



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](#)

전이성 또는 재발성 위암 환자의 예후  
예측을 위한 노모그램 개발



연세대학교 보건대학원

보건통계 전공

전 현 정

전이성 또는 재발성 위암 환자의 예후  
예측을 위한 노모그램 개발

지도 박 소 희 교수

이 논문을 보건학 석사 학위 논문으로 제출함

2015년 6월 일

연세대학교 보건대학원

보건통계 전공

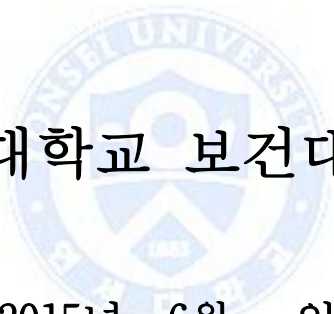
전 현 정

# 전현정의 보건학 석사 학위논문을 인준함

심사위원 박 소 희 (인)

심사위원 라 선 영 (인)

심사위원 남 정 모 (인)



연세대학교 보건대학원

2015년 6월 일

## 감사의 말씀

기대와 설렘 속에 시작되었던 대학원 생활이 어느새 마무리되어 가고 있습니다. 어떤 일을 함에 있어서 하나의 결과를 얻는 것이 쉽지 않다는 것을 배울 수 있는 소중한 시간이었습니다. 그리고 목표를 달성하였을 때의 성취감과 아쉬움은 앞으로 또 다른 목표에 정진함에 있어 질 좋은 밑거름이 될 것입니다.

한 편의 논문을 완성하기까지 정말 많은 분들의 도움과 격려가 있었습니다. 항상 주위의 여러 지인들의 도움이 있었기에 지금의 제가 있었다고 생각합니다.

먼저 이 논문의 지도교수이신 박소희 교수님께 감사를 드립니다. 연구 계획부터 연구결과 분석 및 결론 정리까지 연구의 전 과정의 흐름을 잡아주신 교수님께 감사합니다. 제게 공부할 기회를 만들어 주시고 배움과 학문을 넓힐 수 있도록 가르침을 아끼지 않으신 라선영 교수님 그리고 바쁘신 와중에도 부족한 저의 논문을 검토해 주신 남정모 교수님께 진심으로 감사드립니다.

바쁘신 가운데 열과 성의를 다하여 지도해주셔서 논문의 형태를 갖추게 해주신 전홍재 선생님과 선지유 선생님께도 진심으로 감사의 마음을 전하고 싶습니다.

항상 따뜻한 격려와 지원을 해주신 김현정 선생님, 정은숙 선생님, 정유정 선생님께도 감사의 마음을 전합니다.

마지막으로 언제나 아낌없는 사랑을 주시고 격려해 주시는 부모님께 감사드리고 항상 옆에서 힘이 되어주고 사랑을 준 남편, 윤민수님과 곧 태어날 우리 아기, 그리고 모든 가족들에게 무한한 사랑과 감사를 드립니다,

2015년 6월  
전 현 정 올림



# 차 례

국문요약 .....	vii
I. 서론 .....	1
1. 연구의 필요성 .....	1
2. 연구 목적 .....	3
II. 이론적 배경 .....	4
1. 위암 .....	4
2. 위암의 예후 예측 .....	7
3. 노모그램 .....	9
4. 노모그램 검증 .....	12
III. 연구방법 .....	15
1. 연구 틀 .....	15
2. 연구 대상 및 자료 수집 방법 .....	16
3. 분석 방법 .....	20
IV. 연구결과 .....	30
1. 연구 대상자의 일반적 특성 .....	30
2. 전이성 또는 재발성 위암환자에서 전체 생존 시간에 영향을 미치는 요인	

분석 (Training set) .....	34
3. 전체 생존 시간에 영향을 미치는 요인을 이용한 예후 예측모형 .....	39
4. 노모그램 개발 .....	47
5. 개발된 노모그램의 타당성 검증 .....	49
V. 고 찰 .....	54
VI. 결 론 .....	58
참고문헌 .....	59
부 록 .....	66
Abstract .....	81





## 표 차 례

Table 1. List of variables considered in the prediction model .....	18
Table 2. Demographic and clinicopathological characteristics .....	32
Table 3. Univariate analysis for overall survival of training set .....	37
Table 4. Prognostic factors associated with overall survival in advanced gastric cancer using cox proportional hazard model .....	41



## 그림 차례

Fig. 1 노모그램의 예시 .....	10
Fig. 2 연구 모형 .....	15
Fig. 3 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by ECOG .....	35
Fig. 4 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by Histology .....	36
Fig. 5 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by 1st-line chemotherapy .....	36
Fig. 6 Nomogram for predicting overall survival .....	48
Fig. 7 Time Dependent Area Under Curve analysis of within 2 years mortality by Chambless and Diao Model .....	50
Fig. 8 Time Dependent Area Under Curve analysis of within 2 years mortality by Uno Model .....	50
Fig. 9 Calibration plot comparing predicted and actual overall survival at 1-year follow-up .....	52
Fig. 10 Calibration plot comparing predicted and actual overall survival at 2-year follow-up .....	53

## 부 록 차 례

Fig. 11 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by sex .....	66
Fig. 12 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by age .....	67
Fig. 13 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by previous gastrectomy .....	67
Fig. 14 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by peritoneum metastasis .....	68
Fig. 15 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by liver metastasis .....	68
Fig. 16 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by bone metastasis .....	69
Fig. 17 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by lung metastasis .....	69
Fig. 18 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by metastasis of distant lymph node .....	70
Fig. 19 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by brain metastasis .....	70
Fig. 20 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by metastasis of other sites .....	71
Fig. 21 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by CA19-9 ..	71
Fig. 22 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by CEA .....	72

Fig. 23 Kaplan–Meier curve demonstrating overall survival by BMI .....	72
Fig. 24 Quartile calibration plot comparing predicted and actual overall survival at 1-year follow-up .....	73
Fig. 25 Quartile calibration plot comparing predicted and actual overall survival at 2-year follow-up .....	74
Fig. 26 Nomogram for predicting overall survival by bootstrap .....	75
Fig. 27 Calibration plot comparing predicted and actual overall survival at 1-year follow-up by Bootstrap .....	76
Fig. 28 Nomogram that variable of ECOG divided by 3 categories for predicting overall survival .....	77
Fig. 29 Calibration plot comparing predicted and actual overall survival at 1-year follow-up by 3 categories of ECOG .....	78
Fig. 30 Calibration plot comparing predicted and actual overall survival at 2-year follow-up by 3 categories of ECOG .....	79
Fig. 31 Time dependent area under curve analysis of within 2 years mortality by Chambless and Diao model that is divided by 3 categories of ECOG .....	80
Fig. 32 Time dependent area under curve analysis of within 2 years mortality by Uno model that is divided by 3 categories of ECOG .....	80

## 국 문 요 약

# 전이성 또는 재발성 위암 환자의 예후 예측을 위한 노모그램 개발

임상에서 환자의 예후를 예측하는 것은 환자의 치료 계획을 결정하거나 추적 관찰에 대한 계획을 수립하는 데 있어 매우 중요한 의의를 가진다. 그러나 전이성 또는 재발성 위암환자들의 경우 나이, 성별, 내원 당시 병의 진행 정도, 종양 별 각기 다른 분자생물학적 특징 및 조직학적 분류, 다양한 종류의 항암 치료 등 많은 요인들에 의해 예후가 좌우된다는 점에서 정확한 예후 분석이 쉽지 않은 상황이다.

이 연구는 연세대학교 신촌 세브란스병원에서 2005년부터 2014년 8월까지의 기간 동안 전이성 또는 재발성 위암으로 진단받은 612명의 환자군을 대상으로 수행한 후향적 연구이다. 생존기간에 영향을 주는 위험인자 분석에는 카플란-미이어(Kaplan Meier) 방법과 콕스비례위험모형(Cox proportional hazard model)을 사용하였다. 612명의 환자군을 2:1로 training set과 test set으로 구분하여 Training set에서 위험인자를 분석하여 노모그램을 구축하였고, Test set을 이용하여 내적 타당도 검증을 시행하였다. 노모그램의 타당성 검증에는 Discrimination과 Calibration을 사용하였다.

단변량분석과 다중 회귀분석을 통해 전이성 또는 재발성 위암 환자에서 전체 생존시간을 예측하는데 유의한 요인으로 나이, 성별, 위암 수술여부, 활동상태(ECOG), Tumor Marker(CA19-9)와 전이된 기관들이 선정되었으며, 이를 기반으로 개발된 노모그램의 타당성 검증을 위해 Harrell의 C-Index와 Calibration plot에 따른 적합도는 카이제곱 검정을 이용하였다. 이때 Training set과 Test set에서 개발된 노모그램의 판별력(discrimination ability)은 각각 0.630과 0.635로 추정되었으며, 모델에 의해 예측된 생존확률이 관찰된 Kaplan-Meier 생존확률과의 일치도가 높은 것으로 확인하였다(1년 Chi-Square test,  $p=0.568$ , 2년 Chi-Square test,  $p=0.601$ ). 그리고 2년 내 사망률에 대한 예측력이 시간이 변화함에 따라 어떻게 변화하는가를 알아보기 위해 Time dependent AUC를 2가지 방법으로 추정하였다. 그 결과 Chambless and Diao는 0.63, Uno의 값은 0.66 이었다. 2년 동안의 Time dependent AUC를 보면 시간이 변화함에 따라 AUC의 변화는 크지 않은 것으로 나타났다.

이 연구에서 개발된 노모그램을 이용하여 실제 임상 분야에서 전이성 또는 재발성 위암 환자들의 인구사회학적, 임상적 특성에 따른 향후 생존율을 미리 예측할 수 있을 것으로 기대하며 이를 토대로 치료 및 검사, 추적 관찰에 대한 계획을 수립하는 데 도움이 될 것으로 생각한다.

---

핵심어 : 전이성 또는 재발성 위암, 노모그램, time dependent AUC

# I. 서론

## 1. 연구의 필요성

지난 수십년간 전세계적으로 위암의 발생률과 사망률이 크게 하락하였다. 그러나 위암은 세계에서 네 번째로 많은 암이자 두 번째로 높은 사망률을 보이는 질환으로 여전히 국가 의료보건정책에 있어 주요 과제로 남아있다 (Parkin, 2005; Katherine, 2006). 위암 발생률은 국가별로 10배까지 차이가 날 정도로 다양하다. 위암의 약 2/3가 개발도상국에서 발생하며, 한국과 일본은 세계에서 가장 높은 위암 발생율을 보이는 나라이다(Katherine, 2006).

보건복지부, 중앙암등록본부, 지역암등록본부의 「국가 암 등록 사업 연례 보고서 (2012년 암등록통계)」에 따르면 전체 암발생 건수가 2011년 220,265명, 2012년 224,177명으로 1.8% 증가 하였으며 그중에서 위암 발생건수는 인구 10만 명당 2011년 31,637명 2012년 30,847명으로 전체 암발생 건수 중 13.8%로 2위를 차지하고 있다.

통계청에서 발표한 사망원인통계를 살펴보면, 2013년 악성 신생물(암)에 의한 사망률(인구 10만 명당)은 폐암(34.0명), 간암(22.6명), 위암(18.2명) 순으로 높다. 남자의 암 사망률(186.2명)은 여자(111.8명) 보다 1.67배 많으며, 남녀간 차이는 식도암(10.31배)이 가장 높고, 간암(2.82배), 폐암(2.69배), 위암(1.88배) 순으로 높다. 연령대별로는 30대에서 위암으로 인한 사망률이 가장 높고 10대를 제외한 전 연령대에서 위암은 사망률이 높은 암 순위로 3번째 이내에 포함된다.

최근 조기위암 진단의 증가로 위암 환자의 생존율이 높아졌으며, 통계청의 시계열 자료에 따르면 전체 암에 의한 사망률(인구 10만 명당)이 2003년 131.1명에서 2013년 149.0명으로 점진적으로 증가한 반면, 위암에 의한 사망률은 2003년 24.2명에서 18.2명으로 감소 추세에 있다. 그러나 적극적인 치료 및 중재에도 불구하고 진행성 위암의 예후는 좋지 못한 것이 사실이다(Park, 2008). 현재 위암 치료에 있어서 가장 중요한 이슈는 종양의 특성과 환자의 특성을 반영하여 환자 개개인에게 적절한 치료를 제공하는 지 여부이다(Song, 2014).

「국가 암 등록 사업 연례 보고서 (2012년 암등록통계)」의 위암 병기별 5년 생존율 살펴보면 국한의 경우에는 94.6%, 국소의 경우에는 58.3%, 원격의 5년 생존율은 5.7%로 거의 완치 가능성이 없으며 이는 위암의 조기 발견이 중요함을 의미한다. 조기 발견을 하게 되면 수술 등의 방법으로 완치가 가능하지만 이미 수술로 완전절제가 불가능한 상태에서 발견될 경우에는 완치율이 급격히 떨어져 사망률의 높은 순위를 차지한다.

임상에서 환자의 예후를 예측하는 것은 환자의 치료 계획을 결정하거나 추적관찰에 대한 계획을 수립하는 데 있어 매우 중요한 의의를 가진다. 그러나 전이성 또는 재발성 위암환자들의 경우 나이, 성별, 내원 당시 병의 진행 정도, 종양 별 각기 다른 분자생물학적 특징 및 조직학적 분류, 다양한 종류의 항암치료 등 요인에 의해 예후가 좌우된다는 점에서 정확한 예후 분석이 쉽지 않은 상황이다.



## 2. 연구 목적

노모그램은 특정한 결과에 대한 가능성을 예측하고자 고안된 통계학적인 도구로, 환자의 특성뿐만 아니라 종양의 특성도 잘 반영하는 변수들을 바탕으로 만들어지기 때문에 환자 개개인의 예후 예측을 가능하게 함과 동시에 노모그램을 통해 얻어진 임상적인 자료들을 간단히 그래픽으로 표현할 수 있는 장점을 가진다(Iasonos, 2008). 다만 하나의 집단에서 도출된 노모그램은 새로운 집단에 쉽게 적용할 수 없기 때문에 다른 집단에 대해 예측을 하는 경우 주의가 필요하다. 노모그램을 통해 예후 분석을 하는 경우 외적 검증을 통해 보편적으로 적용 가능한지 여부를 확인해야 하며, 이를 위해서는 충분히 많은 데이터가 요구된다(Iasonos, 2008).

이 연구는 신촌 세브란스병원에서 전이성 또는 재발성 위암을 진단받은 환자의 임상병리학적 특성에 기반하여 생존율을 추정하는 노모그램을 개발하는 한편, 추정 생존율과 실제 관찰된 생존율 간의 차이 분석을 통해 개발된 노모그램의 타당성을 검증하는 것을 주목적으로 하고 있다.

이 연구의 순서에 따른 구체적인 목적은 다음과 같다.

첫째, 전이성 또는 재발성 위암환자의 예후를 예측하는 요인들을 탐색한다.

둘째, 탐색된 요인들을 바탕으로 전이성 또는 재발성 위암 환자의 생존기간(생존율)을 추정하는 노모그램을 개발한다.

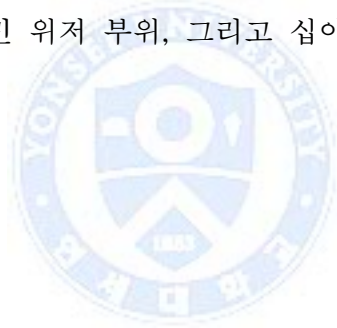
셋째, 개발된 노모그램을 검증한다.

## II. 이론적 배경

### 1. 위암

#### 1) 위의 위치와 구조

위는 소화기관 중에서 가장 넓은 부분을 차지하며 복부의 왼쪽 윗부분인 왼쪽 갈비뼈 아래에 위치하고, 위쪽으로는 식도와 연결되고 아래쪽으로는 십이지장과 연결되어 있다. 위는 식도에서 위로 이행하는 위의 입구인 분문부위, 좌 상방으로 불룩하게 내민 위저 부위, 그리고 십이지장으로 연결되는 유문부로 나뉜다.



#### 2) 위암의 정의

위암은 정상 위 점막세포가 증식 조절이 되지 않는 암세포로 변하여 발생하고 위 점막의 위샘을 구성하는 세포에서 기원하는 선암(adenocarcinoma)이 대부분이다. 선암은 점막에서 성장하기 시작하여 혹의 형태로 커지면서 위벽을 침범하며 위 주위의 림프절에 암세포들이 옮겨가서 성장하게 된다. 성장이 진행되면서 주위의 간, 췌장, 십이지장, 식도 등으로 직접 침범하거나 암세포가 혈관이나 림프관을 타고 간, 폐, 복막 등 멀리 떨어진 장기로 옮겨가 성장하는데 이를 진행성 위암이라 한다.

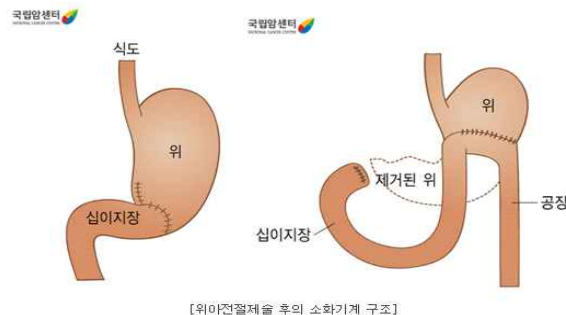
### 3) 위암의 진행단계

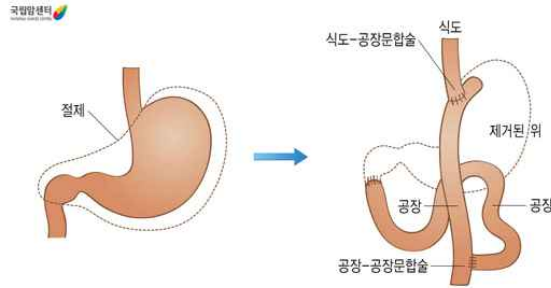
암의 진행정도는 위벽의 침윤정도(T), 림프절 전이정도(N), 그리고 타 기관으로의 전이 여부(M)에 따라 병기를 결정한다. 위암의 병기에 따른 5년 생존율을 살펴보면 조기 위암의 경우에는 95%, 1기의 경우에는 90%정도이나 2기 이후 부터는 50%정도로 급격하게 떨어지고 3기 위암의 경우에는 10% 정도이다 (출처-보건복지부 중앙암등록본부. 국가 암등록사업 연례보고서(2012년), 2014).

### 4) 위암의 치료방법

위암의 치료방법에는 위절제술, 항암화학 요법, 방사선 요법 등으로 크게 나눌 수 있다.

위절제술은 암을 포함한 위와 주변의 림프절을 최대한 절제하는 방식인 아전절제술 또는 위전절제술을 시행한다. 정확한 병기 결정과 함께 치료 효과를 높이기 위해 위절제시에 림프절을 포함하여 절제를 해야 한다. 그 외의 수술 방법으로는 위뿐만 아니라 위 주변의 다른 장기도 같이 절제하는 병합절제 방법이 있다. 위의 암종이 위벽을 넘어 다른 기관인 간, 췌장, 비장, 대장 등으로 침범했을 경우 병합절제술을 주로 시행한다.





[위전절제술후의 소화기계 구조]

[그림 출처-국립 암센터]

위암에 있어서 항암화학요법은 보조적인 역할뿐만 아니라 고식적인 치료방법으로 중요한 역할을 한다. 병의 진행 상태나 환자의 전신상태 그리고 치료를 진행하는 동안 항암제의 종류, 주기, 횟수 등과 같은 시행방법을 결정할 수 있다. 절제 불가능한 위암의 경우 고식적인 치료방법 (palliative chemotherapy)으로 항암치료를 할 수 있다.

위암의 항암요법에 사용되는 약물들은 아래와 같다.

항암제의 종류	
1	5-플루로유라실(5-fluorouracil:5-FU)
2	독소루비신(Doxorubicin)
3	미토마이신(Mitomycin)
4	시스플라틴(Cisplatin)
5	파클리탁셀(Paclitaxel)
6	세탁셀(Docetaxel)
7	이리노테칸(Irinotecan)
8	옥살리플라틴(Oxaliplatin)
9	젤로다(capecitabine)
10	TS-1(Tegafur)

최근에는 단독 항암화학요법 보다는 복합화학요법 등이 많이 사용되고 있으며, 과거 약제에 비해 최근 개발된 약제들의 복합화학 요법은 부작용이 적고 환자의 치료반응 역시 좋아 많이 이용되고 있다(Bang, 2012).

마지막으로 수술을 하였지만 암의 근치적 절제가 어렵거나 국소 진행된 경우 방사선치료를 시행한다. 방사선 치료는 진행된 종양으로 인해 통증, 출혈, 골절과 같은 증상을 완화하기 위해 시행되어 지고 있다.

## 2. 위암의 예후 예측

위암환자의 예후는 위암의 진행도와 밀접한 관련이 있으며, 침윤정도, 림프절 전이정도, 원격전이 정도를 기준으로 위암의 병기를 설정할 수 있다(Edge, 2010). 즉, 위암의 병기는 환자의 생존율과 밀접하게 관계가 있지만 같은 병기에서도 개개인마다 다른 생존율을 보인다(Chansky, 2009; Kawaguchi, 2010; Sculier, 2006).

이 연구에서는 위암에 대한 병기 분류인 American Joint Committee on Cancer(AJCC)에 근거하였을 때 Stage IV에 해당하는 환자군을 대상으로 연구를 진행하였다.

### 1) 위암의 병기 분류

위암에 대한 병기분류는 대부분 AJCC(American Joint Committee on Cancer)의 TNM staging system을 이용한다. (T)는 종양이 위벽을 침윤한 정도나 정도나 크기, 국소의 림프절 전이가 있는 경우(N), 그리고 원격 전이 유무(M)에 따

라 병기를 결정한다. 종양의 침윤 깊이가 깊어질수록 T의 숫자는 증가하고, 림프절의 수 또는 전이된 범위가 증가할수록 N의 숫자는 증가한다. 원격전이의 유무에 따라 M0, M1으로 표시한다.

위암의 병기 분류는 아래와 같다.

### 위암의 병기 분류

Stage	Primary tumor (T)	Regional Lymph Node (N)	Distant metastasis (M)
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
Stage IIA	T1	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
	T4a	N0	M0
Stage IIIA	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
	T4a	N1	M0
Stage IIIB	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
	T4b	N0	M0
Stage IIIC	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
	T4b	N2	M0
Stage IV	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Stage IV	any T	any N	M1
Stage Unknown			

\* used with permission of the American Joint Committee on Cancer(AJCC), Chicago, Illinois. the original and primary source for this information is the *AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2009)* (위암의 병기분류 출처 - Suh et al.)

### 3. 노모그램

노모그램은 환자의 특성뿐만 아니라 종양의 특성도 잘 반영하는 변수들을 바탕으로 만들어지기 때문에(Valentini, 2011; Han, 2012; Karakiewicz, 2007) 환자 개개인의 예후 예측을 가능하게 함과 동시에 노모그램을 통해 얻어진 임상적인 자료들을 간단히 그래픽으로 표현할 수 있는 장점을 가진다(Iasonos, 2008).

노모그램은 개개인의 환자가 변수별로 해당하는 점수를 합산하여 1부터 100까지의 점수를 구할 수 있으며, 합산된 점수를 통해 각각의 환자에게서 예상되는 생존율을 예측할 수 있다. 전통적인 AJCC의 TNM 병기분류와 비교하였을 때 노모그램은 여러 종류의 암에서 암환자의 예후를 정확히 예측하는 것으로 보고된 바 있다(Zaak, 2010; Wang, 2013).

위암과 관련된 최초의 노모그램은 Kattan 등이 2003년도에 Memorial Sloan-Kettering 병원의 1039명 환자의 임상적 자료를 토대로 개발한 것으로, 개발된 노모그램을 이용하여 위절제술 후의 5년 생존율을 정확하게 예측할 수 있게 되었다(Kattan, 2003). 이렇게 개발한 노모그램은 유럽의 Dutch trial 연구 그룹과 독일의 한 대규모병원의 연구에서 각각 검증되었으며, 비교적 좋은 예측력을 가지고 있음이 증명되었다(Peeters, 2005; Novotny, 2006; Shariat, 2006; Sternberg, 2006; Chun, 2007; Shariat, 2008). 그러나 Strong 등의 연구에 의하면 미국의 위암환자를 대상으로 개발한 노모그램을 한국의 위암환자에게 적용할 경우 생존율에 있어 유의한 차이가 있었다(Strong, 2010). 이는 그룹별로 환자 및 종양의 특성이 다를 경우 하나의 그룹에서 개발된 노모그램을 다른 그

룹에 적용할 수 없음을 시사한다. 그러므로 환자의 특성과 종양의 특성을 잘 반영하는 변수들을 이용하여 환자 개개인에게 적합한 노모그램을 개발하여야 할 것이다.

최근 임상에서 수많은 질환과 관련하여 발병할 위험을 예측하기 위해 노모그램을 많이 개발하여 사용하고 있다(Polterauer, 2012). 다양하게 사용되는 노모그램의 예는 아래의 그림과 같다.

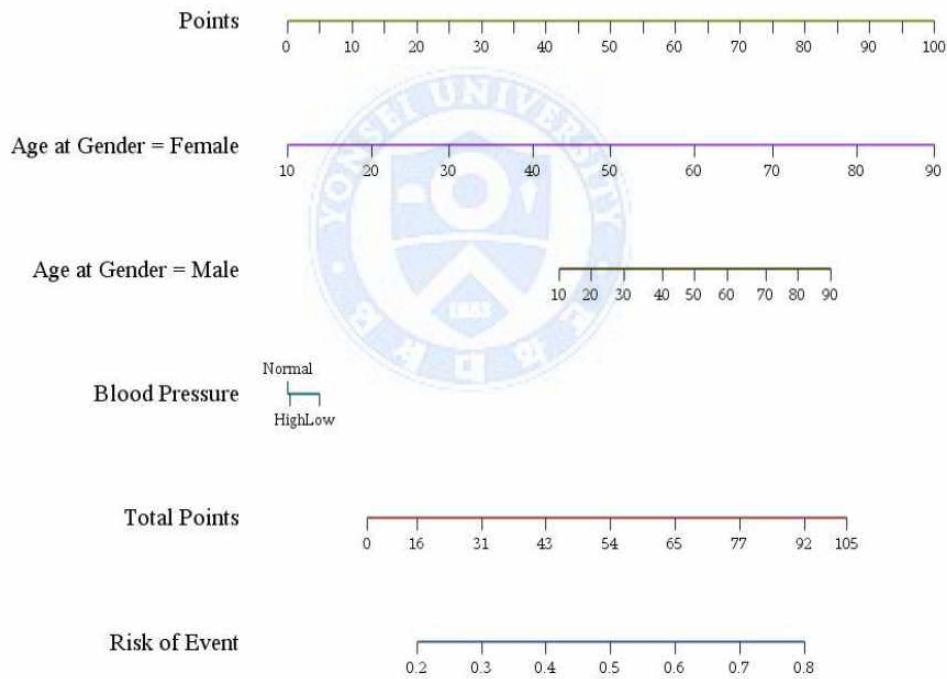


Fig. 1 노모그램의 예시

\* The original and primary source for this information is Building Prognostic Nomogram for Risk Assessment; 2013



노모그램의 구성은 예측인자의 각 수준에 할당된 점수를 반영하는 Points가 있으며, 할당된 점수를 가지는 예측인자들이 있다. 위의 노모그램에서의 예측인자는 나이, 성별, 정상혈압 또는 비정상 혈압이 된다. 예측인자에 할당된 각각의 점수를 누적으로 합한 것이 Total Points이고, 이 Total Points에 해당하는 값이 확률(Probability)이 된다.

예를 들어 그림1에서 예시로 제시한 노모그램의 점수 산정 방법은 나이가 50세인 여성이 혈압이 낮은 경우 노모그램 상단의 total point는 55점이 되고, 그에 따른 (심혈관 질환)위험 발생 가능성은 0.5점이 된다.

개발된 노모그램의 장점은 사건(Event) 발생확률에 영향을 주는 예측인자들의 중요도를 한눈에 나타낼 수 있고 다른 예측인자들의 수준이 동일하게 고정되어 있을 때 하나의 예측인자의 값의 변화에 따라 사건 발생확률의 변화를 알 수 있다는 장점이 있다. 그리고 복잡한 공식을 계산하지 않고도 점수화된 체계를 통해 각 환자마다 사건 발생확률을 쉽게 계산할 수 있다는 점이 노모그램의 가장 큰 장점 중 하나이다(Iasonos, 2008).

일반적으로 모델구축은 결과변수가 이분형일 경우 로지스틱 모형을 구축하고, time-to-event일 경우 콕스 모형을 구축한다. 로지스틱 모형의 경우 Calibration은 AUC(Area Under Curve)로, 모형 적합도는 Hosmer-Lemeshow 타입의 goodness of fit 검정으로 평가 할 수 있다. 이때 예측인자 중 통계적으로 유의하지 않은 예측인자가 있더라도 임상적 의미가 충분하다면 예측모형에 고려 할 수 있다.

## 4. 노모그램 검증

좋은 예측 모형은 구축된 모형이 미래의 결과를 얼마나 잘 예측하였는지를 평가하는 것으로 이러한 모형의 성과를 평가하기 위해 타당도 검증(Validation)을 실시한다.

### 1) 노모그램 검증(Validation)

노모그램 검증 방법은 내적검증(Internal Validation)과 외적검증(External Validation)으로 나뉜다.

내적검증은 모델링 이전에 자료를 이용하여 모형구축과 검증까지 할 수 있도록 쪼개어서 수행할 수 있다. 내적검증에는 Bootstrapping이나 10-fold cross-validation을 통한 방법들이 있다(Harrell, 2012). 또 다른 내적검증 방법 중 Data splitting은 original data set을 training set과 test set으로 나누는 것으로 이때 test set은 타당도 검증을 위해 data set의 크기가 충분히 커야 한다. original data에서 반복적으로(약 100번 이상) 무작위 샘플들을 추출하여 각각의 C-Index값을 구하고 그 C-Index의 평균값으로 검증하는 방법을 Bootstrap이라고 한다.

Bootstrap이나 Data-split은 모두 비슷한 특성을 지닌 자료에서 나온 결과이기 때문에 내적검증을 통한 모형의 일반화에는 신뢰도의 한계가 있다. 따라서 수집 시기나 장소 등이 다른 별도의 자료를 이용해 외적검증을 수행하여 일반화에 대한 평가를 하는 것이 바람직하다(Iasonos, 2008).

## 2) Discrimination

### 가. C-Statistics

생존 분석은 survival time이라는 연속변수와 event censor라는 binary variable이 함께 다루어야 한다는 특징이 있다. 그렇다 보니, 진단법의 검정에서 흔히 사용되는 ROC(Receiver operating characteristics) curve 분석을 그대로 사용해서는 안 된다는 문제가 발생한다. 하지만 기본 개념은 비슷하기 때문에, C-statistics(=Area under the ROC curve)를 이용하여 survival model의 discrimination potential을 수량화하게 된다. 즉, survival을 예측하는 어떤 model을 만들었을 때 이 모델이 생존율을 얼마나 잘 구분 하는가(또는 좋은 예측력을 가지는가)를 C-statistics를 이용하여 구하게 된다.

C-statistics는 진단방법에 대한 예측력을 평가하고자 할 때 많이 쓰이고 있다. 하지만 로지스틱 회귀분석 방법을 바탕으로 한 C-Index는 시간에 따라 변화하는 질병의 상태를 고려하지 못한다. 생존 자료에서 시간에 따라 변화하는 질병 상태를 고려한 Time Dependent ROC 곡선의 AUC를 통해 추정 할 수 있다.

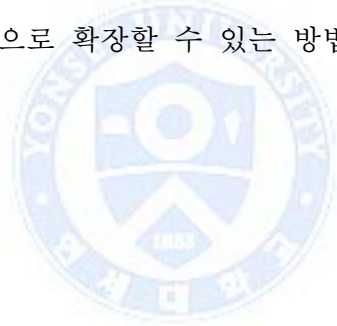
### 나. Time Dependent AUC

Time Dependent AUC는 특정시점 내의 임의의 시점( $t$ )에서 시점( $t$ )을 계속 변화하면서 시간의 변화에 따라 예측력이 어떻게 변화하는 가를 추정 할 수 있다.

Time Dependent AUC는 추정하는 여러 가지 방법은 다음과 같다.

회귀모델을 통해 미래의  $t$ 년에 생존여부를 간단하게 예측할 수 있는 추론

과정이 Uno 등에 의해 제시되었다. 이는 민감도와 특이도 및 양성 예측도, 음성 예측도 값으로 다양한 예측에 따라 이진 분류 규칙을 평가하기 위한 추론 과정이다(Uno, 2007). 그리고 임의의 시점  $t$ 에 대한 AUC를 추정할 때 C-Index의 개념을 이용하지만 사건이 발생한  $t$ 시점과  $t$ 시점 이전에 중도 탈락한 대상자를 직접 비교할 수 없기 때문에 모든 사건이 발생한 시점에서 순환적으로 Kaplan-Meier 생존함수 추정방법을 이용하여 비교하는 방법이 있다(Chambless and Diao, 2006). Heagerty 등이 제시한 비모수적 방법으로 추정한 Time dependent AUC방법을 Song and Zhou는 준모수적 방법으로 확장한 공변량 특이적 Time dependent AUC 추정방법을 2008년에 제시하였다. 마지막으로 시간에 따른 AUC 추정 방법을 간단하고 쉽게 계산할 수 있는 비모수적 추정량 및 공변량의 효과를 회귀모형으로 확장할 수 있는 방법을 Hung and Chiang이 제시하였다.



### Ⅲ. 연구방법

#### 1. 연구 틀

이 연구는 환자의 특성, 종양의 특성, 치료 및 중재를 나타내는 변수들을 이용하여 재발성 또는 전이성 위암의 위험인자를 확인하고, 이를 토대로 노모그램을 개발 및 검증하였다.

연구의 틀은 다음과 같다(Fig. 2).

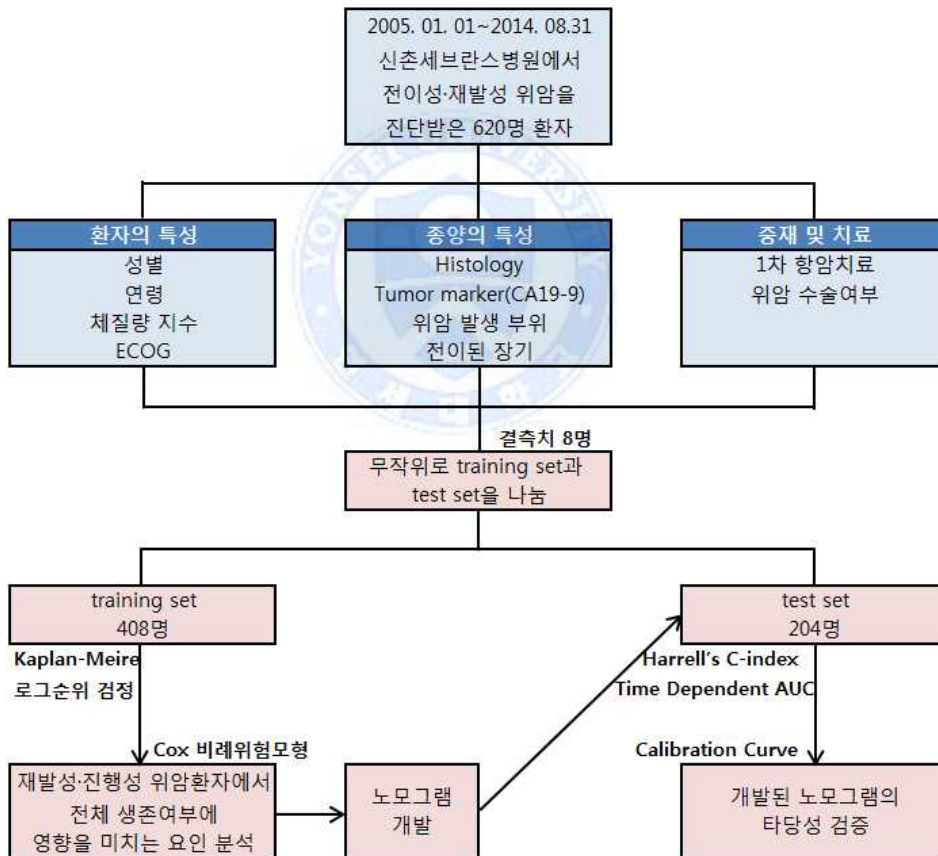


Fig. 2 연구모형

## 2. 연구 대상 및 자료수집 방법

연구 대상은 연세대학교 신촌 세브란스병원에서 2001년부터 2014년 8월까지의 기간 동안 전이성 또는 재발성 위암을 진단받은 620명의 환자군이며, 이를 대상으로 후향적 연구를 수행하였다.

환자들의 모든 변수는 진단 받은 시점으로부터 의무기록에 기재된 내용에 기반하고 있으며, 변수들 중 의무기록 상 정보를 찾을 수 없는 경우 결측치로 처리하여 분석하였다.

모든 대상 환자들에서 성별, 연령, 종양의 위치, 위암의 조직·병리학적 분류(Histology), Tumor marker(CEA, CA19-9), 수술여부, 전이된 기관, 1차 항암제의 종류, 첫 투약일, 환자의 활동상태(ECOG), 체질량지수(Body Mass Index) 등의 인구사회학적, 임상적 특성에 대한 정보를 의무기록에 기재된 내용을 바탕으로 수집하였으며, 생존을 분석을 위한 생존여부와 사망일자도 조사하였다. 또한 환자가 사망하지 않은 경우 마지막 방문일을 확인하였다. 수집 자료의 상세 내용은 다음과 같다.

### 1) 생존기간

이 연구에서의 주 평가변수(primary endpoint)는 생존율(overall survival)이며, 처음 전이성 또는 재발성 위암을 처음 진단받은 날을 기준으로 사망 또는 마지막 방문일로 측정하였다.

2) 1차 항암제

전이성 또는 재발성 위암으로 진단 받은 후 최초 투여 받은 항암화학요법을 의미한다.

3) ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)

미국에서 암환자의 활동 상태(performance status)를 평가하는 기준을 만든 것으로 그 내용은 다음과 같다.

ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) scale performance status

정도	정의
0	모든 활동 가능, 어떤 제한 없이 병에 걸리기 전과 동일하게 일 수행
1	육체적인 힘든 일은 제한이 있지만 거동이나 가벼운 성질의 일은 가능(예를 들면 가벼운 집안일이나 사무실 일)
2	거동이나 자가 돌봄은 가능하나 어떠한 일도 수행하기 어려움; 깨어 있는 시간의 50% 이상 일어나서 생활 가능
3	제한적으로 자가 돌봄은 가능하며 깨어있는 시간의 50% 이상을 누워 있거나 휠체어를 이용함
4	완전히 무력한 상태; 어떠한 자가 치료도 불가능하며 대부분의 시간을 침대에서 보냄

여기서 ECOG status 0과 1을 구분하는 기준은 증상의 유무가 아니라 발병 전에 할 수 있었던 모든 일을 수행할 수 있느냐 없느냐에 달려있다. 따라서 환자가 일상생활은 물론 힘든 일을 포함한 발병전에 할 수 있었던 모든 일을 할 수 있다면 status 0에 해당되고, 일상생활은 가능하나 힘든 일을 하는 데 제한이 있다면 status 1에 해당된다.

Table 1. List of variables considered in the prediction model

Variables	Explanation of Variables
Sex	남성, 여성
Age (years)	전이성 또는 재발성 위암을 진단 받은 연령 65세 이상, 65세 이하
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	< 18.5 ≥ 18.5, <25 ≥ 25
ECOG	암환자의 활동 상태를 평가하는 기준 ECOG 0점 ECOG 1점 ECOG 2점
Histology	위암조직의 임상병리학적 분류 Adenocarcinoma, Well-Differentiated Adenocarcinoma, Moderate-Differentiated Adenocarcinoma, Poorly-Differentiated Signet Ring Cell Others
CA19-9 (U/ml)	종양표지자 중 하나로 검사 수치 37 U/ml까지를 수 치를 정상으로 간주 - 37 U/ml >=37 U/ml
CEA (ng/ml)	종양표지자 중 하나로 검사 수치 5 ng/ml까지를 수 치를 정상으로 간주 - 5 ng/ml >=5 ng/ml
Organ of Metastasis	종양이 전이된 기관 Peritoneum Liver Lung Bone Brain Distant Lymph Node Others

\* BMI; Body Mass Index † ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group



Table 1. List of variables considered in the prediction model (Continued)

Variables	Explanation of Variables
1 <sup>st</sup> -line Chemotherapy	전이성 또는 재발성 위암으로 진단을 받은 후 최초로 투여 받은 항암화학요법으로 이 연구에서는 4가지 항암제로 분류 5FU + Platinum 5FU +Taxane Taxane + Platinum 5FU mono
Previous Gastrectomy Location	위암 절제술을 받았는지 여부 Proximal(cardia, fundus, EJ junction) Mid(Body, Angle) Antrum
Expire	사망여부



### 3. 분석방법

분석을 용이하게 하기 위해 몇몇 연속형 변수들은 범주화하였다. 그리고 생존기간에 영향을 주는 위험인자 분석을 위해 무작위로 환자군을 training set 과 test set으로 구분하였고 training set으로 위험인자 분석 및 노모그램 개발을 하였다. 범주화된 변수는 Kaplan-Meier와 Log-rank test로, 연속형 변수일 경우 Cox proportional hazard model을 사용하여 생존기간에 영향을 주는 위험요인을 확인하였다. 각 위험요인별 위험비(Hazard Ratio)와 95% 신뢰구간(confidence interval)을 산출하였고, Multivariate Cox proportional hazard model을 통해 확인된 위험요인을 바탕으로 노모그램을 구축하였다.

마지막으로 Test set으로 Discrimination과 Calibration을 진행하여 내적 타당도 검증을 시행하였다. 모형의 예측력을 평가하기 위해 Harrell's C-Index를 구하였고, 시간의 흐름에 따라서 변화하는 Time dependent AUC(Area Under Characteristics)를 구하였다.

통계적인 유의성 검증은  $p < 0.05$ 를 기준으로 하였고, 모든 자료의 분석은 SAS software program Window version 9.2와 R software(package; rms, Hmisc)를 사용하였다.

#### 1) Cox의 비례위험 모형

Cox의 비례위험 모형은 생존시간의 분포에 대해서는 아무런 가정을 하지 않지만, 위험함수에 대한 독립변수의 영향에 대해서는 일부 가정을 필요로 하는 준모수적인(semiparametric) 방법으로 생존 자료의 분석에 있어 매우 폭넓게 이용되고 있다.

Cox의 비례위험모형은 위험인자가 없는 경우의 위험도와 위험인자가 있는

경우의 위험도의 비례로써 모형을 구성하며 이때 위험도의 비는 시간에 대해 일정하다고 가정한다.

Cox의 비례위험 모형은 다음과 같은 순서로 구할 수 있다.

미래의  $t$ 시점까지의 생존한 환자의 순간 위험률(instantaneous risk of death) 또는 Failure로서 수식적으로 표현하면 다음과 같다.

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}$$

$$= \frac{1}{\Pr(T \geq t)} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)}$$

위의 공식에서  $t$ 는 생존시간 위험함수는 생존함수와 밀도함수로 표현할 수 있을 뿐만 아니라, 생존함수만으로도 표현이 가능하다. 즉 밀도함수와 생존함수의 관계를 이용한다.

밀도함수와 생존함수의 관계 :  $f(t) = -S'(t)$

$$h(t) = -\frac{S'(t)}{S(t)} = -\frac{\frac{d}{dt}S(t)}{S(t)} = -\frac{d}{dt} \log S(t)$$

생존 시간과 공변량의 연관성을 설명하기 위하여 위험함수를 기초로 하는 회귀모형이 Cox의 비례위험 모형이다. 이 모형의 가정은 서로 다른 특성을 가지고 있는 개체의 위험함수의 비는 시간  $t$ 에 따라 변하지 않는다. Cox의 비례위험 모형은 다음과 같다.

$$h(t|x) = h_0(t) \times \exp(\beta'x)$$

여기서,  $\underline{x}=(x_1 \ x_2 \ x_3 \ x_4 \ \dots)$ 는 공변량 벡터이고  $\underline{\beta}$ 는 해당하는 모수 열 벡터이다. 또한  $h_0(t)$ 는 위험인자가 전혀 없을 때의  $t$ 시점에서의 사건 발생의 위험

도이다. Cox의 비례위험모형은 자연로그를 취한 상태에서 회귀식을 추정하므로, 회귀계수에 다시 지수함수를 취하여 위험도를 구할 수 있다.

Cox의 비례위험모형에서  $\exp(\beta)$ 는 t시점에서 위험인자가 없는 경우에 비해 위험인자가 있을 때의 사건(사망) 발생의 위험도라는 의미를 가지므로 비례위험도(Hazard Ratio)라고 부른다. 비례위험도가 1보다 크면 위험인자가 있을 때 사건 발생의 위험이 증가하는 것이고, 1보다 작으면 위험이 감소됨을 의미한다. 비례위험도만으로는 통계량의 정밀성을 보여주기 어려우므로 비례위험도의 95% 신뢰구간을 함께 제시해 주는 것이 일반적이다.



## 2) 노모그램 모형 구축

예측성 모델은 단변량 분석(univariate analysis)을 통해 p-value가 0.05와 같거나 작은 유의미한 모든 변수들을 이용하여 개발하였다. 단변량 분석을 통해 얻어진 잠재적인 위험요인들을 Multivariable Cox proportional hazard model로 분석하였다(Polterauer, 2011).

노모그램을 통해 예측확률은 0부터 100점까지의 점수로 표현되며 이를 Total Points라고 한다. Total Points는 각 예측인자의 점수들을 누적하여 합한 값이다. 각 예측인자들을 점수화하기 위해 통계적으로 유의성에 따르는 순위를 이용한다. 예측 모형에서 가장 유의한 예측인자는 추정된 회귀계수 값의 절대값이 가장 큰 인자로 이 예측인자는 순위가 1위이며, Points는 100점을 받게 된다.

유의한 인자의 점수 계산법은 다음과 같다.

$$\{(2\text{순위의 회귀계수의 절대값}) / (1\text{순위의 회귀계수 절대값})\} * 100$$

나머지 순위에 대해서도 앞과 같이 점수 계산방식을 적용할 수 있다. 즉, 점수의 의미는 가장 영향력 있는 인자에 대비한 효과의 크기가 된다(Iasonos, 2008).

### 3) 노모그램 모형 검증

이 연구의 노모그램 검증 방법은 모델링 이전에 자료를 이용하여 모형구축과 검증까지 할 수 있도록 검증하는 내적검증(Internal Validation)을 수행하였다(Iasonos, 2008).

#### 가. Data Splitting

내적검증 방법 중 Data splitting 검증은 original data set을 training set과 test set으로 나누는 것이다. original data set에서 나눈 training set을 이용하여 모형 구축을 하게 되며, test set으로 모형의 타당도 검증을 한다. test set은 타당도 검증을 위해 data set의 크기가 충분히 커야한다. 예를 들어 총 sample의 크기가 300명이라면, training sample 200명으로 예측모형을 개발하고, test sample 100명으로 검증을 한다.

Data Splitting은 분석에 앞서 Data를 쪼개야하며 data set이 커야 적절한 모형 개발 및 검증이 이루어 질 수 있다. 또 Data를 다시 나누거나 나누는 방식에 따라 다양한 결과가 나오게 된다(Harrell, 2012). 이 검증은 모두 비슷한 특성을 지닌 자료에서 나온 결과이기 때문에 내적검증을 통한 모형의 일반화에는 신뢰도의 한계가 있다. 따라서 신뢰도의 한계를 극복하기 위해 수집 시기나 장소 등이 다른 별도의 자료를 이용해 외적검증을 수행하여 일반화에 대한 평가를 할 수 있다(Iasonos, 2008).

## 나. Harrell' s C-Index

이 논문에서는 개발된 노모그램의 일반화하기 위해 설명력과 예측력의 두 가지 측면에서 예측모형의 타당도를 검증하였다(D' Agostino, 2001; Nam, 2002).

생존형 자료에서 예측모형의 판별능력을 평가하기 위해 C-Index의 원리를 생존형 자료에 확장하는 방법이 있다(Hanley, 1982; Harrell, 1996). C-Index는 환자가 사망한 경우 뿐 아니라 사망하지 않은 환자들의 생존 자료를 무작위로 이용하기 때문에 절단된 자료에서 확률을 구하기에 적절하며 ROC(Receiver Operating Characteristics) 영역과 거의 일치한다. 이 연구에서는 예측된 확률의 순서 사이에서 C-Index를 측정하는 방법 중 가장 널리 사용되는 Harrell' s C-Index를 이용한다(Harrell, 2001).

Harrell' s C-Index는 진단방법에 대한 예측력을 평가하기 위한 통계학적 척도로 Harrell' s concordance index와도 같은 의미로 사용된다. Harrell' s C-Index는 생존 자료에서도 질병의 발생과 관련된 위험요인에 대한 진단의 정확성에 대한 평가를 하기위해 사용된다.

Harrell' s C-Index의 기본적인 방법은 아래와 같다.

어떤 두 명의 환자를 무작위로 뽑았을 때 아래와 같으면 comparable 하다고 한다. 여기에서  $X$ 는 survival time이다.

$$X_i > X_j \text{ or } X_j > X_i$$

어떤 두  $i, j$  환자를 무작위로 뽑았을 때, 여기에서  $X$ 는 actual survival time,  $T$ 는 predicted survival time이 된다.

$$(X_i > X_j \text{ and } T_i > T_j) \text{ or } (X_j > X_i \text{ and } T_j > T_i)$$

실제 survival이 긴 환자가 예측된 survival도 길다면 또는 실제 survival이 짧은 환자가 예측된 survival도 짧다면 이를 일치(concordant)라고 한다. 이외의 나머지 경우는 모두 불일치(disconcordant)가 된다.

C-Index는 모든 usable pairs의 일치할 확률로 정의된다. 즉, 예측된 survival와 실제 survival의 비율이 일치하는 것을 의미한다(Harrell, 2006). 기본적으로 Harrell's C-Index에서는 censored와 censored끼리 pair를 만들어 비교하는 것을 허락하지 않기 때문에 usable pair라고 한다.

*Event vs. Event => Comparable*

*Event vs. Non-Event => Comparable*

*Non-Event vs. Non-Event => non-comparable*

여기에서,

$$\pi_c = P(X_i > X_j \text{ and } T_i > T_j) + P(X_j > X_i \text{ and } T_j > T_i)$$

$$\pi_d = P(X_i > X_j \text{ and } T_j > T_i) + P(X_j > X_i \text{ and } T_i > T_j)$$

라고 하면, C statistics는 다음과 같다.

$$C = \frac{\pi_c}{(\pi_c + \pi_d)}$$



생존 자료에서 발병률은 질병 발생 기간에 따라 다르고 사람마다 추적 기간 (Follow-up time)이 다르기 때문에 시간을 고려해야만 한다. Harrell's C-Index는 질병 발생률과 관련하여 정의되므로 질병발생의 결과들이 시간에 종속되어 있다. 하지만 질병 발생여부가 시간에 관계없이 고정되어 있는 상태만을 고려하기 때문에, 시간에 따라 변화하는 질병상태를 고려하지 못하여 시간에 대한 손실이 있다(Heagerty, 2000; Heagerty, 2005; Chambless, 2006). 그리고 Harrell's C-Index의 예측값은 censoring 분산들에 의존할 수밖에 없다. 그러므로 censoring은 Harrell's C-Index의 정확성을 낮추게 된다(James, 2009). 그렇기 때문에 이 연구에서는 Time Dependent ROC 곡선의 AUC를 추정하였다(Ewout, 2010).

#### 다. Time Dependent AUC

특정시점 내의 임의의 시점( $t$ )에서 AUC는 시점( $t$ )을 계속 변화하면서 시간의 변화에 따라 예측력이 어떻게 변화하는 가를 알 수 있다. 이러한 개념의 예측력을 추정할 수 있는 방법이 Time Dependent AUC이다. Time Dependent AUC를 추정하는 여러 가지 방법 중 이 연구에서는 Chambless and Diao, Song and Zhou, Uno 모델을 사용하였다.

Chambless and Diao는 임의의 시점  $t$ 에 대한 AUC를 추정할 때 C-Index의 개념을 이용하나 사건이 발생한  $t$ 시점과  $t$ 시점 이전에 중도 탈락한 대상자를 직접 비교할 수 없기 때문에 모든 사건이 발생한 시점에서 순환적으로 Kaplan-Meier 생존함수 추정방법을 이용하여 비교하는 방법이다(Chambless and Diao, 2006). Time dependent AUC가 적용되지 않은 AUC는 모든 사람들이 동일한 시간에 대해 관찰되어질 때 설명된다. 샘플에서 사람들을 추출하였을

경우 다양한 추적관찰 기간이 있게 된다. 즉, 주어진 시간에 의해 사건의 확률 또는 censoring이 발생하므로 시간을 다양화하여 생존분석을 적용한다. Time dependent AUC는 시간에 따른 질병발생 확률을 보는 것으로 이때의 확률은 시간을 적용하지 않았을 때의 확률 보다 크게 나타난다(Chambless, 2006). Chambless and Diao의 Time Dependent AUC의 공식은 다음과 같다.

여기서 AUC의  $t$ 는 어떤 사람들에게서  $t$  시점에 *event*가 발생할 score가 *event*가 발생하지 않을 score보다 클 확률이다.  $D(t)$ 는  $t$ 시점에 *event*가 일어났는지의 indicator가 된다.  $S(t | Z)$ 는 conditional survival이고, 여기서  $Z$ 는 linear predictor이다. 마지막으로  $u$ 와  $v$ 는  $Z$ 값 중에 임의의 두 개 independent observation이 된다.

$$\begin{aligned}
 \text{AUC}(t) &= \int_{(-\infty, \infty)} \left( \int_{(v, \infty)} g(u|D(t)=1)g(v|D(t)=0)du \right) dv \\
 &= \{E(1 - S(t|Z))E(S(t|Z))\}^{-1} \int_{(-\infty, \infty)} \left( \int_{(v, \infty)} (1 - S(t|u))S(t|v)g(u)g(v)du \right) dv \\
 &= \{E(1 - S(t|Z))E(S(t|Z))\}^{-1} E\{(1 - S(t|U))S(t|V)I(V < U)\}
 \end{aligned}$$

환자의 공변량을 통하여 미래의 생존함수를 추정하고 그 환자가  $t$ 년을 넘어 생존할 수 있을지 예측하는 모델을 Uno등이 제시하였다(Uno et al. 2007). 기존의 다른 생존모델들은 환자의 생존 또는 위험함수에 대한 공변량의 효과를 전체 연구의 추적 기간에 걸쳐 가정하였다. 이 모델은 민감도와 특이도 및 양성 예측도, 음성 예측도 값으로 다양한 예측에 따라 이진 분류 규칙을 추론하는 과정이다. 이 모델은 생존에 미치는 공변량의 영향을 종합적으로 평가할 때 합리적이라는 장점이 있다(Uno et al. 2007). 그러나 예측의 관점에서만 볼 때 장기 생존에 대한 예측에서는 단기 생존의 예측은 낮게 예측될 수 있다는

단점이 있다.

## 라. Calibration

Calibration은 노모그램에서 예측한 생존율과 관찰된 Kaplan-Meier 생존율과 얼마나 일치하는가를 확인하는 것이다(D' Agostino, 2001; Nam, 2002). Calibration plot의 구성은 45° 각도로 그려진 선을 ideal line이라고 하는데 이것은 예측 생존율과 관찰 생존율의 일치하는 가장 이상적인 선을 의미한다. Calibration plot에서 45° 각도로 그려진 선(ideal line)을 따라서 예측 생존율과 관찰 생존율이 그려질 때 노모그램은 정확한 예측력을 보인다고 할 수 있다(Iasonos, 2008). Calibration plot에 그려진 pairs와 45° 선과의 거리를 이용하여 노모그램 예측력의 절대오차를 측정한다. 이때 CI(confidence Interval)의 너비가 대각선을 따라 하락하는 범위는 Calibration plot의 오류 교정을 위해 꼭 확인되어야 한다. CI의 너비는 각 그룹의 포함된 환자의 수를 반영하게 되며, 그룹 크기가 작을수록 CI의 너비는 커지게 된다. 이 연구에서는 노모그램에서 예측한 1년 생존율과 2년 생존율이 실제 생존율과 일치하는지를 보기 위해 Calibration plot을 통해 확인하였다.

## IV. 연구결과

### 1. 연구대상자의 일반적 특성

#### 가. Training Set

2005년부터 2012년 8월 31일까지의 기간 동안 전이성 또는 재발성 위암으로 진단받은 612명에 대해 인구사회학적 특성, 임상적 특성을 비교 분석한 결과이다.

총 612명의 대상자를 무작위로 배정하여 408명의 대상자가 Training Set으로 할당 하였다. Training set의 중앙 추적 관찰 기간은 355.5일이며, 추적 관찰 기간 동안 334명(81.86%)이 사망하였다.

Training set에서 남성의 비율이 91%(273명)로 여성보다 높았으며, 65세 이상의 환자가 27.45%(112명)으로 65세 미만인 72.55%(296명) 보다 낮았다.

대상자 절반이상(261명, 63.97%)이 위절제술을 받지 않았고, 대부분의 환자는 병리학적으로 poorly differentiated tumor(175명, 42.89%) 이고 나머지 대상자들은 well-differentiated와 moderate differentiated tumor(121명, 29.66%)이다.

모든 환자는 1차 항암제 치료를 하였고 그 중 61.03% 환자(249명)가 5FU + Platinum를 사용하였다.

종양의 위치는 대부분 mid(268명, 65.69%)인 반면에 proximal에 (66명, 16.18%), antrum(74명, 18.14%)으로 낮은 비율을 보였다. 또 391명(96.31%)의 환자가 진단 받았을 때 ECOG performance 점수는 0에서 1점이었다.

가장 많이 전이된 기관으로는 복막(206명) 다음으로 림프절 전이(182명) 순

이었다.

체질량지수(BMI) 분포에서는 정상체중( $18.5 \leq \text{BMI} < 25 \text{kg/m}^2$ )의 환자가 저체중환자( $\text{BMI} < 18.5 \text{kg/m}^2$ )와 비만환자( $\text{BMI} \geq 25 \text{kg/m}^2$ )보다 월등히 높은 분포를 보였다.

#### 나. Test Set

Test set의 중앙 추적기간은 326일이며, 추적 관찰하는 기간 동안 177명(86.76%)이 사망하였다.

대상자의 65.2%(133명)가 남자였으며, Training set과 마찬가지로 여자보다 남자의 비율이 높았다.

65세 이상의 환자가 27.45%(112명)로 65세 미만(72.55%, 296명)보다 확연히 낮았다.

Test set의 환자들 중 129명(63.24%)이 1차 항암제로 5FU + Platinum을 투약 받았으며, 가장 많이 전이된 기관은 복막(115명)이다.

Test set의 94.03%가 ECOG 0에서 1점으로 2점(2.97%)보다 높은 것을 알 수 있다. 환자 절반이상인 264.22%가 위절제술을 받지 않았다.

체질량지수(BMI) 분포에서는 정상체중( $18.5 \leq \text{BMI} < 25 \text{kg/m}^2$ )의 환자가 79.41%로 저체중( $\text{BMI} < 18.5 \text{kg/m}^2$ )환자와 비만( $\text{BMI} \geq 25 \text{kg/m}^2$ )환자보다 월등히 높은 분포를 보였다.

Training set과 Test set의 카이제곱 검정의 p-value를 비교하였을 때 모두 유의하지 않았고, 두 군 간에 사망률 역시 큰 차이가 없는 것을 확인 할 수 있었다.

대상자의 일반적 특성에 대한 결과는 Table 2. Demographic and

Clinicopathological characteristics에 나열하였다.

Table 2. Demographic and Clinicopathological Characteristics

Variables	Training Set (n=408) count (%)	Test Set (n=204) count (%)	Total (n=612)	p-value
<b>Sex</b>			612	0.672
Male	273(66.9)	133(65.2)		
Female	135(33.1)	71(34.8)		
<b>Age (years)</b>			612	0.376
<65	296(72.6)	141(69.1)		
≥ 65	112(27.5)	63(30.8)		
<b>Previous Gastrectomy</b>			612	0.953
No	261(64.0)	131(64.2)		
Yes	147(36.0)	73(35.8)		
<b>Histology</b>			612	0.093
WD & MD	121(29.7)	53(26.0)		
PD	175(42.9)	108(52.9)		
Signet Ring Cell	96(23.5)	39(19.1)		
Others	16(3.9)	4(2.0)		
<b>1<sup>st</sup> line Chemotherapy</b>			612	0.553
5FU + Platinum	249(61.0)	129(63.2)		
5FU + Taxane	114(27.9)	58(28.4)		
Taxane + Platinum	28(6.9)	13(6.4)		
5FU mono	17(4.2)	4(2.0)		
<b>Metastasis</b>				
<b>Peritoneum</b>			612	0.170
Absence	202(49.5)	89(43.6)		
Presence	206(50.5)	115(56.4)		
<b>Liver</b>			612	0.845
Absence	303(74.3)	150(73.5)		
Presence	105(25.7)	54(26.5)		
<b>Lung</b>			612	0.165
Absence	366(89.7)	190(93.1)		
Presence	42(10.3)	14(6.9)		

\* WD; Adenocarcinoma, Well-Differentiated † MD Adenocarcinoma, Moderate-Differentiated,

‡ PD; Adenocarcinoma, Poorly-Differentiated § P-value is from Chi-Square test

Table 2. Demographic and Clinicopathological Characteristics(continued)

Variables	Training Set (n=408) count (%)	Test Set (n=204) count (%)	Total (n=612)	p-value
<b>Metastasis</b>				
<b>Bone</b>			612	0.387
Absence	365(89.5)	187(91.7)		
Presence	43(10.5)	17(8.3)		
<b>Brain</b>			612	0.317
Absence	406(99.5)	204(100.0)		
Presence	2(0.5)	-		
<b>Lymph Node</b>			612	0.313
Absence	226(55.4)	118(57.8)		
Presence	182(44.6)	86(42.2)		
<b>Others</b>			612	0.315
Absence	337(82.6)	175(85.8)		
Presence	71(17.4)	29(14.2)		
<b>ECOG</b>			608	0.645
0-1	391(96.3)	196(97.0)		
2	15(3.7)	6(3.0)		
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			612	0.165
< 18.5	44(10.8)	20(9.8)		
≥ 18.5, <25	298(73.0)	162(79.4)		
≥ 25	66(16.2)	22(10.8)		
<b>CEA (ng/ml)</b>			607	0.117
≤ 5	263(65.1)	145(71.4)		
> 6	141(34.9)	58(28.6)		
<b>CA19-9 (U/ml)</b>			608	0.736
≤ 37	265(65.6)	131(64.2)		
> 37	139(34.4)	73(35.8)		
<b>Number of Deaths</b>	334(81.9)	177(86.8)	-	-
<b>Median Follow-up time (days) (range)</b>	355.5 (205-597)	326 (185-588.5)	-	-

\* BMI; Body Mass Index † ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group

‡ P-value is from Chi-Square test

## 2. 전이성 또는 재발성 위암 환자에서 전체 생존시간에 영향을 미치는 요인 분석 (Training set)

전이성 또는 재발성 위암을 진단받은 408명 중 생존시간에 영향을 미치는 요인을 알아내기 위하여 연령, 성별, 위절제술을 받았는지 여부, 위암의 임상 병리학적인 분류, 1차 항암제의 종류, 전이된 기관, 활동상태(ECOG), BMI, 중앙 표지자 등의 변수를 Kaplan-Meier를 통해 얻어진 중앙생존시간과 p-value를 추정한 결과를 제시하였다(Table 3).

연령을 65세 미만과 65세 이상으로 구분하여 비교하였을 때, 65세 미만의 중앙생존시간은 383일 이었고, 65세 이상에서는 400일 이다. 연령의 p-value는 0.348로 유의하지 않았다.

성별에서의 남성과 여성의 중앙생존 시간은 각각 391일, 371일이며 p-value 0.416으로 통계적으로 유의하지는 않았다.

위절제술을 받은 경우 중앙생존기간이 516일로 받지 않았을 때(334일) 보다 길었으며, 위절제술 시행 여부의 p-value는 <.0001이다.

전이기관 중 복막전이와 뼈 전이의 p-value는 각각 0.002, 0.001이었으며, 복막 전이가 있을 경우 중앙 생존기간은 334일로 전이가 없는 423일 보다 짧았다. 또 뼈 전이가 있을 경우의 중앙생존시간은 262일 이었지만, 전이가 발생하지 않았을 경우 402일로 전이가 있는 것 보다 중앙 생존기간이 길었다.

활동 상태를 확인하는 ECOG는 활동상태가 0에서 1점일 경우가 2점일 경우 보다 중앙생존기간이 567일로 월등히 길었고 이는 활동상태가 좋을수록 중앙 생존시간이 길었음을 알 수 있다.



단변량 분석(univariate analysis)을 통해 생존율에 영향을 미치는 위험 요인을 확인 하였다. 각각의 위험요인 중 환자의 활동상태(ECOG), Tumor Marker, 전이된 기관, 위암의 조직·병리학적 분류인 Histology, 1차 항암제 종류, 위암 수술여부 등이 생존율에 영향을 주는 것으로 나타났다. 단변량 분석을 통해 나온 결과는 Table 3과 Fig. 3, 4, 5에 제시하였다.

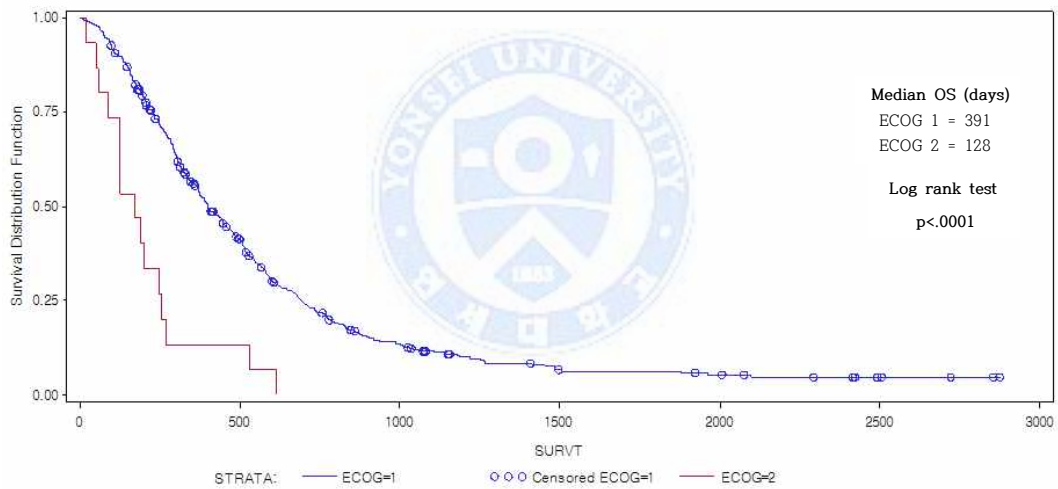


Fig. 3 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by ECOG

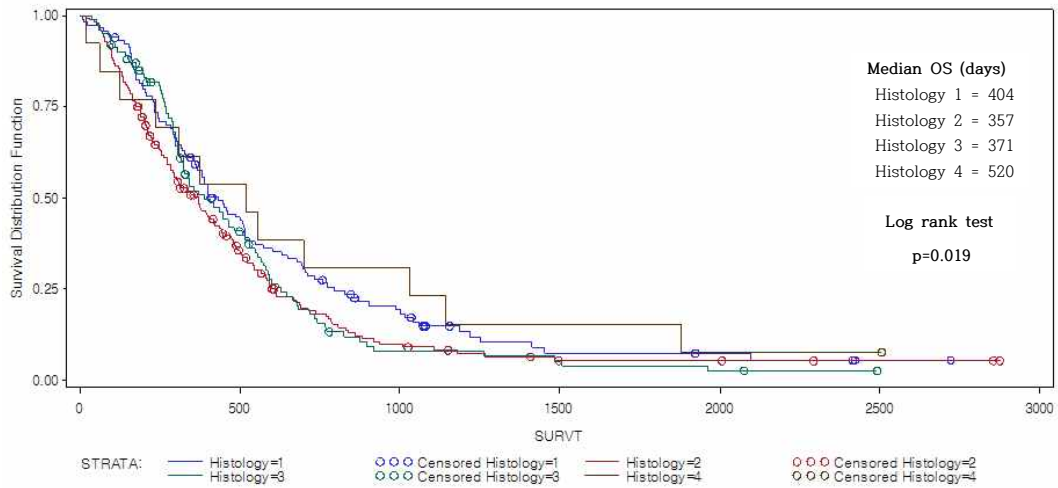


Fig. 4 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by Histology

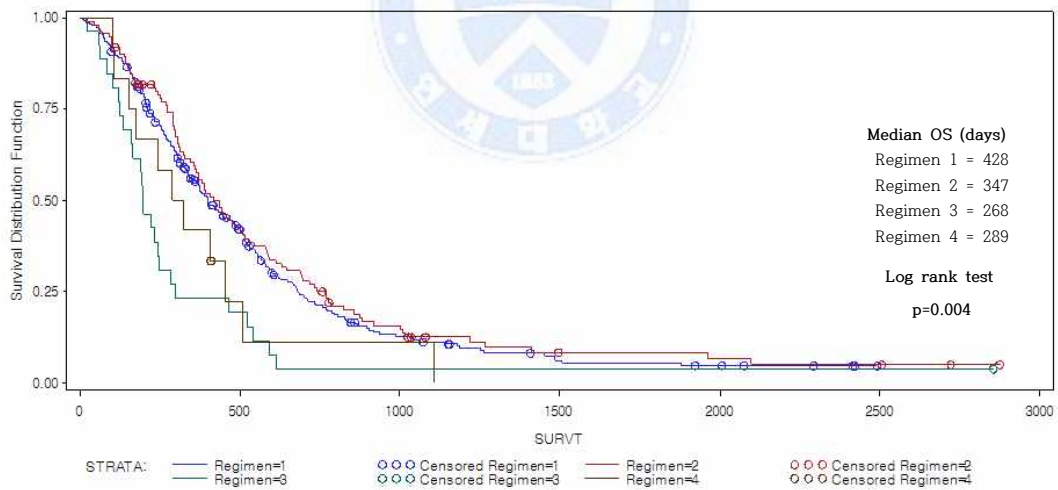


Fig. 5 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by 1st-line Chemotherapy

Table 3. Univariate analysis for overall survival in the Training Set

Variables	Median Overall Survival (days)	p-value
<b>Sex</b>		0.416
Male	391	
Female	371	
<b>Age (years)</b>		0.348
<65	383	
≥ 65	400	
<b>Previous Gastrectomy</b>		<.0001
No	334	
Yes	516	
<b>ECOG</b>		<.0001
0~1	391	
2	128	
<b>Metastasis</b>		
<b>Peritoneum</b>		0.002
Absence	423	
Presence	334	
<b>Liver</b>		0.304
Absence	406	
Presence	319	
<b>Lung</b>		0.006
Absence	400	
Presence	277	
<b>Bone</b>		0.001
Absence	402	
Presence	262	
<b>Brain</b>		0.676
Absence	388	
Presence	62	
<b>Lymph Node</b>		0.099
Absence	418	
Presence	369	
<b>Others</b>		0.841
Absence	389	
Presence	371	

\* P-value is from logrank test † ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group

Table3. Univariate analysis for overall survival in the Training Set (continued)

Variables	Median Overall Survival (days)	p-value
<b>Histology</b>		0.019
WD & MD	404	
PD	357	
Signet Ring Cell	371	
Others	520	
<b>1<sup>st</sup> line Chemotherapy</b>		0.004
5FU + Platinum	428	
5FU + Taxane	347	
Taxane + Platinum	268	
5FU mono	289	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		0.433
< 18.5	322	
≥ 18.5k, <25	378	
≥ 25	428	
<b>Best Response</b>		<.0001
CR&PR	567	
PD&SD	329	
<b>CEA (ng/ml)</b>		<.0001
≤ 5	389	
>6	388	
<b>CA19-9 (U/ml)</b>		0.011
≤ 37	418	
>37	344	

\* BMI; Body Mass Index † ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group ‡CR; complete reaction § PR; partial reaction || PD; progressive disease ¶ SD; stable disease  
 \*\* WD; Adenocarcinoma, Well-Differentiated †† MD; Adenocarcinoma, Moderate-Differentiated, ‡‡ PD; Adenocarcinoma, Poorly-Differentiated § § P-value is from logrank test

### 3. 전체 생존시간에 영향을 미치는 요인을 이용한 예후 예측 모형

다변량 분석에 앞서 단변량 분석을 통해 얻어진 변수들을 바탕으로 다변량 분석을 하였고, 이때 사용된 변수들은 성별, 위암수술 여부, 환자 활동상태 ECOG, CA19-9, 복막 전이, 폐 전이, 뼈 전이 등을 추출 하였다. 단, 나이는 단변량 분석에서 유의한 변수가 아니었지만 대상자와 관련한 가장 기본적인 정보이고 노모그램의 적절한 실행을 위해 다변량 분석에 함께 포함시켰다.

연령을 65세 미만과 65세 이상으로 구분하여 비교하였을 때, 65세 미만에 비해 65세 이상에서 Hazard Ratio는 1.01배 높았으며(95% CI 0.80-1.34), p-value는 0.811로 이는 통계적으로 유의하지 않았다.

성별에서는 남자에 비해 여자가 Hazard Ratio는 0.83배 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

위절제술을 받은 환자는 받지 않은 환자보다 Hazard Ratio가 1.65배 높았고 95% CI는 1.29-2.11였다. 위절제술의 p-value는 (<.0001)로 통계적으로 매우 유의한 차이를 보였다.

1차 항암제는 5FU + Platinum에 비해 5FU + Taxane이 0.98배였고, p-value는 0.431로 유의하지 않았다. 또 Taxane + Platinum은 5FU + Platinum에 비해 1.89배(95% CI 1.25-2.87)이고, p-value 0.003이다.

환자의 활동상태(ECOG)는 0에서 1점과 2점을 비교하였을 때, 2점일 때 Hazard Ratio가 2.4배 이상 높았고(95% CI 1.61-4.82), 매우 유의하였다 (p=0.003).

종양표지자인 CA19-9는 정상수치( $\leq 37$  U/ml)에 비해 비정상( $>37$  U/ml)이

1.33배로 0.019로 매우 유의한 차이를 보였다.

전이된 기관 중 복막 전이( $p=0.001$ )와 폐 전이(0.070) 모두 유의한 차이를 보였다.

노모그램을 구축하기 위해서 다변량분석 단계에서 추출된 변수는 성별, 위암수술 여부, 환자 활동상태 ECOG, CA19-9, 복막 전이, 폐 전이, 뼈 전이 등이 있다.

Cox Proportional hazard model을 이용한 단변량과 다변량의 Hazard Ratio 및 p-value는 Table 4에 제시하였다.



Table 4. Prognostic Factors associated with Overall Survival in Advanced Gastric Cancer using Cox Proportional Hazard model

Variables Prognostic Factors	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
<b>Sex</b>						
Male	Ref	-	-	Ref	-	-
Female	1.10	0.88-1.38	0.416	0.83	0.64-1.08	0.160
<b>Age (years)</b>						
<65	Ref	-	-	Ref	-	-
≥65	0.89	0.70-1.14	0.348	1.01	0.80-1.34	0.811
<b>Previous Gastrectomy</b>						
No	0.56	0.44-0.71	<.0001	1.65	1.29-2.11	<.0001
Yes	Ref	-	-	Ref	-	-

\*All variables From cox proportional hazard model † HR: Hazard Ratio ‡ CI : Confidence Interval

Table 4. Prognostic Factors associated with Overall Survival in Advanced Gastric Cancer using Cox Proportional Hazard model(continued)

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
<b>1<sup>st</sup> line Chemotherapy</b>						
5FU + Platinum	Ref	-	-	Ref	-	-
5FU +Taxane	1.26	0.99-1.61	0.059	0.98	0.86-1.43	0.431
Taxane + Platinum	1.90	1.27-2.83	0.002	1.89	1.25-2.87	0.003
5FU mono	1.55	0.92-2.63	0.102	1.04	0.84-2.60	0.176
<b>ECOG</b>						
0~1	Ref	-	-	Ref	-	-
2	3.80	2.24-6.43	<.0001	2.78	1.61-4.82	0.003

\* ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group † HR: Hazard Ratio ‡ CI : Confidence Interval § All variables From cox proportional hazard model



Table 4. Prognostic Factors associated with Overall Survival in Advanced Gastric Cancer using Cox Proportional Hazard model(continued)

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
<b>Histology</b>						
Adeno, WD &	Ref	-	-	Ref	-	-
Adeno, MD	1.42	1.10-1.84	1.422	1.26	0.96-1.66	0.093
Adeno, PD	1.19	0.89-1.61	1.193	0.99	0.71-1.39	0.972
Signet Ring Cell	1.19	0.89-1.61	1.193	0.99	0.71-1.39	0.972
Others	0.77	0.43-1.37	0.766	0.96	0.53-1.76	0.894
<b>CA19-9 (U/ml)</b>						
≤37	Ref	-	-	Ref	-	-
>37	1.35	1.07-1.69	0.011	1.33	1.05-1.69	0.019
<b>Metastasis</b>						
<b>Peritoneum</b>						
Absence	Ref	-	-	Ref	-	-
Presence	0.71	0.52-0.88	0.002	0.66	0.51-0.83	0.001

\* WD; Adenocarcinoma, Well-Differentiated † MD; Adenocarcinoma, Moderate-Differentiated, ‡ PD; Adenocarcinoma, Poorly-Differentiated

Table 4. Prognostic Factors associated with Overall Survival in Advanced Gastric Cancer using Cox Proportional Hazard model(continued)

Variables Prognostic Factors	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
<b>Metastasis</b>						
<b>Lung</b>						
Absence	Ref	-	-	Ref	-	-
Presence	0.63	0.45-0.88	0.007	0.71	0.51-0.83	0.070
<b>Bone</b>						
Absence	Ref	-	-	Ref	-	-
Presence	0.56	0.40-0.78	0.001	0.59	0.41-0.85	0.005
<b>Liver</b>						
Absence	Ref	-	-			
Presence	0.88	0.69-1.12	0.304			
<b>Brain</b>						
Absence	Ref	-	-			
Presence	0.74	0.19-2.99	0.676			

\*All variables From cox proportional hazard model † HR: Hazard Ratio ‡ CI : Confidence Interval

Table 4. Prognostic Factors associated with Overall Survival in Advanced Gastric Cancer using Cox Proportional Hazard model(continued)

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
<b>Prognostic Factors</b>						
<b>Metastasis</b>						
<b>Lymph Node</b>						
Absence	Ref	-	-			
Presence	0.83	0.67-1.04	0.100			
<b>Others</b>						
Absence	Ref	-	-			
Presence	1.03	0.77-1.38	0.843			
<b>CEA (ng/ml)</b>						
≤5	Ref	-	-			
>6	1.06	0.85-1.33	0.588			

\*All variables From cox proportional hazard model † HR: Hazard Ratio ‡ CI : Confidence Interval

Table 4. Prognostic Factors associated with Overall Survival in Advanced Gastric Cancer using Cox Proportional Hazard model(continued)

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p-value
<b>Prognostic Factors</b>						
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
< 18.5	Ref	-	-			
≥ 18.5k, <25	0.906	0.64-1.28	0.576			
≥ 25	0.772	0.51-1.17	0.226			
<b>Best Response</b>						
CR&PR	Ref	-	-			
PD&SD	1.89	1.49-2.40	<.0001			

\* CR:complete reaction †PR; partial reaction ‡PD; progressive disease ||SD; stable disease ¶ BMI; Body Mass Index \*\* All variables From cox proportional hazard model †† HR: Hazard Ratio ‡‡ CI : Confidence Interval

#### 4. 노모그램 개발

노모그램에 사용된 각각의 위험요인은 Cox proportional hazard model을 통해 점수(point)를 할당받게 되고 각 변수에서 부여받은 점수를 합하여 1년 생존율과 2년 생존율을 예측할 수 있다. 만약에 개발된 노모그램에서 높은 점수를 받게 되는 경우 예측된 생존율은 짧아지게 된다.

이 연구에서 개발된 노모그램의 점수 산정 방법을 아래의 예시에서 설명하였다.

1) 연령이 65세 미만인 여성이 위절제술을 받지 않았고, 다른 기관에 전이가 없으며 활동상태가 0~1점이다.

=> 이 여성은 위절제술을 받지 않았으므로 수술과 관련된 point가 52.5점이고 다른 변수들에서는 point가 없으므로 total point는 52.5점이 되고, 그에 따른 1년 예측 생존시간(1-y survival prob.)은 0.65점이 된다.

2) 연령이 65세 이상의 남성이 위절제술을 받았고, 활동상태가 0~1점이다. 그리고 전이성 또는 재발성 위암을 진단받았을 때 종양 표지자(CA19-9)가 40 U/ml로 비정상(>37 U/ml)이었고, 복막과 뼈에 전이가 있다.

=> 65세의 남성은 성별 point에서 15점, 연령에서 5 point를 받았다. CA19-9 비정상이므로 25 point, 복막과 뼈에 전이가 있으므로 각각 40 point와 52.5 point가 된다. 이 환자의 total point는 137.5점이고 1년 예측 생존시간은 0.47 점이다.

전이성 또는 재발성 위암 환자의 생존율을 예측하는 노모그램은 Fig. 6와 같다.

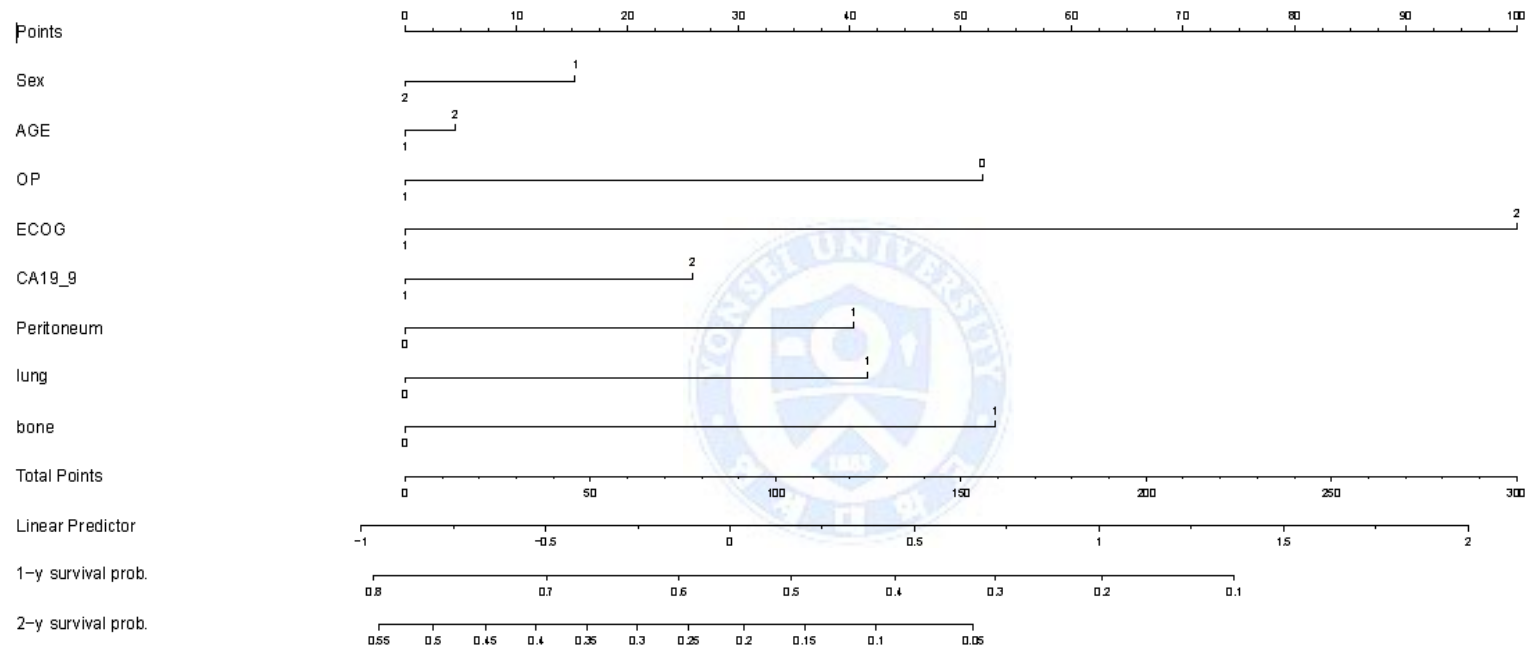


Fig. 6 Nomogram for Predicting Overall Survival

## 5. 개발된 노모그램의 타당성 검증

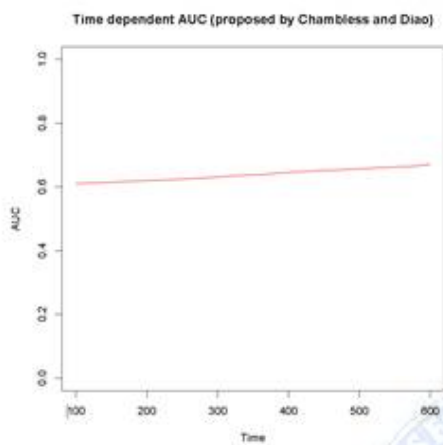
### 1) Discrimination

Discrimination은 노모그램을 통해 예측된 생존율이 관찰된 Kaplan-Meier 생존율과 얼마나 정확하게 일치하는지 확인하는 것으로 이 연구에서는 training set과 test set의 Harrell's C-index는 각각 0.630과 0.635였다.

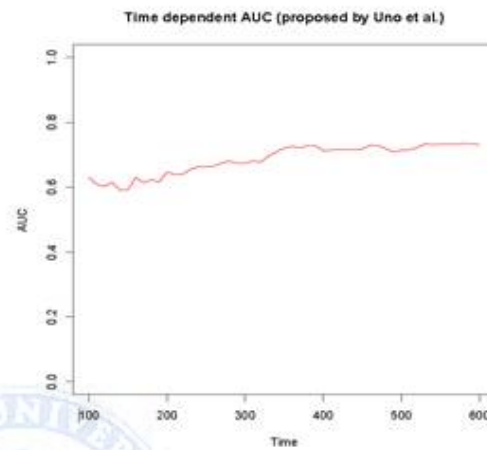
생존률에 대한 예측력이 시간이 변화함에 따라 어떻게 변화하는가를 알아보기 위해 Time dependent AUC를 2가지 방법으로 추정하였다. 그 결과 Chambless and Diao는 0.63, Uno는 0.66 이었다. Chambless and Diao의 AUC는 시간이 경과함에 따라 AUC가 미세하게 증가하는 경향을 보였고, Uno의 Model은 시간이 변화하는 동안 AUC 값이 상승하는 경향을 보였다.

3가지 모델의 Time dependent AUC는 2년 동안 시간이 변화함에 따라 차이는 크지 않은 것을 확인할 수 있다.

2년 동안의 Time Dependent AUC는 Fig. 7, 8에 제시하였다.



**Fig. 7 Time Dependent Area Under Curve analysis of within 2 years mortality by Chambless and Diao Model**



**Fig. 8 Time Dependent Area Under Curve analysis of within 2 years mortality by Uno Model**



## 2) Calibration

Calibration plot의 구성은  $45^\circ$  각도로 그려진 선을 ideal line이라고 하는데 이것은 예측 생존율과 관찰 생존율의 일치하는 가장 이상적인 선을 의미한다 (Iasonos, 2008). 수직으로 그려진 pairs와  $45^\circ$  선과의 거리를 이용하여 노모그램 예측력의 절대오차를 측정한다. 이때 수직으로 그려진 pairs는 CI(concordance Interval)의 너비로 간주하며 CI의 너비는 각 그룹의 포함된 환자의 수를 반영하게 된다. 그리고 각 그룹의 크기가 작을수록 CI의 너비는 커지게 된다(Iasonos, 2008).

노모그램에서 예측한 생존율과 관찰된 Kaplan-Meier 생존율과 얼마나 일치하는가를 검증하기 위해 Calibration plot과 카이제곱 검정을 이용하여 Calibration plot에 따른 적합도를 확인하였다. 1-year 예측 생존율과 2-year 예측 생존율 모두 좋은 예측력을 보였다(1-year Chi-Square test, p-value : 0.568, 2-year Chi-Square test, p-value : 0.601).

1년 생존율과 2년 생존율의 calibration plot은 Fig. 10과 11에 제시하였다.

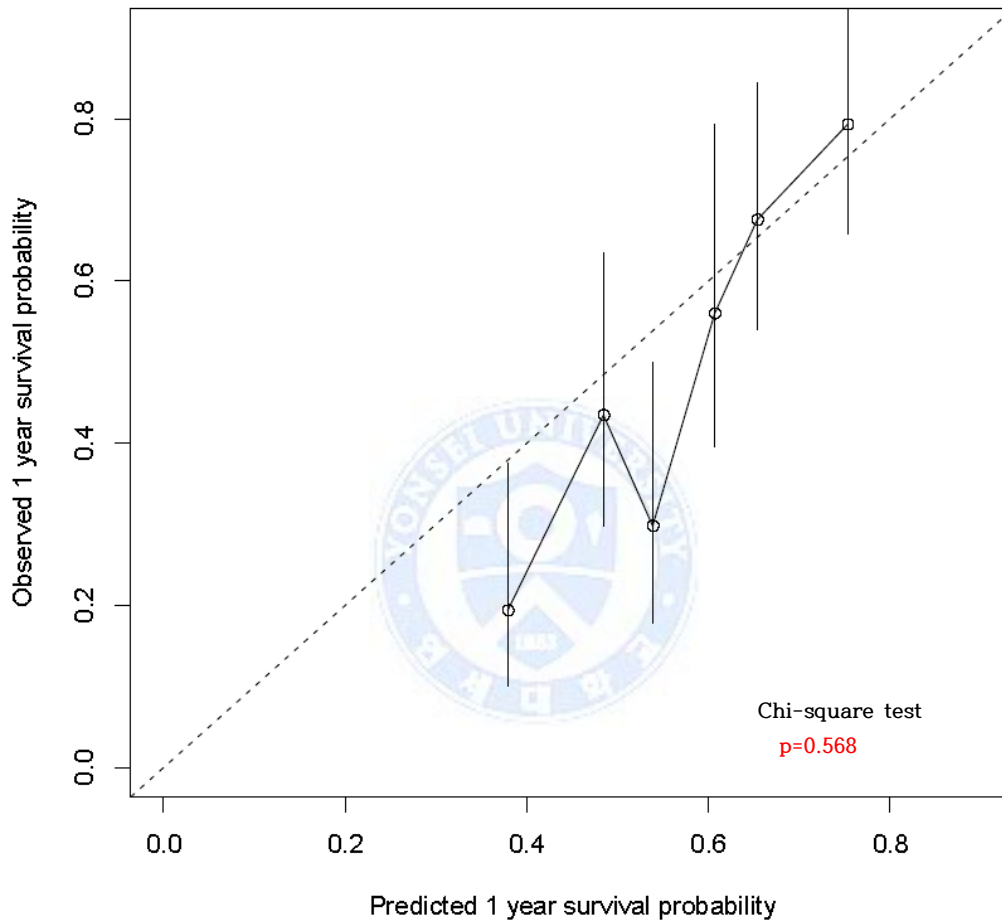


Fig. 9 Calibration plot comparing predicted and actual overall survival at 1-year follow-up \* Dashed line indicates ideal reference line where predicted probabilities would match the observed proportions. Dashes represent nomogram-predicted probabilities grouped for each of the six groups, along with the respective CIs.

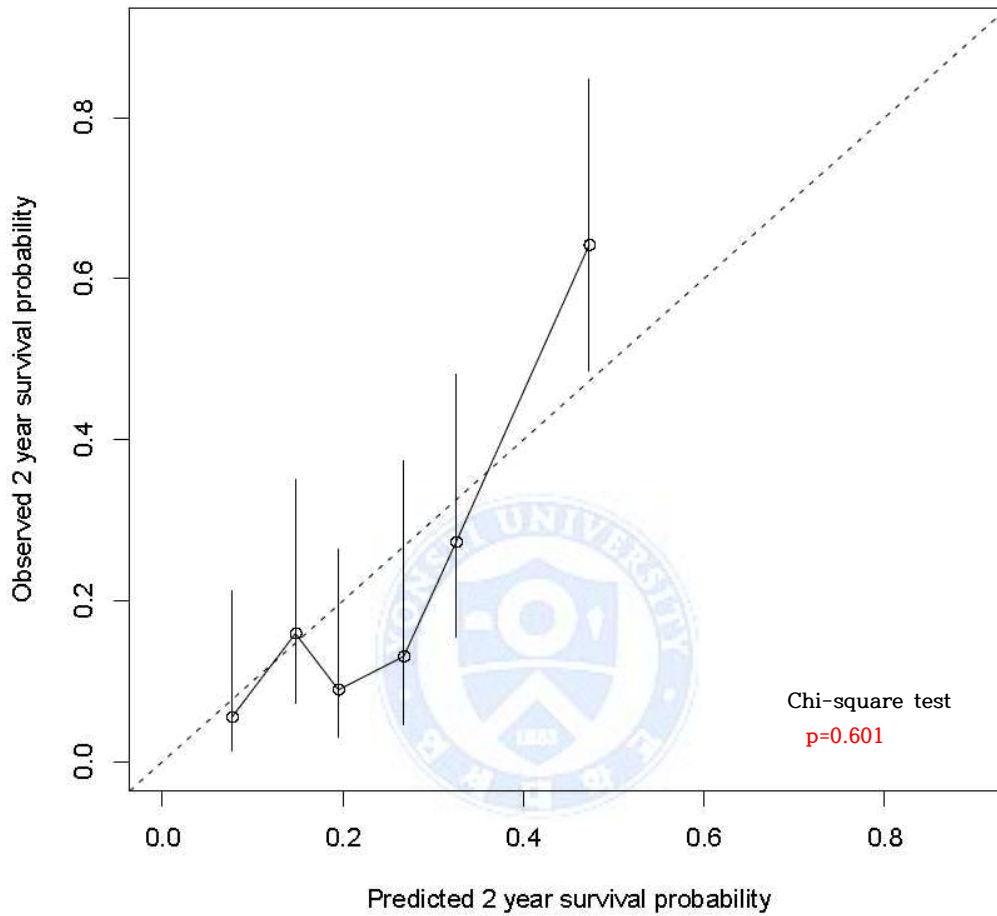


Fig. 10 Calibration plot comparing predicted and actual overall survival at 2-year follow-up \* Dashed line indicates ideal reference line where predicted probabilities would match the observed proportions. Dashes represent nomogram-predicted probabilities grouped for each of the six groups, along with the respective CIs.

## V. 고찰

이 연구에서는 전이성 또는 재발성 위암을 진단받은 환자들의 데이터를 이용하여 생존율을 예측하는 노모그램을 개발하였다. 현재 노모그램은 다양한 암종들에 대해 위험예측 모델로 개발되고 사용되어지고 있다(Wang, 2008). 이렇게 개발된 노모그램들은 환자 개인의 치료방식에 맞게 가이드를 할 수 있을 것이다.

### 1. 연구자료 및 방법에 대한 고찰

이 연구는 Data를 training set과 test set으로 나누는 Data splitting 검증을 하였다. Data splitting은 검증단계에서 제외되는 case들이 많기 때문에 이를 바탕으로 만들어지는 예측모델은 정확성이 높지 못하게 된다(Gordon, 2013). 또 Data set이 작을수록 C-index값의 뒤틀림(bias)이 발생하므로 정확한 예측력을 위해 Data set이 커야 한다. 즉, training set은 예측모델의 예측력을 높이기 위해 test set은 타당도 검증을 위해 data set의 크기가 충분히 커야 한다(Iasonos, 2008).

Data-split은 모두 비슷한 특성을 지닌 자료에서 나온 결과이기 때문에 내적 검증을 통한 모형의 일반화에는 신뢰도의 한계가 있다. 따라서 수집 시기나 장소 등이 다른 별도의 자료를 이용해 외적검증을 수행하여 일반화에 대한 평가를 하는 것이 바람직하다(Iasonos, 2008).

생존 자료에서는 많은 질병에 대한 결과들이 시간에 종속되어 있기 때문에 Harrell's C-Index도 시간에 대한 다양한 정보를 가져야만 한다. 기존

Harrell' s C-Index는 질병 발생여부가 시간에 관계없이 고정되어 있는 상태만을 고려하기 때문에, 시간에 따라 변화하는 질병에 대한 결과를 고려하지 못하여 시간에 대한 정보 손실 문제가 있다(Heagerty, 2000; Heagerty, 2005, Chambless 2006). 그리고 Harrell' s C-Index의 예측값은 censoring분산들에 의존할 수밖에 없다. 그러므로 이런 censoring은 Harrell' s C-Index의 정확성을 낮추게 된다(James, 2009).

이 연구는 단일 기관에서 전이성 또는 재발성 위암을 진단받은 환자를 대상으로 노모그램을 개발하였고 타당성을 검증하였다. 그렇기 때문에 개발된 노모그램을 타기관의 전이성 또는 재발성 위암환자에게 적용하기 어려울 것이다. 그리고 전이성 또는 재발성 위암을 대상으로 하였기 때문에 전체 위암환자를 대변할 수 없다. 타연구에서는 예측성 노모그램을 개발할 때 큰 환자군(1,080명)을 이용하여 데이터를 무작위로 할당하였고, 할당된 환자군을 이용하여 노모그램을 개발하여 여러 차례의 검증하였다(Chau, 2004). 때문에 이 연구에서는 개발된 노모그램을 일반화하기 위해 많은 환자들의 자료가 필요하며, 일개병원이 아닌 타기관의 데이터를 이용하여 외적 검증이 시행되어야 할 것이다. 따라서 한국인을 대상으로 다기관으로 data를 수집하고, 추적관찰 기간이 길고, 더 많은 환자를 대상으로 한 검증이 필요하다.

## 2. 연구 결과에 대한 고찰

2005년 1월 1일부터 2014년 8월 31일까지 신촌 세브란스병원에서 전이성 또는 재발성 위암을 진단 받은 612명을 대상으로 자료를 수집하였다. 자료 수집은 환자의 특성, 종양의 특성, 중재 및 치료방법 등에 대해 의무기록을 통해 수집하였고, 수집된 자료 중 일부 변수들은 분석을 용이하게 하기 위해 범주화하였다. 수집된 여러 변수 중 ECOG의 score에 따라 노모그램의 예측률이 어떻게 변화하는지를 확인하기 위해 ECOG의 score를 각기 다르게 범주화하였다. 앞서 이 논문의 결과에서는 ECOG score를 0~1, 그리고 2로 두개의 군으로 범주화 하였을 때를 바탕으로 노모그램 구축 및 타당도 검증을 하였다. 이때 training set과 test set의 Harrell's C-index는 각각 0.630과 0.635였다. 하지만 ECOG를 0, 1 그리고 2로 세 개의 군으로 범주화 하였을 때의 training set과 test set의 Harrell's C-index는 각각 0.654과 0.613으로 ECOG를 두개의 군으로 범주화 하였을 때의 값과 큰 차이가 없음을 확인하였다. 또 ECOG를 세 개의 군으로 범주화 하였을 때의 Time dependent AUC 역시 Chambless and Diao가 0.68, Uno가 0.64로 큰 차이가 없었다. ECOG를 3개로 범주화한 결과들은 부록 Fig. 28에서 부터 32까지 제시하였다.

이 연구의 제한점은 1차 치료제로 크게 4개의 군을 분류 하였지만, 각 군에 포함된 항암제는 다양한 종류와 다양한 용법의 항암제가 포함되었다(Jung, 2013). 결과적으로 세분화된 항암제들에 대해서는 고려되지 않았다. 그리고 새로운 치료를 받는 위암환자들의 데이터를 활용하지 않았으므로 신약치료 및 중재를 받는 환자에게는 개발된 노모그램이 적용이 가능할지는 여전히 확신할 수 없다.

이 모델은 기관들의 전이 유/무만을 구분하였다. 하지만 궁극적인 면에서 복합적으로 전이된 기관이 복수다발적인 경우 전이성 또는 재발성 위암을 예측하는 중요한 위험요인일 수 있을 것이다.

재발성 또는 진행성 위암의 경우 위절제술이 아닌 다양한 치료 및 중재를 사용하게 되는데, 다양한 변수를 사용한다는 점에서 환자의 생존률을 예측하는 데 있어 어려움이 존재한다. 이는 재발성 또는 진행성 위암환자의 치료 혹은 추적관찰 관련 계획을 수립하는 데 장애 요인으로 작용하게 된다.

노모그램은 다양한 변수를 이용하여 예후 예측을 할 수 있기 때문에 전이성 또는 재발성 위암환자들의 생존시간을 예측할 수 있는 노모그램은 큰 의미가 있을 것이다. 개발된 노모그램은 향후 치료와 관련하여 생존 혜택을 예상함으로써 의사와 환자 모두에게 매우 유용한 도구가 될 것이다.

## VI. 결 론

이 연구를 통해 전이성 또는 재발성 위암을 진단 받은 위암환자의 예후 예측을 위한 노모그램을 확인하였다. 노모그램의 타당도 검증을 위해 내적 타당도검증을 시행하였으며 성별, 연령, 위절제술 여부, ECOG, 종양 표지자 CA19-9, 그리고 전이된 기관들을 바탕으로 노모그램을 개발하였다.

이 연구는 단일 기관에서 노모그램을 개발하였고 타당성을 검증하였기 때문에 개발된 노모그램을 타기관의 전이성 또는 재발성 위암환자에게 적용하기에는 어려움이 있다. 개발된 노모그램을 일반화하기 위해서는 많은 환자들의 자료가 필요하며, 일개병원이 아닌 타기관의 데이터를 이용하여 외적 검증이 시행되어야 할 것이다.

현재 임상에서는 환자 개개인에게 적절한 치료 및 중재를 위해 다양한 예측 모형들이 개발되어지고 사용되어지고 있다(Li, 2014; Previs, 2014; Eil, 2014; Song 2013, Olivotto, 2005; Stephenson, 2007; Wang, 2008; Karakewicz, 2011, Wang, 2013; Motzer, 2008). 향후 임상에서 본 노모그램을 이용하여 전이성 또는 재발성 위암을 진단받은 환자의 예후를 보다 정확하게 예측할 수 있을 것으로 기대하고 이를 토대로 치료 및 검사, 추적 관찰에 대한 계획을 수립하는데 도움이 될 것으로 생각한다.



## 참 고 문 헌

- 국가암정보센터. 통계로 보는 암, 2013
- 국가암정보센터. 위암의 정의 및 종류
- 보건복지부 중앙암등록본부. 국가 암등록사업 연례보고서(2012년), 2014
- 통계청. 사망원인통계, 2013 (<http://kostat.go.kr/portal/korea/index.action>)
- Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): A phase 3 open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2012; 379: 315--321. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4 PMID: 22226517
- Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, et al: The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: Prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 4:792-801, 2009
- Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Oates J, Ross PJ. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer: pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol*. 2004;22:2395-2403.
- Chambless L.E and Diao G. Estimation of time-dependent area under the ROC curve for long-term risk prediction. *Statistics in Medicine*, 25:3474-3486, Oct 2006.
- Chiang C.T and Hung H. Nonparametric estimation for time-dependent AUC. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 140(5):1162 - 1174, 2010.
- Chun FK, Karakiewicz PI, Briganti A, et al (2007). "A Critical Appraisal of

- Logistic Regression-Based Nomograms, Artificial Neural Networks, Classification and Regression-Tree Models, Look-up Tables and Risk-Group Stratification Models for Prostate Cancer.” *BJU Int*, 99, 794-800.
- D’ Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores. *Journal of the American Medical Association* 2001; 286(2):180 -187.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010.
- Eil R. et al. Nomogram for predicting the benefit of neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with esophageal cancer: a SEER-Medicare analysis. *Cancer*. 120, 492-498 (2014).
- Freedman A. N. et al. Cancer risk prediction models: a workshop on development, evaluation, and application. *J Natl Cancer Inst*. 97, 715-723 (2005).
- Gonen, M. and G. Heller. Concordance probability and discriminatory power in proportional hazards regression. *Biometrika*. 2005 92, 965-970.
- Gordon CSS, Shaun RS, Angela MW et al. Correcting for Optimistic Prediction in Small Data Sets. *Am J Epidemiol*. 2014 Aug 1;180(3):318-24. doi: 10.1093/aje/kwu140. Epub 2014 Jun 24.
- Han DS, Suh YS, Kong SH, et al. Nomogram predicting long-term survival after d2 gastrectomy for gastric cancer. *J Clin Oncol* 30:3834-3840, 2012
- Hanley JA the meaning and use of area under the Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*.1982 Apr;143(1):29-36
- Harrell FE Jr., Lee KL, Mark DB: Multivariable prognostic models: issues in

- developing models, evaluating, assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996, 15(4):361-387
- Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistics Regression, and Survival Analysis* (Springer series in Statistics). New York, NY, Springer, 2001
- Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies.* *Stat Med*, 2012
- Heagerty, P.J. and Zheng, Y. Survival Model Predictive Accuracy and ROC Curve. *Biometrics.* 2005; 61, 92-105.
- Heagerty, P.J Thomas Lumely, and Margaret S. Pepe. Time-Dependent ROC Curves for Censored survival Data and Diagnostic Marker. *Biometrics*; 2000 56, 337-334
- Iasonos A, Schrag D, Raj GV, et al: How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. *J Clin Oncol* 26:1364-1370, 2008
- James AK, Zhenyu J. The concordance Index C and the Mann-Whitney Parameter  $Pr(X>Y)$  with Randomly Censored Data. *Biometrical Journal* 51 (2009) 3, 467-474 DOI: 10.1002/bimj.200800228
- Jung HA, Adenis A, Lee JH, et al. Nomogram to predict treatment outcome of fluoropyrimidine/Platinum-based chemotherapy in metastatic Esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res Treat.* 2013; 45: 258--294. doi: 10.4143/crt.2013.45. 4.285
- Karakiewicz P. I, Briganti A, Chun FK, et al: Multi-institutional validation of a new renal cancer specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 25:1316-1322,2007
- Karakiewicz P. I., Sun M., Bellmunt J., Sneller V. & Escudier B. Prediction of progression-free survival rates after bevacizumab plus interferon versus

- interferon alone in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison of a nomogram to the Motzer criteria. *Eur Urol.* 60, 48-56 (2011).
- Katherine DC, Alfred IN. *Epidemiology of Gastric Cancer; World J Gastroenterol* 2006 January 21; 12(3): 354-462
- Kattan MW, Karpeh MS, Mazumdar M, Brennan MF. Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 3647--3650. PMID: 14512396
- Kattan MW, Karpeh MS, Mazumdar M, Brennan MF. Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *J Clin Oncol.* 2003;21(19):3647-50
- Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, et al: Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: A comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol* 5:620-630, 2010
- Li J. et al. A nomogram predicting pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma following partial hepatectomy. *Br J Cancer.* 110, 1110-1117 (2014).
- Motzer R. J. et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 113, 1552-1558 (2008).
- Novotny AR, Schuhmacher C, Busch R, Kattan MW, Brennan MF, Siewert JR. Predicting individual survival after gastric cancer resection: Validation of a U.S.-derived nomogram at a single high-volume center in Europe. *Ann Surg.* 2006; 243: 74--81. PMID: 16371739
- Nam BH, D' Agostino RB. Discrimination Index, the Area Under the ROC

- Curve; in Goodness-of-Fit Tests and Model Validity. Chapter 20.  
Birkhauser: Boston, 2002.
- Olivotto I. A. et al. Population-based validation of the prognostic model  
ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol.* 23, 2716-2725 (2005).
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics; 2002, *CA  
Cancer J Clin.* 2005; 55:74-108
- Park CH, Song KY, Kim SN: Treatment results for gastric cancer surgery: 12  
years' experience at a single institute in Korea. *Eur J Surg Oncol.*  
2008;34:36-41
- Peeters KC, Kattan MW, Hartgrink HH, Kranenbarg EK, Karpeh MS, Brennan  
MF, et al. Validation of a nomogram for predicting diseasespecific survival  
after an R0 resection for gastric carcinoma. *Cancer.* 2005; 103: 702--707.  
PMID: 15641033
- Polterauer S, Hefler L, Seebacher V, Rahhal J, Tempfer C, Horvat R,  
Reinhaller A, Grimm C. The Impact of Lymph Node density on survival  
of cervical cancer patients. 2010 *Br J Cancer* 103:613-626
- Polterauer S, Grimm C, Hotsetter G, et al. Nomogram Prediction for Overall  
Survival of patients diagnosed with cervical cancer. 2012 *Br J Cancer*  
103:613-626
- Previs R. A. et al. A prognostic nomogram to predict overall survival in  
women with recurrent ovarian cancer treated with bevacizumab and  
chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 132, 531-536 (2014).
- Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, et al: The impact of additional prognostic  
factors on survival and their relationship with the anatomical extent of  
disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of

- Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol* 3:457-466, 2008
- Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al (2006). “Nomograms Provide Improved Accuracy for Predicting Survival after Radical Cystectomy.” *Clinical Cancer Research*, 12,6663-6676.
- Shariat SF, Karakiewicz PI, Suardi N, Kattan MW (2008). “Comparison of Nomograms with Other Methods for Predicting Outcomes in Prostate Cancer: A Critical Analysis of the Literature.” *Clinical Cancer Research*, 14, 4400-4407.
- Song C. et al. Nomogram prediction of survival and recurrence in patients with extrahepatic bile duct cancer undergoing curative resection followed by adjuvant chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 87, 499-504 (2013).
- Song KY, Park YG, Jeon HM, Park CH. A nomogram for predicting individual survival of patients with gastric cancer who underwent radical surgery with extended lymph node dissection. *Gastric Cancer.* 2014; 17: 287--293. doi: 10.1007/s10120-013-0270-x PMID: 23712439
- Song X and Zhou X.H. A semi-parametric approach for the covariate specific roc curve with survival outcome. *Statistica Sinica*, 18:947.965, 2008.
- Sternberg CN (2006). “Are Nomograms Better than Currently Available Stage Groupings for Bladder Cancer.” *Journal of Clinical Oncology*, 24, 3819-3820.
- Stephenson A. J. et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 25, 2035-2041 (2007).
- Strong VE, Song KY, Park CH, Jacks LM, Gonen M, Shah M, et al.

- Comparison of gastric cancer survival following R0 resection in the United States and Korea using an internationally
- Suh YS, Han DS, Kong SH, et al: Should adenocarcinoma of the esophagogastric junction be classified as esophageal cancer? A comparative analysis according to the seventh AJCC TNM classification. *Ann Surg* 255:908-915, 2012
- Touijer K. & Scardino P. T. Nomograms for staging, prognosis, and predicting treatment outcomes. *Cancer*. 115, 3107-3111 (2009).
- Uno H, Cai T, Tian L, and Wei L.J. Evaluating prediction rules for t-year survivors with censored regression models. *Journal of the American Statistical Association*, 102(478):527.537, 2007.
- Valentini V, van Stiphout RG, Lammering G, et al: Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 29:3163-3172, 2011
- Wang S. J. et al. Prediction model for estimating the survival benefit of adjuvant radiotherapy for gallbladder cancer. *J Clin Oncol*. 26, 2112-2117 (2008).
- Wang Y, Li J, Xia Y, et al: Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy. *J Clin Oncol* 31:1188-1195, 2013
- Zaak D, Burger M, Otto W, et al: Predicting individual outcomes after radical cystectomy: An external validation of current nomograms. *BJU Int* 106:342-348, 2010

부록 1. Kaplan-Meier Curves demonstrating overall survival by Variables

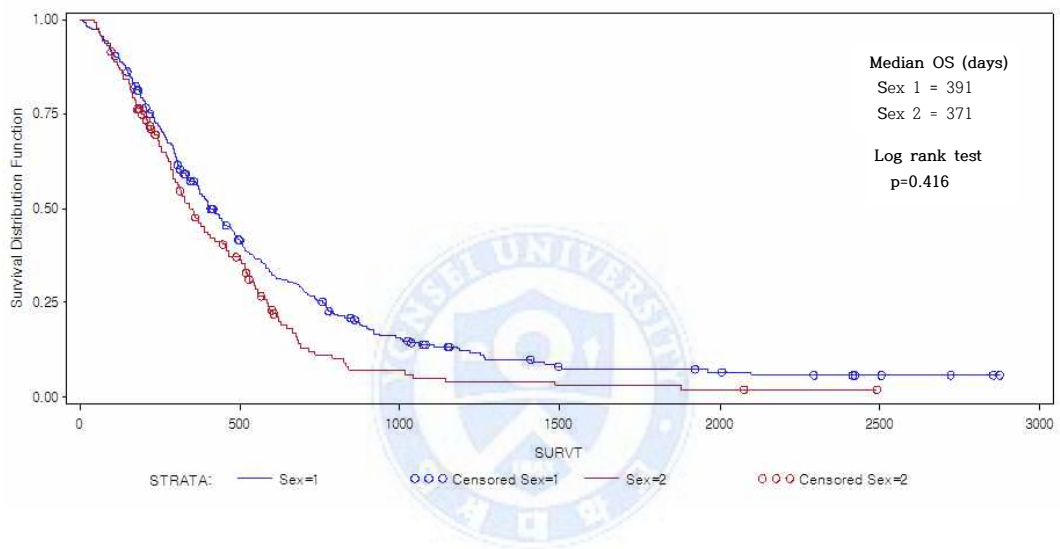


Fig. 11 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by Sex



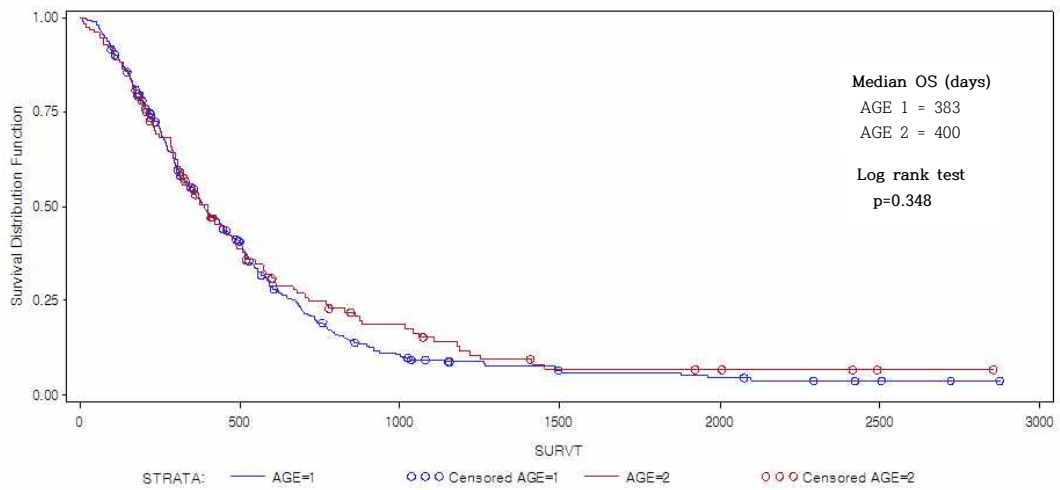


Fig. 12 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by Age

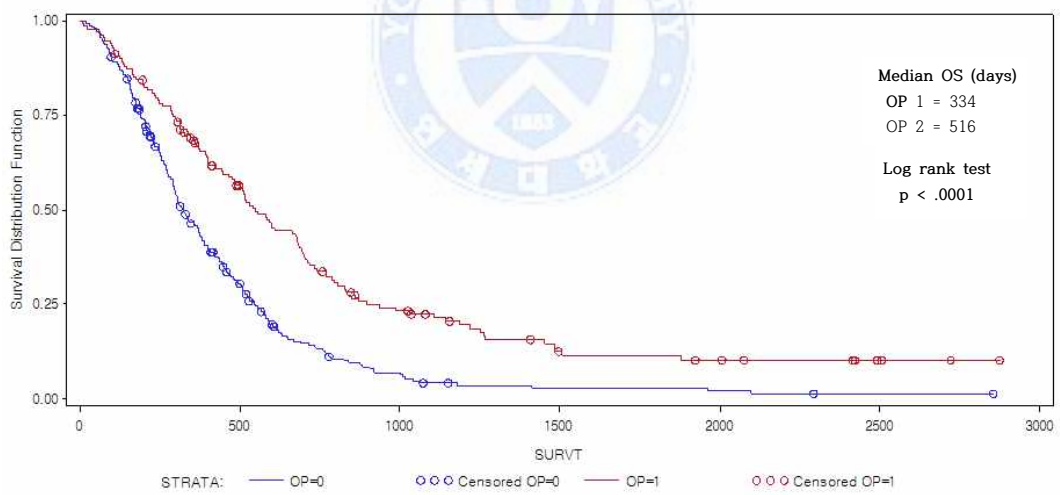


Fig. 13 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by Previous Gastrectomy

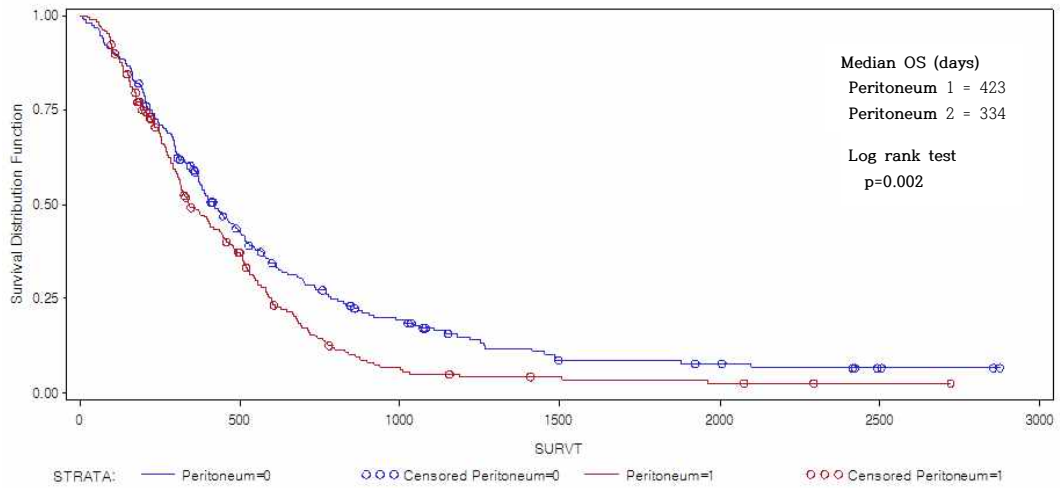


Fig. 14 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by Peritoneum Metastasis

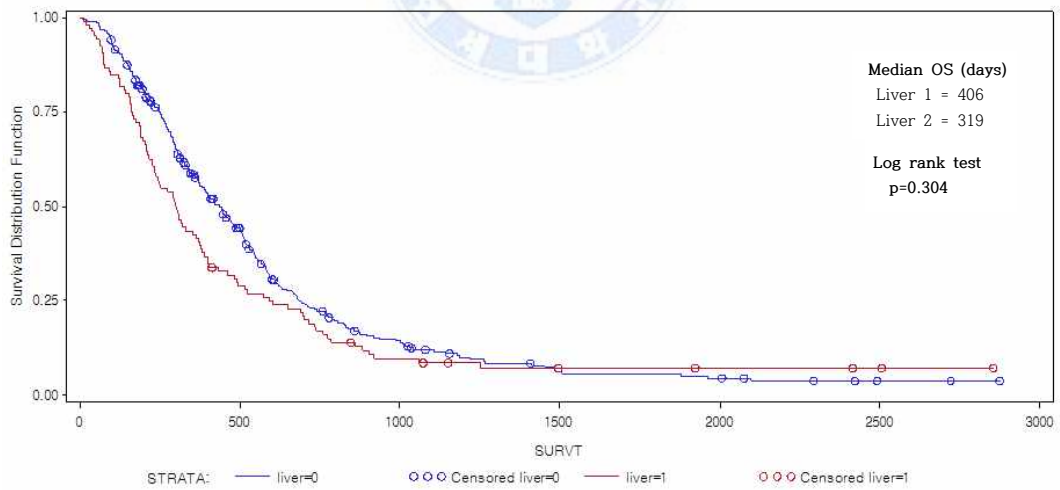


Fig. 15 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by Liver Metastasis

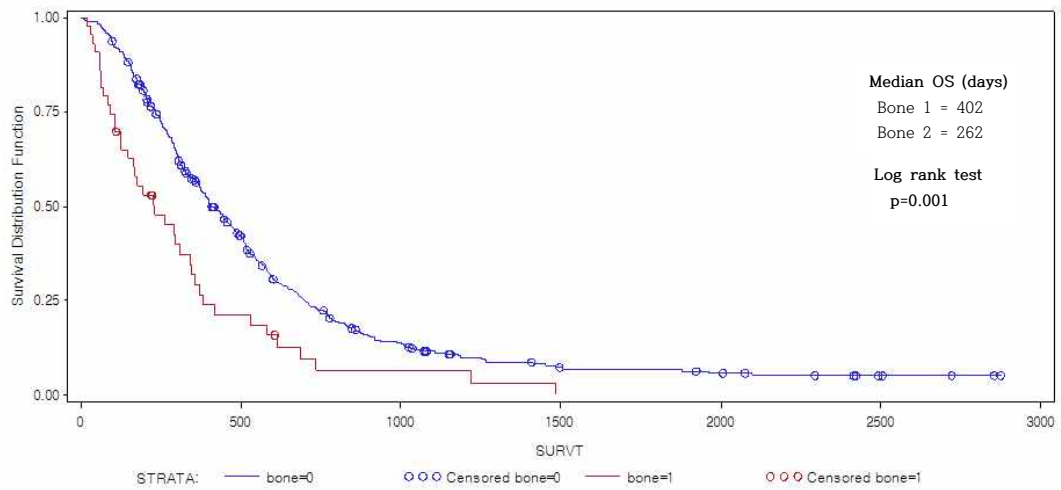


Fig. 16 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by Bone Metastasis

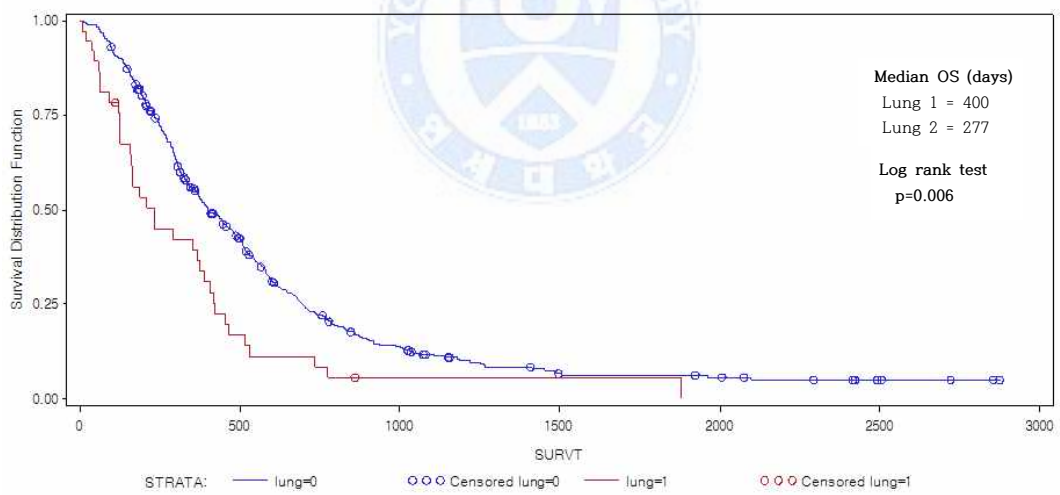


Fig. 17 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by Lung Metastasis

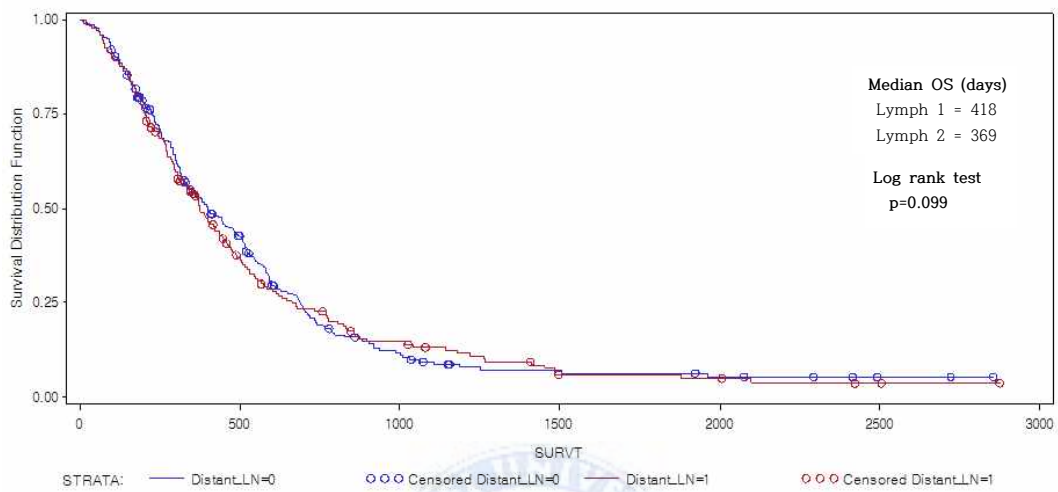


Fig. 18 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by Metastasis of Distant Lymph Node

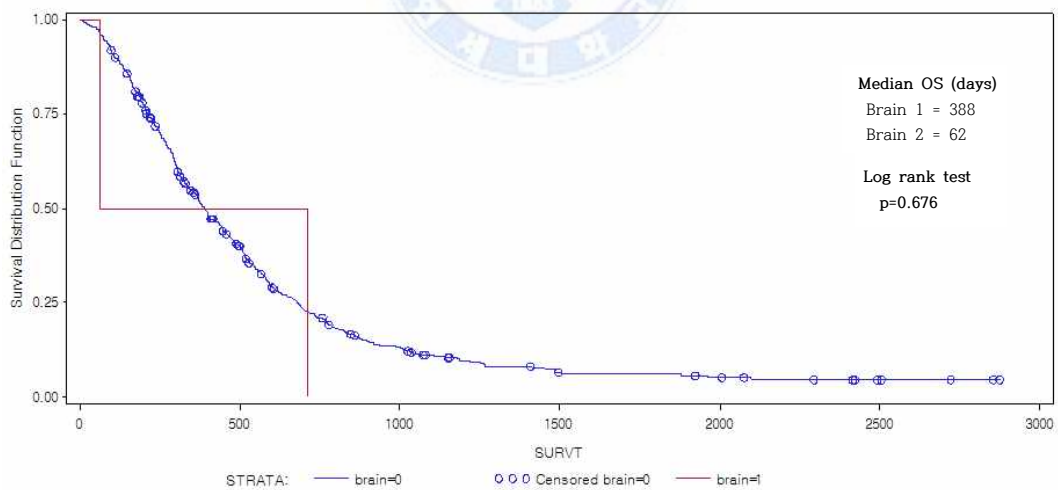


Fig. 19 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by Brain Metastasis

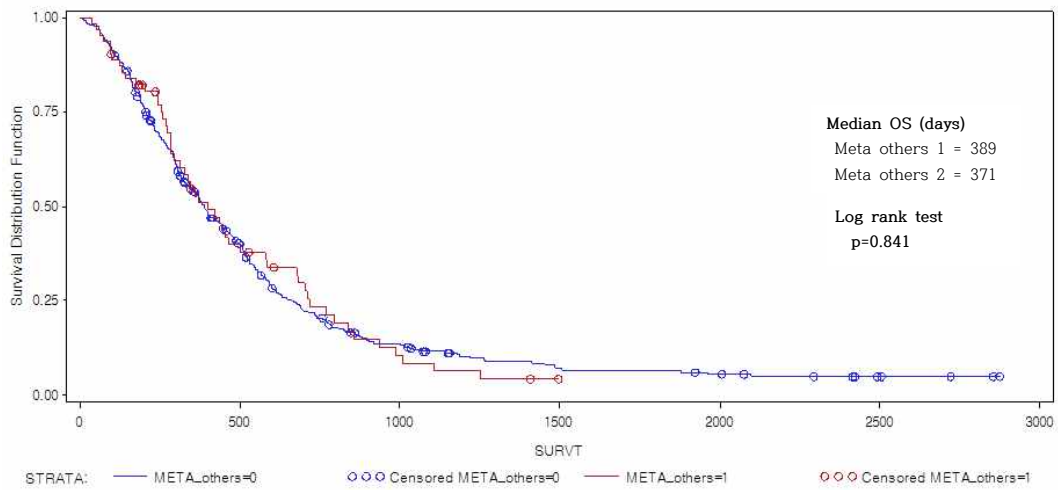


Fig. 20 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by Metastasis of Other sites

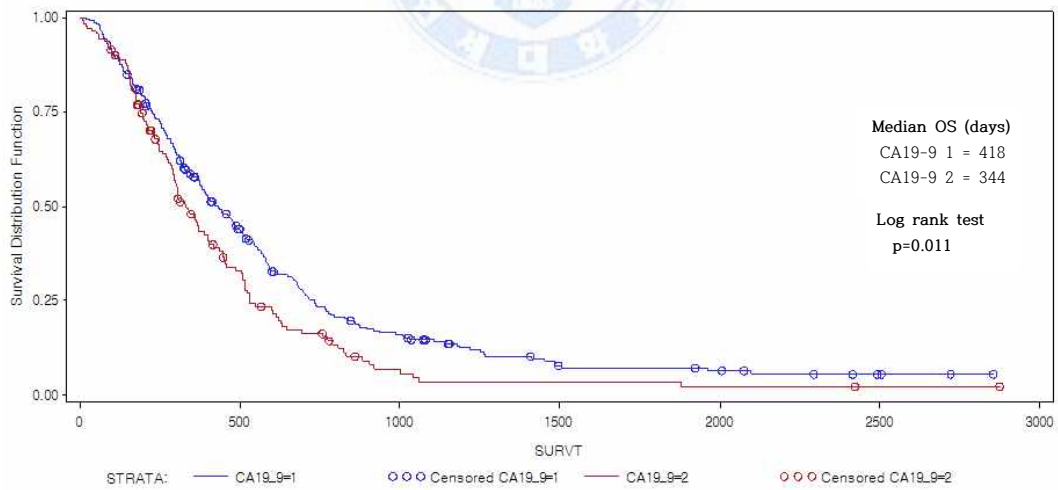


Fig. 21 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by CA19-9

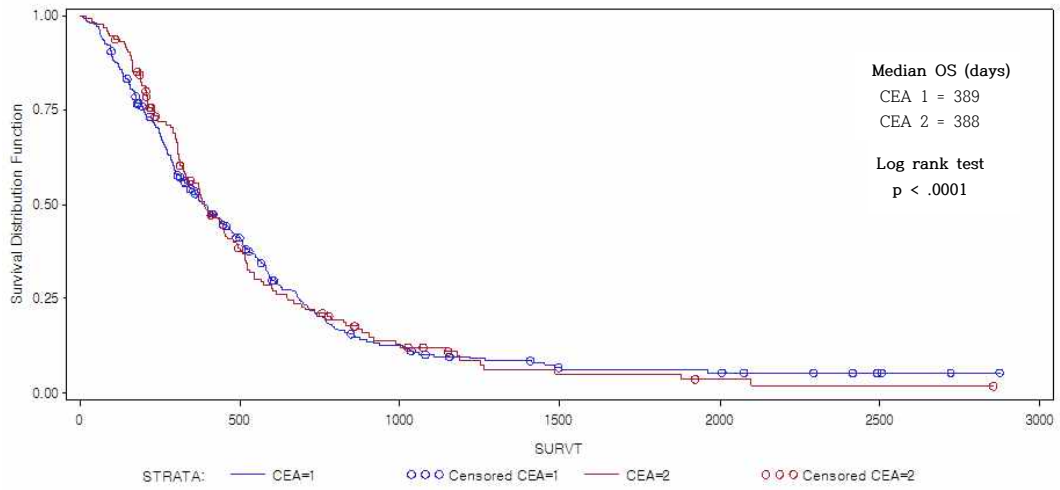


Fig. 22 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by CEA

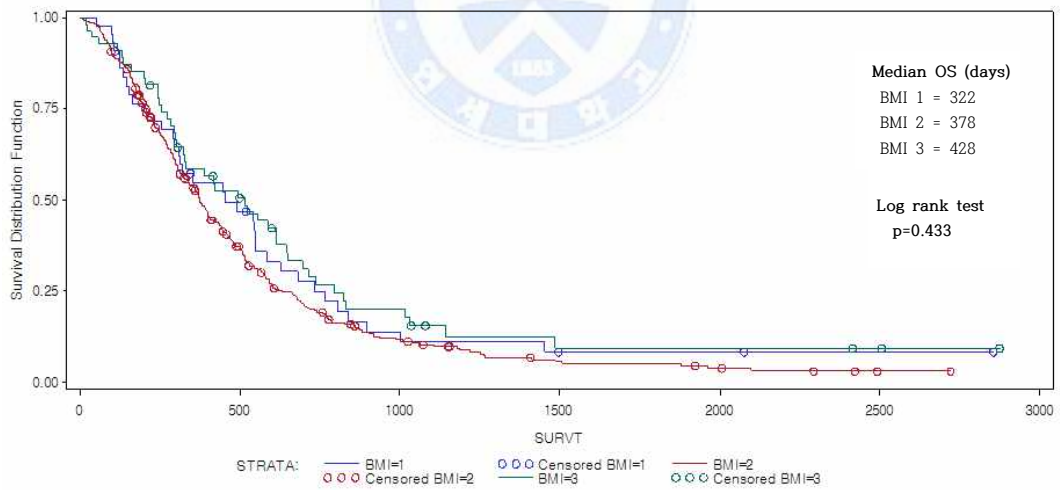


Fig. 23 Kaplan-Meier curve demonstrating overall survival by BMI

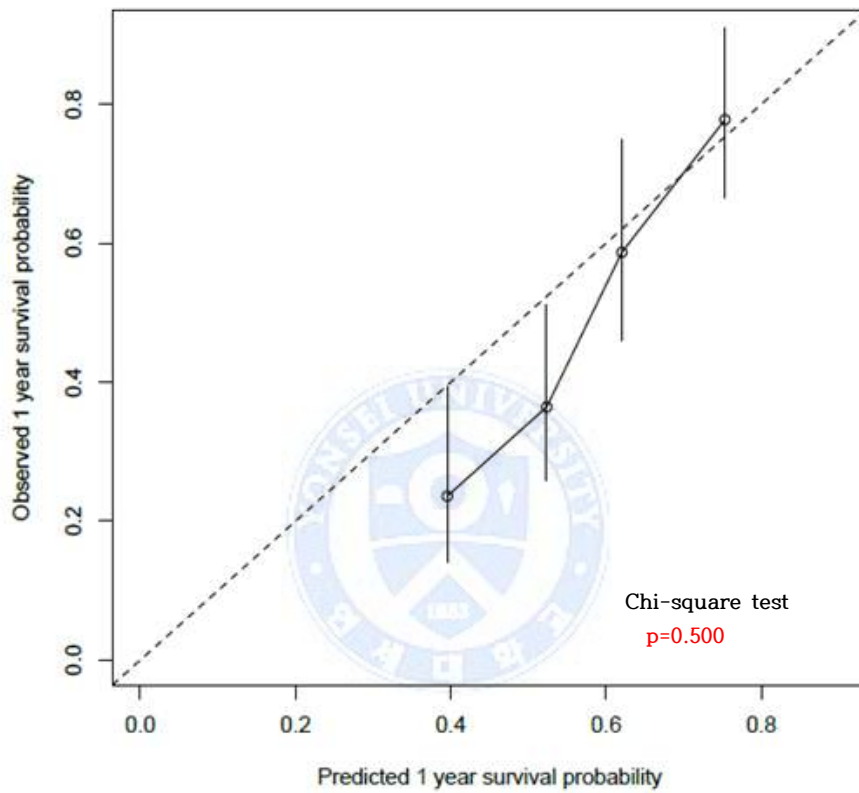


Fig. 24 Quartile Calibration plot comparing predicted and actual overall survival at 1-year follow-up

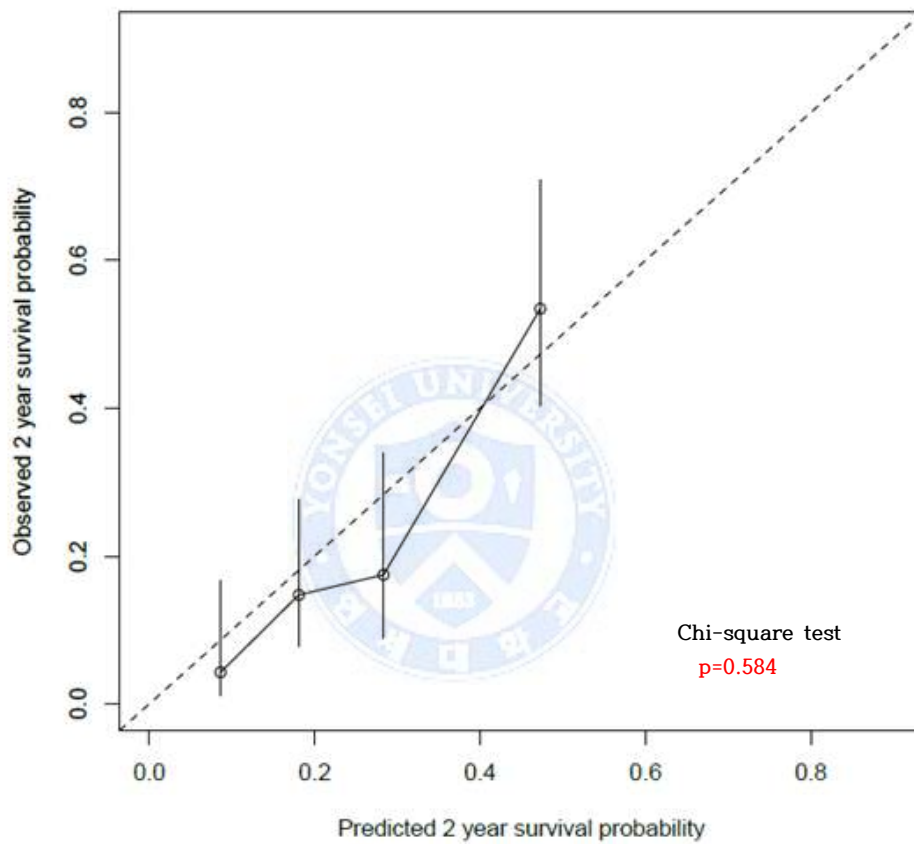


Fig. 25 Quartile Calibration plot comparing predicted and actual overall survival at 2-year follow-up



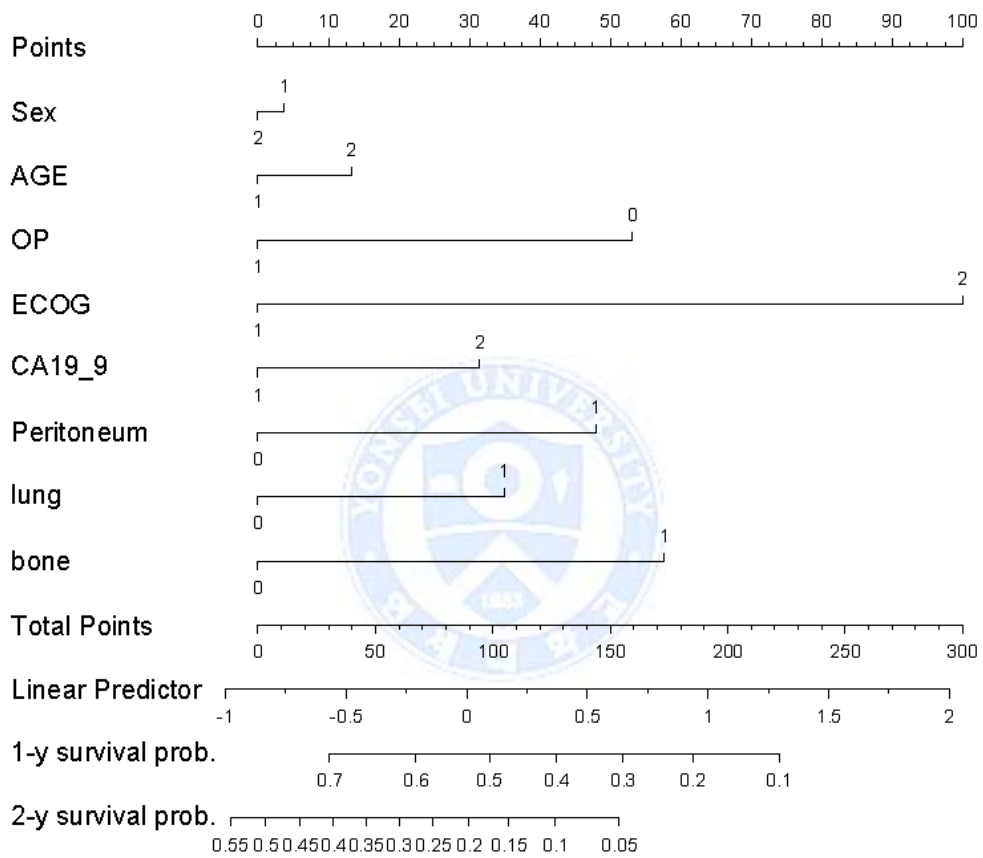


Fig. 26 Nomogram for predicting overall survival by Bootstrap

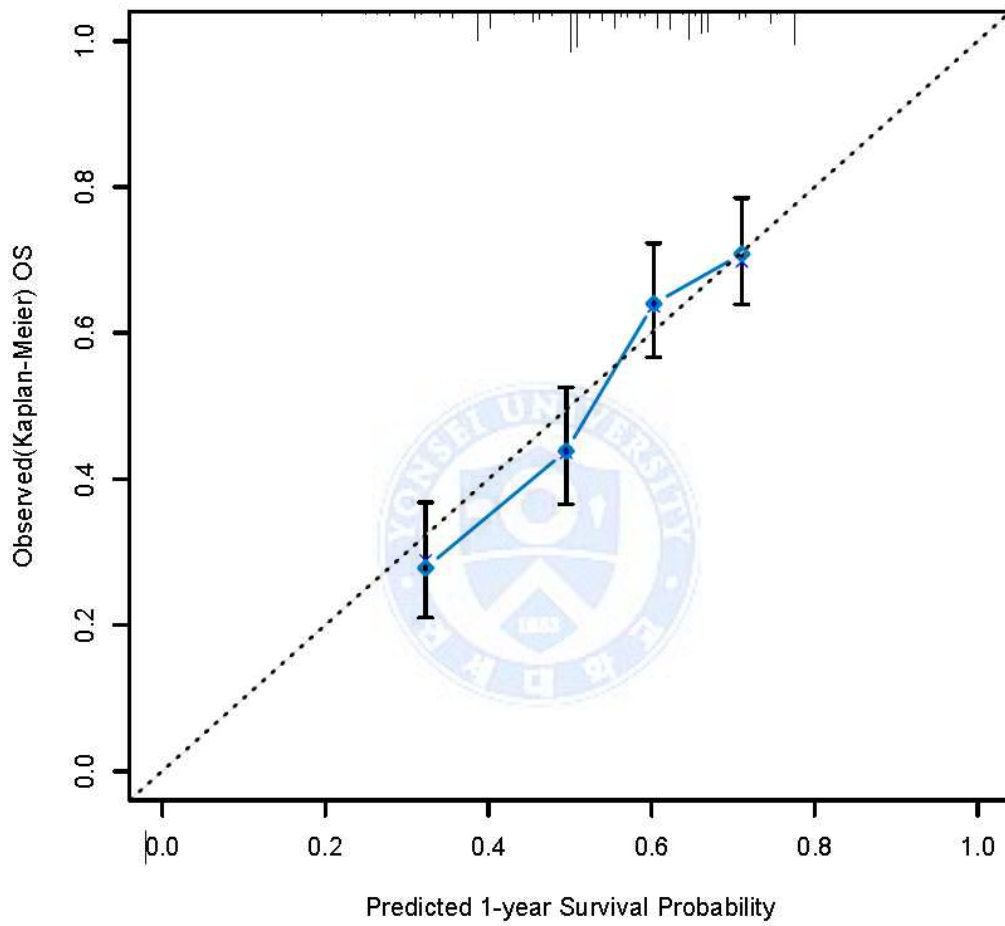


Fig. 27 Calibration plot comparing predicted and actual overall survival at 1-year follow-up by Bootstrap

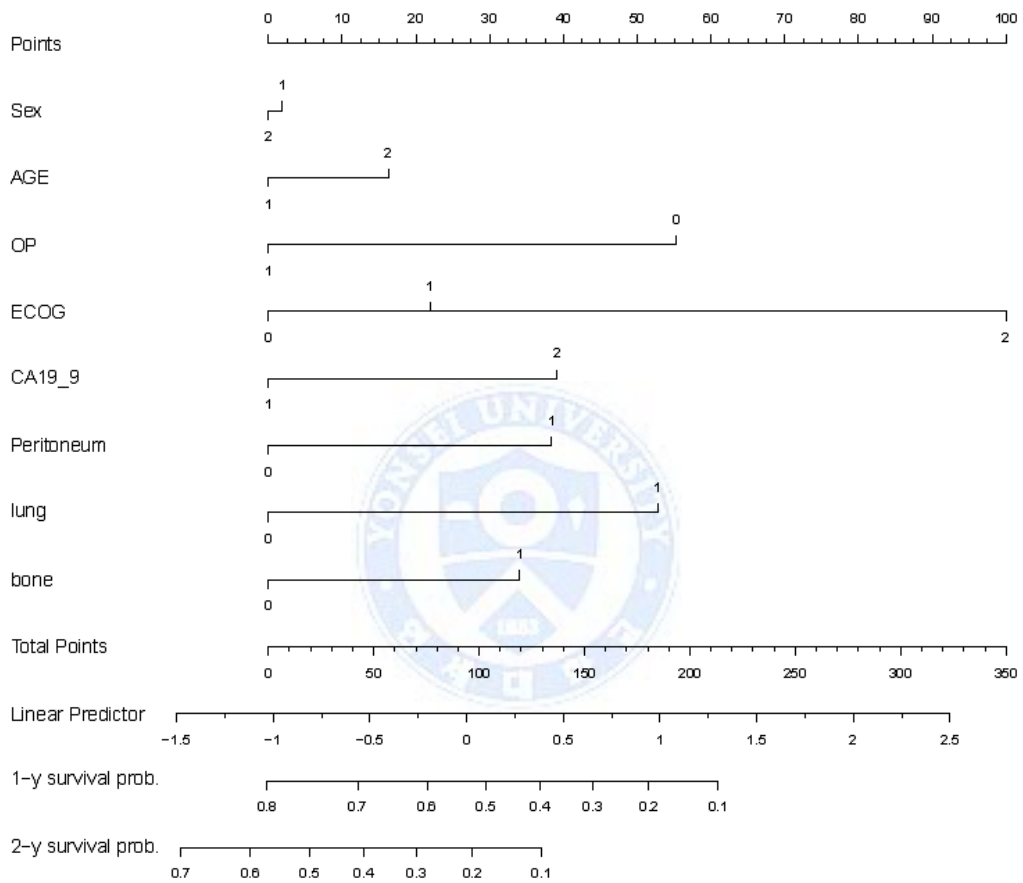


Fig. 28 Nomogram that variable of ECOG divided by 3 categories for predicting overall survival

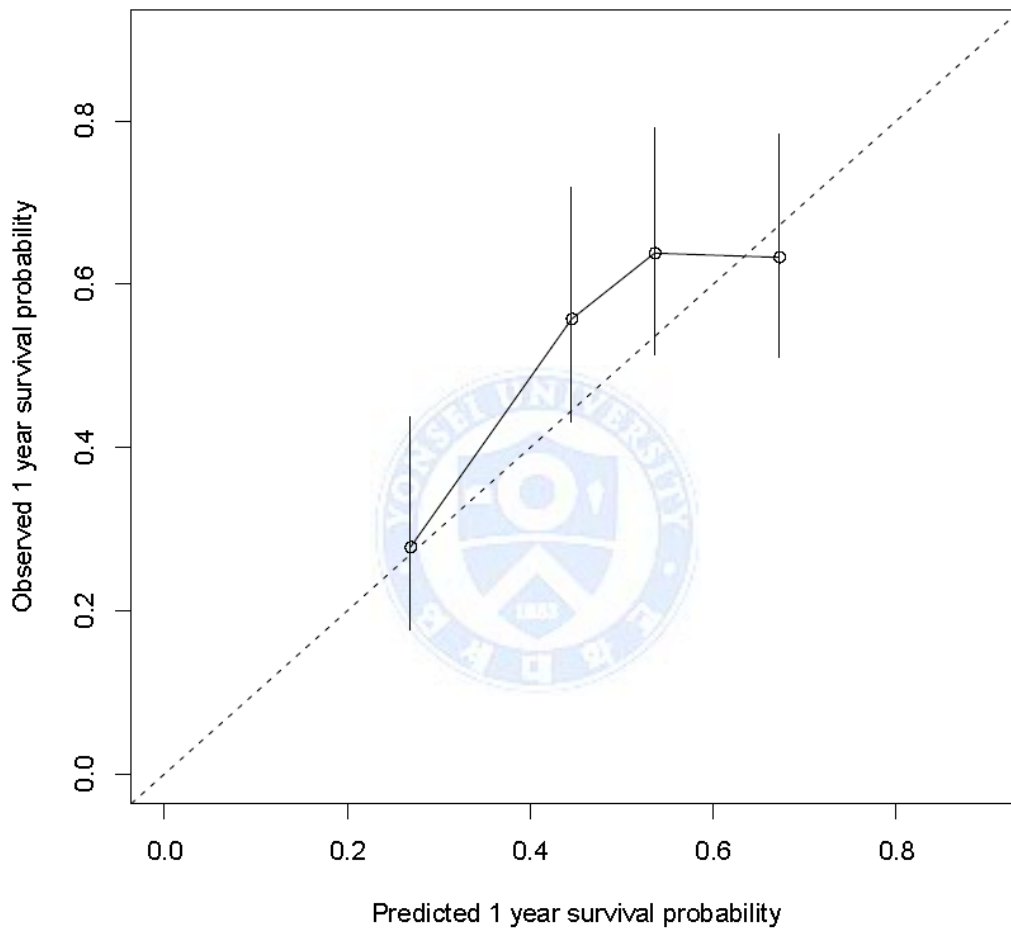


Fig. 29 Calibration plot comparing predicted and actual overall survival at 1-year follow-up by 3 categories of ECOG

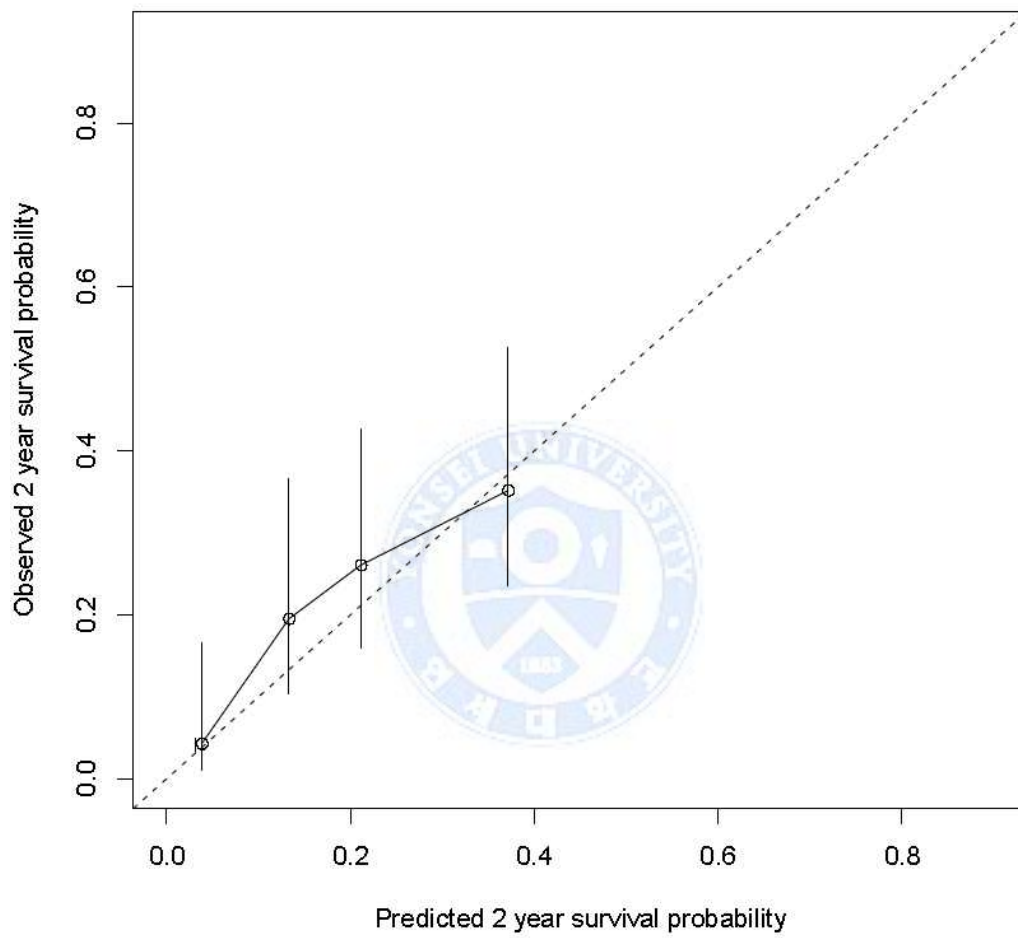


Fig. 30 Calibration plot comparing predicted and actual overall survival at 2-year follow-up by 3 categories of ECOG

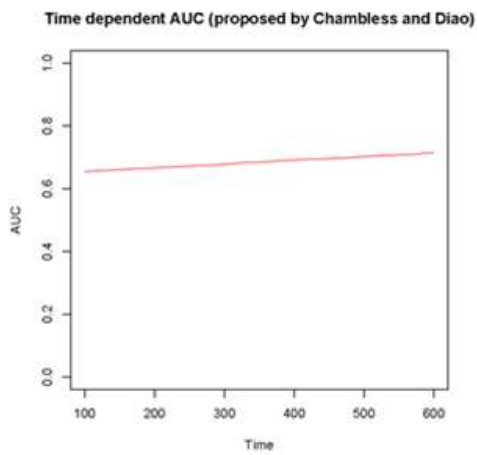


Fig. 31 Time dependent area under curve analysis of within 2 years mortality by Chanbless and Diao model that is divided by 3 categories of ECOG

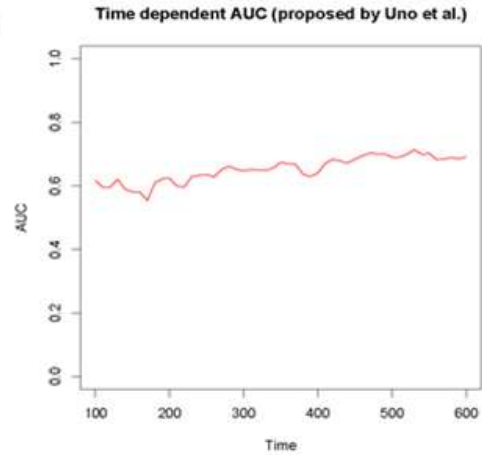


Fig. 32 Time dependent area under curve analysis of within 2 years mortality by Uno model that is divided by 3 categories of ECOG

= ABSTRACT =

Establishment of a nomogram to predict the  
prognosis of metastatic or recurrent gastric cancer  
patients

Hyun Jung Jun

Department of Biostatistics

Graduate School of Health Science and Management

Yonsei University

(Directed by Professor Sohee Park, Ph.D.)

## Background

Being able to predict the prognosis of a patient in clinic has significant meaning in setting up a treatment regimen or tracking observation plan. However, in case of patients with metastatic or recurrent gastric cancer, the large variety of factors that can alter their prognosis such as age, gender, disease progression upon hospitalization, different molecular biologic characteristics and histology types of individual tumors, and various

chemotherapeutics used for treatment, makes accurate analysis of patients' prognosis difficult.

## **Subject and Methods**

This is a retrospective study analyzing 612 patients who were diagnosed with metastatic or recurrent gastric cancer in Severance Hospital, Korea, from 2005 to August 2014. The Kaplan Meier method and Cox proportional hazard model were used to analyze risk factors that affect overall survival. The 612 patients were grouped into training set and test set at a 2:1 ratio, and the training set was used to analyze the risk factors and establish a nomogram while the test set was used for internal validation. Discrimination and Calibration were used for the internal validation of the nomogram.

## **Results**

Through univariate and multiple regression analysis, age, gender, gastric cancer resection status, ECOG, tumor marker (CA19-9), and metastatic sites were identified as valid factors to predict the overall survival of metastatic or recurrent gastric cancer patients. The nomogram that was established based on these data were checked by the fitness of Harrell's C-index Calibration plot which was validated by chi-square test. The discrimination ability of the nomograms developed from the training and test sets were 0.630 and 0.635, respectively, and it was confirmed that the predicted overall survival by the model had a high concordance rate with the observed



Kaplan-Meier overall survival (1-year Chi-Square test,  $p = 0.500$ , 2-year Chi-Square test,  $p = 0.584$ ). Furthermore, in order to evaluate how the ability to predict 2-year survival changes over time, we estimated the time-dependent AUC using 2 different methods. As a result, we found that the Chambless and Diao value was 0.63 and the Uno value was 0.66. Collectively, we could conclude that the AUC does not change significantly over time by looking at the 2-year time-dependent AUC.

## **Conclusions**

Through this study we developed a nomogram that can predict the overall survival of patients with metastatic or recurrent gastric cancer, and we also performed data splitting for internal validation. We believe that this nomogram can be used in real clinical situations to predict the overall survival of metastatic or recurrent gastric cancer patients according to their sociodemographic and clinical characteristics and use the information as a basis to help set up treatment, examination, or tracking observation plans.