per 100pg/mL                           | 73            | 78              | 872.9         | 1.1 (1.0-1.1)        | <0.001         | 1.1 (1.0-1.1)                        | <0.001         |

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; M, median; Q, quartile;  
<sup>1)</sup>Multivariable-adjusted for age (continuous, years), sex (male or female) and stage (III or IV)

### 4.3.3. 기존 생존 예측 지표와의 비교 및 위절제술을 받은 위암 환자에서의 생존 분석

#### 1) Vitamin B12/C-reactive protein index (BCI)

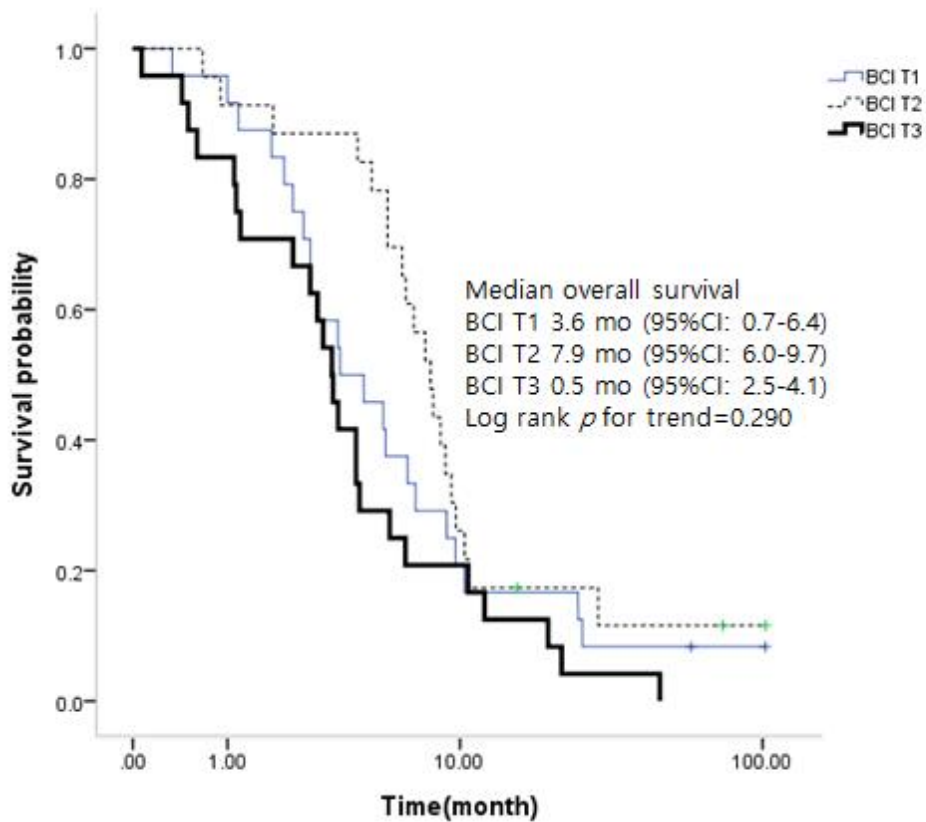
본 연구의 대상자인 진행 및 전이 위암 환자를 BCI 군에 따라 나누어 생존 분석을 시행하였다. BCI 1군(<10000)과 비교하여, 2군 (10000-40000), 3군 (>40000)의 중앙 생존일은 5.5개월, 1.8개월, 0.5개월로 군에 따라 유의미하게 짧아지는 것을 확인할 수 있었다( $p$  for trend <0.001) (그림 4-4). 또한 1군과 비교한 연령, 성별, 병기를 보정한 사망에 대한 위험도가 2군, 3군에서 각각 5.0 (95% CI: 1.8-14.1,  $p=0.002$ ), 9.5 (95% CI: 2.0-45.0,  $p=0.005$ )로 BCI 군이 증가할수록, 사망 위험도가 커지는 경향성을 보여주고 있었다( $p$  for trend <0.001) (표 4-8). 그러나, BCI를 삼분위로 나누어 분석을 하였을 경우에는 T1 (<279), T2 (279-2900), T3 (>2900)에서 중앙 생존기간이 각각 3.6개월, 7.9개월, 0.5개월로 BCI 삼분위가 증가함에 따라 생존기간의 유의미한 경향성을 보여주지는 못하였다( $p$  for trend 0.290) (그림 4-5). 또한 T1 (<279)에 비교하여 T2 (279-2900), T3 (>2900)에서 연령, 성별, 병기를 보정한 사망 위험도가 각각 0.5 (95% CI: 0.2-0.9,  $p=0.017$ ), 1.3 (95% CI: 0.7-2.3,  $p=0.411$ )로 분위에 따른 사망위험도의 증가를 보여주지는 않았다( $p$  for trend 0.477).



| No. at risk |    |    |    |    |   |   |
|-------------|----|----|----|----|---|---|
| BCI 1       | 64 | 60 | 35 | 16 | 4 | 2 |
| BCI 2       | 5  | 3  | 1  | 0  | 0 | 0 |
| BCI 3       | 2  | 1  | 0  | 0  | 0 | 0 |

**Figure 4-4. Survival curves according to BCI groups**

Median overall survivals in group 1 (<10000), 2 (10000-40000), and 3 (>40000) were 5.5 (95% confidence interval [CI]: 3.5-7.4) (mo), 1.8 (95% CI: 0.0-4.6) (mo), and 0.5 (mo), respectively ( $p$  for trend <0.001);  $p$  for trend by log-rank test.



**No. at risk**

|        |    |    |    |   |   |   |
|--------|----|----|----|---|---|---|
| BCI T1 | 24 | 22 | 11 | 5 | 2 | 1 |
| BCI T2 | 23 | 21 | 18 | 6 | 2 | 1 |
| BCI T3 | 24 | 20 | 17 | 5 | 0 | 0 |

**Figure 4-5. Survival curves according to tertiles of BCI**

Median overall survivals in BCI T1 (<279), BCI T2 (279-2900), and BCI T3 (>2900) were 3.6 (95% confidence interval [CI]: 0.7-6.4) (mo), 7.9 (95% CI: 6.0-9.7) (mo), and 0.5 (95% CI: 2.5-4.1) (mo), respectively ( $p$  for trend 0.290);  $p$  for trend by log-rank test.

Table 4-8. Hazard ratios for survival according to BCI levels

| BCI levels            | No. of deaths | No. of subjects | Person-months | Age- and sex-adjusted |                | Multivariable-adjusted <sup>1)</sup> |                |
|-----------------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|
|                       |               |                 |               | HR (95%CI)            | <i>p</i> value | HR (95%CI)                           | <i>p</i> value |
| Group1<br><10000      | 60            | 64              | 791.6         | 1.0<br>(Ref)          |                | 1.0<br>(Ref)                         |                |
| Group2<br>10000-40000 | 5             | 5               | 9.9           | 6.0<br>(2.1-16.8)     | 0.001          | 5.0<br>(1.8-14.1)                    | 0.002          |
| Group3<br>>40000      | 2             | 2               | 1.7           | 11.1<br>(2.4-52.6)    | 0.002          | 9.5<br>(2.0-45.0)                    | 0.005          |
| <i>p</i> for trend    |               |                 |               |                       | <0001          |                                      | <0.001         |
| T1<br><279            | 22            | 24              | 295.7         | 1.0<br>(Ref)          |                | 1.0<br>(Ref)                         |                |
| T2<br>279-2900        | 20            | 23              | 345.4         | 0.7<br>(0.4-1.2)      | 0.201          | 0.5<br>(0.2-0.9)                     | 0.017          |
| T3<br>>2900           | 24            | 24              | 162.0         | 1.5<br>(0.8-2.7)      | 0.194          | 1.3<br>(0.7-2.3)                     | 0.411          |
| <i>p</i> for trend    |               |                 |               |                       | 0.250          |                                      | 0.477          |

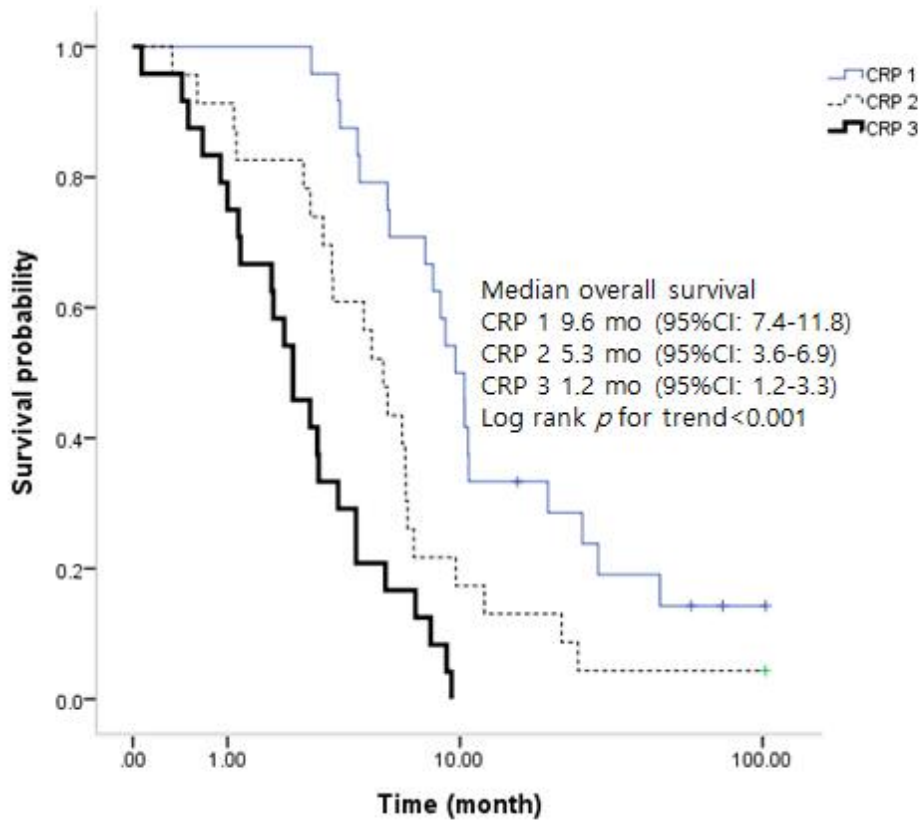
HR, hazard ratio; CI, confidence interval; T, tertile; <sup>1)</sup>Multivariable-adjusted for age (continuous, years), sex (male or female) and stage (III or IV)

## 2) C-Reactive protein (CRP)

본 연구의 환자군을 대상으로 CRP 수준에 따라 삼분위로 나누어(CRP 1 <0.6 mg/dL, CRP 2 : 0.6-4.8 mg/dL, CRP 3: >4.9 mg/dL) 중앙 생존기간을 비교해보았을 때, 각 분위별 중앙 생존기간은 9.6개월, 5.3개월, 1.2개월로 분위가 증가함에 따라 유의미하게 짧아지는 경향성을 보였다( $p$  for trend <0.001) (그림 4-6). 또한 CRP 분위에 따른 성별, 나이, 병기로 보정한 사망에 대한 위험도 역시 첫 번째 분위 그룹에 비교하여 두 번째, 세 번째 분위의 군에서 각각 2.7 (95% CI: 1.1-3.9,  $p=0.025$ )와 4.8 (95% CI: 2.4-9.7,  $p<0.001$ )로 증가하는 경향성을 보여주었다( $p$  for trend <0.001). CRP가 1 mg/dL 상승함에 따라 1.2 (95% CI: 1.1-1.3,  $p<0.001$ )로 증가하였다.

비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 성별, 나이, 병기로 보정한 사망에 대한 위험도는 T1 (<489 pg/mL)과 비교하여 T2 (489-782 pg/mL)와 T3 (>783 pg/mL)에서 1.7 (95% CI: 0.9-3.1,  $p=0.076$ )과 1.9 (95% CI: 1.0-3.4,  $p=0.038$ )로 분위에 따라 유의미한 사망 위험도의 증가를 보여주었으나(표 4-4), CRP를 연속변수로 하여 연령, 성별 및 CRP를 보정하였을 때, T1과 비교하여 T2와 T3에서 1.7 (95% CI: 0.9-3.2,  $p=0.097$ )과 1.2 (95% CI: 0.6-2.2,  $p=0.668$ )로 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 사망 위험도의 차이를 보였으나, 통계적으로 유의미한 경향성을 보이지는 않았다( $p$  for trend 0.661). 또한 CRP를 더미 변수(>0.5 mg/dL or ≤0.5 mg/dL)로 하여 연령, 성별 및 CRP를 보정하였을 때, T1과 비교하여 T2와 T3에서 1.7 (95% CI: 0.9-3.2,  $p=0.110$ )과 1.2 (95% CI: 0.6-2.3,  $p=0.613$ )로 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 유의미한 사망 위험도의 차이를 보였으나, 통계적으로 유의미한 경향성을 보이지는 않았다( $p$  for trend 0.624) (표 4-9).





**No. at risk**

|       |    |    |    |    |   |   |
|-------|----|----|----|----|---|---|
| CRP 1 | 24 | 24 | 19 | 12 | 3 | 1 |
| CRP 2 | 23 | 21 | 12 | 4  | 1 | 0 |
| CRP 3 | 24 | 18 | 5  | 0  | 0 | 0 |

**Figure 4-6. Survival curves according to tertiles of CRP levels**

Median overall survivals in CRP 1 ( $< 0.6$  mg/dL), 2 (0.6-4.8 mg/dL), and 3 ( $> 4.9$  mg/dL) were 9.6 (95% confidence interval [CI]: 7.4-11.8) (mo), 5.3 (95% CI: 3.6-6.9) (mo), and 1.2 (mo) (95% CI: 1.2-3.3), respectively ( $p$  for trend  $< 0.001$ );  $p$  for trend by log-rank test.

Table 4-9. Hazard ratios for survival according to tertiles of vitamin B<sub>12</sub> levels adjusted for CRP levels

| Vitamin B <sub>12</sub> levels (pg/mL) | No. of deaths | No. of subjects | Person-months | CRP-adjusted <sup>1)</sup> |                | Multivariable-adjusted <sup>2)</sup> |                | CRP-adjusted <sup>3)</sup> |                | Multivariable-adjusted <sup>4)</sup> |                |
|--|---------------|-----------------|---------------|----------------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|----------------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|
|  |               |                 |               | HR (95%CI)                 | <i>P</i> value | HR (95%CI)                           | <i>P</i> value | HR (95%CI)                 | <i>P</i> value | HR (95%CI)                           | <i>P</i> value |
| T1<br><489                             | 22            | 26              | 486.1         | 1.0 (Ref)                  |                | 1.0 (Ref)                            |                | 1.0 (Ref)                  |                | 1.0 (Ref)                            |                |
| T2<br>489-782                          | 25            | 26              | 238.0         | 1.6 (0.9-3.1)              | 0.116          | 1.7 (0.9-3.2)                        | 0.097          | 1.7 (0.9-3.2)              | 0.099          | 1.7 (0.9-3.2)                        | 0.110          |
| T3<br>>783                             | 26            | 26              | 226.7         | 1.3 (0.7-2.5)              | 0.432          | 1.2 (0.6-2.2)                        | 0.668          | 1.4 (0.8-2.3)              | 0.374          | 1.2 (0.6-2.3)                        | 0.613          |
| <i>p</i> for trend                     |               |                 |               |                            | 0.409          |                                      | 0.661          |                            | 0.370          |                                      | 0.624          |

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; T, tertile; <sup>1)</sup>adjusted for C-reactive protein (continuous, mg/dL); <sup>2)</sup>Multivariable-adjusted for age (continuous, years), sex (male or female) and stage (III or IV), C-reactive protein (continuous, mg/dL); <sup>3)</sup>adjusted for C-reactive protein (>0.5 mg/dL or ≤ 0.5mg/dL); <sup>4)</sup>Multivariable-adjusted for age (continuous, years), sex (male or female), stage (III or IV) and C-reactive protein (>0.5 mg/dL or ≤ 0.5mg/dL)

CRP를 수준에 따른 층화분석을 하였을 때, CRP 수준이 높은 군(>1.89 mg/dL)의 평균 CRP 수준은  $8.5 \pm 1.1$  mg/dL (range: 2.1-25.8), 비타민 B<sub>12</sub> 수준은  $1129.0 \pm 156.2$  pg/mL (range: 232-4817)이었으며, CRP 수준이 낮은 군( $\leq 1.89$  mg/dL)의 평균은  $0.5 \pm 0.1$  mg/dL (range: 0.04-1.89), 비타민 B<sub>12</sub> 수준은  $590.6 \pm 51.7$  pg/mL (range: 143-1549)로 나타났다.

CRP의 수준이 낮은 군의 비타민 B<sub>12</sub> 분위에 따른 사망 위험도를 비교하면, T1 (<450 pg/mL)에 비교하여 T2 (450-700 pg/mL)와 T3 (>700 pg/mL)에서 연령, 성별, 병기를 보정한 사망 위험도가 각각 3.1 (95% CI: 1.2-8.4,  $p=0.024$ )과 1.7 (95% CI: 0.6-4.6,  $p=0.312$ )로 분위가 커질수록 유의미하게 증가하지는 않았다( $p$  for trend 0.272). 그러나 비타민 B<sub>12</sub> T2 분위의 군에서는 T1과 비교하여 사망 위험도가 유의미하게 높게 나타났다. CRP 수준이 높은 군에서 비타민 B<sub>12</sub> 분위에 따른 사망 위험도를 비교하면, T1 (<579 pg/mL)과 비교하여 T2 (579-1189 pg/mL)와 T3 (>1190 pg/mL)의 연령, 성별, 병기를 보정한 사망 위험도는 0.7 (95% CI: 0.3-1.8,  $p=0.474$ )과 1.8 (95% CI: 0.6-5.1,  $p=0.265$ )로 분위가 커질수록 유의미한 사망 위험도의 증가를 보이지는 않았다( $p$  for trend 0.313) (표 4-10).

Table 4-10. Hazard ratios for survival according to tertiles of vitamin B<sub>12</sub> levels stratified by CRP levels

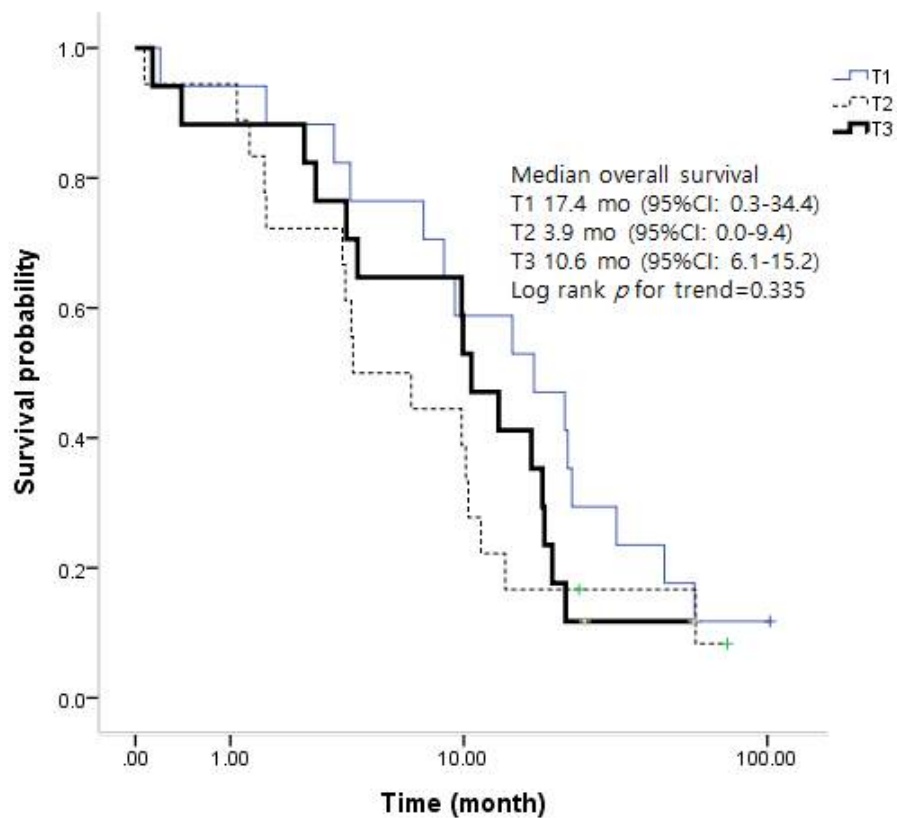
| Vitamin B <sub>12</sub> levels (pg/mL) | No. of deaths | No. of subjects | Person-months | Age-and sex-adjusted |                | Multivariable-adjusted <sup>1)</sup> |                |
|--|---------------|-----------------|---------------|----------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|
|  |               |                 |               | HR (95%CI)           | <i>p</i> value | HR (95%CI)                           | <i>p</i> value |
| <b>CRP ≤1.89</b>                       |               |                 |               |                      |                |                                      |                |
| T1 <450                                | 9             | 12              | 404.7         | 1.0 (Ref)            |                | 1.0 (Ref)                            |                |
| T2 450-700                             | 11            | 12              | 153.9         | 2.5 (1.0-6.2)        | 0.061          | 3.1 (1.2-8.4)                        | 0.024          |
| T3 >700                                | 10            | 11              | 120.5         | 2.1 (0.8-5.7)        | 0.127          | 1.7 (0.6-4.6)                        | 0.312          |
| <i>p</i> for trend                     |               |                 |               |                      | 0.110          |                                      | 0.272          |
| <b>CRP &gt;1.89</b>                    |               |                 |               |                      |                |                                      |                |
| T1 <579                                | 12            | 12              | 42.14         | 1.0 (Ref)            |                | 1.0 (Ref)                            |                |
| T2 579-1189                            | 12            | 12              | 53.0          | 0.7 (0.3-1.8)        | 0.466          | 0.7 (0.3-1.8)                        | 0.474          |
| T3 >1190                               | 12            | 12              | 28.9          | 1.8 (0.6-5.0)        | 0.263          | 1.8 (0.6-5.1)                        | 0.265          |
| <i>p</i> for trend                     |               |                 |               |                      | 0.314          |                                      | 0.313          |

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; T, tertile; <sup>1)</sup>Multivariable-adjusted for age (continuous, years), sex (male or female) and stage (III or IV)

### 3) 위절제술을 받은 위암 환자

위절제술을 시행한 환자 90명 중, III기와 IV기 환자(n=52)를 대상으로 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 생존 분석을 시행하였다. 관찰기간 동안, 46명(88.5%)의 환자가 사망하였다. 환자들의 총 person month는 909.9였으며 중앙 생존기간은 17.5개월이었다.

각 삼분위군 간 중앙 생존일은 T1 (<410 pg/mL), T2 (410-794 pg/mL), T3 (>794 pg/mL)에서 각각 17.4개월 (95% CI: 0.3-34.4), 3.9개월 (95% CI: 0.0-9.4), 10.6개월 (95% CI: 6.1-15.2)로 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준 분위가 높을수록 생존일이 유의미하게 짧아지는 경향성을 보이지는 않았다(*p* for trend 0.335) (그림 4-7). COX 비례 위험 모형에서 성별과 나이, 병기를 보정한 후에 구한 사망에 대한 위험도는 T1 (<410 pg/mL)과 비교하여 T2 (410-794 pg/mL)와 T3 (>794 pg/mL)에서 각각 1.7 (95% CI: 0.8-3.5, *p*=0.152)과 1.9 (95% CI: 0.6-2.6, *p*=0.592)로 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 사망 위험도의 차이를 보였으나, 통계적으로 유의미한 경향성을 보여주지는 않았다(*p* for trend 0.570) (표 4-11).



**No. at risk**

|    |    |    |    |    |   |   |
|----|----|----|----|----|---|---|
| T1 | 17 | 16 | 13 | 10 | 3 | 1 |
| T2 | 18 | 17 | 9  | 7  | 2 | 0 |
| T3 | 17 | 15 | 11 | 9  | 1 | 0 |

**Figure 4-7. Survival curves according to vitamin B<sub>12</sub> levels among gastric cancer patients who had gastrectomy**

Median overall survivals in T1 (<410 pg/mL), 2 (410-794 pg/mL), and 3 (>794 mg/dL) were 17.4 (95% confidence interval [CI]: 0.3-34.4) (mo), 3.9 (95% CI: 0.0-9.4) (mo), and 10.6 (mo) (95% CI: 6.1-15.2), respectively ( $p$  for trend=0.335);  $p$  for trend by log-rank test.

Table 4-11. Hazard ratios for survival according to tertiles of serum vitamin B<sub>12</sub> levels among gastric cancer patients who had gastrectomy

| Vitamin B <sub>12</sub> levels (pg/mL) | No. of deaths | No. of subjects | Person-months | Age-and sex-adjusted |          | Multivariable-adjusted <sup>1)</sup> |          |
|--|---------------|-----------------|---------------|----------------------|----------|--------------------------------------|----------|
|  |               |                 |               | HR                   | <i>p</i> | HR                                   | <i>p</i> |
|  |               |                 |               | (95%CI)              | value    | (95%CI)                              | value    |
| T1<br><410                             | 15            | 17              | 432.1         | 1.0 (Ref)            |          | 1.0 (Ref)                            |          |
| T2<br>410-794                          | 16            | 18              | 240.6         | 1.7 (0.8-3.6)        | 0.140    | 1.7 (0.8-3.5)                        | 0.152    |
| T3<br>>794                             | 15            | 17              | 237.3         | 1.5 (0.7-3.2)        | 0.306    | 1.2 (0.6-2.6)                        | 0.592    |
| <i>p</i> for trend                     |               |                 |               |                      | 0.290    |                                      | 0.570    |

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; T, tertile; <sup>1)</sup>Multivariable-adjusted for age (continuous, years), sex (male or female) and stage (III or IV)

#### 4.4. 고찰

진행성 및 전이 위암 환자를 대상으로 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 생존분석을 시행하였다. 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 분위가 높을수록 중앙 생존기간이 짧았고, 사망 위험도가 증가하였으며 이는 성별, 나이, 병기에 무관하였다.

본 연구에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub>가 상승한 분위의 위암 환자는 IV기 환자와 간전이 환자가 많이 포함되어 있는 경향이 높았고, 중앙표지자가 상승해 있는 환자군이 많이 포함되어 있었다. 또한 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준은 병기가 높은 군에서 유의미하게 높았고, 간전이 없는 군에 비교하여 간전이 있는 군에서 유의미하게 높았고, 감염이 없는 환자군과 비교하여 감염이 있는 환자군에서 유의미하게 높았다. IV기 환자 및 감염이 없는 환자군에서도 모두 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 유의미한 사망 위험도의 증가를 보였다. 그러나, 항암 화학요법의 시행 여부 및 간전이 유무에 따른 층화분석에서는 다른 결과가 도출되기도 하였다. 항암치료를 하는 환자의 경우, 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따라 유의미하게 사망 위험도가 증가하지 않았으나, 항암치료를 하지 않는 환자는 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 사망 위험도가 유의미하게 증가하였는데, 이는 항암치료 군 자체가 적은 수의 환자로 구성되어 분석에 한계가 있었다. 또한 간전이 있는 군의 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 사망 위험도는 분위에 따라 유의미하게 증가하였고, 간전이 없는 군에서는 유의미한 증가를 보이지 않았는데, 간전이의 유무는 비타민 B<sub>12</sub> 수준의 생존 예측에 주요한 효과변경인자로 생각되었다.

본 연구에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 분위에 따라 사망 위험도가 증가하는 경향성을 보여주고 있고, 비타민 B<sub>12</sub> 100 pg/mL 당 사망위험도가 1.01배 상승하는 농도 의존성을 보여주었으나, 비타민 B<sub>12</sub>는 필수 비타민으로 체내 적정 혈중 농도를 유지하는 것이 필수적이다(Guéant & Alpers, 2013). 따라서 암 환자의 생존 예측에 민감도와 특이도를 높이는 비타민 B<sub>12</sub>의 특정 임계값(cut-off value)을 찾는 것은 매우 중요할 것으로 생각된다. 현재까지 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준의 상승에 대한 정의는 연구마다 그 기준값이 상이한데, Schwettmann과 Berbuet의 연구(Schwettmann & Berbuet, 2015)에서는 595 pmol/L (806 pg/mL)를, Bor 등의 연구(Bor *et al*, 2006)에서는 670 pmol/L (908 pg/mL)를 정상 참고범위의 상한 값(upper limit)으로 정의하고 있다. 그러나 이는 정상 건강인을 대상으로 조사한 것으로 이를 암 환자의 생존 예측에 적용하기에는 무리가 있다. 암환자를 대상으로 비타민 B<sub>12</sub>의 상승에 대한



생존 분석 연구에서도 비타민 B<sub>12</sub> 상승으로 정의한 기준값은 연구마다 상이한데, Lin 등의 연구(Lin *et al*, 2010)에서는 699 pg/mL를 기준으로, Arent 등의 연구(Arendt *et al*, 2016)에서는 800 pmol/L (1084 pg/mL)를 기준으로 그 이상의 농도군에서 불량한 생존 예후를 가진다고 밝히고 있다. 그러나, 현재까지 비타민 B<sub>12</sub> 상승에 대한 암 환자의 생존 예측의 임계값을 제시한 연구는 없었다. 본 연구에서는 삼분위 분석에서는 T3 (>783 pg/mL)에서 사분위 분석에서는 Q4군(>1012 pg/mL)에서 저분위군에 비교한 사망위험도가 유의미하게 높게 나타나, 이 부근의 농도를 중심으로 세분화하여 생존 예측의 민감도 및 특이도를 높이는 비타민 B<sub>12</sub>의 임계값에 대한 조사가 필요할 것으로 생각된다.

비타민 B<sub>12</sub>의 상승에 관한 선행연구에서 암환자, 간질환 환자, 감염환자, 신부전 상태의 환자에서 주로 비타민 B<sub>12</sub>의 상승이 보고된다고 밝힌 바 있다(Arendt & Nexo, 2013; Arendt & Nexo, 2012). 비타민 B<sub>12</sub>는 간에서 저장되고, TC (transcobalamin)라는 단백질과 결합하여 혈중을 순환한다(Arendt & Nexo, 2013). 따라서 간세포의 손상 시 간에서 비타민 B<sub>12</sub>가 방출(release) 되어, 혈중에서 비타민 B<sub>12</sub>가 상승할 수 있고(Ermens *et al*, 2003), 또한 신장 질환과 관련해서는 신장의 청소율 저하로 배설되지 못해 높아질 수 있으며, 감염과 암과 같은 증식성 상황에서는 결합단백질의 합성이 증가해서 이차적으로 비타민 B<sub>12</sub>의 혈중 농도가 상승할 수 있다(Andrès *et al*, 2013). 본 연구에서는 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 분위가 높은 군은 간과 염증, 종양과 관련된 인자인 “AST”, “ALT”, “CRP”, “CEA” 수준 역시 높아지는 경향성을 보이고 있었으나, “CRP”와 “CEA”와 직접적인 양의 상관관계를 가져 본 연구의 대상자인 위암 환자에서 비타민 B<sub>12</sub> 수준의 상승은 염증 및 종양의 증식과 가장 관련이 깊을 것으로 생각되었다.

특히 CRP는 전신적 염증 반응에 대한 마커로, 염증 반응은 암의 hallmarker 중 하나로 인식될 만큼 종양 미세 환경에서 염증 매개 반응이 종양의 증식에 중요한 역할을 한다(Hanahan & Weinberg, 2011; Grivennikov *et al*, 2010). CRP는 암 환자의 생존에 대한 예측 지표이기도 하며, 암의 활발한 증식을 의미하기도 한다(Kong *et al*, 2016). 이러한 CRP와 관련된 기존 생존 예측 지표인 BCI, CRP 자체를 가지고 본 연구의 환자 대상군에서 생존 분석을 시행하여 비타민 B<sub>12</sub>와 그 유용성에 대해 비교해보고자 하였다. BCI의 경우 군에 따라 유의미한 사망 위험도의 증가를 보였으나, 1군과 비교하여 2군과 3군의 검출(detection) 비율이 10% 내로 임상적인 실

효성에 제한이 있을 것으로 생각되었고, 분위에 따라서는 유의미한 증가를 보여주지 않았다. 본 연구에서도 CRP는 자체적으로 유의미한 생존 예측 지표로 나타났으며, 비타민 B<sub>12</sub> 분위에 의한 사망 위험도가 CRP로 보정하였을 때, 사망 위험도의 차이가 감소되어 CRP는 비타민 B<sub>12</sub>의 생존 예측에 주요한 교란변수로 생각되었다. 다만, CRP는 치료 가능한 일시적 감염 상태에서도 높아질 수 있고, 전신적 염증 상태(systemic inflammation)의 지표이기도 하지만 국소 부위의 염증 및 감염 상태(wound, acute infection, abscess 등)의 지표이기도 하며, 치료 반응에 따라 변동되는 가변적인 수치(Smith *et al*, 1995; Liu T *et al*, 2014; Law ST&Li KK, 2014)라는 점에서 한계가 있다. 또한 CRP 수준이 낮은 군에서 특정 비타민 B<sub>12</sub> 분위의 군에서 사망 위험도가 의미 있게 증가하여 CRP가 높지 않은 암 환자군(CRP-non responder)에 대해서는 보조적으로 비타민 B<sub>12</sub>를 활용할 수 있을 것으로 생각되었으나, 본 연구의 환자수가 적어 분석에 한계가 있었고 추후 대규모의 CRP의 비타민 B<sub>12</sub>에 대한 교란효과를 고려한 연구가 필요할 것으로 생각되었다. 또한 위절제술을 받은 위암 환자에서는 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 높은 군에서 생존 기간이 짧았으나 분위에 따른 경향성을 보여주지 않았고, 사망 위험도 역시 분위에 따른 차이를 보였으나, 통계적으로 유의미한 경향성을 보여주지는 않았다. 그러나 본 연구는 환자 수가 제한적이며, 위절제술 시행일로부터 비타민 B<sub>12</sub> 측정일에 대한 경과 기간을 파악하지 못하였다는 한계가 있어 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 생존 분석에 대한 위절제술 시행 여부의 영향을 단정 짓기는 어려울 것으로 생각된다. 추후 더 많은 환자를 대상으로 비교 해볼 필요가 있을 것으로 사료된다.

위암의 종양표지자인 CA 19-9와 CEA 중 CEA에서만 유의미한 양의 상관관계를 보였다. 이는 CEA는 배아 혹은 상피세포에서 분비하는 당단백질(glycoprotein)인 반면(Thompson *et al*, 1991; Hammarström, 1999) CA 19-9는 Lewis 혈액형 항원으로(Magnani *et al*, 1983) Lewis 항원 음성 표현형의 경우 종양 유무와 상관없이 상승하지 않는다는 한계가 있기 때문으로 생각되었다(Tempero *et al*, 1987).

본 연구를 통해 비타민 B<sub>12</sub>는 위암 환자의 생존 예측 지표로 나타났으나, 비타민 B<sub>12</sub>는 위암 뿐 아니라 소화기계 암, 폐암, 방광암 및 혈액암 등 다양한 원발암의 발병률 및 사망률에 관련되어(Adrent *et al*, 2016; Adrent *et al*, 2013) 비특이적인 종양 관련 인자로 생각되고 있다. 다만, 특정 암에서 예측도를 높이는 지표로 작용할 수 있을지는 현재까지 확실하지 않다. 암 환자의 비타민 B<sub>12</sub> 혈중 농도 상승에 결합

단백질이 관여하는 것으로 생각되는데, 결합단백질의 하나인 HC (Haptocorin)의 상승이 주로 분비 기능이 있는 조직(Respiratory tract, Gastro intestinal tract)에서 주로 관찰된다는 연구 보고가 있었고(Morkbak *et al*, 2007), 비타민 B<sub>12</sub> 수준과 양의 직접적인 상관관계가 있는 CEA는 위암 뿐 아니라, 폐, 대장, 췌장, 유방 등에서 과발현되는 종양표지자로(Xie *et al*, 2015; Nap *et al*, 1988) 이를 중심으로 비타민 B<sub>12</sub>가 특정 암에서 더 활용 가능성이 큰 지표인지 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구는 몇 가지의 한계점이 존재한다. 우선적으로 환자들의 비타민 B<sub>12</sub> 식이섭취량을 파악하지 못하였고, 암 특이적인 사망이 아닌 전체 사망을 분석에 활용하였으며, 적은 수의 환자가 포함되었다는 점이다. 그러나, 본 연구의 의의는 사망 파악의 결측 정보가 없었다는 것이다. 또한 환자별 혈액학적 정보 및 자세한 임상 특징을 조사하였고, 비타민 B<sub>12</sub>와 다양한 혈액학적 인자 및 종양표지자와의 상관성을 분석하여 비타민 B<sub>12</sub> 상승의 기전을 유추할 수 있었다는 것이다.

결론적으로 위절제술을 시행하지 않은 위암에서 비타민 B<sub>12</sub>의 상승은 불량한 생존예후 예측 지표로 작용하였고, 특히 간전이 군에서 의미 있는 지표로 나타났으며, 비타민 B<sub>12</sub>는 종양 관련 인자와 양의 상관관계를 가져 종양의 증식과도 관련 있는 종양 관련 인자로 생각되었다. 그러나, 비타민 B<sub>12</sub>에 따른 생존예측에 CRP는 주요한 교란인자로 추후 이를 고려한 심층적인 연구가 필요할 것으로 생각되며, 비타민 B<sub>12</sub>의 생존 예측에 효과적인 조건과 역할에 대해서 밝히고자 하는 것이 과제일 것이다. 추후 대규모의 연구를 통해 검증이 이루어지기를 바라며, 생존 예측의 정확도를 높이기 위한 적정 임계값에 대한 연구가 진행되기를 기대한다.

제 5장 고형암 환자에서 종양 진행 예측 지표로서  
혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 유용성: 종단연구

\* 본 연구의 내용은 *Korean J Health Promot* 2017, 17(4):282-288에 게재되었다.

## 5.1. 서론

비타민 B<sub>12</sub>는 DNA 합성과 신경 기능 유지에 필수적인 비타민으로 결핍 시 거대적 야구성 빈혈, 신경전달결핍장애 등이 나타난다. 비타민 B<sub>12</sub>의 결핍은 노인들에서 10-20%의 이환율을 보인다(Oh & Brown, 2003; Lechner *et al*, 2005). 비타민 B<sub>12</sub>에 대한 연구는 결핍증과 관련된 연구가 주로 진행되어 왔으며 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수치가 상승한 경우에 대해서는 현재까지 관련 임상 지침이 제정된 바 없다. 그러나, 결핍증을 진단하기 위해 비타민 B<sub>12</sub> 검사를 시행한 환자 중 결핍증은 11%에서 보고되는 반면, 수치가 상승한 환자군은 15%로 결핍증보다 더 높은 빈도로 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승이 관찰된다는 연구 결과가 보고되었고(Arendt & Nexo, 2012), 주로 고혈압, 혈액암, 간질환, 신장질환과 같은 중증 질환 환자에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 농도의 상승이 보고됨에 따라 그 의학적 중요성에 대하여 관심이 모아지고 있다(Arendt & Nexo, 2013; Arendt & Nexo, 2012)

특히 비타민 B<sub>12</sub>와 암과의 관계에 있어서, 혈액암, 간암, 췌장암, 위암, 신장암, 폐암 등의 1년 이내 표준화 발생비가 비타민 B<sub>12</sub> 혈중 수준이 601-800 pmol/L (814-1084 pg/mL)인 환자군에서 3.4배, 800 pmol/L (1084 pg/mL)을 초과하는 환자군에서 6.6배로 나타나 비특이적 종양 진단의 표지자로서 비타민 B<sub>12</sub>의 가능성을 시사하였다(Arendt *et al*, 2013). 또한 대규모 코호트 연구에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub>가 200-600 pmol/L (271-813 pg/mL)인 환자군과 비교하여 30일 사망률이 601-800 pmol/L (814-1084 pg/mL)인 환자군에서 1.9배, 800 pmol/L (1084 pg/mL)을 초과하는 환자군에서 2.7배 높았으며, 1년 이내의 사망률 역시 각각 1.6배, 1.9배 높아 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 높을수록 30일 사망률과 1년 이내 사망률이 증가하는 양상을 보였다(Arendt *et al*, 2016). 간암 환자를 대상으로 한 생존분석 연구에서는 비타민 B<sub>12</sub> 혈중 농도 699 pg/mL를 초과하는 경우, 그 이하인 환자군보다 사망에 대한 위험도가 2.9배 증가하는 등(Lin *et al*, 2010) 암 환자의 생존 예후 예측 지표로서 비타민 B<sub>12</sub>의 활용 가능성이 제기되었다(Kelly *et al*, 2007).

이렇듯 비타민 B<sub>12</sub>와 종양과의 관련성에 대한 연구가 다각도로 진행되었지만, 종양 자체의 직접적인 진행에 대한 예측 지표로서의 역할을 살펴본 연구는 없었다. 또한 비타민 B<sub>12</sub>와 암과의 관련성을 조사한 현재까지의 연구에서는 공통적으로 비타민 B<sub>12</sub>가 높은 군에서 암의 발병률이 높거나 생존기간이 줄어드는 등 불량한 결과가

나타났으나(Arendt *et al*, 2013; Arendt *et al*, 2016; Lin *et al*, 2010; Kelly *et al*, 2007), 각각의 연구마다 비타민 B<sub>12</sub>의 기준치가 달라, 이를 임상현장에서 바로 적용하는 것에는 무리가 있다.

이에 본 연구에서는 비타민 B<sub>12</sub> 검사와 영상의학적 검사를 시행한 고형암 환자를 대상으로 비타민 B<sub>12</sub>가 종양 진행의 예측 지표로 활용될 가능성이 있는지와 그 예측의 임계값(cut-off value)을 제시하고 예측의 유효성을 평가해보고자 한다.

## 5.2. 연구방법

### 5.2.1. 연구대상 및 환자 정보

2006년부터 2015년 6월까지 강동경희대병원에 내원한 암 환자 중에서 비타민 B<sub>12</sub> 검사와 영상의학적 검사를 시행하였고 첫 검사일을 기준으로 100일 이내에 두 가지 검사의 재검이 이루어진 환자를 대상으로 하였으나, 30일 이내에 조기 재검이 이루어진 환자는 종양 진행 평가에 제한이 있으므로 제외하였다. 조직학적으로 암을 확진 받은 자를 대상으로 하였으며, 혈액암과 림프종 환자군을 제외한 고형암 환자만을 대상으로 하였다. 비타민 B<sub>12</sub>의 혈중 농도에 영향을 줄 수 있는 비타민 B<sub>12</sub> 치료를 받은 환자는 연구에서 제외하였다. 내원한 고형암 환자 중 비타민 B<sub>12</sub> 검사를 재검사한 환자는 96명이었으나, 같은 기간 동안 영상의학적 검사가 이루어지지 않은 40명 및 비타민 B<sub>12</sub> 치료를 받은 1명의 환자를 제외한 총 55명의 환자를 분석 대상으로 삼았다 (그림 5-1). 본 연구는 강동경희대병원 기관생명윤리위원회의 승인을 받아 진행하였다(IRB number: KHNMCOH 2017-07-006).

환자들의 비타민 B<sub>12</sub> 검사 결과 및 영상학적 검사 정보를 파악하였고, 첫 번째 비타민 B<sub>12</sub> 검사일을 기준으로 환자들의 나이, 성별, 원발암, 각 암종별 병기(stage), 간암 혹은 간전이로 인한 간의 병변 여부(liver lesion), 복막전이 여부, 생체활력도, 현재의 치료력을 차트 분석을 통해 수집하였다. 추적관찰을 통하여 최종 조사일(2017년 2월 28일)을 기준으로 종양의 진행을 파악하였다. 각 암종별 병기는 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 기준으로 평가하였고, 환자의 생체활력도는 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)를 기준으로 평가하였다. 비타민 B<sub>12</sub>의 측정은 혈청을 이용한 면역분석법(immunoassay)으로 ADVIA Centaur<sup>®</sup> XP (Siemens Healthcare Diagnostics,

Tarrytown, NY, USA)를 사용하였다.

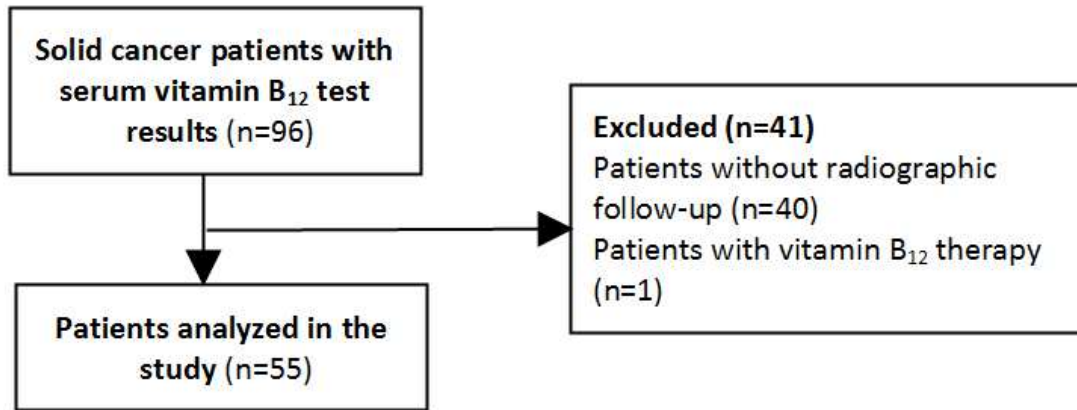


Figure 5-1. Flow chart

### 5.2.2. 영상 분석 및 종양 진행 평가

영상의학적 검사의 경우 Computed Tomography (CT) 혹은 Magnetic Resonance Imaging (MRI) 검사를 대상으로 하여 첫 번째 검사와 두 번째 검사를 비교하여 종양의 변화를 평가하였다. 영상학과 전문의의 판독을 기준으로 저자들이 협의하여 Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer EA *et al*, 2009)을 기준으로 종양 측정의 합이 20% 이상의 증가를 보인 경우를 진행성 병변(Progressive Disease, PD), 최소 30%의 감소를 보인 경우를 부분 관해(Partial Response, PR), 진행성 병변과 부분 관해 사이를 안정상태(Stable disease, SD), 종양의 완전 소실을 보인 경우를 완전관해(Complete response, CR)로 정의하였고, 치료 후 경과 관찰 중이나 재발의 증거가 없는 경우를 무병상태(No evidence of disease, NED)로 정의하였다.

### 5.2.3. 연구 설계 및 통계 분석

결과는 n(%) 혹은 평균  $\pm$  표준오차로 나타내었다. 간의 병변 유무, 복막 전이 유무, 항암화학요법 시행 여부에 따른 비타민 B<sub>12</sub> 수준을 비교하여 차이를 Mann-Whitney test로 차이를 검정하였다. 종양 평가 결과에 따라 비타민 B<sub>12</sub> 농도의 변화를 살펴보기 위해 Wilcoxon's signed rank test를 통해 비타민 B<sub>12</sub> 농도 변화의 유의성을 확인하였다. 연구 설계 방법을 그림 5-2에 도식화하여 나타내었다. 첫 번째 혈액 검사 수치를 기준으로 종양 진행에 대한 비타민 B<sub>12</sub>의 적정 임계값을 구하였다. 임계값은 예측의 정확도를 검증하기 위해 receiver operating characteristic (ROC) curves를 사용하였다. 각 환자들의 비타민 B<sub>12</sub>의 측정값을 X축으로 하고 이에 해당하는 민감도(sensitivity), 특이도(specificity)를 Y축으로 하여 민감도와 특이도 선이 겹쳐지는 점(point)을 비타민 B<sub>12</sub> 값을 임계값으로 정의하여 비타민 B<sub>12</sub> 임계값의 민감도, 특이도 및 양성 예측도(positive predictive value), 음성 예측도(negative predictive value)를 계산하였다. 종양 진행 기간(Time to progression, TTP)은 첫 번째 영상 검사일을 기준으로 종양이 진행될 때까지의 기간으로 정의하여 조사하였다.

TTP의 person-time은 첫 번째 영상검사일로부터 종양의 진행을 확인한 시점 혹



은 2017년 2월 28일로 계산하였고, 9명의 결측치(16.4%)가 있었다. 본 연구를 통해 얻은 비타민 B<sub>12</sub>의 종양 증식 예측의 임계값에 따라 환자를 임계값 이상인 군과 이하인 군으로 나누어 Kaplan-Meier curve를 통해 TTP를 분석하였고, 그룹별 차이는 log-rank test로 검증하였다. 전체 환자 및 간의 병변 유무, 항암 치료 여부에 따라 환자군을 나누어 분석을 하였다. 또한 비타민 B<sub>12</sub>가 종양 진행과 관련된 예측 지표인지 확인하기 위해 Cox 비례 위험 모형을 사용하여 종양 진행에 대한 위험도를 구하였다. 변수는 다음과 같은 항목이 포함되었다: 성별(female or male), 나이 (continuous variable, years), 간의 병변(yes or no), ECOG PS (>2 or ≤2), 현재의 항암치료 여부(yes or no), 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준의 상승(≥ 691.4 pg/mL or < 691.4 pg/mL) 전체 환자 대상 및 병기, 항암치료 여부, 간의 병변 유무, 복막 전이 여부에 따라 나누어 분석을 시행하였고, 환자 수의 부족으로 병기에서는 IV기 환자만을, 복막전이 여부에 따른 분석에서는 전이가 없는 환자군만을 대상으로 분석을 시행하였다.

통계는 PASW version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고, 통계적인 유의성은 양측검정으로 *p*값이 0.05보다 작은 것을 기준으로 삼았다.

**Receiver operating characteristic curves  
(Vitamin B12 cut-off value for cancer progression)**

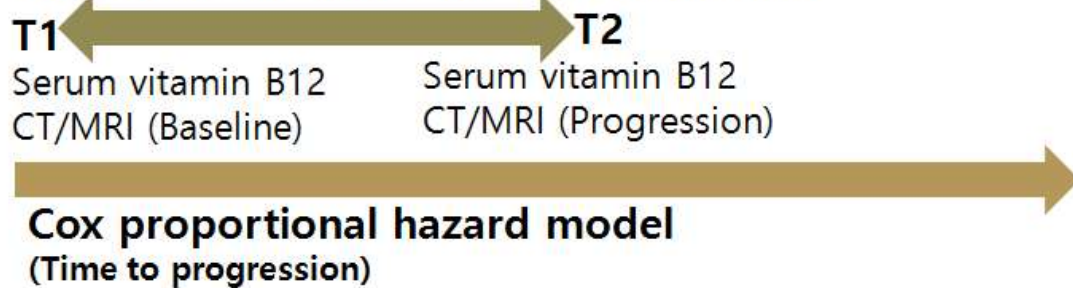


Figure 5-2. Overview of the study design  
T1, First measurement; T2, Second measurement

## 5.3. 결과

### 5.3.1. 환자군의 특징

환자군의 특징은 표 5-1에 요약하였다. 환자군은 남자 27명(49.1%), 여자 28명(50.9%)로 평균 나이는 56.1세( $\pm 1.5$ )였다. 환자들의 원발암은 위암(40%)과 간담도암 및 췌장암(20%) 환자가 많았으며 그 외에 폐암(12.7%)과 대장암(10.9%) 환자가 포함되었다. 위암 환자 중 13명(60.1%)은 위절제술을 시행하였다. IV기의 전이암 환자가 42명(76.4%)으로 많이 포함되어 있었고, 45명(81.8%)의 환자가 생체활력도 ECOG PS가 2 이하로 양호하였다. 현재 항암 치료 중인 환자가 34명(61.8%)이 있었다. 또한 간의 병변이 있는 환자가 29명(52.7%), 복막전이가 있는 환자가 12명(21.8%)을 차지하였다. 첫 번째 검사로부터 100일 이내에 영상학적 재검을 통해 RECIST 기준으로 종양 평가가 이루어졌다. 이 기간 동안 무병상태군 환자 중 1명이 종양의 진행이 관찰되었다. 종양 평가 결과, 진행성 병변은 28명(50.9%)의 환자에서 관찰되었고, 안정상태를 유지하고 있는 환자는 20명(36.4%), 부분 관해를 이룬 환자는 1명(1.8%)이 있었으며, 완전 관해를 이룬 환자는 없었다. 6명의 환자(10.9%)는 무병상태를 유지하였다.

환자들의 병기 별 비타민 B<sub>12</sub> 검사의 평균 농도를 비교한 결과, IV기 환자의 경우(n=42) 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 농도가 1040.1  $\pm$  110.6 pg/mL로 가장 높았고, III기 환자의 경우(n=5) 724  $\pm$  192.6 pg/mL였으며, II기 환자는(n=1) 568 pg/mL, 무병상태의 환자는(n=7) 587.1  $\pm$  138.4 pg/mL로 나타났다(그림 5-3).

간의 병변이 없는 군과 있는 군의 비타민 B<sub>12</sub> 수준은 첫 번째 검사의 경우 699.7  $\pm$  101.9 pg/mL, 965.4  $\pm$  91.7 pg/mL ( $p=0.057$ ), 두 번째 검사의 경우 731.8  $\pm$  119.5 pg/mL, 1336.1  $\pm$  221.9 pg/mL ( $p=0.024$ )로 차이가 있었고(그림 5-4), 복막전이가 없는 군과 있는 군의 비타민 B<sub>12</sub> 수준은 첫 번째 검사에서 850.7  $\pm$  77.2 pg/mL, 800.7  $\pm$  168.4 pg/mL ( $p=0.771$ ), 두 번째 검사의 경우 1072.5  $\pm$  152.5 pg/mL, 971.3  $\pm$  303.4 pg/mL ( $p=0.760$ )로 차이를 보이지는 않았다(그림 5-5). 항암치료를 하지 않는 군과 하는 군의 비타민 B<sub>12</sub> 수준은 첫 번째 검사의 경우 696.0  $\pm$  88.0 pg/mL, 928.6  $\pm$  97.1 pg/mL ( $p=0.107$ ), 두 번째 검사의 경우 756.8  $\pm$  91.0 pg/mL, 1231.7  $\pm$  206.5 pg/mL ( $p=0.088$ )로 차이를 보이지 않았다(그림 5-6).

Table 5-1. Characteristics of patients

|                                  |                                    | Total      |
|----------------------------------|------------------------------------|------------|
|                                  |                                    | (n=55)     |
| <b>Gender</b>                    | Male                               | 27 (49.1%) |
|                                  | Female                             | 28 (50.9%) |
| <b>Age</b>                       |                                    | 56.1 ± 1.5 |
| <b>Tumor origin</b>              | Lung cancer                        | 7 (12.7%)  |
|                                  | Breast cancer                      | 2 (3.6%)   |
|                                  | Gastric cancer                     | 22 (40%)   |
|                                  | Colon cancer                       | 6 (10.9%)  |
|                                  | Hepatobiliary/Pancreatic cancer    | 11 (20%)   |
|                                  | Genitourinary/Gynecological cancer | 5 (9.1%)   |
|                                  | Others                             | 2 (3.6%)   |
| <b>Stage</b>                     | NED                                | 7 (12.7%)  |
|                                  | II                                 | 1 (1.8%)   |
|                                  | III                                | 5 (9.1%)   |
|                                  | IV                                 | 42 (76.4%) |
| <b>ECOG PS</b>                   | 1                                  | 24 (43.6%) |
|                                  | 2                                  | 21 (38.2%) |
|                                  | 3                                  | 9 (16.4%)  |
|                                  | 4                                  | 1 (1.8%)   |
| <b>Concurrent</b>                | Yes                                | 34 (61.8%) |
| <b>Chemotherapy</b>              | No                                 | 21 (38.2%) |
| <b>Liver lesion<sup>1)</sup></b> | Positive                           | 29 (52.7%) |
|                                  | Negative                           | 26 (47.3%) |
| <b>Peritoneal metastasis</b>     | Positive                           | 12 (21.8%) |
|                                  | Negative                           | 43 (78.2%) |

NED, No Evidence of Disease; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; Values are presented as number (%) or mean ± standard error;

<sup>1)</sup>Liver lesion included hepatocellular carcinoma and liver metastasis.

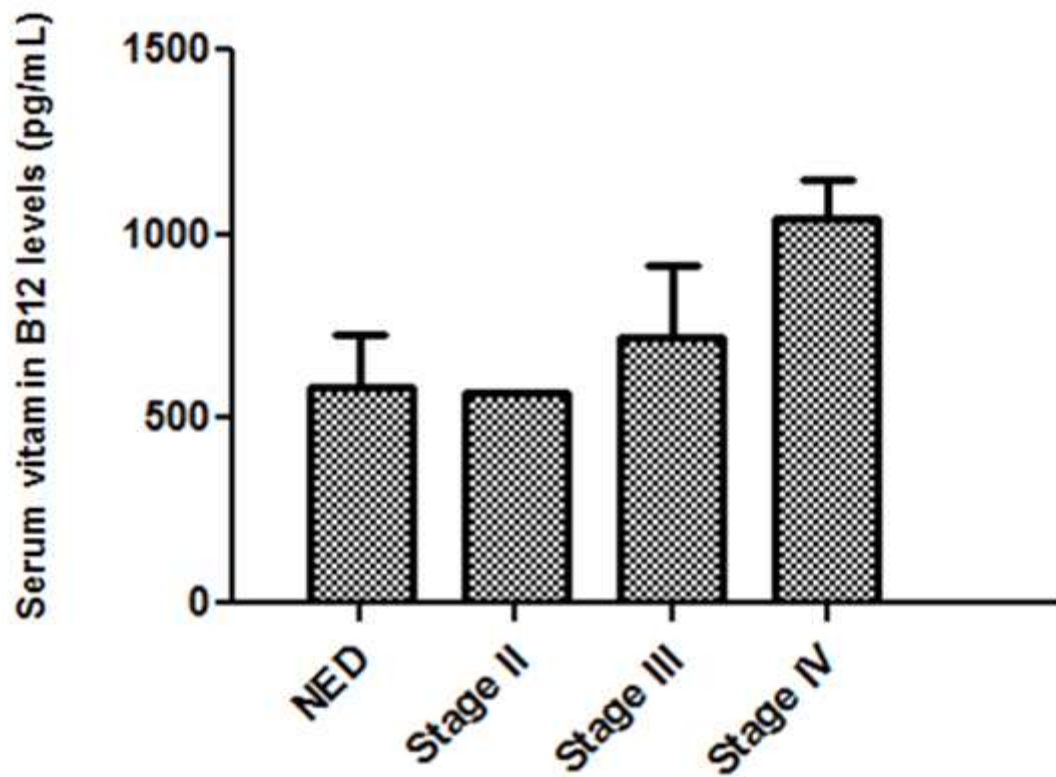
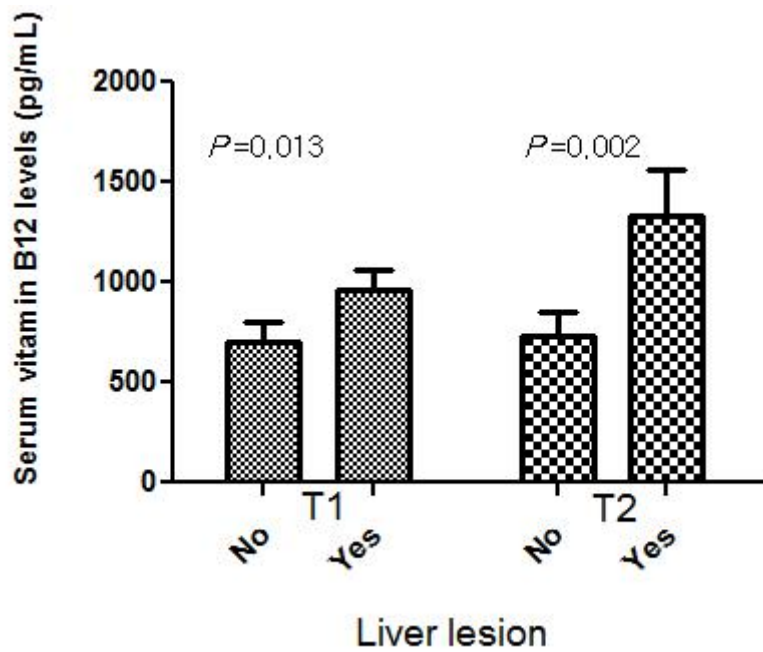
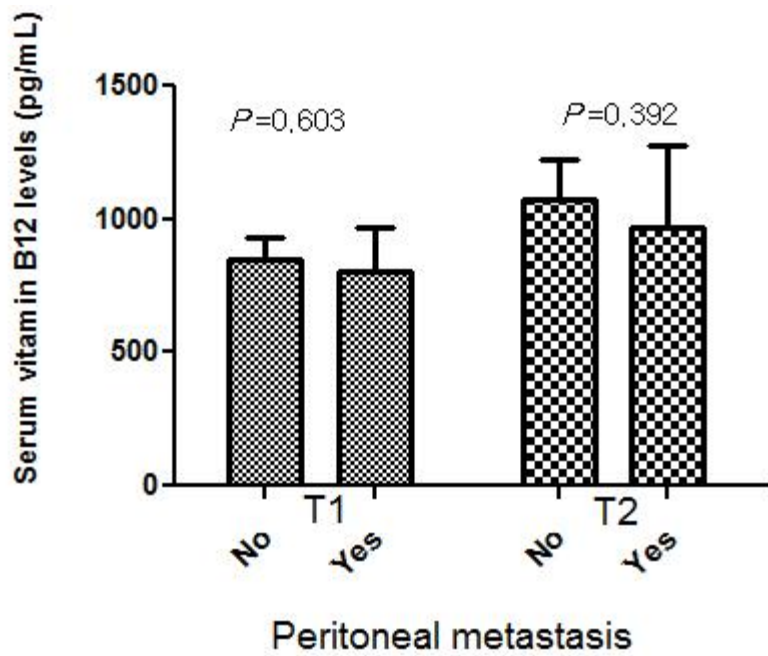


Figure 5-3. Serum vitamin B<sub>12</sub> levels according to stage  
NED, No Evidence of Disease; Values are presented as means ± standard error;  
NED (n=7), Stage II (n=1), Stage III (n=5), Stage IV (n=42)



**Figure 5-4. Serum vitamin B<sub>12</sub> levels according to liver lesion**

T1, First measurement of vitamin B<sub>12</sub>; T2, Second measurement of vitamin B<sub>12</sub>; Values are presented as means ± standard error; Liver lesion included hepatocellular carcinoma or liver metastasis; *p* values by Mann-Whitney test; Liver lesion (No, n=26; Yes, n=34)



**Figure 5-5. Serum vitamin B<sub>12</sub> levels according to peritoneal metastasis**  
 T1, First measurement of vitamin B<sub>12</sub>; T2, Second measurement of vitamin B<sub>12</sub>; Values are presented as means ± standard error; *p* values by Mann-Whitney test; Peritoneal metastasis (No, n=43; Yes, n=12)

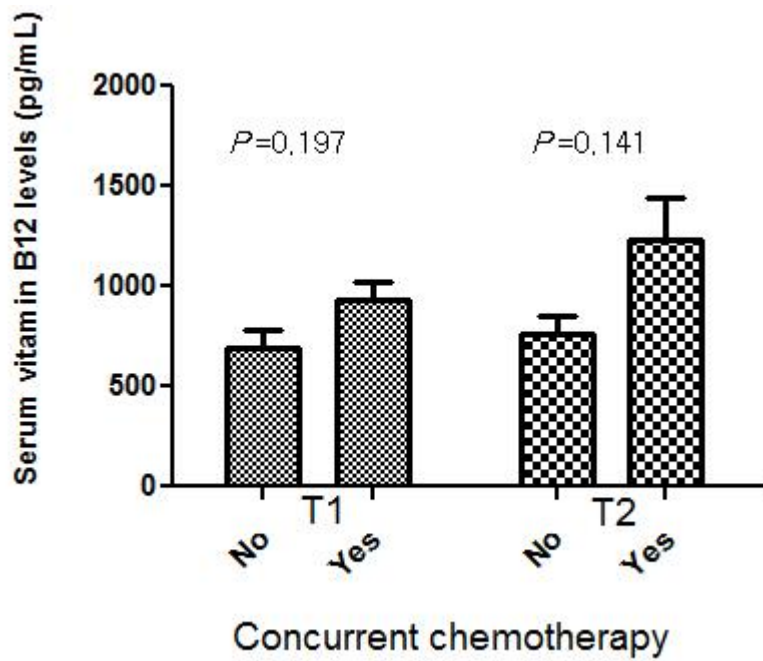


Figure 5-6. Serum vitamin B<sub>12</sub> levels according to concurrent chemotherapy

T1, First measurement of vitamin B<sub>12</sub>; T2, Second measurement of vitamin B<sub>12</sub>; Values are presented as means ± standard error; *p* values by Mann-Whitney test; Concurrent chemotherapy (No, n=21; Yes, n=34)



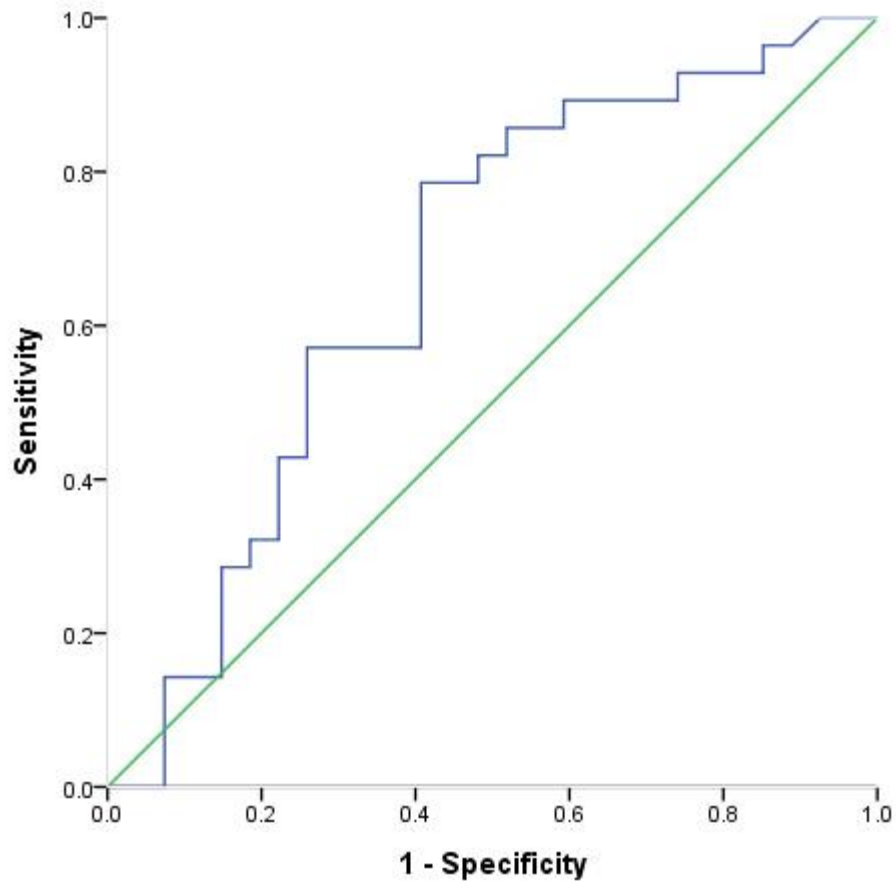
### 5.3.2. 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 종양 진행의 예측도

비타민 B<sub>12</sub>의 혈중 수치 변화는 진행성 병변군(n=28)에서는 42.3% 증가(428.3 ±192.9 pg/mL 증가)로 그 변화가 유의미하였으나, 안정 상태군(n=20)과 부분관해와 무병상태를 유지하고 있는 군(n=7)에서는 그 변화가 유의미하지는 않았다(표 5-2). ROC 곡선을 통해 얻은 비타민 B<sub>12</sub>의 종양 진행 예측과 관련한 임계값은 691.4 pg/mL였고, 민감도는 57.1%, 특이도는 59.3%로 나타났으며, Area under the curve (AUC)는 0.667이었다. 양성 예측도는 59.3%, 음성 예측도는 57.1%로 나타났다(그림 5-7).

Table 5-2. Changes in serum vitamin B<sub>12</sub> levels according to tumor response

|              | Serum vitamin B <sub>12</sub> levels (pg/mL) |                |                   | <i>p</i> value |
|--------------|--|----------------|-------------------|----------------|
|              | T1   | T2             | Change<br>(T2-T1) |                |
| PD (n=28)    | 944.1 ± 87.7                                 | 1372.4 ± 227.1 | 428.3 ± 192.9     | 0.031          |
| SD (n=20)    | 710.7 ± 113.9                                | 813.2 ± 149.7  | 102.6 ± 129.4     | 0.737          |
| PR+NED (n=7) | 791.3 ± 273.5                                | 440 ± 56.9     | -351.3 ± 229.6    | 0.499          |

PD, Progressive disease; SD, Stable disease; PR, Partial response; NED, No evidence of disease; T1, First measurement of vitamin B<sub>12</sub>; T2, Second measurement of vitamin B<sub>12</sub>; Values are presented as mean ± standard error; *p* values by Wilcoxon's signed rank test.



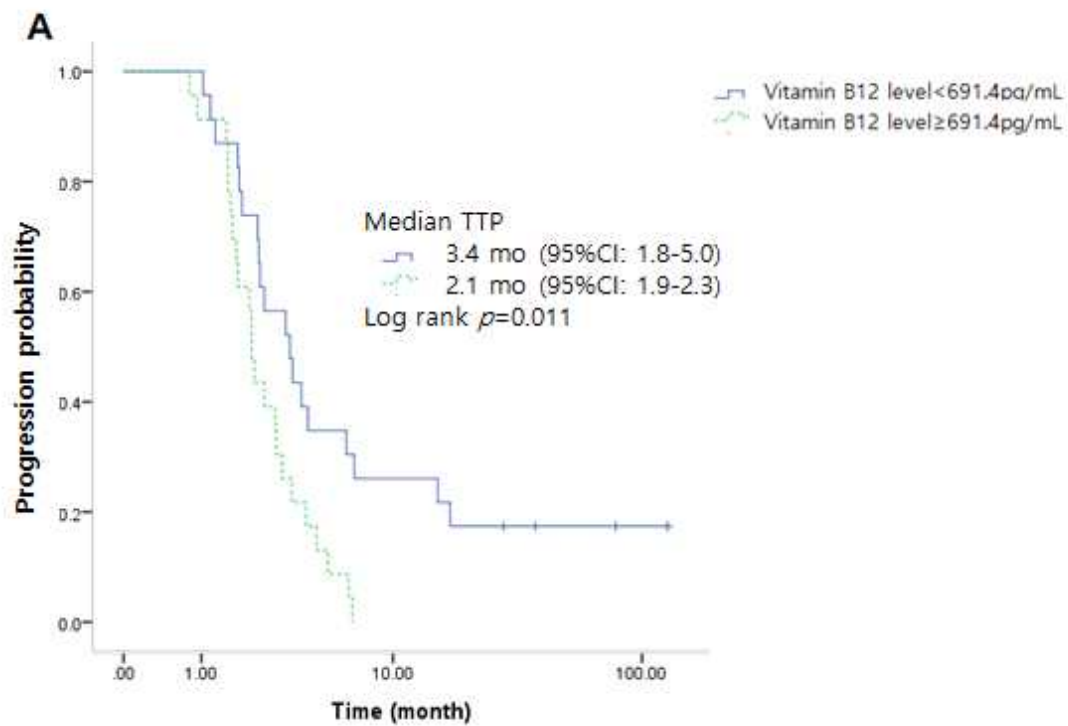
**Figure 5-7. Progression ROC (receiver operating characteristic) curve for vitamin B<sub>12</sub> levels**  
691.4 pg/mL was the cut-off value for serum vitamin B<sub>12</sub> level related with cancer progression.

### 5.3.3. 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준과 종양 진행 기간

총 55명의 환자 중 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 임계값 이상인 군은 27명(49.1%), 미만인 군은 28명(50.9%)이었다. 첫 번째 검사일을 기준으로 종양 진행이 나타나는데 걸리는 시간의 중앙값(median TTP)은 2.5개월이었다. Kaplan-Meier curve를 통해 분석한 결과, 비타민 B<sub>12</sub> 농도가 691.4 pg/mL 이상인 환자군은 그렇지 않은 군에 비해 TTP가 유의미하게 짧았다(2.1 months vs. 3.4 months,  $p=0.011$ ) (그림 5-8A). 간의 병변이 없는 환자군의 경우 비타민 B<sub>12</sub> 농도가 691.4 pg/mL 이상인 환자군은 그렇지 않은 군에 비해 의미 있게 TTP가 짧았지만(1.6 months vs. 6.3 months,  $p=0.021$ ) (그림 5-8B), 간의 병변을 가지고 있는 군에서는 유의미한 차이가 없었다(2.1 months vs. 1.8 months,  $p=0.816$ ) (그림 5-8C). 항암치료를 하지 않는 환자군에서 비타민 B<sub>12</sub> 농도가 691.4 pg/mL 이상인 환자군은 그렇지 않은 군과 비교하여 생존 기간에 유의미한 차이는 없었고(2.1 months vs. 1.8 months,  $p=0.816$ ) (그림 5-8D), 항암을 하는 환자군에서는 비타민 B<sub>12</sub> 농도가 691.4 pg/mL 이상인 환자군은 그렇지 않은 군과 비교하여 생존 기간이 짧았으나, 통계적으로 유의미하지는 않았다(2.3 months vs. 1.6 months,  $p=0.061$ ). (그림 5-8E).

종양의 진행에 영향을 끼칠 수 있는 성별, 나이, ECOG PS, 항암치료 여부를 보정하고 시행한 Cox 비례 위험 모형에 의하면 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 농도가 691.4 pg/mL 이상인 환자군은 그렇지 않은 환자군에 비교한 종양 진행에 대한 위험도가 유의미하게 높았다(adjusted HR: 2.4; 95% CI: 1.2-4.8,  $p=0.019$ ) (표 5-3). IV기 환자만을 대상으로 한 분석에서도 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 농도가 691.4 pg/mL 이상인 군은 종양 진행에 대한 위험도가 유의미하게 높았다(adjusted HR: 2.2; 95% CI: 1.0-4.8,  $p=0.05$ ). 항암 요법에 따라 나누어 분석을 하였을 때, 항암치료를 하는 환자군에서는 미미한 위험도의 차이를 보였으나(adjusted HR: 2.4; 95% CI: 1.0-6.1,  $p=0.06$ ), 항암치료를 하지 않는 환자군의 경우 종양 진행에 대한 위험도가 통계적으로 유의미하지는 않았다(adjusted HR: 6.2; 95% CI: 0.6-64.6,  $p=0.129$ ) 특히 간의 병변 유무에 따라 나누어 시행한 분석에서, 간의 병변이 있는 군은 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 위험도에 차이가 없었지만(adjusted HR: 1.0; 95% CI: 0.4-2.5,  $p=0.969$ ), 간의 병변이 없는 군에서는 미미한 위험도의 차이를 보였다(adjusted HR: 4.0; 95% CI: 1.0-16.0,  $p=0.053$ ). 복막 전이가 없는 환자군에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 상승한 환자는 위

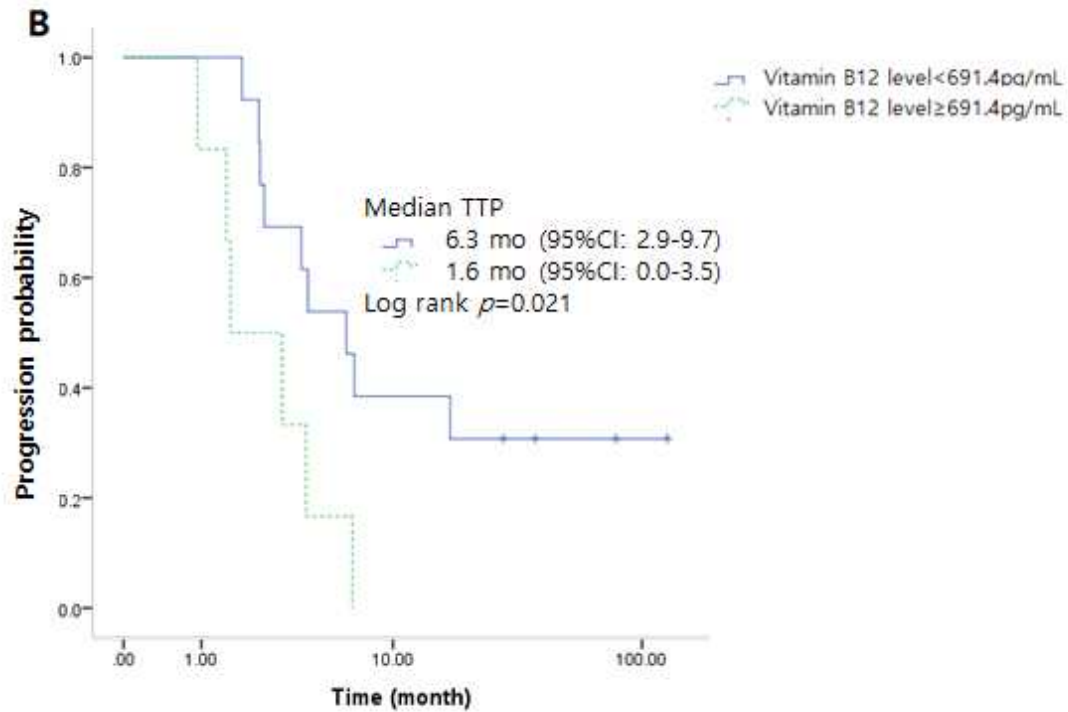
협도의 유의미한 차이를 보이지는 않았다(adjusted HR: 1.9; 95% CI: 0.8-4.2,  $p=0.132$ ) (표 5-4).



| No. at risk |    |    |   |   |   |   |
|-------------|----|----|---|---|---|---|
| <691.4      | 23 | 22 | 8 | 6 | 2 | 0 |
| ≥691.4      | 23 | 21 | 3 | 0 | 0 | 0 |

**Figure 5-8A. Kaplan-Meier curve for cancer progression according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels in all patients**

Median time to progressions in patients with vitamin B<sub>12</sub> <691.4 pg/mL and in patients with vitamin B<sub>12</sub> ≥691.4 pg/mL were 3.4 months (95% confidence interval [CI]: 1.8-5.0) and 2.1 months (95% CI: 1.9-2.3), respectively ( $p=0.011$ );  $p$  values by log-rank test.

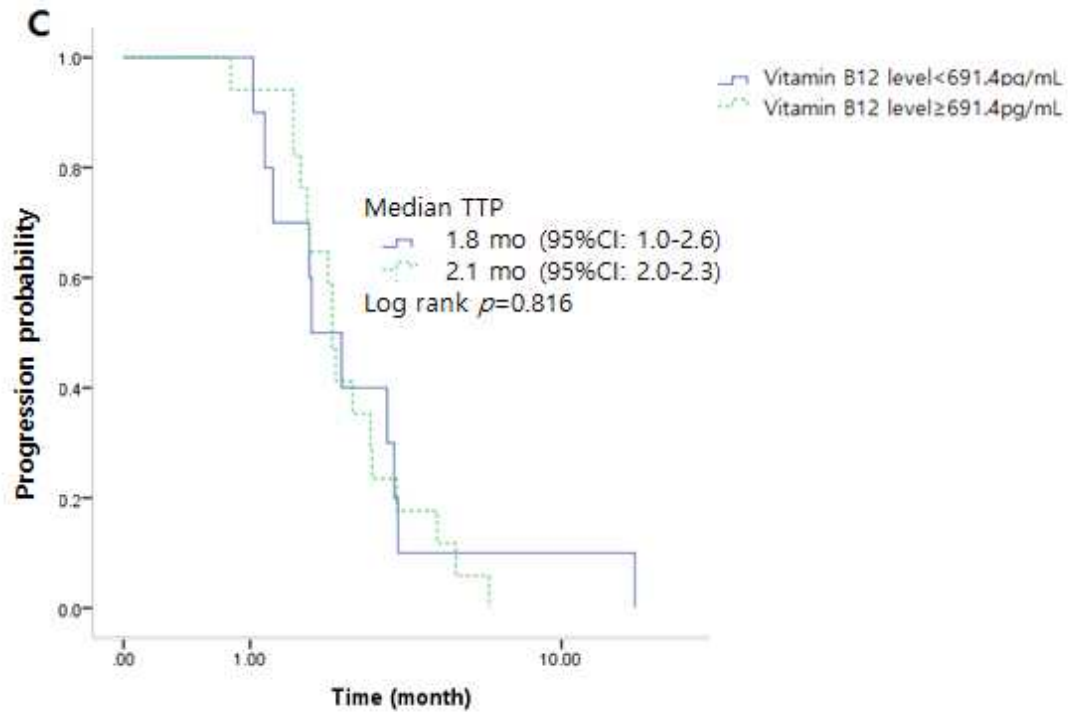


**No. at risk**

|        |    |    |   |   |   |   |
|--------|----|----|---|---|---|---|
| <691.4 | 13 | 13 | 7 | 6 | 1 | 1 |
| ≥691.4 | 6  | 6  | 1 | 0 | 0 | 0 |

**Figure 5-8B. Kaplan-Meier curve for cancer progression according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels in patients without liver lesion**

Median time to progressions in patients with vitamin B<sub>12</sub> <691.4 pg/mL and in patients with vitamin B<sub>12</sub> ≥691.4 pg/mL were 6.3 months (95% confidence interval [CI]: 2.9-9.7) and 1.6 months (95% CI: 0.0-3.5), respectively ( $p=0.021$ );  $p$  values by log-rank test; Liver lesion included hepatocellular carcinoma and liver metastasis.



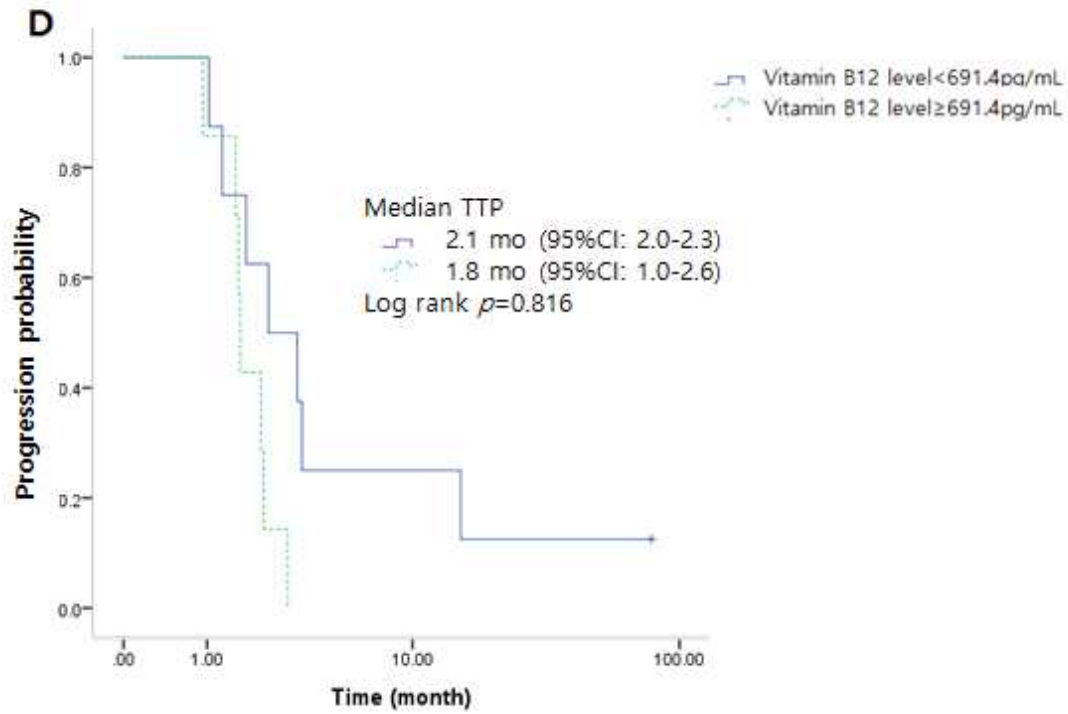
**No. at risk**

|        |    |    |    |   |   |   |   |
|--------|----|----|----|---|---|---|---|
| <691.4 | 10 | 8  | 5  | 1 | 0 | 0 | 0 |
| ≥691.4 | 17 | 16 | 11 | 3 | 1 | 0 | 0 |

**Figure 5-8C. Kaplan-Meier curve for cancer progression according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels in patients with liver lesion**

Median time to progressions in patients with vitamin B<sub>12</sub> <691.4 pg/mL and in patients with vitamin B<sub>12</sub> ≥691.4 pg/mL were 1.8 months (95% confidence interval [CI]: 1.0-2.6) and 2.1 months (95% CI: 2.0-2.3), respectively ( $p=0.816$ ); Liver lesion included hepatocellular carcinoma and liver metastasis;  $p$  values by log-rank test.

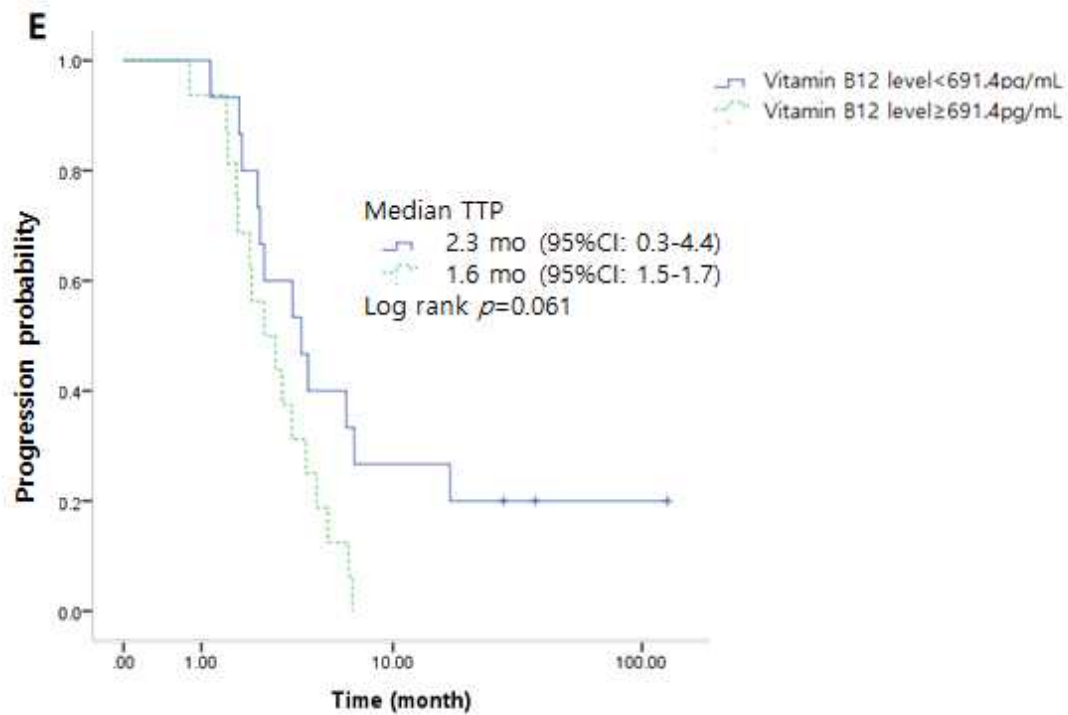




| No. at risk |    |    |   |   |   |   |
|-------------|----|----|---|---|---|---|
| <691.4      | 15 | 15 | 6 | 4 | 0 | 0 |
| ≥691.4      | 16 | 16 | 2 | 0 | 0 | 0 |

**Figure 5-8D. Kaplan-Meier curve for cancer progression according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels in patients without receiving chemotherapy**

Median time to progressions in patients with vitamin B<sub>12</sub> <691.4 pg/mL and in patients with vitamin B<sub>12</sub> ≥691.4 pg/mL were 2.1 months (95% confidence interval [CI]: 2.0-2.3), 1.8 months (95% CI: 1.0-2.6), respectively ( $p=0.816$ );  $p$  values by log-rank test.



No. at risk

|        |   |   |   |   |   |   |
|--------|---|---|---|---|---|---|
| <691.4 | 8 | 8 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| ≥691.4 | 7 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 |

**Figure 5-8E. Kaplan-Meier curve for cancer progression according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels in patients with receiving chemotherapy**

Median time to progressions in patients with vitamin B<sub>12</sub> <691.4 pg/mL and in patients with vitamin B<sub>12</sub> ≥691.4 pg/mL were 2.3 months (95% confidence interval [CI]: 0.3-4.4) and 1.6 months (95% CI: 1.5-1.7), respectively ( $p=0.061$ );  $p$  values by log-rank test.

Table 5-3. Risk for cancer progression according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels

| Vitamin B <sub>12</sub> levels (pg/mL) | No. of deaths | No. of subjects | Person-months | Age-and sex-adjusted |          | Multivariable-adjusted <sup>1)</sup> |          |
|--|---------------|-----------------|---------------|----------------------|----------|--------------------------------------|----------|
|  |               |                 |               | HR                   | <i>p</i> | HR                                   | <i>p</i> |
|  |               |                 |               | (95%CI)              | value    | (95%CI)                              | value    |
| <691.4                                 | 17            | 21              | 332.5         | 1 (Ref)              |          | 1 (Ref)                              |          |
| ≥691.4                                 | 25            | 25              | 84.2          | 2.2 (1.1-4.4)        | 0.029    | 2.3 (1.1-4.7)                        | 0.021    |

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; *p* values by Cox proportional hazard model.  
<sup>1)</sup>multivariable-adjusted for age (continuous variable, years), sex (female or male), Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (>2 or ≤2), and concurrent chemotherapy (yes or no).

Table 5-4. Risk for cancer progression according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels stratified by stage (stage IV), concurrent chemotherapy, liver lesion and peritoneal metastasis (those without metastasis)

| Vitamin B <sub>12</sub> levels (pg/mL) | No. of deaths | No. of subjects | Person-months | Age- and sex-adjusted |                | Multivariable-adjusted <sup>1)</sup> |                |
|--|---------------|-----------------|---------------|-----------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|
|  |               |                 |               | HR (95%CI)            | <i>p</i> value | HR (95%CI)                           | <i>p</i> value |
| <b>Stage IV</b>                        |               |                 |               |                       |                |                                      |                |
| <691.4                                 | 16            | 16              | 69.4          | 1 (Ref)               |                | 1 (Ref)                              |                |
| ≥691.4                                 | 21            | 21              | 53.7          | 1.8 (0.9-3.7)         | 0.12           | 2.2 (1.0-4.8)                        | 0.05           |
| <b>Chemotherapy</b>                    |               |                 |               |                       |                |                                      |                |
| Yes                                    |               |                 |               |                       |                |                                      |                |
| <691.4                                 | 14            | 17              | 246.1         | 1 (Ref)               |                | 1 (Ref)                              |                |
| ≥691.4                                 | 16            | 16              | 50.4          | 2.4 (1.0-5.9)         | 0.057          | 2.4 (1.0-6.1)                        | 0.06           |
| No                                     |               |                 |               |                       |                |                                      |                |
| <691.4                                 | 7             | 8               | 107.5         | 1 (Ref)               |                | 1 (Ref)                              |                |
| ≥691.4                                 | 7             | 7               | 12.9          | 2.6 (0.7-10.2)        | 0.164          | 6.2 (0.6-64.6)                       | 0.129          |
| <b>Liver lesion</b>                    |               |                 |               |                       |                |                                      |                |
| Yes                                    |               |                 |               |                       |                |                                      |                |
| <691.4                                 | 17            | 18              | 45.4          | 1 (Ref)               |                | 1 (Ref)                              |                |
| ≥691.4                                 | 10            | 11              | 34.9          | 1.1 (0.5-2.6)         | 0.76           | 1.0 (0.4-2.5)                        | 0.969          |
| No                                     |               |                 |               |                       |                |                                      |                |
| <691.4                                 | 9             | 13              | 318.6         | 1 (Ref)               |                | 1 (Ref)                              |                |
| ≥691.4                                 | 6             | 6               | 17.87         | 2.8 (0.8-9.4)         | 0.103          | 4.0 (1.0-16.0)                       | 0.053          |
| <b>Peritoneal metastasis</b>           |               |                 |               |                       |                |                                      |                |
| No                                     |               |                 |               |                       |                |                                      |                |
| <691.4                                 | 16            | 20              | 345.6         | 1 (Ref)               |                | 1 (Ref)                              |                |
| ≥691.4                                 | 16            | 16              | 49.3          | 1.8 (0.8-4.1)         | 0.132          | 1.9 (0.8-4.2)                        | 0.132          |

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; *p* values by Cox proportional hazard model. <sup>1)</sup>multivariable-adjusted for age (continuous variable, years), sex (female or male), Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (>2 or ≤2), and concurrent chemotherapy (yes or no); Liver lesion included hepatocellular carcinoma and liver metastasis.

추가적으로 민감도 분석을 위해서 각각 무병상태의 환자군과 위절제술을 시행한 환자를 제외한 환자군을 대상으로 분석을 시행하였다. 전체 환자 중 총 7명의 환자가 무병상태였고, 13명의 환자가 위절제술을 시행하였으며, 추적관찰에 실패한 환자를 제외하고 각각 41명, 37명이 분석에 포함되었다.

무병상태의 환자를 제외한 분석에서는 총 41명의 환자 중 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 임계값 이상인 군은 22명(53.7%), 미만인 군은 19명(46.3%)이었다. 첫 번째 검사일을 기준으로 종양 진행이 나타나는 데 걸리는 시간의 중앙값(median TTP)은 2.3개월이었다. 종양의 진행에 영향을 끼칠 수 있는 성별, 나이, ECOG PS, 항암치료 여부를 보정하고 시행한 Cox 비례 위험 모형에 의하면 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 농도가 691.4 pg/mL 이상인 환자군은 그렇지 않은 환자군에 비교한 종양 진행에 대한 위험도가 유의미하게 높았다(adjusted HR: 2.3; 95% CI: 1.1-4.7,  $p=0.021$ ) (표 5-4).

위절제술을 시행한 환자를 제외한 분석에서는 총 37명의 환자 중 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 임계값 이상인 군은 22명(59.5%), 미만인 군은 15명(40.5%)이었다. 첫 번째 검사일을 기준으로 종양 진행이 나타나는 데 걸리는 시간의 중앙값(median TTP)은 2.2개월이었다. 종양의 진행에 영향을 끼칠 수 있는 성별, 나이, ECOG PS, 항암치료 여부를 보정하고 시행한 Cox 비례 위험 모형에 의하면 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 농도가 691.4 pg/mL 이상인 환자군은 그렇지 않은 환자군에 비교한 종양 진행에 대한 위험도가 유의미하게 높았다(adjusted HR: 1.7; 95% CI: 0.8-3.6,  $p=0.146$ ) (표 5-5).

Table 5-5. Risk for cancer progression according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels excluding NED state patients

| Vitamin B <sub>12</sub> levels (pg/mL) | No. of deaths | No. of subjects | Person-months | Age- and sex-adjusted |          | Multivariable-adjusted <sup>1)</sup> |          |
|--|---------------|-----------------|---------------|-----------------------|----------|--------------------------------------|----------|
|  |               |                 |               | HR                    | <i>p</i> | HR                                   | <i>p</i> |
|  |               |                 |               | (95%CI)               | value    | (95%CI)                              | value    |
| <691.4                                 | 18            | 19              | 108.28        | 1 (Ref)               |          | 1 (Ref)                              |          |
| ≥691.4                                 | 22            | 22              | 56.6          | 2.1 (1.0-4.3)         | 0.037    | 2.4 (1.2-4.8)                        | 0.019    |

NED, No evidence of disease; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; *p* values by Cox proportional hazard model; <sup>1)</sup>multivariable-adjusted for age (continuous variable, years), sex (female or male), Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (>2 or ≤2), and concurrent chemotherapy (yes or no).

Table 5-6. Risk for cancer progression according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels excluding patients who had gastrectomy

| Vitamin B <sub>12</sub> levels (pg/mL) | No. of deaths | No. of subjects | Person-months | Age-and sex-adjusted |          | Multivariable-adjusted <sup>1)</sup> |          |
|--|---------------|-----------------|---------------|----------------------|----------|--------------------------------------|----------|
|  |               |                 |               | HR                   | <i>p</i> | HR                                   | <i>p</i> |
|  |               |                 |               | (95%CI)              | value    | (95%CI)                              | value    |
| <691.4                                 | 15            | 15              | 66.4          | 1 (Ref)              |          | 1 (Ref)                              |          |
| ≥691.4                                 | 22            | 22              | 56.6          | 1.6 (0.8-3.4)        | 0.179    | 1.7 (0.8-3.6)                        | 0.146    |

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; *p* values by Cox proportional hazard model; <sup>1)</sup>multivariable-adjusted for age (continuous variable, years), sex (female or male), Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (>2 or ≤2), and concurrent chemotherapy (yes or no).

## 5.4. 고찰

본 연구에서는 혈중 비타민 B<sub>12</sub>가 종양 진행의 예측 지표로 활용될 가능성이 있는지와 그 임계값을 제시하고자 하였다. 종양이 진행된 환자의 비타민 B<sub>12</sub> 수준은 이렇게 유의미하게 증가하였다. 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준의 종양 진행의 예측에 대한 임계값은 691.4 pg/mL이었으며, 이 이상인 군의 TTP는 그렇지 않은 군의 TTP 보다 유의하게 짧았고, 비타민 B<sub>12</sub>가 상승한 군은 TTP에 대한 위험도가 높아 비타민 B<sub>12</sub>는 의미 있는 종양 진행 예측 지표로 나타났다. IV기 환자군, 복막전이 없는 환자군에서도 같은 결과가 나타났으며, 간의 병변이 없는 군에서 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 상승한 경우, 사망 위험도가 증가한 반면, 간의 병변이 있는 군에서는 다른 비타민 B<sub>12</sub> 수준의 사망 위험도는 차이를 보이지 않았다.

선행연구에서 비타민 B<sub>12</sub>는 원발암에 대해 특이적이지는 않지만, 종양 진단의 표지자로서의 가능성을 보여주었으며(Arendt *et al*, 2013), 암 환자의 생존 예후 예측 지표로의 가능성이 제기된 바 있는데(Arendt *et al*, 2016; Lin *et al*, 2010; Kelly *et al*, 2007) 공통적으로 비타민 B<sub>12</sub>가 높은 군에서 불량한 결과를 보여주고 있으나, 연구별로 그 기준치는 상이하였다. Arendt 등의 연구(Arendt *et al*, 2013)에서는 인구 조사를 통해 얻은 200-600 pmol/L (271-813 pg/mL)을 정상 참고치로 설정하여 비교하였으며, Ryg 등의 연구(Ryg *et al*, 2013)에서는 1200 pmol/L (1626 pg/mL)을 기준 농도로 하여 조사하였다. 현재까지 암 환자를 대상으로 한 연구에서 비타민 B<sub>12</sub>의 진단적 혹은 종양 진행의 예측을 위한 임계값을 제시한 연구는 없었으나, 암 환자 이외의 노인 환자를 대상으로 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준과 사망률과의 관련성을 조사한 연구에서는 임계값을 400 pmol/L (542 pg/mL)로 제시한 바 있다(Salles *et al*, 2005) 본 연구에서 비타민 B<sub>12</sub>의 종양 진행 예측과 관련된 임계값은 691.4 pg/mL로 나타났는데, 이는 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 정상 참고범위(reference interval)와 관련된 연구에서 제시된 값인 133-595 pmol/L (180-806 pg/mL) (Schwettmann & Berbu, 2015)이나 130-670 pmol/L (176-908 pg/mL) (Bor *et al*, 2006) 범위 안에 있어 향후 적정 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준과 관련한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

최근 종양의 진단 혹은 진행의 예측 및 치료의 모니터링을 위한 목적으로 종양표지자(cancer biomarker, tumor marker)에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 이상



적인 종양표지자는 혈액이나 소변과 같이 검체를 쉽게 얻을 수 있고, 측정비용이 높지 않으며, 민감도와 특이도가 높은 것이지만 현재까지 임상 현장에서 활용되고 있는 종양표지자는 모두 그 한계를 가지고 있다(Duffy, 2013) 예를 들어, AFP ( $\alpha$ -fetoprotein)는 현재 간암(Hepatocellular carcinoma, HCC)에 광범위하게 사용되고 있는 종양표지자이나(Wu & Selll, 1990), 간암 환자의 50%에서도 AFP가 정상범위로 나타났고(Zhang *et al*, 2014) 민감도가 41 - 65% (Daniele *et al*, 2004)로 보고되었으며, 암이 아닌 간경화나 간염에서도 AFP가 높아질 수 있어서 특이도도 낮은 것으로 나타났다(Farinati *et al*, 2006). CA 19-9 (carbohydrate antigen 19-9)의 경우 췌장암, 대장암, 위암에서 발현되거나(Yu *et al*, 2016), 암이 아닌 췌장염, 당뇨 등 대사질환에서도 높아질 수 있다(Du *et al*, 2017). 위암의 종양표지자에 대한 리뷰논문에서도 현재 상용하고 있는 위암 특이적인 종양표지자의 민감도가 46.6-65% 정도로(Virgilio *et al*, 2017) 나타났다. 본 연구에서의 비타민 B<sub>12</sub>와 종양 진행 예측과 관련된 민감도 및 특이도는 기존의 종양표지자와 유사한 수준이며 향후 비타민 B<sub>12</sub>와 종양 진행과 관련된 추가 연구 및 활용이 기대된다.

비타민 B<sub>12</sub>와 종양의 진행과 관련하여 그 기전은 아직까지는 불분명한 부분이 많다. 비타민 B<sub>12</sub>는 간에서 대사되고 저장되며, 특정 결합단백질(binding protein)에 결합하여 순환하고, 세포 내로 이동한다(Solomon, 2007). 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 농도는 결합 단백질의 농도와 양의 상관관계가 있다는 것이 알려져 있고(Collin *et al*, 2010), 결합 단백질의 농도가 종양에 의해서 증가될 수 있어(Lildballe *et al*, 2011) 종양의 활발한 증식으로 인하여 결합단백질의 혈중 농도가 증가함으로써 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 농도가 상승했을 가능성이 있다. Sysel 등의 연구(Sysel *et al*, 2013)에 따르면, 암조직 및 암세포에서 비타민 B<sub>12</sub> 결합 단백질 중 하나인 TC (transcobalamin) II와 TC II receptor가 정상 조직 및 정상 세포보다 더 많이 발현되는 것을 확인 할 수 있었는데, 이는 암세포의 복제를 위해 비타민 B<sub>12</sub> 요구량이 증가하기 때문인 것으로 해석되었다. 그러나, 비타민 B<sub>12</sub>의 농도 증가가 단일 탄소 대사를 증대시키고, 이로 인해서 DNA 메틸화와 복구에 영향을 끼쳐 염색체불안정성을 유발하고 종양 억제유전자의 발현을 제한하여 종양의 발달에 영향을 끼쳤을 가능성 역시 배제할 수 없다(Donkena *et al*, 2010). 다만, 간암이나 간에서의 병변이 있는 경우에는 종양의 증식 및 진행으로 인한 직접적인 영향 보다는 간으로부터 직접적인 용출의 가능성(hepatic cytolysis) (Ermens *et al*, 2003)이 있으니 해석에 주의하여야 한다. 실제

로 본 연구에서도 간의 병변 있는 군에서는 비타민 B<sub>12</sub> 상승에 의한 종양 진행 예측 효과가 무의하였는데, 간에서 직접적인 용출로 인한 비타민 B<sub>12</sub>의 상승으로 인하여 종양 진행에 대한 예측 효과가 교란되기 때문인 것으로 해석되었다.

민감도 분석에서 무병상태의 환자를 제외하였을 경우에는 비타민 B<sub>12</sub>에 수준에 따른 종양 진행에 대한 위험도가 강화되어 현재 암이 있는 환자에게 더욱 유용하게 사용될 것으로 생각되었다. 위절제술을 받은 환자를 제외한 환자군에서는 종양 진행에 대한 위험도의 차이는 있으나, 통계적으로 의미 있지는 않았는데, 이는 환자 수의 제한이 있었기 때문에 해석에 한계가 있다.

본 연구의 한계점은 비타민 B<sub>12</sub>의 식이섭취량을 측정하지 않았다는 것이다. 하지만, 1일 섭취량이 6 µg 수준일 경우까지는 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 수준(~380 pmol/L, 515 pg/mL)과 비례관계에 있으나, 그 이상을 섭취하였을 경우에는 혈중 수준의 변화가 유의미하지 않았고(Bor *et al*, 2006), 간암 환자에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 비타민 B<sub>12</sub> 섭취량은 유의미한 차이를 보이지 않았다(Lin *et al*, 2010). 혈중 농도에 영향을 끼칠 수 있는 비타민 B<sub>12</sub> 치료 군은 분석에서 제외하여 비타민 B<sub>12</sub> 과공급에 의한 영향을 통제하고자 하였다. 또한 55명의 적은 수의 환자를 대상으로 하였고, 다양한 원발암을 가진 환자가 포함되어 특정 암에 대한 표지자로서의 기능을 살펴보지 못한 점이 한계점이다.

그러나, 본 연구는 고형암에서 비타민 B<sub>12</sub>가 종양 진행의 예측 지표임을 확인한 최초의 연구로 그 예측 기준값을 제시하였다는 점에서 의의가 있다. 다만, 기전적으로 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승이 종양의 증식을 반영하는 결과인지 비타민 B<sub>12</sub> 상승 자체가 종양을 증식시키는 효과를 가지고 있는 것인지 불분명하다. 실험적으로 비타민 B<sub>12</sub>가 결핍되도록 하였을 경우 림프구의 형성이 저해되어 면역 반응이 저해되고(Fenech *et al*, 1997), DNA 오편입이 늘어나는 결과가 보고된 바(Kapiszewska *et al*, 2005) 있으므로, 본 연구의 결과를 비타민 B<sub>12</sub> 투여가 직접적으로 종양의 증식을 유발할 것이라고 해석하는 것에는 주의하여야 한다. 추후 대규모의 암 특이적인 종양 반응 평가와 결부된 전향적 연구가 진행되기를 기대하는 바이다.

## 제 6장 요약

본 연구에서는 혈중 비타민 B<sub>12</sub>가 암 환자의 생존 및 종양 진행의 예측 지표로서 가능성이 있는지 살펴보았다. 연구 1에서는 전이암(위암을 제외한 고형암) 환자에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 생존 분석을 시행하였고, 연구 2에서는 위암 환자의 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 생존 분석 및 종양 관련 인자를 포함한 혈액학적 인자와의 상관성을 분석하였으며, 연구 3에서는 고형암 환자에서 비타민 B<sub>12</sub> 수준과 직접적인 종양 진행과의 관련성을 살펴보고, 종양 진행과 관련된 비타민 B<sub>12</sub>의 적정 임계값을 알아보았다.

연구 1: 전이 단계의 고형암 환자를 비타민 B<sub>12</sub> 수준을 기준(정상군 211-911 pg/mL, 상승군 >911 pg/mL)으로 나누었을 때, 정상군과 상승군의 평균 비타민 B<sub>12</sub> 수준은 567.8 pg/mL (range: 215-906), 2444.5 pg/mL (range: 923-18,540)으로 차이가 있었다( $p < 0.001$ ). 정상군의 중앙 생존기간은 5.1개월 (95% CI: 4.1-6.1)인 반면, 상승군은 1.8개월 (95% CI: 1.4-2.2)로 유의미한 차이를 보였다(log rank  $p < 0.001$ ). 감염, 간의 병변 유무, 항암치료 여부에 따른 생존 기간의 분석에서도 모두 비타민 B<sub>12</sub> 수준의 정상군에 비해 상승군에서 유의미한 생존 기간의 감소를 보여주었다(log rank  $p < 0.001$ ). 혈중 비타민 B<sub>12</sub>가 상승한 환자는 30일 사망률, 90일 사망률이 각각 38.9%, 90일 사망률 68.8%로 혈중 비타민 B<sub>12</sub>가 상승하지 않은 환자(30일 사망률 10.6%, 90일 사망률 34.1%)보다 유의미하게 높았고( $p < 0.001$ ), 비타민 B<sub>12</sub> 상승군은 정상군 비교하여 연령, 성별, 혈관영양보조 여부, 감염 여부를 보정한 사망 위험도가 1.7 (95% CI: 1.4-2.0,  $p < 0.001$ )로 혈중 비타민 B<sub>12</sub>는 생존에 대한 독립적인 예측 지표임을 확인하였다. 항암치료와 감염 여부는 비타민 B<sub>12</sub>에 따른 사망 위험도의 차이를 유발하지 않았으나, 혈관영양보조의 적용과 간의 병변에 따른 분석에서는 차이를 보여주었다. 혈관영양보조를 적용하지 않는 군에서는 비타민 B<sub>12</sub> 상승군은 연령, 성별, 감염 여부를 보정한 사망 위험도가 1.8 (95% CI: 1.5-2.2,  $p < 0.001$ )인 반면, 혈관영양보조 적용군에서는 1.2 (95% CI: 0.8-1.7,  $p = 0.327$ )로 비타민 B<sub>12</sub>에 따른 사망 위험도의 의미 있는 증가를 보이지 않았고, 간의 병변이 없는 군에서 비타민 B<sub>12</sub> 상승군의 연령, 성별, 혈관영양보조 여부, 감염 여부를 보정한 사망 위험도가 1.5 (95% CI: 1.3-2.2,  $p = 0.003$ )인 반면, 간의 병변이 있는 군에서는 1.8 (95% CI: 1.3-2.3,  $p < 0.001$ )로 간의 병변이 있는 군에서는 비타민 B<sub>12</sub>에 따른 사망 위험도가 강화되었다. 각 원발암별로 생존 분석에서는 간담도암(adjusted HR: 1.6; 95% CI:

1.1-2.4,  $p=0.009$ ), 대장직장암(adjusted HR: 2.6; 95% CI: 1.6-4.1,  $p<0.001$ ), 유방암(adjusted HR: 10.9; 95% CI: 2.6-45.8,  $p=0.001$ )에서 유의미한 사망 위험도의 증가를 보였으나, 원발암 별 환자수 및 간전이 환자 분포에 차이가 있었다. 또한 비타민 B<sub>12</sub> 수준을 오분위(Q1 <485 pg/mL, Q2 485-663.6 pg/mL, Q3 664-964 pg/mL, Q4 947-1540 pg/mL, Q5  $\geq$ 1541 pg/mL) 및 십분위(D1 <385 pg/mL, D2 385-484 pg/mL, D3 485-574 pg/mL, D4 575-663 pg/mL, D5 664-762 pg/mL, D6 763-952 pg/mL, D7 953-1143 pg/mL, D8 1144-1555 pg/mL, D9 1556-2150 pg/mL, D10  $\geq$  2151 pg/mL)로 분류하여 사망 위험도를 비교하였을 때, 분위에 따라 사망위험도가 증가하는 선형성을 보여주었고( $p$  for trend  $<0.001$ ), 특히 오분위 분석에서 Q4 (adjusted HR: 1.8; 95% CI: 1.4-2.5,  $p<0.001$ ), Q5 (adjusted HR: 2.4; 95% CI: 1.8-3.2,  $p<0.001$ ), 십분위 분석에서 D7 (adjusted HR: 1.7; 95% CI: 1.2-2.6,  $p=0.012$ ), D8 (adjusted HR: 2.6; 95% CI: 1.7-4.0,  $p<0.001$ ), D9 (adjusted HR: 2.5; 95% CI: 1.6-4.8,  $p<0.001$ ), D10 (adjusted HR: 2.6; 95% CI: 1.6-3.8,  $p<0.001$ )에서 유의미한 사망 위험도의 증가가 관찰되었다.

연구 2: 진행 및 전이 위암 환자를 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따라 삼분위(T1 <489 pg/mL, T2 489-782 pg/mL, T3 >783 pg/mL)로 나누어 분석을 시행하였다. 각 삼분위군의 비타민 B<sub>12</sub>의 평균 비타민 B<sub>12</sub> 수준은 T1, T2, T3에서 각각 356.4 pg/mL (range: 143-481), 629.7 pg/mL (range: 489-782), 1569.0 pg/mL (range: 784-4817)로 나타났다. 각 군 간 중앙 생존일은 T1, T2, T3에서 6.8개월, 5.5개월, 3.3개월로 분위가 증가할수록 짧아지는 경향성을 보였고(log rank  $p$  for trend 0.010), 연령, 성별 및 병기를 보정한 사망에 대한 위험도는 T1에 비교하여 T2, T3에서 각각 1.7 (95% CI: 0.9-3.1), 1.9 (95% CI: 1.0-3.4)로 분위에 따라 사망 위험도 역시 증가하는 경향성을 보였다( $p$  for trend 0.036). 간전이 여부에 따른 층화분석에서, 간전이가 있는 군에서는 T2, T3에서 연령, 성별 및 병기를 보정한 사망위험도가 T1에 비교하여 2.2 (95% CI: 0.8-6.2), 4.1 (95% CI: 1.4-11.8)로 분위에 따라 사망 위험도가 증가하는 경향을 보인 반면( $p$  for trend 0.010), 간전이가 없는 군에서는 유의미한 차이를 보이지 않았다. 또한 환자군을 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따라 사분위(Q1 <444 pg/mL, Q2 444-599 pg/mL, Q3 600-1011 pg/mL, Q4 >1011 pg/mL)로 나누어 생존 분석을 시행하였을 경우에도, 분위에 따른 사망 위험도 역시 증가하는 경향성을

보여주었고( $p$  for trend 0.007), 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 100 pg/mL 증가할 때마다, 사망 위험도는 1.01 (95% CI: 1.0-1.1,  $p < 0.001$ )로 증가하여 농도 의존적으로 사망 위험도가 증가함을 확인하였다. 비타민 B<sub>12</sub>는 생존 예측 지표로서 위암에서도 의미 있었을 뿐 아니라, 비특이적인 종양 및 염증 관련 인자인 “CRP” (adjusted  $r=0.442$ ,  $p=0.001$ )와 위암의 표지자인 “CEA” (adjusted  $r=0.369$ ,  $p=0.005$ )와 양의 상관관계를 보여, 비타민 B<sub>12</sub>가 종양의 증식과 관련되는 생존 예측 지표임을 확인 할 수 있었다. 그러나, 비타민 B<sub>12</sub>에 따른 생존 분석은 염증인자이자 기존 암 환자의 생존 예측 지표인 CRP로 보정하였을 경우, 농도에 따른 사망 위험도의 차이가 감소하여 CRP는 주요한 교란인자로 생각되었다.

연구 3: 비타민 B<sub>12</sub> 검사와 영상학적 검사의 재검이 이루어진 고형암 환자를 대상으로 하여, 비타민 B<sub>12</sub>수준에 따른 종양 진행을 비교하고자 하였다. 종양의 진행이 일어난 환자는 비타민 B<sub>12</sub> 수준은 검사 1에서  $944.1 \pm 87.7$  pg/mL, 검사 2에서  $1372 \pm 227.1$  pg/mL로 유의미하게 증가하였다( $p=0.035$ ) 비타민 B<sub>12</sub>의 상승은 고형암 환자의 직접적인 종양 진행과도 관련이 있었는데, 종양 진행 예측에 관련된 임계값은 691.4 pg/mL로 예측에 대한 민감도는 57.1%, 특이도는 59.3%로 나타났다. 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 농도가 691.4 pg/mL 이상인 환자의 종양 진행 기간은 2.1개월로 그렇지 않은 환자군의 3.4개월에 비해 짧은 종양 진행 기간을 보였고(log rank  $p=0.011$ ), 연령, 성별, 생체 활력도, 항암 치료 여부를 보정한 종양 진행에 대한 위험도가 2.4 (95% CI: 1.2-4.8,  $p=0.019$ )로 종양 진행에 대한 독립적인 예측 지표로 나타났다. 특히 종양 진행에 대한 예측은 간 전이가 없는 군에서 의미가 있었고 (adjusted HR: 4.0; 95% CI: 1.0-16.0,  $p=0.053$ ), 간전이가 있는 군에서는 유의미한 결과를 도출하지 않았다(adjusted HR: 1.0; 95% CI: 0.4-2.5,  $p=0.969$ ).

## 제 7장 종합고찰

고형암 환자에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승은 짧은 생존 기간 및 암의 진행과 관련된 예후 예측 지표로 생각된다. 연구 1에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub>가 상승한 전이암 환자의 경우 그렇지 않은 환자군과 비교하여 사망에 대한 위험도가 높았다. 간의 병변에 따른 층화분석에서, 간의 병변이 있는 환자군에서 비타민 B<sub>12</sub> 상승에 따른 사망 위험도의 상승이 더 강화되었다. 특히 전이암 환자에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 상승군의 중앙 생존일은 2개월 정도로 이는 기존의 말기암 환자에게 활용되는 생존 예측 지표의 예측 중앙 생존일이 1개월 이내로 짧은 것을 고려하면, 혈중 비타민 B<sub>12</sub>는 암 환자의 치료 방향 결정에 참고가 되는 예후 예측 지표로 생각되었다. 연구 2에서 비타민 B<sub>12</sub>의 저하를 우려하는 위암에서도 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 분위가 높을수록 생존 기간이 짧고, 사망 위험도가 높게 나타났다. 특히 간의 병변에 따른 층화분석에서, 간의 병변이 있는 환자군에서 비타민 B<sub>12</sub> 상승에 따른 사망 위험도 상승이 유의적으로 나타났다. 연구 3에서 비타민 B<sub>12</sub>의 중앙 진행 예측에 대한 임계값은 691.4 pg/mL로 나타났다. 임계값 이상의 비타민 B<sub>12</sub> 상승군은 중앙 진행 기간이 유의미하게 짧았고, 중앙 진행의 위험도가 유의미하게 높았다. 간의 병변에 따른 층화분석에서, 간의 병변이 없는 군에서만 비타민 B<sub>12</sub> 상승에 따른 유의미한 중앙 진행의 위험도의 상승을 보여주었다.

각각의 연구에서 공통적으로 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 농도의 상승이 암 환자에서 불량한 생존 예후를 보임을 입증하였으나, 그 기준 농도에 대해서는 논란의 여지가 있다. 특히 연구 1과 2에서 비타민 B<sub>12</sub> 수준의 분위에 따라 사망 위험도가 커지는 경향성을 보여주고 있으나, 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준과 생존 예측과 관련한 통용되는 임계값은 없는 상태이다. 연구 3에서 제시된 중앙 진행의 예측에 대한 비타민 B<sub>12</sub>의 임계값인 691.4 pg/mL는 대부분의 연구에서 제시하는 정상 참고 범위 안에 있으며 연구 1에서 활용한 본 연구기관에서 정의한 적정 참고 범위 안에 있는 값으로 추후 암 환자의 예후 예측에 대한 민감도와 특이도가 높은 비타민 B<sub>12</sub>의 임계값을 찾는 연구가 추가적으로 필요할 것으로 생각된다. 특히 연구 1의 전이암 환자의 생존 예측과 관련하여서는 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 947-953 pg/mL 이상에서 유의미하게 사망 위험도가 증가하였고, 연구 2의 위암 환자에서는 비타민 B<sub>12</sub> 수준이 783-1011 pg/mL 이상에서 유의미하게 사망 위험도가 증가하였다. 추후 암종, 간의 병변 유무, 병기 혹은 잠재적 교란인자를 고려한 연구를 진행하여, 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준과 암 환자의 예후와 관련하여 예측의 정확도를 높이는 특이적인 조건 및 임계값을 찾



기 위한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

간의 병변 여부는 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 암 환자의 생존 및 종양 진행 예측에 주요한 효과변경 인자로 생각되었는데, 간의 병변이 있는 군에서 생존 예측의 경우 사망 위험도가 강화되었고, 종양 진행 예측의 경우 무의미하였다. 간의 병변이 있는 암 환자의 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 상승은 암의 증식으로 인한 상승 외에 간에서의 직접적인 용출로 인한 비타민 B<sub>12</sub>가 상승이 동시에 관여할 수 있다(Arendt & Nexø, 2013). 따라서 간의 병변이 있는 암 환자에서 비타민 B<sub>12</sub> 상승에 의한 종양 진행에 대한 예측 효과는 간에서의 비타민 B<sub>12</sub> 용출에 의해 교란되는 것으로 해석되었다. 한편 간에서의 용출 증가는 간의 기능 부전과 관련하여 불량한 생존 예후에 기여할 수 있으므로 비타민 B<sub>12</sub> 상승에 따른 생존 예측 효과가 더욱 증대될 수 있으나, 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이로써, 비타민 B<sub>12</sub>가 암환자의 예후 및 종양 증식과 관련되는 지표임을 확인하였는데, 본 연구를 통해 비타민 B<sub>12</sub>가 비특이적 종양과 관련된 인자인지 혹은 특정 암에 더 특이적인 관련성을 보이는지는 단정할 수 없다. 다만, 본 연구를 통해서 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준은 CEA와 상관관계를 보임을 입증하였는데, CEA는 위, 대장, 췌장, 담도와 같은 소화기계 암, 폐암, 유방암에서 활용하는 종양표지자이고(Xie *et al*, 2015; Nap *et al*, 1988) 암 환자의 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 농도 상승에 관여하는 것으로 알려진 HC (Haptocorin)의 상승 역시 호흡기, 소화기관 등의 분비기능이 있는 조직에서 주로 관찰된다(Morkbak *et al*, 2007). 또한 연구 1에서의 원발암별 비타민 B<sub>12</sub> 수준에 따른 사망 위험도의 차이는 환자수 및 간전이 환자의 분포 차이에 기인한 것으로 해석되나, 대장직장암의 간 전이가 없는 환자와 유방암의 간 전이가 없는 환자에서는 유의미한 사망 위험도의 증가를 보였다. 공통적으로 소화기관 및 유방 조직이 관련되어 이를 중심으로 한 후속연구가 필요할 것으로 보인다.

혈중 비타민 B<sub>12</sub> 상승이 암 환자의 불량한 예후와 관련되는 기전은 명확하지 않으나, 혈중 비타민 B<sub>12</sub>가 직접적으로 예후에 악영향을 끼치는 것보다는 암의 증식 및 진행으로 인해 증가하는 혈청학적 마커로 받아들이는 것이 더 타당할 것으로 사료된다. 암 조직에서 직접적으로 HC를 생산하고(Wakatsuki *et al*, 1984), 암조직 및 암세포에서 TC II와 TC II 수용체가 정상 조직 및 정상 세포보다 더 많이 발현되는 것으로 나타났다(Sysel *et al*, 2013). 특히 TC II 혈중 농도는 암의 진행이 활발한 환자가 안정 상태인 환자에 비해 높게 나타났고(Jensen *et al*, 1983), 세포 표면

의 holo-TC II (비타민 B<sub>12</sub>-TC II binding complex) 수용체 수는 증식이 유도된 세포에서 증가되어 세포의 증식에 대한 요구도에 따라 세포 표면의 holo-TC II 수용체 수가 증가하는 것으로 나타났다(Lindemans *et al*, 1984). 따라서 암 환자에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub> 수준의 상승은 암세포의 복제를 위해 비타민 B<sub>12</sub> 요구량이 증가하기 때문인 것으로 해석할 수 있으며, 본 연구에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub>가 상승한 환자군에서 불량한 예후를 보이는 것은 암의 활발한 증식과 관련 있을 것으로 생각된다. 다만, 간의 병변이 있는 암 환자의 경우, 비타민 B<sub>12</sub>의 상승은 간 기능의 저하를 의미할 가능성이 높고 간 기능의 감소 역시 불량한 생존 예후와 관련될 수 있다(Reid *et al*, 2017). 이로 인해 본 연구에서 간의 병변이 있는 암 환자군에서 비타민 B<sub>12</sub> 상승군의 사망에 대한 위험도는 강화된 반면, 암 진행에 대한 위험도는 감소된 것으로 보인다.

이상에서 혈중 비타민 B<sub>12</sub>의 상승은 고형암 환자의 생존 및 종양 진행에 대한 예측 지표임을 확인하였다. 다만, CRP는 주요한 교란인자로 CRP가 상승하지 않는 암 환자군에서는 생존 예측에 보조적으로 비타민 B<sub>12</sub>를 활용할 수 있을 것으로 기대되나 이에 대해 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 추후 비타민 B<sub>12</sub>의 상승과 암 환자의 예후 예측에 영향을 끼칠 수 있는 요인과 잠재적인 교란인자를 고려한 추가적인 연구 및 적정 임계값을 찾기 위한 연구가 필요할 것으로 생각되며, 이를 통해 비타민 B<sub>12</sub> 혈액검사가 임상에서 고형암 환자의 예후 판단에 활용되기를 기대한다.

## 참고문헌

Areekul S, Panatampon P, and Doungbarn J (1977) Vitamin B12 and vitamin B12 binding proteins in liver disease. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. **8**: 322-328

Arendt JF, Farkas DK, Pedersen L, Nexo E, and Sørensen HT (2016) Elevated plasma vitamin B12 levels and cancer prognosis: A population-based cohort study. *Cancer Epidemiol*. **40**: 158-165

Arendt JF, and Nexo E (2012) Cobalamin related parameters and disease patterns in patient's with increased serum cobalamin levels. *PLoS One*. **7**: e45979

Arendt JF, and Nexo E (2013) Unexpected high plasma cobalamin: proposal for a diagnostic strategy. *Clin Chem Lab Med*. **51**: 489-496

Arendt JF, Pedersen L, Nexo E, and Sørensen HT (2013) Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst*. **105**: 1799-1805

Andrès E, Serraj K, Zhu J, and Vermorken AJ (2013) The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM*. **106**: 505-515

Biomarkers Definitions Working Group (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. **69**: 89-95

Bor MV, Lydeking-Olsen E, Moller J, and Nexo E (2006) A daily intake of approximately 6 microg vitamin B-12 appears to saturate all the vitamin

B-12- related variables in Danish postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* **83**: 52-58

Boudes P, Zittoun J, and Sobel A (1990) Folate, vitamin B12, and HIV infection. *Lancet.* **335**: 1401-1402

Brasky TM, White E, and Chen CL (2017) Long-term, supplemental, one-carbone metabolism-related vitamin B use in relation to lung cancer risk in the vitamins and lifestyle (VITAL) cohort. *J Clin Oncol.* **35**: 3440-3448

Bruera E, Miller MJ, Kuehn N, MacEachern T, and Hanson J (1992) Estimate of survival of patients admitted to a palliative care unit: a prospective study. *J Pain Symptom Manage.* **7**: 82-86

Caraceni A, Nanni O, Maltoni M, Piva L, Indelli M, Arnoldi E, Monti M, Montanari L, Amadori D, and De Conno F (2000) Impact of delirium on the short term prognosis of advanced cancer patients: Italian Multicenter and Study Group on Palliative Care. *Cancer.* **89**: 1145-1149

Carmel R (2011) Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. *Am J Clin Nutr.* **94**: 348S-358S

Carmel R, and Eisenberg L (1977) Serum vitamin B12 and transcobalamin abnormalities in patients with cancer. *Cancer.* **40**: 1348-1353

Carmel R, Vasireddy H, Aurangzeb I, and George K (2001) High serum cobalamin levels in the clinical setting – clinical associations and holo-transcobalamin changes. *Clin Lab Haematol.* **23**: 365-371

Chiche L, Jean R, Romain F, Roux F, Thomas G, Canavese S, Branger S, Harlé JR, and Durand JM (2008) Clinical implications of high cobalamin blood levels for internal medicine. *Rev Med Interne*. **29**: 187-194

Collin SM, Metcalfe C, Refsum H, Lewis SJ, Zuccolo L, Smith GD, Chen L, Harris R, Davis M, Marsden G, Johnston C, Lane JA, Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O, Ueland PM, Grau MV, Baron JA, Donovan JL, Neal DE, Hamdy FC, Smith AD, and Martin RM (2010) Circulating folate, vitamin B12, homocysteine, vitamin B12 transport proteins, and risk of prostate cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **19**: 1632-1642

Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, and Tinessa V (2004) Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. **127**: S108-S112

den Daas N (1995) Estimating length of survival in end-stage cancer: a review of the literature. *J Pain Symptom Manage*. **10**: 548-555

Deneuille T, Mario N, Tiev KP, Tolédano C, Josselin-Mahr L, Gain M, Pateron D, Guidet B, Retbi A, Taright N, Cabane J, and Kettaneh A (2009) Concentration plasmatique élevée de la vitamine B12: un indicateur des maladies hépatiques ou tumorales? *Rev Med Interne*. **30**: S36-37

Djalali M, Champigneulle B, Guéant JL, el Kholty S, Gérard P, and Nicolas JP (1988) Increased serum corrinoids correlates with disease severity and IgA levels in alcoholic cirrhosis. *Digestion*. **41**: 215-222

Donkena KV, Yuan H, and Young CY (2010) Vitamin Bs, one carbon

metabolism and prostate cancer. *Mini Rev Med Chem.* **10**: 1385-1392

Duffy (2013) Tumor markers in clinical practice:a review focusing on common solid cancers. *Med Princ Pract.* **22**: 4-11

Duffy MJ, and Crown J (2014) Precision treatment for cancer: role of prognostic and predictive markers. *Crit Rev Clin Lab Sci.* **51**: 30-45

Duffy MJ, O'Donovan N, and Crown J (2011) Use of molecular markers for predicting therapy response in cancer patients. *Cancer Treat Rev.* **37**: 151-159

Du R, Cheng D, Lin L, Sun J, Peng K, Xu Y, Xu M, Chen Y, Bi Y, Wang W, Lu J, and Ning G (2017) Association between serum CA 19-9 and metabolic syndrome: A cross-sectional study. *J Diabetes.* **9**: 1040-1047

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, and Verweij J (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* **45**: 228-247

Ermens AA, Vlasveld LT, and Lindemans J (2003) Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clin Biochem.* **36**: 585-590

Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, Rapaccini G, Del Poggio P, Di Nolfo MA, Benvegnù L, Zoli M, Borzio F, Bernardi M, and Trevisani F (2006) Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol.* **101**: 524-532

Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, De Marzo AM, Hammond ME, Hayes DF, Iafrate AJ, Kelley RK, Marcucci G, Ogino S, Pao W, Sgroi DC, and Birkeland ML (2011) NCCN Task Force report: evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. **9**: S1-S32

Fenech MF, Dreosti IE, and Rinaldi JR (1997) Folate, vitamin B12, homocysteine status and chromosome damage rate in lymphocytes of older men. *Carcinogenesis*. **18**: 1329-1336

Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, Douillard JY, Hecker H, Stephens RJ, Maughan TS, Van Cutsem E, Rougier P, Mitry E, Schubert U, and Köhne CH (2008) Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. **26**: 1443-1451

Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, and Wingard JR; Infectious Diseases Society of America (2011) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. **52**: 427-431

Frydenberg H, Thune I, Lofterød T, Mortensen ES, Eggen AE, Risberg T, Wist EA, Flote VG, Furberg AS, Wilsgaard T, Akhlen LA, and McTiernan A (2016) Pre-diagnostic high-sensitive C-reactive protein and breast cancer risk, recurrence, and survival. *Breast Cancer Res Treat*. **155**: 345-354

Gainor JF, Longo DL, and Chabner BA, Pharmacodynamic biomarkers: falling short of the mark? *Clin Cancer Res* **20**: 2587-2594

Geissbühler P, Mermillod B, and Rapin CH (2000) Elevated serum vitamin B12

levels associated with CRP as a predictive factor of mortality in palliative care cancer patients: a prospective study over five years. *J Pain Symptom Manage.* **20**: 93–103

Glare P, Virik K, Jones M, Hudson M, Eychmuller S, Simes J, and Christakis N (2003) A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ.* **327**: 195–198

Grivennikov SI, Greten FR, and Karin M (2010) Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* **140**: 883–899

Guchelaar HJ, Gelderblom H, van der Straaten T, Schellens JH, and Swen JJ (2014) Pharmacogenetics in the cancer clinic: from candidate gene studies to next-generation sequencing. *Clin Pharmacol Ther.* **95**: 383–385

Guéant JL, and Alpers DH (2013) Vitamin B12, a fascinating micronutrient, which influences human health in the very early and later stages of life. *Biochimie.* **95**: 967–969

Hagelskjaer L, and Rasmussen K (1992) Methylmalonic acid concentration in serum not affected in hepatic disease. *Clin Chem.* **38**: 493–495

Hall CA (1977) The carriers of native vitamin B12 in normal human serum. *Clin Sci Mol Med.* **53**: 453–457

Hamaker ME, Seynaeve C, Wymenga AN, van Tinteren H, Nortier JW, Maartense E, de Graaf H, de Jongh FE, Braun JJ, Los M, Schrama JG, van Leeuwen-Stok AE, de Groot SM, and Smorenburg CH (2014) Baseline comprehensive geriatric assessment is associated with toxicity and survival in elderly metastatic breast cancer patients receiving single-agent chemotherapy:



Results from the OMEGA study of the Dutch Breast Cancer Trialists' Group. *Breast*. **23**: 81–87

Hammarström S (1999) The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol*. **9**: 67–81

Hanahan D, and Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. **144**: 646–674

Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H Jr, Kemeny NE, Jessup JM, Locker GY, Macdonald JS, Mennel RG, Norton L, Ravdin P, Taube S, and Winn RJ (1996) Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst*. **88**: 1456–1466

Henry NL, and Hayes DF (2012) Cancer biomarkers. *Mol Oncol*. **6**: 140–146

Reid VL, McDonald R, Nwosu AC, Mason SR, Probert C, Ellershaw JE, and Coyle S (2017) A systematically structured review of biomarkers of dying in cancer patients in the last months of life; An exploration of the biology of dying. *PLoS One*. **12**: e0175123

Jatoi A, Foster NR, Egner JR, Burch PA, Stella PJ, Rubin J, Dakhil SR, Sargent DJ, Murphy BR, and Alberts SR (2010) Older versus younger patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction, and stomach: a pooled analysis of eight consecutive North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) trials. *Int J Oncol*. **36**: 601–606

Jensen HS, gimsing P, Pedersen F, and Hippe E (1983) Transcobalamin II as an indicator of activity in metastatic renal carcinoma. *Cancer*. **52**: 1700–1704

Kapiszewska, M, Kalembe M, Wojciech, U, and Milewicz T (2005) Uracil misincorporation into DNA of leukocytes of young women with positive folate balance depends on plasma vitamin B12 concentrations and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. A pilot study. *J Nutr Biochem.* **16**: 467–478

Kelly L, White S, and Stone PC (2007) The B12/CRP index as a simple prognostic indicator in patients with advanced cancer: a confirmatory study. *Ann Oncol.* **18**: 1395–1399

Kim J, Kim MJ, and Kho HS (2016) Oral manifestations in vitamin B12 deficiency patients with or without history of gastrectomy. *BMC Oral Health.* **16**: 60

Kim YJ, Kim SJ, Lee JK, Choi WS, Park JH, Kim HJ, Sim SH, Lee KW, Lee SH, Kim JH, Kim DW, Lee JS, Bang YJ, and Heo DS (2014) Prediction of survival in terminally ill cancer patients at the time of terminal cancer diagnosis. *J Cancer Res Clin Oncol.* **140**: 1567–1574

Kim YI (2004) Folate and DNA methylation: a mechanistic link between folate deficiency and colorectal cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **13**: 511–519

Klee GG (2000) Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem.* **46**: 1277–1283

Konforte D, and Diamandis EP (2013) Is early detection of cancer with circulating biomarkers feasible? *Clin Chem.* **59**: 35–37

Kong F, Gao F, Chen J, Zheng R, Liu H, Li X, Yang P, Liu G, and Jia Y (2016) Elevated serum C-reactive protein level predicts a poor prognosis for recurrent gastric cancer. *Oncotarget*. **7**: 55765–55770

Law ST, and Li KK (2014) Role of C-reactive protein in response-guided therapy of pyogenic liver abscess. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. **26**: 179–186

Lechner K, Födinger M, Grisold W, Püspök A, and Sillaber C (2005) Vitamin B12 deficiency. New data on an old theme. *Wien Klin Wochenschr*. **117**: 579–591

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, and Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. **150**: 604–612

Lildballe DL, Nguyen KQ, Poulsen SS, Nielsen HO, and Nexø E (2011) Haptocorrin as marker of disease progression in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. **37**: 72–79

Lin CY, Kuo CS, Lu CL, Wu MY, and Huang RF (2010) Elevated serum vitamin B12 levels in association with tumor markers as the prognostic factors predictive for poor survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Nutr Cancer*. **62**: 190–197

Lindemans J, Kroes ACM, van Geel J, Van Kapel J, Schoester M, and Abels J (1989) Uptake of transcobalamin II-bound cobalamin by HL-60 cells: effects of differentiation induction. *Exp Cell Res*. **184**: 449–460

Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, and Allen RH (1990) Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic

acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol.* **34**: 99–107

Lin J, Lee IM, Cook NR, Selhub J, Manson JE, Buring JE, and Zhang SM (2008) Plasma folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and risk of breast cancer in women. *Am J Clin Nutr.* **87**: 734–743

Liu T, Yang F, Li Z, Yi C, and Bai X (2014) A prospective pilot study to evaluate wound outcomes and levels of serum C-reactive protein and interleukin-6 in the wound fluid of patients with trauma-related chronic wounds. *Ostomy Wound Manage.* **60**: 30–37

Magnani JL, Steplewski Z, Koprowski H, and Ginsburg V (1983) Identification of the gastrointestinal and pancreatic cancer-associated antigen detected by monoclonal antibody 19-9 in the sera of patients as a mucin. *Cancer Res.* **43**: 5489–5492

Makawita S, and Diamandis EP (2010) The bottleneck in the cancer biomarker pipeline and protein quantification through mass spectrometry-based approaches: current strategies for candidate verification. *Clin Chem.* **56**: 212–222

Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, Broeckaert B, Christakis N, Eychmueller S, Glare P, Nabal M, Viganò A, Larkin P, De Conno F, Hanks G, and Kaasa S; Steering Committee of the European Association for Palliative Care (2005) Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations—a study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. *J Clin Oncol.* **23**: 6240–6248

Maltoni M, Pirovano M, Nanni O, Marinari M, Indelli M, Gramazio A, Terzoli E, Luzzani M, De Marinis F, Caraceni A, and Labianca R (1997) Biological indices predictive of survival in 519 Italian terminally ill cancer patients. Italian

Multicenter Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage.* **13**: 1-9

Matchar DB, McCrory DC, Millington DS, and Feussner JR (1994) Performance of the serum cobalamin assay for diagnosis of cobalamin deficiency. *Am J Med Sci.* **308**: 276-283

Mendis R, Soo WK, Zannino D, Michael N, and Spruyt O (2015) Multidisciplinary Prognostication Using the Palliative Prognostic Score in an Australian Cancer Center. *Palliat Care.* **9**:7-14

Miranti EH, Stolzenberg-Solomon R, Weinstein SJ, Selhub J, Männistö S, Taylor PR, Freedman ND, Albanes D, Abnet CC, and Murphy G (2017) Low vitamin B12 increases risk of gastric cancer: A prospective study of one-carbon metabolism nutrients and risk of upper gastrointestinal tract cancer. *Int J Cancer.* **141**: 1120-1129

Morkbak AL, Poulsen SS, and Nexø E (2007) Haptocorrin in humans. *Clin chem lab med.* **45**: 1751-1759

Nap M, Mollgard K, Burtin P, and Fleuren GJ (1988) Immunohistochemistry of carcino-embryonic antigen in the embryo, fetus and adult. *Tumour Biol.* **9**: 145-153

Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CB, Nexø E, and Moestrup SK (2012) Vitamin B12 transport from food to the body's cells—a sophisticated, multistep pathway. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* **9**: 345-354

Oh R, and Brown DL (2003) Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* **67**: 979-986

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, and Carbone PP (1982) Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* **5**: 649 - 655

Pavlou MP, Diamandis EP, and Blasutig IM (2013) The long journey of cancer biomarkers from the bench to the clinic. *Clin Chem.* **59**: 147-157

Piyathilake CJ, Macaluso M, Alvarez RD, Bell WC, Heimbürger DC, and Partridge EE (2009) Lower risk of cervical intraepithelial neoplasia in women with high plasma folate and sufficient vitamin B12 in the post-folate fortification era. *Cancer Prev Res (Phila).* **2**: 658-664

Reuben DB, Mor V, and Hiris J (1988) Clinical symptoms and length of survival in patients with terminal cancer. *Arch Intern Med.* **148**: 1586-1591

Rosania R, Chiapponi C, Malfertheiner P, and Venerito M (2016) Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update. *Gastrointest Tumors.* **2**: 178-187

Ryg J, Nybo M, and Hallas J (2013) Cancer incidence in persons with elevated cobalamin levels. *Eur J Clin Invest.* **43**: 557-561

Salles N, Herrmann F, Sakbani K, Rapin CH, and Sieber C (2005) High vitamin B12 level: a strong predictor of mortality in elderly inpatients. *J Am Geriatr Soc.* **53**: 917-918

Sarker D, and Workman P (2007) Pharmacodynamic biomarkers for molecular cancer therapeutics. *Adv Cancer Res.* **96**: 213-268

Sawyers CL (2008) The cancer biomarker problem. *Nature.* **452**: 548-552

Scatena Roberto (editor) (2015) *Advances in Cancer Biomarkers: From biochemistry to clinic for a critical revision.* p12, p14, p15, Dordrecht: Springer

Schwartz M, and Bastrup-Madsen P (1968) A new vitamin B12 binding protein in serum causing excessively high serum vitamin B12 values. *Scand J Haematol.* **5**: 35-40

Schwettmann L, and Berbu S (2015) Reference Interval and Status for Serum Folate and Serum Vitamin B12 in a Norwegian Population. *Clin Lab.* **61**: 1095-1100

Simon R, and Roychowdhury S (2013) Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. *Nat Rev Drug Discov.* **12**: 358-369

Shapiro GI, Rodon J, Bedell C, Kwak EL, Baselga J, Brana I, Pandya SS, Scheffold C, Laird AD, Nguyen LT, Xu Y, Egile C, and Edelman G (2014) Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of SAR245408 (XL147), an oral pan-class I PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* **20**: 233-245

Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers EM, and Winter JH (1995) C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest.* **108**: 1288-1291

Snow CF (1999) Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med.* **159**: 1289-1298

Solomon LR (2007) Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* **21**: 113-130

Solomon LR (2012) More on failures of cobalamin assays in pernicious anemia. *N Engl J Med.* **367**: 1570

Stabler SP (2013) Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* **368**: 149-160

Subramaniam S, Thorns A, Ridout M, Thirukkumaran T, and Osborne TR (2013) Accuracy of prognosis prediction by PPI in hospice inpatients with cancer: a multi-centre prospective study. *BMJ Support Palliat Care.* **3**: 324-329

Sysel AM, Valli VE, Nagle RB, and Bauer JA (2013) Immunohistochemical quantification of the vitamin B12 transport protein (TCII), cell surface receptor (TCII-R) and Ki-67 in human tumor xenografts. *Anticancer Res.* **33**: 4203-4212

Tavares F (2010) Is the B12/CRP Index more accurate than you at prediction life expectancy in advanced cancer patients? *J Pain Symptom Manage.* **40**: e12-3

Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, Burnett DA, Steplewski Z, and Pour PM (1987) Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res.* **47**: 5501-5503

Thompson JA, Grunert F, and Zimmermann W (1991) Carcinoembryonic antigen gene family: molecular biology and clinical perspectives. *J Clin Lab Anal.* **5**: 344-366

Virgilio E, Proietti A, D'Urso R, Cardelli P, Giarnieri E, Montagnini M, Giovagnoli MR, Mercantini P, Balducci G, and Cavallini M (2017) Measuring Intra-gastric Tumor Markers in Gastric Cancer Patients: a Systematic Literature Review on Significance and Reliability. *Anticancer Res.* **37**: 2817-2821



Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, and Paoletti P (2003) Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* **21**: 2636-2644

Vollset SE, Igland J, Jenab M, Fredriksen A, Meyer K, Eussen S, Gjessing HK, Ueland PM, Pera G, Sala N, Agudo A, Capella G, Del Giudice G, Palli D, Boeing H, Weikert C, Bueno-de-Mesquita HB, Carneiro F, Pala V, Vineis P, Tumino R, Panico S, Berglund G, Manjer J, Stenling R, Hallmans G, Martínez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Quirós JR, Allen N, Key TJ, Bingham S, Linseisen J, Kaaks R, Overvad K, Tjønneland A, Büchner FL, Peeters PH, Numans ME, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Trichopoulou A, Lund E, Slimani N, Ferrari P, Riboli E, and González CA (2007) The association of gastric cancer risk with plasma folate, cobalamin, and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **16**: 2416-2424

Wakatsuki Y, Inada M, Kudo H, Oshio G, Masudo T, Miyake T, and Kita T (1989) Immunological characterization and clinical implication of cobalamin binding protein in human gastric cancer. *Cancer Res.* **49**: 3122-3128

Weeks JC, Cook EF, O'Day SJ, Peterson LM, Wenger N, Reding D, Harrell FE, Kussin P, Dawson NV, Connors AF Jr, Lynn J, and Phillips RS (1998) Relationship between cancer patients' predictions of prognosis and their treatment preferences. *JAMA.* **279**: 1709-1714

Wu AH, and Sell S (1990) Markers for hepatocellular carcinoma. *Immunol Ser.* **53**: 403-422

Xie Y, Zhi X, Su H, Wang K, Yan Z, He N, Zhang J, Chen D, and Cui D (2015) A novel electrochemical microfluidic chip combined with multiple biomarkers for early diagnosis of gastric cancer. *Nanoscale Res Lett.* **10**: 477

Yu J, Zhang S, and Zhao B (2016) Differences and correlation of serum CEA, CA19-9 and CA72-4 in gastric cancer. *Mol Clin Oncol.* **4**: 441-449

Zhang K, Song P, Gao J, Li G, Zhao X, and Zhang S (2014) Perspectives on a combined test of multi serum biomarkers in China: towards screening for and diagnosing hepatocellular carcinoma at an earlier stage. *Drug Discov Ther.* **8**: 102-109

## Abstract

# The applicability of serum vitamin B<sub>12</sub> as a predictor of survival and cancer progression in cancer patients

HyeKyung Oh

Department of Food and Nutrition

The Graduate School

Seoul National University

Vitamin B<sub>12</sub> acts as a cofactor for methylation in the body and is an essential vitamin for DNA synthesis. Serum vitamin B<sub>12</sub> has been studied in relation to deficiency. In clinical practice, serum vitamin B<sub>12</sub> measurement is performed only when a deficiency is suspected. However, in an earlier study, elevated serum vitamin B<sub>12</sub> levels were more prevalent than vitamin B<sub>12</sub> deficiency among patients who had serum vitamin B<sub>12</sub> measurements. Recent studies showed that elevated serum vitamin B<sub>12</sub> levels were associated with increased cancer risk, and the diagnostic applicability of serum vitamin B<sub>12</sub> as a non-specific cancer marker has been under discussion. However, prognostic analysis conducted in cancer patients with elevated serum vitamin B<sub>12</sub> levels is limited. This study examined whether vitamin B<sub>12</sub> could be a marker for survival prediction and cancer progression prediction in solid cancer patients.

In study 1, survival analysis was conducted according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels (high B<sub>12</sub> group >911 pg/mL, normal B<sub>12</sub> group 211-911 pg/mL) in

patients with metastatic cancers (solid cancers except gastric cancer). Kaplan–Meier and multivariate analyses of the Cox proportional hazards model were used. Analyses stratified by liver lesion (hepatocellular carcinoma or liver metastasis), concurrent chemotherapy, parenteral nutrition aid, infection status and tumor origin were performed. A total of 523 patients were included. The median survival time was 1.8 months (mo) in the high B<sub>12</sub> group and 5.1 mo in the normal B<sub>12</sub> group (log rank  $p < 0.001$ ). Elevated serum vitamin B<sub>12</sub> level ( $> 911$  pg/mL) was an independent prognostic factor for overall survival (multivariable-adjusted hazard ratio [HR]: 1.7; 95% confidence interval [CI]: 1.4–2.0,  $p < 0.001$ ). In the stratified analyses, similar results were observed in patients who did not receive parenteral nutrition aid, but, in patients who received parenteral nutrition aid, there was no significant difference in HR for mortality according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels. The positive association of HR for mortality with serum vitamin B<sub>12</sub> levels was more evident in patients with liver lesion compared with those without liver lesion. We found no effect modification by concurrent chemotherapy and infection status. For hepatobiliary cancer, colorectal cancer and breast cancer, significant differences were found in survival times and HR for mortality according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels. However, no significant differences were observed in gynaecological, urological, neurological cancers and sarcoma, which might be due to the limited number of patients and the distribution of the liver lesion group. In addition, when the patients were divided into quintiles and deciles according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels, linearity between HR for mortality and vitamin B<sub>12</sub> levels was observed as HR increased with increasing vitamin B<sub>12</sub> levels.

In study 2, we examined the survival analysis according to vitamin B<sub>12</sub> levels among gastric cancer patients and performed the correlation analysis between serum vitamin B<sub>12</sub> levels and other biochemical parameters. We also compared applicability of serum vitamin B<sub>12</sub> level as a prognostic factor with other prognostic factors previously used in cancer patients. A total of 78 patients with advanced or metastatic gastric cancer who did not undergo gastrectomy were

divided into three groups according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels (T1 <489 pg/mL, T2 489–782 pg/mL, T3 >783 pg/mL). Kaplan–Meier analysis, Cox proportional hazards analysis, and partial Pearson correlation analysis post standardizing to z-score, were performed. After adjusting for age, sex, stage, and current chemotherapy, serum vitamin B<sub>12</sub> levels were positively correlated with C-reactive protein (CRP) ( $r=0.422$ ,  $p=0.001$ ) and carcinoembryonic antigen ( $r=0.369$ ,  $p=0.005$ ). The median survival time of the patients was 6.8, 5.5, and 3.3 mo at T1, T2 and T3, respectively ( $p$  for trend 0.010). The multivariable-adjusted HR for mortality compared T1 was 1.7 (95% CI: 0.9–3.1,  $p=0.076$ ) and 1.9 (95% CI: 1.0–3.4,  $p=0.038$ ) for T2 and T3, respectively ( $p$  for trend 0.036). In the analysis stratified by liver metastasis, positive associations between HR for mortality and serum vitamin B<sub>12</sub> levels were observed only among the patients with liver metastasis. In addition, when the patients were divided into quintiles according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels, higher quintiles of vitamin B<sub>12</sub> also showed a trend towards increased HR for mortality ( $p$  for trend=0.007). However, after adjusting for CRP, which is also a survival prognostic factor in cancer patients, the overall association was attenuated. Therefore, CRP is thought to be a major confounding factor for survival prediction according to vitamin B<sub>12</sub> levels in cancer patients. Future research is required to complement this finding.

In study 3, we explored the relationship between serum vitamin B<sub>12</sub> level and cancer progression. Solid cancer patients who had serum vitamin B<sub>12</sub> levels and radiologic test follow-up were included in the study. A total of 55 patients were included. Receiver operating characteristics (ROC) analysis was performed to determine the cut-off value of serum vitamin B<sub>12</sub> level for cancer progression. Kaplan–Meier method and Cox proportional hazard model for Time To Progression (TTP) were performed. Analysis stratified by liver lesion (hepatocellular carcinoma or liver metastasis) was undertaken. The mean levels of vitamin B<sub>12</sub> in patients were significantly increased from  $944.1 \pm 87.7$  pg/mL in the first measurement to  $1372.4 \pm 227.1$  pg/mL in the second measurement in

the progression group ( $p=0.035$ ). The vitamin B<sub>12</sub> cut-off value for cancer progression prediction was 691.4 pg/mL, the sensitivity was 57.1% and the specificity was 59.3%. Patients with vitamin B<sub>12</sub> levels  $\geq 691.4$  pg/mL had a shorter median TTP (2.1 vs. 3.4 mo, log rank  $p=0.011$ ). Elevated vitamin B<sub>12</sub> level ( $\geq 691.4$  pg/mL) was an independent prognostic factor for cancer progression (multivariable-adjusted HR: 2.4; 95% CI: 1.2–4.8,  $p=0.019$ ). However, in the analysis stratified by liver lesion, there were no significant differences in TTP and the risk of cancer progression according to serum vitamin B<sub>12</sub> levels among the patients with live lesion.

Based on the above results, serum vitamin B<sub>12</sub> is considered a cancer-related marker, which is thought to be a predictor of poor survival time and rapid cancer progression in solid cancer patients. Notably, the median survival time of metastatic cancer patients with elevated serum vitamin B<sub>12</sub> level ( $>911$  pg/mL) was 2 mo, which was considered to be a useful parameter for the prognosis and treatment decision for metastatic cancer patients. In patients with gastric cancer, the higher the tertiles of serum vitamin B<sub>12</sub> levels, the poorer the survival prognosis, and the serum vitamin B<sub>12</sub> level was positively correlated with the cancer-related markers. Hence, elevation of serum vitamin B<sub>12</sub> levels is thought to share the mechanism of cancer development. In these studies, HR for mortality was linearly related to serum vitamin B<sub>12</sub> levels, and the association between HR for mortality and serum vitamin B<sub>12</sub> levels was more evident in patients with liver lesion. Serum vitamin B<sub>12</sub> level ( $>691.4$  pg/mL) can be used as a predictor of cancer progression in patients with solid cancer, especially in patients without liver lesion. Overall, the elevated serum vitamin B<sub>12</sub> level is expected to be useful for cancer patients as a predictor of poor survival prognosis and rapid cancer progression.

**Key words: Vitamin B<sub>12</sub>, Cancer, Biomarkers, Overall survival, Prognostic factor**

**Student number: 2013-30479**