



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 원 저작자를 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 권리와 책임은 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

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

[Disclaimer](#)



췌장암 환자에서 FOLFIRINOX 요법과 Gemcitabine/nab-paclitaxel 요법 간 생존율 비교

: Marginal Structural Model을 이용한 인과성 추론

연세대학교 보건대학원
보건정보통계학과 보건정보통계전공
박 현 희

췌장암 환자에서 FOLFIRINOX 요법과 Gemcitabine/nab-paclitaxel 요법 간 생존율 비교

: Marginal Structural Model을 이용한 인과성 추론

지도 박 소희 교수

이 논문을 보건학 석사학위 논문으로 제출함.

2025년 6월 16일

연세대학교 보건대학원

보건정보통계학과 보건정보통계전공

박현희



박현희의 보건학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원 박 소희 인

심사위원 하민진 인

심사위원 최동우 인

연세대학교 보건대학원

2025년 6월 16일

감사의 글

낯설고 설렘 가득했던 첫 학기 시작이 아직도 생생한데, 어느덧 2년 반의 시간이 지나 석사학위 논문의 마지막 페이지를 쓰며 이 시간을 마무리하게 되었습니다. 이 여정의 끝자락에서 지금의 제가 있기까지 함께해주신 모든 분들께 감사의 마음을 전합니다.

먼저, 논문의 주제 선정부터 연구 전반에 이르기까지 방향을 잡아주시고 학문적 여정을 이끌어주신 지도교수 박소희 교수님께 깊이 감사드립니다. 늘 따뜻한 시선으로 지도해주시며, 복잡한 개념도 명확하고 쉽게 이해할 수 있도록 설명해주신 덕분에 통계에 대한 두려움이 배움의 즐거움으로 바뀌는 경험을 할 수 있었습니다. 또한 세심한 피드백을 아끼지 않으시고, 통계 수업을 통해 학문의 폭을 넓혀주신 하민진 교수님께도 깊이 감사드립니다. 정성 어린 조언을 보내주신 최동우 박사님께도 진심으로 감사드립니다.

대학원 생활의 든든한 동반자인 동기들에게도 고마움을 전합니다. 2023년 2월 OT에서 생일을 함께 보내며 시작된 인연은 2년이 넘는 시간 동안 서로의 고민을 나누고 함께 성장하는 소중한 관계로 이어졌습니다. 덕분에 대학원 생활을 즐겁고 의미 있게 보낼 수 있었습니다.

아울러, 연구 초반부터 깊은 관심과 아낌없는 조언을 보내주신 김영아 팀장님께 감사드립니다. 실무적 통찰과 따뜻한 격려 덕분에 학문적 성장뿐 아니라 실무 감각도 함께 키워갈 수 있었습니다. 실무와 학업을 병행하는 과정에서 늘 배려해주시고, 편하게 의논할 수 있도록 도와주신 성현숙 차장님과 강희석 차장님께도 감사의 마음을 전합니다. 연구와 실무를 함께할 수 있도록 협조해 주신 연세의료원 데이터서비스팀의 모든 선생님께도 감사드립니다.

또한 저의 선택을 응원해주고, 힘들 때마다 곁에서 힘이 되어준 소중한 친구들, 그리고 긴 여정을 함께하며 지치지 않도록 마음의 버팀목이 되어준 분에게도 깊은 감사를 전합니다.

마지막으로, 학업과 실무를 병행하며 바쁜 시간을 보내는 동안 언제나 따뜻한 사랑으로 곁을 지켜준 가족에게 큰 감사를 전합니다. 가족의 끊임없는 응원 덕분에 흔들림 없이 이 과정을 완주할 수 있었습니다.

힘든 순간도 있었지만, 그보다 더 값진 배움과 성장을 얻은 시간이었습니다. 이 배움을 헛되이 하지 않고, 앞으로도 지식과 경험을 바탕으로 더 나아가는 사람이 되겠습니다. 그동안 따뜻한 응원을 보내주신 모든 분들께 진심으로 감사드립니다.

2025년 6월

박현희 올림

차 례

국문 요약.....	v
I . 서론	1
1. 연구 배경 및 필요성.....	1
2. 연구 목적	9
II . 연구 방법	10
1. 연구 자료 및 연구 대상자	10
2. 변수 선정	12
2.1. 종속변수.....	12
2.2. 독립변수.....	13
3. 분석방법	21
III. 연구 결과.....	30
1. 연구 대상자의 일반적 특성.....	30
2. 항암치료 요법에 따른 대상자의 일반적 특성	42
3. 항암치료 요법에 따른 사망 위험	49
4. IPTW 적용 후 항암치료 요법에 따른 사망 위험	58
5. 주변 구조 모형(MSM)을 통한 인과성 추론.....	72
IV . 고찰	74
1. 연구 결과에 대한 고찰.....	74
2. 연구의 의의와 제한점	77



V. 결론	79
참고문헌	80
ABSTRACT	87



표 차 례

표 1. 독립변수와 종속변수 정의	18
표 2. 연구대상자의 일반적 특성	32
표 3. 연구대상자의 사망 여부에 따른 변수별 분포 차이	39
표 4. 항암치료 요법에 따른 일반적 특성	46
표 5. 항암치료 요법 및 관련 요인에 따른 사망 위험비	53
표 6. IPTW 보정 후 항암치료 요법 및 관련 요인에 따른 사망 위험비	67
표 7. 주변 구조 모형을 활용한 항암제 종류에 따른 사망 분석	73



그 림 차 례

그림 1. 악성신생물(암) 사망률 추이, 1983-2023.....	1
그림 2. 연구대상자 선정 흐름도(flow chart).....	11
그림 3. Marginal Structural Model 연구 모형.....	29
그림 4. 항암치료 요법에 따른 췌장암 환자의 생존곡선 비교.....	49
그림 5. 사망 위험 요인에 대한 Forest plot(인구사회학적 요인).....	56
그림 6. 사망 위험 요인에 대한 Forest plot(임상적 요인).....	57
그림 7. IPTW 적용 후 항암치료 요법에 따른 생존곡선 비교.....	59
그림 8. IPTW 적용 전후 SMD Love plot	60
그림 9. IPTW 적용 전후 분포 차이.....	61
그림 10. IPTW 보정 후 사망 위험 요인에 대한 Forest plot(인구사회학적 요인).....	70
그림 11. IPTW 보정 후 사망 위험 요인에 대한 Forest plot(임상적 요인)..	71



국문요약

췌장암 환자에서 FOLFIRINOX 요법과

Gemcitabine/nab-paclitaxel 요법 간 생존율 비교

: Marginal Structural Model을 이용한 인과적 추론

연구배경

췌장암은 조기 진단이 어려워 대부분 절제가 불가능한 상태에서 발견되며, 생존율이 매우 낮은 암종으로 알려져 있다. 최근 임상에서는 FOLFIRINOX와 Gemcitabine/nab-paclitaxel(GnP) 요법이 대표적인 1차 항암치료로 사용되고 있으나, 두 요법 간 생존율 차이에 대한 기존 연구 결과는 일관되지 않다. 특히 국내 환자 데이터를 기반으로 시간 흐름에 따라 항암제 종류가 생존에 미치는 인과적 효과를 분석한 연구는 드문 실정이다. 본 연구는 단일기관의 전자의무기록(EMR)을 바탕으로 역확률가중치(Inverse Probability of Treatment Weighting, IPTW) 기반 생존분석과 주변 구조 모형(Marginal Structural Model, MSM)을 활용하여, 두 항암요법의 생존 효과를 비교하고 시간-의존적 혼란변수를 반영한 인과적 추정을 수행하고자 하였다.

연구 방법

2016년부터 2023년까지 세브란스병원에서 전이성 또는 진행성 췌장암으로 진단받고 FOLFIRINOX 또는 GnP 요법을 1차 치료로 받은 환자 2,936명을 대상



으로 후향적 코호트 연구를 수행하였다. 치료군 간 공변량 불균형을 보정하기 위해 성향점수 기반 역학률가중치(IPTW)를 적용하여 생존분석을 시행하였다. 또한 1년 이상 생존한 환자 중 반복 측정된 시간-의존적 공변량을 반영하여 Marginal Structural Model(MSM)을 활용한 보조분석을 시행하였다.

연구 결과

잠재 교란변수들을 공변량으로 보정한 다중 Cox 회귀분석 결과 FOLFIRINOX 치료군은 GnP 치료군에 비해 사망 위험이 유의하게 낮았다(HR, 1.26; 95% CI, 1.14–1.40). IPTW를 적용한 생존분석에서도 동일하게 FOLFIRINOX 치료군에서 유의하게 낮은 사망 위험이 관찰되었다(HR, 1.33; 95% CI, 1.18–1.50). MSM 분석 결과에서도 FOLFIRINOX 치료군은 GnP 치료군에 비해 사망 위험이 1.28배 낮았으며(95% CI, 1.02–1.62), 이는 치료 경과에서의 시간의존성을 반영한 분석에서도 FOLFIRINOX의 생존 효과가 일관되게 우수함을 시사한다.

결론

본 연구는 실제 임상 데이터를 기반으로 두 항암치료 요법 간 생존 효과를 비교하고, 시간에 따라 변화하는 혼란변수를 반영하여 항암제 종류가 생존에 미치는 인과적 영향을 평가하였다는 점에서 의의가 있다. 성향점수 기반의 IPTW 및 MSM 분석을 통해 임상 현장의 치료 결정에 유의미한 근거를 제공하며, 향후에는 보다 정교한 시간-의존적 공변량의 반영과 다기관 기반의 대규모 연구를 통해 일반화 가능한 결과 도출이 필요하다.

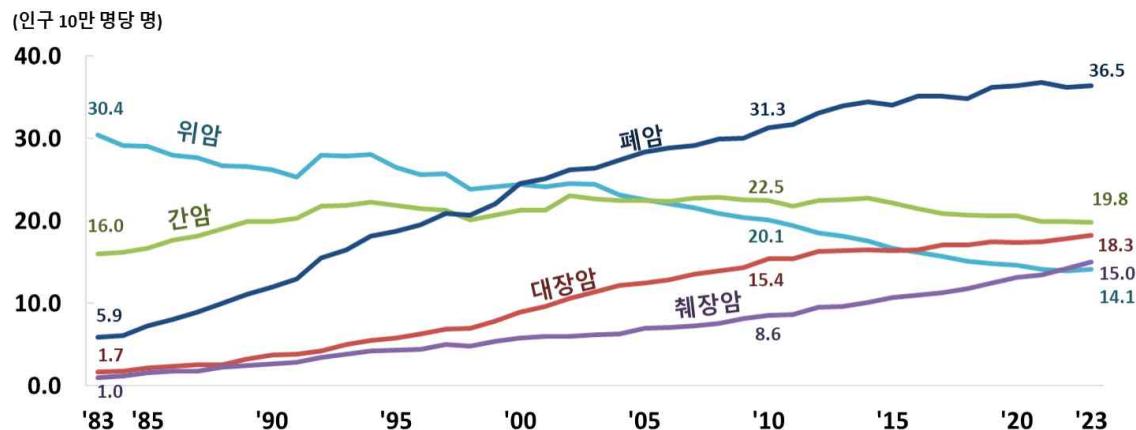
핵심어 : 췌장암, 항암치료, FOLFIRINOX, Gemcitabine/nab-paclitaxel(GnP), 생존분석, 주변 구조 모형(MSM), 역학률가중치(IPTW)

I . 서론

1. 연구 배경 및 필요성

현대 의학이 발전했음에도 불구하고, 췌장암은 여전히 소화기 암 중에서도 예후가 매우 불량한 악성종양 중 하나로 꼽힌다. 우리나라의 암 사망률은 인구 10만 명당 166.7명으로, 전년 대비 2.5% 증가하였으며, 주요 암 사망 원인은 폐암(36.5명), 간암(19.8명), 대장암(18.3명), 췌장암(15.0명), 위암(14.1명) 순으로 높은 비중을 차지하고 있다(통계청, 2023).

이 중 췌장암은 우리나라 암 사망 원인 4위를 차지하며, 다른 암종에 비해 생존율이 낮고 치료가 어려운 것으로 알려져 있다. 특히, 우리나라의 전체 암 사망 원인 중 췌장암으로 인한 사망 비율은 2013년 9.6%에서 2023년 15.0%로 증가하였으며, 사망률이 매년 꾸준히 상승하는 추세를 보이고 있다(그림 1).



(출처: 통계청. 2023년 사망원인통계 결과)

그림 1. 악성신생물(암) 사망률 추이, 1983-2023

이러한 증가 추세는 조기 진단의 어려움과 제한적인 췌장암의 치료법 뿐만 아니라, 고령화 사회로의 변화, 흡연, 비만, 가족력 등의 다양한 위험 요인에 기인하는 것으로 판단된다(김형선, 2024).

전 세계적으로 췌장암의 5년 생존율은 약 6%에 불과하며(Hwang et al., 2020), 국내에서도 5년 생존율이 약 15.9%로 보고되어, 다른 주요 암종에 비해 현저히 낮은 수준을 보여주고 있다. 췌장암 환자의 장기 생존을 기대할 수 있는 유일한 치료법은 근치적 목적의 외과적 절제술이지만(이상훈, 2024), 췌장암은 효과적인 조기 선별검사(screening test)가 없어 대부분의 환자는 진행된 상태에서 진단되는 실정이다(김형선, 2024). 이로 인해 국소 진행형 또는 원격 전이를 동반한 절제 불가능한 병기로 발견되는 경우가 많으며, 진단 당시 수술적 절제가 가능한 환자의 비율은 전체 환자의 약 10%-20%에 불과한 것으로 보고된다(안동원, 2015). 뿐만 아니라, 조기에 발견되어 절제술을 받은 환자들조차 70%-80%가 재발을 경험하는 것으로 알려져 있다(대한췌장암학회 등, 2021). 이러한 한계를 극복하기 위해, 췌장암 환자의 치료에서는 항암화학요법과 방사선치료를 포함한 신보조요법(neoadjuvant therapy)이 시행되고 있으며, 이는 수술 후 예후를 개선하고 재발 위험을 감소시키는 데 중요한 역할을 하는 것으로 평가된다(방승민, 성민제, 2020). 현재, 췌장암의 항암치료는 단독 또는 병합 요법 형태로 활용되며, 방사선 치료와 함께 시행되는 등 다양한 치료 전략이 시도되고 있다.

과거에는 다른 고형암에서 널리 사용되던 5-Fluorouracil(5-FU) 항대사제가 췌장암 치료의 기본적인 항암제로 사용되었으나, 생존율 개선 효과는 제한적이었다. 이 외에도 Doxorubicin, mitomycin C, cisplatin, streptozocin 등 다양한 항암제가 단독 또는 병합요법으로 시도되었지만, 5-FU 단독 요법과 비교하여 생존율을 유의미하게 향상시키지 못했다(송시영, 2003).

이러한 한계 속에서, 1990년대에 Gemcitabine이 진행성 췌장암 치료에서 생존율 개선 효과를 보이며 새로운 항암제로 주목받기 시작했다. Burris 등 (Burris et al., 1997)의 다기관 3상 연구에서는 Gemcitabine 단독요법이 기존 5-FU 대비 생존 기간을 유의미하게 연장($p=0.002$)하고, 삶의 질을 개선하는 효과를 보였다고 보고하였다. 연구 결과, Gemcitabine 치료군의 중앙 생존 기간은 5.65개월로, 5-FU 치료군(4.41개월)보다 유의하게 증가하였으며, 1년 생존율 또한 5-FU 치료군(2%) 대비 Gemcitabine 치료군(18%)에서 유의미한 증가를 보였다. 비록 연구 대상자의 70% 이상이 4기 진행성 췌장암 환자였음에도 불구하고, 이러한 결과를 바탕으로 Gemcitabine은 진행성 췌장암의 1차 항암요법으로 인정받아 췌장암의 표준치료로 자리잡았다(류지곤, 2015). 그러나 Gemcitabine이 기존의 항암제에 비해 의미있는 효과를 보였음에도 불구하고, 완전 관해는 거의 이루기 어려웠으며, 생존 기간 연장 효과 또한 제한적이었다. 이를 개선하기 위해 Gemcitabine 단독요법의 한계를 보완하고 생존율을 향상시키기 위해 Gemcitabine과 다른 항암제를 병합하는 치료에 대한 연구들이 지속적으로 진행되었다.

2010년 이전까지 Gemcitabine은 전이성 췌장암 환자의 유일한 1차 표준치료 요법으로 사용되었다(Vienot et al., 2020). 그러나 최근 들어 진행성 췌장암에서 FOLFIRINOX 또는 Gemcitabine/nab-paclitaxel(GnP) 병합요법이 우수한 치료 성과를 보이며, 임상 현장에서 사용이 증가하고 있다. 비록 무작위 대조 연구는 제한적이지만, 단일군 연구, 후향적 연구, 메타분석 등을 통해 이러한 요법의 효과가 지속적으로 입증되고 있다(대한췌장담도학회 등, 2021). FOLFIRINOX는 5-FU, irinotecan, leucovorin, oxaliplatin의 네 가지 항암제를 조합한 화학요법으로, 2010년대 Conroy 등(Conroy et al., 2011)이 진행성 췌장암 환자를 대상으로 FOLFIRINOX와 Gemcitabine의 효과를 비교한 무작위

대조 연구를 수행하였다. 그 결과, FOLFIRINOX 치료군의 전체 생존 기간은 11.1개월로, Gemcitabine 단독 치료군(6.8개월) 대비 유의미한 연장을 보였다 (HR, 0.57; 95% CI, 0.45-0.73; p<0.001). 또한, 1년 생존율이 Gemcitabine 단독 치료군에서는 21%였던 반면, FOLFIRINOX 치료군에서는 48%로 증가하여 월등한 치료 효과를 보였다(류지곤, 2015). 그러나 해당 연구는 전이성 췌장암 환자 342명을 대상으로 진행되었으며, 나이 76세 미만, ECOG 수행능력 점수(Eastern Cooperative Oncology Group performance status) 0~1인 환자, 즉 전반적인 활동도가 좋은 환자, 정상 또는 정상 상한치의 1.5배 미만의 혈청 빌리루빈 수치를 가진 환자들만을 포함하여 연구 대상의 선택 기준이 제한적이었다. 또한, FOLFIRINOX 치료군에서 Gemcitabine 단독 치료군보다 유의하게 높은 빈도로 독성 반응이 관찰되었으며, 특히 3~4등급의 호중구감소증(neutropenia), 설사(diarrhea), 호중구감소열(febrile neutropenia) 등의 부작용 발생률이 높았다(p<0.01).

한편, 절제된 췌장암 환자를 대상으로 한 연구에서도 FOLFIRINOX 기반 치료의 우월성이 확인되었다. PRODIGE 24/CCTG PA.6 연구(Conroy et al., 2018)에서는 절제 후 보조 항암 치료로서 mFOLFIRINOX가 Gemcitabine 단독 요법에 비해 전체 생존 기간(54.4개월 vs. 35.0개월; HR, 0.64; p=0.003) 및 무질병 생존 기간(21.6개월 vs. 12.8개월; HR, 0.58; p<0.001)을 유의미하게 개선한 것으로 보고되었다. 이러한 연구 결과를 바탕으로 mFOLFIRINOX는 절제 가능 췌장암에서도 효과적인 보조 항암 치료법으로 자리 잡았다. 다만, 해당 연구에서도 ECOG 수행능력 점수 0~1에 해당하는 전신 상태가 양호한 환자, 수술 후 CA 19-9 수치가 180 U/mL 미만의 환자만을 대상으로 하였다.

이후 후속 연구에서도 FOLFIRINOX의 치료 효과가 재확인되었으나(Faris et al., 2013; Gunturu et al., 2013), 고령 환자, 수행 상태가 낮은 환자, 동반

질환이 있는 환자에서의 적용 가능성에 대해서는 여전히 논란이 존재한다 (Mohammed, George and Fisher, 2014). 실제 임상에서는 전이성 질환을 가진 절제 불가능한 췌장암 환자들이 더 낮은 체력 상태를 가질 가능성이 높으며 (iNCi et al., 2023), 이에 따라 ECOG 수행능력 점수가 0 또는 1인 전신 상태가 양호한 환자에게서만 1차 항암 치료로서의 유용한 효과를 기대할 수 있음이 보고되었다(Sohal et al., 2018).

이후, 전이성 췌장암 치료에서 또 다른 효과적인 항암요법으로 Gemcitabine/nab-paclitaxel(GnP)이 주목받기 시작했다. 2013년 Von Hoff 등(Von Hoff et al., 2013)은 Karnofsky 수행능력(Karnofsky Performance Status, KPS) 70 이상인 전이성 췌장암 환자 861명을 대상으로 Gemcitabine 단독 치료군과 GnP 치료군의 효과를 비교한 3상 무작위 임상시험을 발표하였다. 연구 결과, GnP 요법을 받은 환자의 전체 생존 기간은 8.5개월로, Gemcitabine 단독 치료군(6.7개월) 대비 유의미한 연장을 보였으며(HR, 0.72; p<0.001), 무진행 생존 기간 또한 Gemcitabine 단독 치료군(3.7개월) 대비 GnP 치료군(5.5개월)에서 유의하게 증가하였다(HR, 0.69; p<0.001). 그러나 해당 연구에서 아시아계 환자의 비율이 2%에 불과하다는 점을 보완하기 위해, 2017년 한국 환자를 대상으로 후향적 코호트 연구가 진행되었다(Cho et al., 2017). 연구 결과, 한국 환자에서 GnP 병합 요법의 중앙 전체 생존 기간은 12.1개월이었으며, 무진행 생존 기간은 8.4개월로 보고되어 기존 연구보다 개선된 결과를 보였다. 이후 2021년 보고된 APACT 연구(Tempero et al., 2021)에서도 Gemcitabine 단독요법과 GnP 요법을 비교한 연구가 수행되었으며, 중앙값 63.2개월의 추적 관찰 기간 동안 GnP 요법군에서 전체 생존 기간이 유의하게 증가하였다(37.7개월 vs. 41.8개월; HR, 0.80; 95% CI, 0.678–0.947; p=0.0091). 다만, 일차 평가 변수인 무진행 생존 기간에서는 두 군 간 유의미한 차이가 관찰되지 않았다

(18.0개월 vs. 19.4개월; $p=0.18$). FOLFIRINOX와 GnP 요법 모두 Gemcitabine 단독 요법과 비교했을 때 생존 기간을 유의미하게 연장하는 효과를 보여, 현재 이 두 요법은 전이성 췌장암의 1차 항암 치료로 고려되고 있다.

실제로 한국 췌장암 진료 가이드라인(대한췌장담도학회 등, 2021)에서도 수행 능력이 양호한 전이성 췌장암 환자에게 이 두 가지 요법을 1차 치료로 강하게 권고하고 있다.

FOLFIRINOX와 GnP 요법은 여러 연구에서 비교되었으나, 생존율에 대한 연구 결과는 일관되지 않다. 일부 연구에서는 FOLFIRINOX와 GnP 요법 간 생존율에 유의한 차이가 없다고 보고하였다(Kim et al., 2018; Cho et al., 2020; Riedl, 2021; Mie et al., 2021; Sohal et al., 2021). 예를 들어, Cho 등 (Cho et al., 2020)은 두 요법 간 전체 생존 기간에서 유의미한 차이가 없음을 보고하였으며(10.7개월 vs. 12.0개월; $p=0.157$), SWOG 1505 연구(Sohal et al., 2021) 또한 절제 가능한 췌장암 환자를 대상으로 한 분석에서 2년 전체 생존율(40% vs. 48%) 및 중앙 전체 생존 기간(23.2개월 vs. 23.6개월) 간 차이가 유의하지 않다고 밝혔다. 일본에서 진행된 NUPAT-01 연구(Yamaguchi et al., 2022) 역시 경계성 절제 가능 췌장암 환자를 대상으로 한 결과 두 요법의 3년 생존율은 각각 55.3%와 54.4%로 유사하였다.

한편, FOLFIRINOX가 GnP에 비해 생존율 면에서 우월하다고 보고한 연구도 있다. Chun 등(Chun et al., 2021)은 Propensity Score Matching (PSM) 분석을 통해 FOLFIRINOX 치료군이 GnP 대비 전체 생존 기간(11.8개월 vs. 10.3개월; $p=0.02$) 및 무진행 생존 기간(7.2개월 vs. 5.8개월; $p<0.01$)에서 유의한 차이를 보였다고 보고하였다. Ay 등(Ay et al., 2022) 역시 전이성 췌장암 환자 182명을 대상으로 한 연구에서 FOLFIRINOX의 전체 생존 기간(14.1개월 vs.



9.6개월; HR, 0.48; $p<0.01$) 및 무진행 생존 기간(9.1개월 vs. 6.7개월; HR, 0.25; $p<0.01$)이 유의하게 길다고 밝혔다.

반대로, GnP 요법이 FOLFIRINOX 보다 효과적이었다고 보고한 연구도 존재한다. Han 등(Han et al., 2020)은 GnP 치료군이 FOLFIRINOX 대비 더 긴 중앙 생존 기간을 보였으며(10.1개월 vs. 6.9개월; $p=0.008$), Kang 등(Kang et al., 2018) 연구에서도 역시 유사한 결과를 보고하였다.

최근 Park C.S. 등(Park C.S et al., 2024)은 국내 환자를 대상으로 PSM 기법을 활용하여 두 요법 간 생존율을 비교하였다. 이 연구에서는 매칭 이전에는 FOLFIRINOX가 생존율 측면에서 우위에 있었으나($p=0.0029$), 매칭 이후에는 두 군의 중앙 생존 기간이 모두 11개월로 차이가 통계적으로 유의하지 않았다 ($p=0.2438$).

이러한 선행연구들은 FOLFIRINOX와 GnP 간의 우열을 명확히 규명하기 어렵다는 점을 보여주며, 환자의 상태와 독성 반응을 고려한 개별화된 접근의 필요성을 보여준다(대한췌장담도학회 등, 2021). 대부분의 선행 연구는 서구권 환자를 대상으로 한 임상시험하거나, 후향적 연구의 경우에도 단일 시점의 베이스라인 정보만을 활용하여 환자군 간의 균형을 맞추는 방식에 그쳐, 시간에 따라 변화하는 치료 경과나 환자 상태 등 시간 의존적 특성을 충분히 반영하지 못하는 한계가 있다.

본 연구는 이러한 한계를 보완하고자 시간에 따라 변화하는 치료 변수와 환자의 상태 변화를 반영할 수 있는 주변 구조 모형(Marginal Structural Model, MSM)을 활용하였다. MSM은 시간에 따라 누적되는 시간 의존적 혼란 변



수(time-dependent confounders)를 고려하여 인과적 추론을 가능하게 하는 분석 기법으로, 기존의 PSM이나 일반 회귀모형보다 더 정교하게 시간 흐름을 반영할 수 있다는 장점이 있다.

특히 본 연구는 단일병원의 정제된 임상 데이터를 기반으로, 다양한 임상 및 치료 변수들을 포함하여 IPTW(Inverse Probability of Treatment Weighting)를 수행함으로써, 보다 정밀하고 균형 잡힌 분석을 시도하였다. 기존 국민건강보험공단과 중앙암등록본부 자료 기반 연구들이 제한된 변수에 의존한 반면, 본 연구는 병기, 종양 크기, ECOG 수행능력, 종양표지자 수치 등 더 많은 임상적 정보를 포함하여 분석의 신뢰도를 높였다.

주 분석으로는 췌장암 환자를 대상으로 FOLFIRINOX와 GnP 항암요법 간의 생존율을 비교하였으며, 추가적으로 전체 치료 과정을 고려하여 치료 중 항암제 변경 여부를 시간의 준적 공변량으로 포함한 MSM 분석을 수행하였다.

이를 통해 실제 임상에서의 치료 변경이 환자 예후에 미치는 영향을 시간의 흐름에 따라 정량적으로 평가하고자 하였다. 따라서 본 연구는 시간의 준적인 변수들을 반영한 IPTW 기반 MSM 분석을 통해, 항암요법 간의 효과 비교뿐만 아니라 실제 치료 경과 내에서의 항암제 변경이 생존율에 미치는 영향을 포괄적으로 분석함으로써, 임상 현장의 치료 전략 수립에 실질적인 근거를 제공하고자 한다.

2. 연구 목적

본 연구는 단일 기관의 의무기록을 활용한 후향적 연구로, 전이성 또는 진행성 췌장암 환자에서 FOLFIRINOX 요법과 Gemcitabine/nab-paclitaxel(GnP) 요법의 생존율을 비교하고, 치료 중 항암제 변경 여부와 같은 임상 경과를 반영하여 두 요법의 효과를 보다 정밀하게 평가하는 것을 목적으로 한다. 구체적인 연구 목적은 다음과 같다.

첫째, FOLFIRINOX와 GnP 치료군에 따른 각 변수의 분포를 확인하여 연구 대상자의 일반적 특성을 확인하고자 한다.

둘째, 두 요법과 관련된 요인을 파악하기 위해 Chi-Square test 또는 t-test를 시행하여 두 치료군 간의 차이를 검정한다.

셋째, 생존곡선(Kaplan-Meier Survival Curve)과 콕스비례위험모형(Cox Proportional Hazard Model)을 활용하여 두 요법 간 생존율 차이를 평가한다.

넷째, Inverse Probability of Treatment Weighting(IPTW) 기법을 적용하여 혼란 변수를 보정한 상태에서 두 항암 요법의 생존율을 비교한다.

다섯째, 시간에 따라 변화하는 치료 변수와 환자 상태를 고려한 Marginal Structural Model(MSM)을 적용하여 치료 경과 전반을 고려한 두 항암요법의 생존 효과를 정량적으로 분석한다.

II . 연구방법

1. 연구 자료 및 연구 대상자

본 연구는 세브란스병원의 전자의무기록(Electronic Medical Record, EMR)을 활용한 후향적 단일기관 연구로, 전이성 또는 진행성 췌장암 환자를 대상으로 FOLFIRINOX 요법과 GnP 요법 간의 생존율을 비교하였다.

연구 대상자는 종양학 국제질병분류(ICD-0-3) 기준에 따라 췌장암(C25, 단 C25.4 제외)으로 진단받고, 초진 연월일이 2016년 1월 1일부터 2023년 12월 31일 사이인 환자 중 FOLFIRINOX 또는 GnP를 1차 항암 치료로 받은 환자로 선정하였다. 이 중 진단 당시 SEER 병기(SEER Stage)가 In situ인 환자를 제외하고, 최종적으로 2,936명을 분석 대상으로 포함하였다(그림 2).

연구에 활용된 데이터는 환자의 진단 및 치료 이력을 포함하여, 사망 여부와 주요 임상 지표(연령, 성별, 수행능력 지수(ECOG Score), 종양 병기, 전이 여부, 항암 치료 이력 등)를 포함하였다. 환자의 사망 여부는 병원 의무기록과 국민건강보험공단의 수진자 자격 상실일 정보를 연계하여 확인하였으며, 최종 추적 관찰 종료일은 2024년 12월 31일로 설정하였다.

본 연구는 단일 기관에서 수집된 후향적 코호트 데이터를 기반으로 하였으며, 모든 데이터는 비식별화 과정을 거친 후 분석에 활용되었고, 연구 수행에 앞서 기관생명윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받은 후 수행되었다.

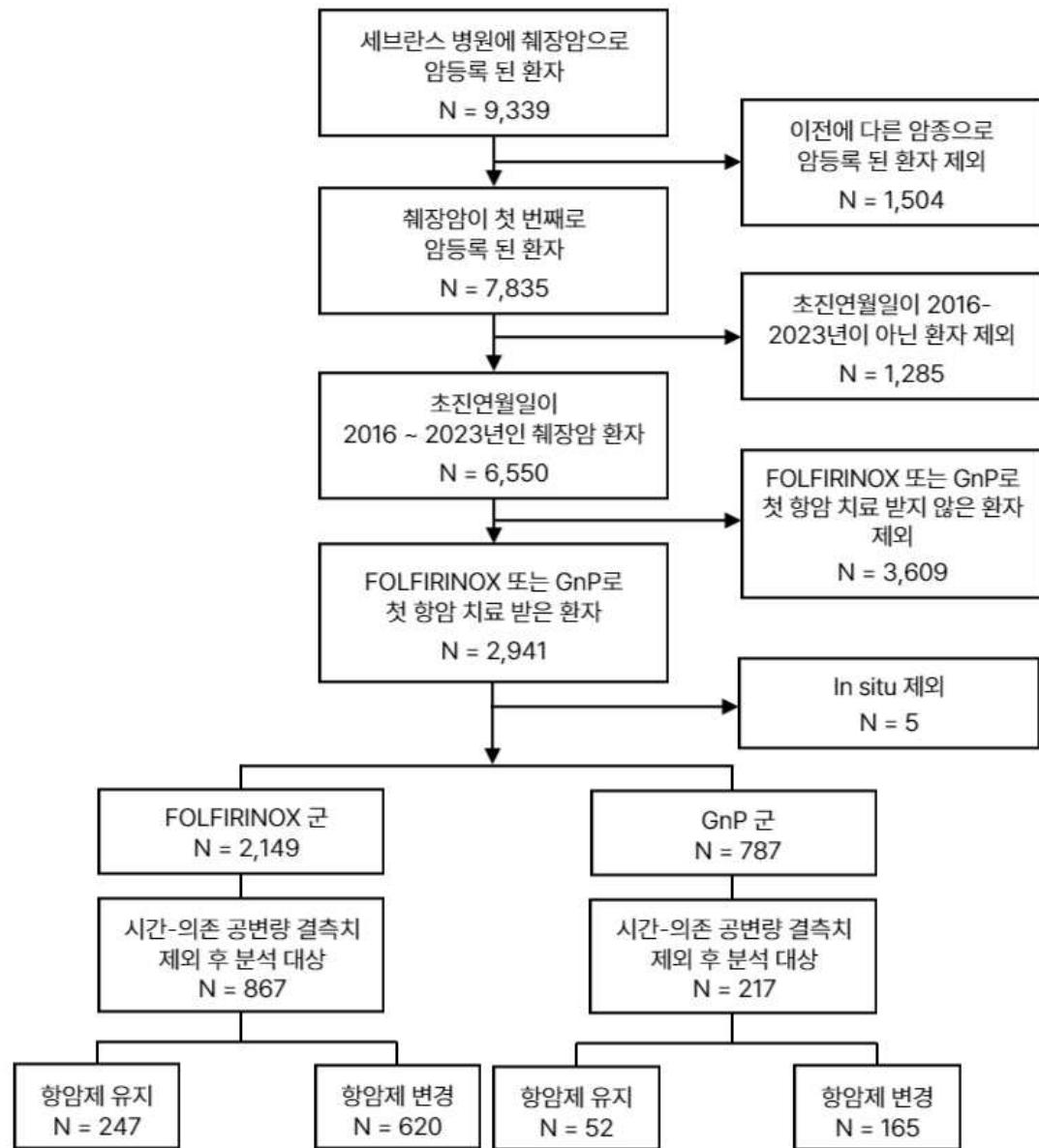


그림 2. 연구대상자 선정 흐름도(flow chart)



2. 변수 선정

본 연구는 문헌고찰을 통해 선행연구에서 체장암 환자의 예후에 영향을 주는 요인으로 알려진 요인을 참고하여 변수를 선정하였다(표 1).

2.1. 종속변수

본 연구의 종속변수는 사망 여부이다. 사망 여부는 병원 내 등록된 사망 정보와 국민건강보험공단의 수진자 자격 상실일 데이터를 연계하여 확인하였다. 생존 기간은 FOLFIRINOX 또는 GnP 요법 중 하나를 최초로 투여받은 날짜를 기준 시점(index date)으로 설정하였다.

사망이 확인된 경우에는 항암 치료 시작일부터 사망일까지의 기간을 생존기간으로 정의하였고, 사망이 발생하지 않은 경우에는 항암 치료 시작일부터 마지막 관찰 시점까지의 기간을 생존기간으로 산출하였다.

관찰기간은 2024년 12월 31일까지로 설정하였다. 이 기간 동안 사망이 발생하지 않은 대상자 중에서 응급실, 외래 또는 입원 진료 등 의료기관 방문이 더 이상 확인되지 않은 경우 마지막 방문일을 중도절단 시점(time to censoring)으로 간주하였다. 반면, 관찰기간 종료 시점까지 생존이 확인된 경우에는 2024년 12월 31일을 중도절단 시점으로 하여, 기준 시점부터의 생존 기간을 산출하였다.



2.2. 독립변수

1) 주요 관심변수

본 연구의 주요 관심변수는 항암치료 요법으로, 환자가 처음으로 투여받은 항암 레지멘(regimen)을 기준으로 FOLFIRINOX 요법과 GnP 요법 두 군으로 분류하여 분석에 활용하였다.

두 항암요법은 모두 전이성 또는 진행성 췌장암 환자에서 표준 치료로 사용되는 치료법이며, 세브란스병원에서는 GnP 요법이 2016년부터 본격적으로 임상에 도입되어 사용되기 시작하였다. 이에 따라 본 연구에서는 2016년 1월 1일 이후 최초로 항암 치료를 시작한 환자를 대상으로 하였으며, 해당 항암 레지멘에 따라 FOLFIRINOX 군은 ‘0’ , GnP 군은 ‘1’로 구분하였다.

2) 통제변수

본 연구의 통제변수는 변수 특성에 따라 인구사회학적 요인과 임상적 요인으로 구분하였다.

인구사회학적 요인에는 성별, 연령, 직업, 체질량지수(Body Mass Index, BMI), 1개월 간 체중 변화, 음주력, 흡연력, 췌장암 가족력 여부가 포함된다. 임상적 요인에는 고혈압 및 당뇨 과거병력, ECOG 수행능력지수(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status), CCI(Charlson Comorbidity Index), 종양 위치, SEER 병기, 전이 여부, 종양 최대 직경, 진단검사결과(CA 19-9, CEA), 수술 여부, 방사선 치료 여부, 항암제 변경 여부, 진단 후 항암 치료까지의 기간이 포함된다.



① 인구사회학적 요인

성별은 ‘남성’과 ‘여성’으로 구분하였으며, 연속형 변수인 연령은 ‘50세 미만’, ‘50대’, ‘60대’, ‘70대’, ‘80세 이상’으로 범주화하여 분석에 포함하였다.

직업은 환자 의무기록에 기재된 정보를 바탕으로 ‘전문·사무직군’, ‘서비스·판매직군’, ‘생산·노동직군’, ‘기타(학생, 군인, 주부 등)’, ‘무직’으로 분류하였다.

체질량지수(Body Mass Index, BMI)는 체중(kg)을 키의 제곱(m^2)으로 나눈 값으로, 신체 비만도를 평가하는 대표적인 지표이다.

본 연구에서는 진단 시점에 측정된 신장과 체중을 이용해 BMI를 산출하였으며, 대한비만학회 비만 진료지침(2022)에 따라 BMI가 $18.5 \text{ kg}/m^2$ 미만이면 ‘저체중’, $18.5\text{--}22.9 \text{ kg}/m^2$ 는 ‘정상’, $23.0\text{--}24.9 \text{ kg}/m^2$ 는 ‘과체중’, $25.0\text{--}29.9 \text{ kg}/m^2$ 는 ‘1단계 비만’, $30.0 \text{ kg}/m^2$ 이상은 ‘2단계 비만’으로 분류하였다. 분석에서는 1단계 비만과 2단계 비만을 하나의 범주로 통합하여 ‘비만’ 그룹으로 정의하고 활용하였다.

1개월 간 체중변화는 진단 시점 환자 응답을 기준으로 ‘감소함’, ‘변화 없음’, ‘증가함’으로 구분하였으며, 음주력과 흡연력은 각각 ‘비음주/비흡연(None)’, ‘과거음주/흡연(Ex)’, ‘현재음주/흡연(Current)’으로 분류하였다.

췌장암 가족력 여부는 가족 또는 친척 중에 췌장암에 걸린 사람이 있는 경우를 ‘가족력 있음’으로 정의하였으며, 췌장암에 걸린 사람이 없는 경우를 ‘가족력 없음’으로 정의하였다.



② 임상적 요인

고혈압 여부는 한국표준질병사인분류(Korean Standard Classification of Diseases, KCD)에 따라 주상병 또는 부상병에 고혈압 관련 상병코드(I10-I15)가 존재하는 경우를 ‘고혈압 있음’으로 정의하였다. 당뇨 여부 역시 동일한 기준에 따라 당뇨 관련 상병코드(E10-E14)가 주상병 또는 부상병으로 등록된 경우를 ‘당뇨 있음’으로 정의하였다.

ECOG 수행능력지수(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS)는 환자의 일상생활 수행 능력을 점수화한 지표로, 항암 치료의 적합성 평가 및 예후 평가에 널리 활용되고 있다. 해당 지표는 한 개의 문항으로 구성되며, 0점(정상 활동 가능)부터 5점(사망)까지의 6단계로 이루어져 있다. 점수가 낮을수록 활동수행능력이 좋음을 의미한다(이은진 등, 2013). 본 연구에서는 분석의 효율성을 고려하여 ECOG PS를 ‘0점’, ‘1점 이상’의 두 범주로 재분류하여 분석에 포함하였다.

CCI 동반질환 지수(Charlson Comorbidity Index, CCI)는 환자의 동반질환을 정량화하여 보정하기 위한 지표로, 향후 1년 내 사망 위험을 예측하는 데 활용된다. 총 17개의 주요 질환에 대해 1점에서 6점까지의 가중치를 부여한 후 이를 합산하여 점수를 산출한다. 해당 점수는 의무기록자료를 기반으로 계산하였으며, 점수가 높을수록 동반질환이 많고 예후가 불량함을 의미한다.

종양 위치는 영상검사 및 병리 기록을 기반으로 췌장의 해부학적 부위에 따라 구분하였으며, 종양이 위치한 부위에 따라 ‘두부(head)’, ‘체부(body)’, ‘미부(tail)’, ‘기타’의 네 범주로 분류하여 분석에 포함하였다.

SEER 병기는 미국 국립암연구소에서 제시한 암의 진행 정도를 요약적으로 분류하는 체계로, 환자 진단 시점에서 암의 진행 정도를 ‘상피내암(In situ)’ , ‘국한(Localized)’ , ‘국소 진행(Regional)’ , ‘원격 전이(Distant)’ 그리고 ‘불명(Unknown)’ 등으로 구분한다. 본 연구에서는 ‘In situ’ 병기로 분류된 환자가 5명으로 매우 적어 분석에서 제외하였으며, 최종적으로 ‘Localized’ , ‘Regional’ , ‘Distant’ , ‘Unknown’ 의 네 범주만 분석에 포함하였다.

전이 여부는 암등록 된 전이 정보 항목을 기준으로 판단하였다. 암등록 자료 내 전이 여부가 있음으로 등록된 경우를 ‘전이 있음’ , 전이 정보가 없음으로 등록된 경우를 ‘전이 없음’으로 정의하여 분석에 포함하였다.

종양 최대 직경은 영상검사 또는 병리결과 보고서에 기록된 종양의 최대 크기를 기준으로 하였으며, 단위는 센티미터(cm)로 통일하였다. 분석에서는 연속형 변수로 활용하였다.

CA 19-9(Carbohydrate Antigen 19-9)는 주로 췌장암, 담도암, 대장암 등 소화기암에서 사용되는 종양표지자 검사로, 치료 후 경과를 관찰하는 데 도움을 주는 지표이다. 일반적으로 정상 범위는 0-37 U/mL로 알려져 있다.

CEA(Carcinoembryonic Antigen)는 대장암, 위암, 식도암, 췌장암, 간암 등 소화기 암에서 상승할 수 있는 종양표지자로, 흡연 여부나 양성 질환에 의해서도 수치가 영향을 받을 수 있어 보조적인 수단으로 사용되고 있다. 일반적으로 정상 범위는 0-5ng/mL로 알려져 있다.



수술 여부와 방사선 치료 여부는 첫 항암 치료 시작일을 기준으로 각각의 치료가 이루어진 시점에 따라 구분하였다.

수술 여부는 첫 항암 치료 이전에 췌장 관련 수술을 받은 경우를 ‘항암 전 시행’ , 항암 치료 이후에 수술을 받은 경우를 ‘항암 후 시행’ , 수술을 받지 않은 경우를 ‘시행 안함’ 으로 정의하였다. 방사선 치료 여부 역시 동일한 기준으로 분류하였으며, 첫 항암 치료 이전에 방사선 치료를 받은 경우는 ‘항암 전 시행’ , 이후에 받은 경우는 ‘항암 후 시행’ , 방사선 치료를 받지 않은 경우는 ‘시행 안함’ 으로 정의하였다.

항암제 변경 여부는 환자가 1차 항암치료를 시작한 후 다른 항암 요법으로 변경했는지 여부를 기준으로 구분하였다. 처음 시작한 항암제를 유지한 경우는 ‘유지’ , 치료 도중 다른 항암제로 변경한 경우는 ‘변경’ 으로 분류하였다.

진단 후 항암 치료까지의 기간은 환자의 최초 췌장암 진단일로부터 첫 항암 치료를 시작하기까지의 일수(day)를 기준으로 계산한 연속형 변수이다. 해당 변수는 진단 지연이나 치료 개시 시점 차이에 따른 임상적 영향을 반영하기 위해 분석에 포함하였다.

표 1. 독립변수와 종속변수 정의

구분	변수명	변수 정의
주요 관심변수	항암치료요법	FOLFIRINOX (0) Gemcitabine/nab-paclitaxel (1)
성별		남성 (0) 여성 (1)
연령		50세 미만 (0) 50대 (1) 60대 (2) 70대 (3) 80세 이상 (4)
직업		전문 · 사무직군 (0) 서비스 · 판매직군 (1) 생산 · 노동직군 (2) 기타(학생, 군인, 주부 등) (3) 무직 (4)
독립 변수	인구 사회학적 요인	저체중 (0) 정상 (1) 과체중(2) 비만(3)
	BMI	
1개월 간 체중변화		감소함 (0) 변화 없음 (1) 증가함 (2)
음주력		None (0) Ex (1) Current (2)
흡연력		None (0) Ex (1) Current (2)

표 1. 독립변수와 종속변수 정의(계속)

구분	변수명	변수 정의	
인구 사회학적요인	췌장암 가족력 여부	없음 (0) 있음 (1)	
	고혈압 과거병력	없음 (0) 있음 (1)	
	당뇨 과거병력	없음 (0) 있음 (1)	
	ECOG 수행능력지수	0점 (0) 1점 이상 (1)	
	CCI		
독립 변수	임상적 요인	종양위치	두부 (0) 체부 (1) 미부 (2) 기타 (3)
	SEER 병기		Localized (0) Regional (1) Distant (2) Unknown (3)
	전이여부		없음 (0) 있음 (1)
	종양 최대 직경		
	CA 19-9		
	CEA		



표 1. 독립변수와 종속변수 정의(계속)

구분	변수명	변수 정의
		시행안함 (0) 항암 전 (1) 항암 후 (2)
독립 변수	임상적 요인	방사선 치료 여부
		시행안함 (0) 항암 전 (1) 항암 후 (2)
		유지 (0) 변경 (1)
		진단 후 항암 치료까지의 기간
종속변수	사망여부	생존 (0) 사망 (1)

3. 분석 방법

본 연구에서는 췌장암 환자에서 항암치료 요법이 사망에 미치는 영향을 평가하고자 하였으며, 사망 여부를 종속변수(outcome variable)로 설정하고, 항암치료 요법인 FOLFIRINOX와 GnP를 주요 관심변수(main exposure variable)로 설정하였다.

공변량은 췌장암 환자의 인구사회학적 요인 및 임상적 요인으로 구성하였으며, 시간-고정 공변량(time-fixed covariates)과 시간-의존 공변량(time-varying covariates)을 구분하여 시간 의존성을 고려한 분석을 수행하였다.

먼저, 연구 대상자의 일반적인 특성을 파악하기 위해 빈도분석(frequency analysis)과 기술통계 분석(descriptive statistics)을 실시하였다.

이후, 항암치료 요법에 따른 인구사회학적 및 임상적 요인의 차이를 비교하기 위해 카이제곱 검정(Chi-square test)과 독립표본 t-검정(independent t-test)을 실시하였다.

췌장암 환자에서 FOLFIRINOX 요법과 GnP 요법 간 사망률의 차이를 확인하기 위해 카플란-마이어 생존곡선(Kaplan-Meier Survival Curve)을 작성하고, 로그 순위 검정(Log-rank test)을 통해 그룹 간 생존곡선의 차이를 검정하였다. 또한, 콕스비례위험모형(Cox Proportional Hazard Model)을 적용하여 공변량을 보정한 후 항암치료 요법의 효과를 추정하였다. 생존 곡선은 일반적으로 Kaplan-Meier 추정법을 통해 추정되지만, 이 방법은 공변량을 고려하지 않아 치료 효과의 편향된 추정을 초래할 수 있다. 이를 해결하기 위해, 공변량 보정 방법을 활용한 생존 분석 추정이 제안되고 있다(Robin, 2000).

항암치료 요법과 관련된 교란변수(confounding variables)에 의한 편향을 보정하기 위해 Inverse Probability of Treatment Weighting(IPTW) 기법을 적용하였으며, 추가적으로 1년 이상 생존한 환자들을 대상으로 최대 5년까지, 6개

월 단위로 반복 측정된 변수 중 항암제 변경 여부를 포함한 시간의존적 공변량을 반영하여 Marginal Structural Model(MSM)을 이용한 분석을 수행하였다. 모든 통계 분석은 R software 4.3.1 version을 사용하였으며, 통계적 유의성은 p-value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

3.1. 생존분석(Survival analysis)

생존분석은 특정 사건이 발생할 때까지의 시간-사건 데이터(Time-to Event Data)를 분석하는 통계적 방법론으로, 개인이나 집단이 특정 상태에서 다른 상태로 전이하기까지의 시간을 분석하는 데 사용된다(Klein and Moeschberg, 1997). 이때의 시간은 ‘생존시간(Survival Time)’ 또는 ‘지속시간(Duration Time)’ 등으로 불리며, 연구자가 관심을 갖는 사건이 발생할 때까지 걸리는 시간을 측정한다.

생존함수를 추정하는 대표적인 방법으로는 카플란-마이어 생존곡선(Kaplan-Meier Survival Curve)이 있으며, 두 그룹 간 생존률 차이를 비교하기 위해 Log-rank 검정이 사용된다.

Kaplan-Meier 분석(Kaplan and Meier, 1958)은 사건 발생 시점마다 생존확률을 계산하는 비모수적(non-parametric) 추정 방법으로, 시간 경과에 따른 누적 생존률을 계단형 곡선 형태로 시각화한다. 이 곡선은 X축에 시간, Y축에 생존확률을 나타내며, 관찰 기간 동안의 생존 패턴을 직관적으로 확인할 수 있게 해준다(한국보건의료연구원, 2021). 다만, 이 방법은 공변량을 고려하지 않는다는 한계가 있으나, 그룹 간 생존률 차이를 시각적으로 파악하는 데 유용하여 임상연구 초기 단계에서 데이터 탐색 및 패턴 파악에 널리 사용된다(Therneau and Grambsch, 2000).

콕스 비례위험모형(Cox Proportional Hazard Model)은 공변량을 고려하여 생



존 시간과 사건 발생 간의 관련성을 평가하는 회귀모형으로, 시간에 관계없이 모든 시점에서 각 변수의 상대위험도(hazard ratio)가 일정하다는 비례위험 가정(proportional hazards assumption)을 기반으로 한다. 본 연구에서는 Cox 모형을 활용하여 항암치료 요법(FOLFIRINOX, GnP)과 인구사회학적 및 임상적 요인이 사망에 미치는 영향을 분석하였으며, 변수별 비례위험비(hazard ratio)를 산출하였다. Cox 모형의 수학적 표현은 다음과 같다.

$$h(t|X) = h_0(t)\exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p)$$

관찰된 생존시간은 T 로 표현하며, 이는 실제 사건 발생 시간과 중도절단(censoring) 시간 중 더 이른 값으로 정의된다. 사건 발생 여부는 δ 로 나타내며, 사건이 발생한 경우 $\delta = 1$, 중도 절단된 경우 $\delta = 0$ 으로 표시한다.

3.2. 역확률가중치(Inverse Probability Treatment Weight, IPTW)

역확률가중치(IPTW)는 관찰연구에서 치료군과 대조군 간의 공변량 분포의 불균형을 보정하여, 마치 무작위 배정이 이루어진 것처럼 분석 가능한 유사 모집단(pseudo population)을 생성하는 방법이다(Morgan and Todd, 2008; Williamson and Ravani, 2017). 이 방법은 각 대상자가 특정 치료를 받을 확률, 즉 성향점수(Propensity Score, PS)의 역수를 가중치로 부여하는 방식으로, 치료효과에 대한 반사실적 기댓값(counterfactual expectation)을 추정할 수 있다(장은진 등, 2013). 각 대상자들에 대한 가중치는 대상자가 실험군인 경우 노출될 확률의 역수를 의미하며, 대조군인 경우에는 노출되지 않을 확률의 역수를 의미한다. 즉, 노출 확률이 적은 그룹에는 더 많은 가중치를 부여해서 확률을 높이고, 노출 확률이 높은 그룹에는 가중치를 적게 부여하여, 노출 받을 확률을 동일하게 만드는 방법이다.

성향점수는 공변량 X 가 주어졌을 때, 특정 치료를 받을 확률 $P = (Z = 1 | X)$ 로 정의되며, 일반적으로 로지스틱 회귀분석(logistic regression model)을 통해 추정된다. IPTW에서는 다음과 같이 각 대상자에게 가중치를 부여한다.

$$\text{치료군} : \frac{1}{PS}, \text{ 대조군} : \frac{1}{1-PS}$$

이러한 standard IPTW는 성향점수가 0 또는 1에 가까운 경우 극단적인 가중치(extreme weights)가 발생할 수 있으며, 이는 분석의 불안정성과 추정의 편향을 초래할 수 있다. 이를 보완하기 위해, 분모에 노출 확률을 포함한 안정화된 가중치(stabilized weights)를 사용하면 분산을 줄이고 결과의 신뢰도를 향상시킬 수 있다(Xu et al., 2010). 안정화된 가중치를 적용한 공식은 다음과 같다(Robins, Hernan and Brumback, 2000).



$$\text{치료군} : \frac{\sum_{i=1}^{N_T} PS_i}{N_T} \times \frac{1}{PS_i}, \quad \text{대조군} : \frac{\sum_{j=1}^{N_C} (1 - PS_j)}{N_C} \times \frac{1}{(1 - PS_j)}$$

본 연구에서는 안정화된 가중치의 분포를 검토한 결과 일부 대상자에서 13을 초과하는 극단적인 값이 관찰되었기 때문에, 분석의 안정성을 확보하기 위해 가중치의 상하위 1%를 trimming하여 분석 모형에 적용하였다(Kurth et al., 2006; Williamson and Ravani, 2017).

추가적으로 IPTW 적용 후에도 특정 변수에서 SMD가 기준치(0.1)를 초과하여 불균형이 완전히 해소되지 않은 경우 Doubly Robust 방법을 함께 적용하였다. Doubly Robust 방법은 IPTW 가중치를 이용해 모집단 간 차이를 보정하는 동시에, 여전히 균형이 불충분한 변수는 회귀모형 내에 직접 공변량으로 포함하여 추가로 보정하는 방식이다. 이는 가중치 보정과 회귀 보정 중 하나라도 올바르게 지정되면 평균처리효과(Average Treatment Effect)의 추정이 편향되지 않은 이점이 있다(Bang and Robins, 2005).



3.3. 주변 구조 모형(Marginal Structural Model, MSM)

인과관계란 특정 원인이 특정 결과를 초래하는 관계를 의미하며, 이를 입증하기 위해서는 원인이 결과보다 선행해야 한다는 명확한 시간적 순서와 함께, 결과에 영향을 미치는 모든 요소에 대한 통제가 필요하다(Holland and Rubin, 1987). 그러나 현실에서는 동일한 대상에게 서로 다른 처치를 동시에 적용할 수 없기 때문에, 특정 개입을 받았을 때와 받지 않았을 때의 결과를 동시에 관찰할 수 없다. 특히 관찰연구에서는 대상자가 무작위로 처치에 노출되지 않기 때문에 인과관계를 명확히 추론하기 어렵다.

무작위 배정(Randomized Controlled Trial, RCT)은 인과성 추론의 가장 이상적인 연구 설계이지만, 실제 임상에서는 윤리적, 현실적 제약으로 인해 RCT 수행이 어렵거나 불가능한 경우가 많다. 이로 인해 최근에는 실제 임상 현장에서 수집된 Real-World Data(RWD)를 활용한 인과 추론 방법의 중요성이 강조되고 있다. 이러한 인과 추론의 이론적 배경에는 반사실적 사고(counterfactual framework)가 존재한다. 반사실성(counterfactual)이란 어떤 원인이 없었을 때 발생했을 수 있는 잠재적인 결과를 의미하며, 인과성을 정의하는 가장 직관적이면서도 강력한 개념이다. 예를 들어, 특정 항암치료를 받은 환자의 생존기간을 관찰한 경우, 해당 환자가 동일한 조건에서 치료를 받지 않았다면 어떻게 되었을까라는 질문이 바로 반사실적 사고에 해당한다. 하지만 이와 같은 반사실적 결과는 실제로 관찰이 불가능하므로, 연구자는 관찰 가능한 대체 집단을 설정하여 인과 효과를 간접적으로 추정하게 된다(장은진 등, 2013). 이러한 관찰연구의 한계를 보완하기 위해 Robins는 인과 추론이 가능한 통계적 방법들을 제안하였으며, 그 중 하나가 주변 구조 모형(Marginal Structural Model, MSM)이다.

MSM은 특히 시간에 따라 변화하는 공변량이 혼란변수(confounders)인 동시에

중간 매개변수(intermediate variables)로 작용하는 복잡한 상황에서 유용하게 사용된다(Robins, Hernan and Brumback, 2000). MSM을 통해 인과 추론을 수행하기 위해서는 다음 세 가지 조건이 충족되어야 한다(Rosenbaum and Rubin, 1983).

첫째, 일관성(Consistency) 조건은 개별 대상이 실제 받은 처치에서 관찰된 결과와 해당 처치를 받은 상황에서의 잠재적 결과가 일치해야 한다는 것이다. 두 번째, 교환가능성(Exchangeability) 조건은 관찰된 혼란변수를 통제할 경우, 처치 여부에 따른 집단 간 결과의 차이가 처치 효과에 의한 것임을 의미한다.

세 번째, 양수성(Positivity) 조건은 모든 대상이 어떤 처치를 받을 확률이 0보다 커야 함을 의미한다(Hernán and Robins, 2020). 즉, 공변량의 특정 조합에서 어느 한 치료만 선택될 가능성이 있어서는 안 된다.

이러한 세 가지 조건이 충족된다면, 역확률가중치(IPTW)를 통해 유사한 모집단(pseudo-population)을 생성하고, MSM을 이용한 인과 추론이 가능하다. MSM은 반복 측정된 자료에서 시간에 따라 변화하는 혼란변수를 효과적으로 통제할 수 있는 모델로, 각 시점별 성향점수를 이용해 가중치를 부여함으로써 시간 의존성을 반영한 인과효과를 추정한다. 이때, 노출 확률이 낮은 대상자에게 더 높은 가중치를, 높은 대상자에게 더 낮은 가중치를 부여하여 마치 무작위 배정이 이루어진 것처럼 공변량 분포의 균형을 맞춘다.

또한, 가중치가 극단적인 값을 가지지 않도록 하기 위해 안정화된 가중치(Stabilized Weights, sw)를 적용한 공식은 다음과 같다.

$$sw_i = \prod_{t=0}^k \frac{P(A_k | \bar{A}_{k-1}, V)}{P(A_k | \bar{A}_{k-1}, \bar{L}_k, V)}$$

위 수식에서 A_k 는 시간 k 에서의 노출(치료) 변수이며 본 연구에서는 항암치료



료 요법 종류를 나타낸다. \overline{A}_{k-1} 은 $k-1$ 시점까지의 누적 노출 이력이며, \overline{L}_k 는 시간 k 에서의 시간-의존적 공변량으로 본 연구에서는 BMI, ECOG 수행능력지수, 진단검사결과(CA 19-9, CEA), 수술 여부, 방사선 치료 여부, 항암제 변경 여부가 해당된다. V 는 시간에 따라 변하지 않는 공변량으로, 성별, 연령, 직업, 1개월 간 체중 변화, 음주력, 흡연력, 췌장암 가족력, 고혈압 및 당뇨 과거력, CCI 점수, 종양 위치, SEER 병기, 전이 여부, 종양 최대 직경, 진단 후 항암 치료까지의 기간이 포함된다.

본 연구에서는 이러한 접근법을 바탕으로, 1년 이상 생존한 환자들을 대상으로 6개월 간격으로 최대 5년까지 관찰된 자료를 활용하여 MSM 분석을 수행하였다(그림 3).

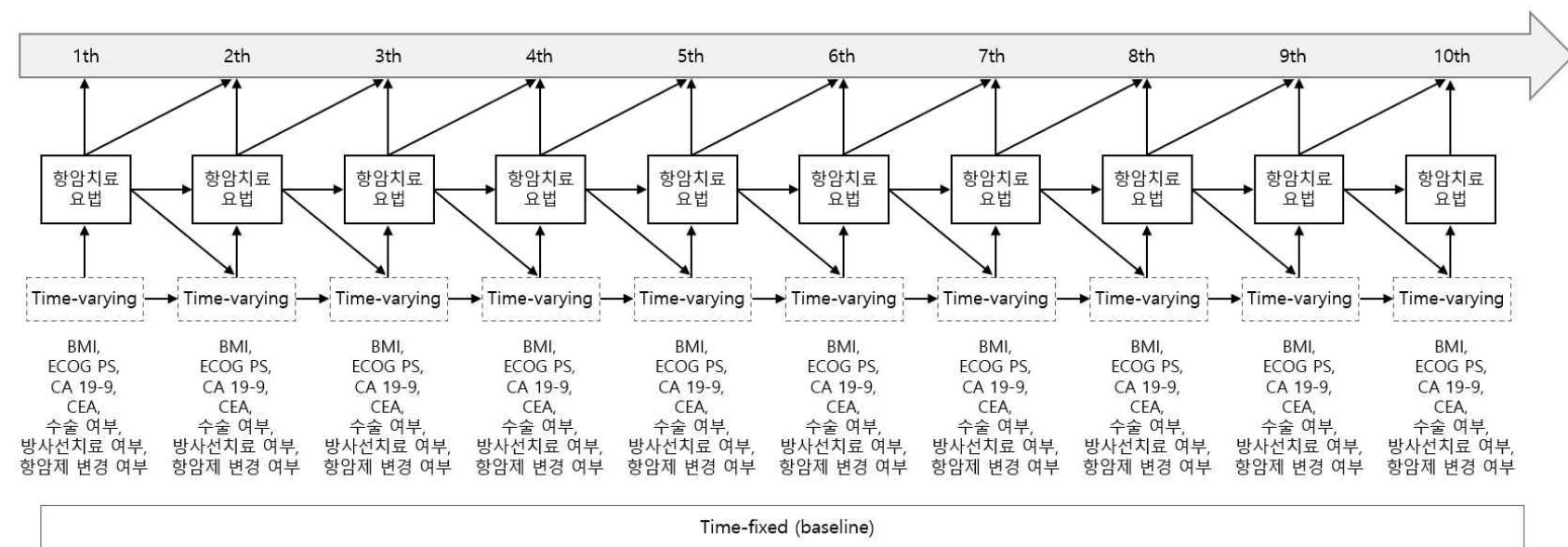


그림 3. Marginal Structural Model 연구 모형



III. 연구결과

1. 연구 대상자의 일반적 특성

본 연구에서는 2016년 1월 1일부터 2023년 12월 31일까지 신촌 세브란스병원에서 전이성 또는 진행성 췌장암으로 진단받고, FOLFIRINOX 또는 GnP 항암요법 중 하나를 최초로 투여받은 환자 총 2,936명을 연구 대상으로 포함하였다. 연구 대상자의 일반적 특성을 파악하기 위해 인구사회학적 요인 및 임상적 요인에 대한 빈도와 백분율을 산출하였다(표 2).

전체 대상자 중 종속변수인 사망여부 기준으로 살펴보면, 관찰기간 내 생존이 확인된 환자는 690명(23.5%), 사망이 확인된 환자는 2,246명(76.5%)이었다.

주요 관심변수인 항암치료 요법은 FOLFIRINOX를 투여받은 환자가 2,149명(73.2%), GnP를 투여받은 환자가 787명(26.8%)이었다.

인구사회학적 요인에서 성별은 남성 1,563명(53.2%), 여성 1,373명(46.8%)이었고, 연령은 50세 미만 270명(9.2%), 50대 675명(23.0%), 60대 1,175명(40.0%), 70대 730명(24.9%), 80세 이상 86명(2.9%)으로 나타났다. 직업은 전문·사무직군이 367명(12.5%), 서비스·판매직군 138명(4.7%), 생산·노동직군 87명(3.0%), 기타(학생, 군인, 주부 등) 1,819명(62.0%), 무직 525명(17.9%)이었다. BMI는 저체중이 199명(6.8%), 정상 체중 1,393명(47.4%), 과체중 717명(24.4%), 비만 627명(21.4%)으로 나타났으며, 정상 체중군의 비율이 가장 높았다.

1개월 간 체중 변화는 ‘변화 없음’ 1,743명(59.4%), ‘감소함’ 1,146명(39.0%), ‘증가함’ 47명(1.6%)이었다. 음주력은 비음주 1,649명(56.2%), 과거 음주 794명(27.0%), 현재 음주군 493명(16.8%)이었으며, 흡연력은 비흡연 1,818명(61.9%), 과거 흡연 802명(27.3%), 현재 흡연 316명(10.8%)이었다. 췌장암 가족력은 ‘없음’ 2,755명(93.8%), ‘있음’ 181명(6.2%)이었다.

임상적 요인에서는 고혈압이 있는 환자가 1,834명(62.5%), 없는 환자가 1,102명(37.5%)이었고, 당뇨는 있는 환자는 1,858명(63.3%), 없는 환자가 1,078명(36.7%)이었다. ECOG 수행능력지수는 0점 2,654명(90.4%), 1점 이상 282명(9.6%)이었다. CCI 점수의 평균은 1.06이었다.

종양 위치는 두부 1,331명(45.3%), 체부 678명(23.1%), 미부 614명(20.9%), 기타 313명(10.7%)이었고, SEER 병기는 Localized 105명(3.6%), Regional 447명(15.2%), Distant 1,452명(49.5%), Unknown 932명(31.7%)이었다. 전이는 ‘없음’ 886명(30.2%), ‘있음’ 2,050명(69.8%)이었으며, 종양의 최대 직경 평균은 3.75cm였다. 진단검사결과는 CA 19-9 평균 2458.65 U/mL, CEA 평균 57.3 ng/mL로 나타났다. 수술 여부는 ‘시행하지 않음’ 2,386명(81.3%), ‘항암 전 시행’ 212명(7.2%), ‘항암 후 시행’ 338명(11.5%)이었고, 방사선 치료 여부는 ‘시행하지 않음’ 2,646명(90.1%), ‘항암 전 시행’ 36명(1.2%), ‘항암 후 시행’ 254명(8.7%)이었다. 추적관찰 기간 동안 항암제를 그대로 유지한 대상자는 1,501명(51.1%)이었으며, 항암제 변경이 있었던 대상자는 1,435명(48.9%)이었다. 진단 후 첫 항암 치료까지의 평균 기간은 62.53일이었다.

표 2. 연구대상자의 일반적 특성

	변수	N (n=2,936)	(%)
종속변수			
사망여부			
생존	690	(23.5)	
사망	2,246	(76.5)	
주요 관심변수			
항암치료 요법			
FOLFIRINOX	2,149	(73.2)	
Gemcitabine/nab-paclitaxel	787	(26.8)	
공변량			
성별			
남성	1,563	(53.2)	
여성	1,373	(46.8)	
연령			
50세 미만	270	(9.2)	
50대	675	(23.0)	
60대	1,175	(40.0)	
70대	730	(24.9)	
80세 이상	86	(2.9)	
직업			
전문 · 사무직군	367	(12.5)	
서비스 · 판매직군	138	(4.7)	
생산 · 노동직군	87	(3.0)	
기타(학생, 군인, 주부 등)	1,819	(62.0)	
무직	525	(17.9)	
체질량지수(BMI)			
저체중	199	(6.8)	
정상	1,393	(47.4)	
과체중	717	(24.4)	
비만	627	(21.4)	



표 2. 연구대상자의 일반적 특성(계속)

변수	N (n=2,936)	(%)
1개월 간 체중변화		
감소함	1,146	(39.0)
변화 없음	1,743	(59.4)
증가함	47	(1.6)
음주력		
None	1,649	(56.2)
Ex	794	(27.0)
Current	493	(16.8)
흡연력		
None	1,818	(61.9)
Ex	802	(27.3)
Current	316	(10.8)
췌장암 가족력 여부		
없음	2,755	(93.8)
있음	181	(6.2)
고혈압 과거병력		
없음	1,834	(62.5)
있음	1,102	(37.5)
당뇨 과거병력		
없음	1,858	(63.3)
있음	1,078	(36.7)
ECOG 수행능력지수		
0점	2,654	(90.4)
1점 이상	282	(9.6)
CCI(Mean (SD))	1.06	(2.04)

표 2. 연구대상자의 일반적 특성(계속)

변수	N (n=2,936)	(%)
종양 위치		
두부	1,331	(45.3)
체부	678	(23.1)
미부	614	(20.9)
기타	313	(10.7)
SEER 병기		
Localized	105	(3.6)
Regional	447	(15.2)
Distant	1,452	(49.5)
Unknown	932	(31.7)
전이 여부		
없음	886	(30.2)
있음	2050	(69.8)
종양 최대 직경(Mean (SD))	3.75	(1.75)
CA 19-9(Mean (SD))	2458.65	(5177.47)
CEA (Mean (SD))	57.3	(632.88)
수술 여부		
시행안함	2,386	(81.3)
항암 전	212	(7.2)
항암 후	338	(11.5)
방사선 치료 여부		
시행안함	2,646	(90.1)
항암 전	36	(1.2)
항암 후	254	(8.7)
항암제 변경 여부		
유지	1,501	(51.1)
변경	1,435	(48.9)
진단 후 항암치료까지의 기간 (Mean (SD))	62.53	(172.39)



종속변수인 사망 여부에 따라 연구 대상자의 일반적 특성 분포에 차이가 있는지를 파악하기 위해 인구사회학적 및 임상적 요인에 대해 카이제곱 검정을 실시하였다(표 3).

분석 결과, 사망 여부에 따라 항암치료 요법에 유의한 차이가 있었으며 ($p<.0001$), 생존군에서는 FOLFIRINOX 치료를 받은 환자가 625명(90.6%), GnP 치료를 받은 환자가 65명(9.4%)으로 FOLFIRINOX 비율이 높았다. 반면 사망군에서는 FOLFIRINOX 치료가 1,524명(67.9%), GnP 치료가 722명(32.1%)으로, 사망군에서 GnP 치료 비율이 상대적으로 높게 나타났다.

성별 분포는 사망 여부에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 ($p=0.8734$). 생존군에서는 남성이 365명(52.9%), 여성이 325명(47.1%)이었으며, 사망군에서도 남성이 1,198명(53.3%), 여성이 1,048명(46.7%)으로 나타나 두 군 간 성별 비율은 거의 동일하였다.

연령 분포는 사망 여부에 따라 유의한 차이를 보였다($p<.0001$). 생존군과 사망군 모두 60대 환자의 비율이 각각 289명(41.9%)과 886명(39.4%)으로 가장 많았으나, 70대 이상의 고령 환자 비율은 생존군에서 133명(19.2%)이었던 반면 사망군에서는 683명(30.4%)으로 더 높게 나타났으며, 생존군에서는 50대 이하 젊은 연령층이 비율이 상대적으로 높았다.

사망 여부에 따른 직업군 분포는 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($p=0.0009$). 생존군과 사망군 모두에서 ‘기타’로 분류된 직업군이 각각 432명(62.6%)과 1,387명(61.8%)으로 가장 높은 비율을 차지하였으며, 무직 비율은 사망군에서 18.6%로, 생존군(15.5%)보다 더 높게 나타났다.

체질량지수(BMI)는 사망 여부에 따른 유의한 차이를 보이지 않았다 ($p=0.3644$). 생존군과 사망군 모두에서 정상 체중의 환자가 각각 315명



(45.7%), 1,078명(48.0%)으로 가장 많았으며, 저체중 환자의 비율도 생존군(6.2%)과 사망군(6.9%)에서 큰 차이를 보이지 않았다.

1개월 간 체중 변화에 따른 분포는 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($p=0.0395$). 생존군에서는 체중 변화 없음이 438명(63.5%)으로 가장 많았으며, 체중 감소가 241명(34.9%)이었다. 사망군에서도 변화 없음이 1,305명(58.1%)으로 가장 많았으나, 체중 감소 비율은 905명(40.3%)으로 생존군보다 더 높게 나타났다.

음주력 분포는 통계적으로 유의하지 않았지만($p=0.7731$), 생존군에서 현재 음주자의 비율이 17.7%로 사망군(16.5%)보다 약간 높았다. 흡연력에서도 생존군에서는 비흡연자 428명(62.0%), 과거 흡연자 183명(26.5%), 현재 흡연자 79명(11.4%)이었고, 사망군에서는 각각 1,390명(61.9%), 619명(27.6%), 237명(10.6%)으로 유사한 분포를 보이며 유의한 차이는 없었다($p=0.7390$).

췌장암 가족력은 ‘없음’이 각각 645명(93.5%), 2,110명(93.9%)으로 나타났으며, 유의한 차이는 없었다($p=0.7225$).

고혈압 병력은 사망 여부에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 ($p=0.3939$). 생존군 중 고혈압 병력이 있는 환자는 249명(36.1%), 사망군에서는 853명(38.0%)으로 두 군 간 유사한 분포를 보였다. 반면, 당뇨 병력은 사망 여부에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.0002$). 당뇨 병력이 있는 환자는 생존군에서 212명(30.7%), 사망군에서는 866명(38.6%)으로 나타나, 사망군에서 더 높은 비율을 차지하였다. ECOG 수행능력지수는 사망 여부에 따라 유의한 분포 차이를 보이지 않았다($p=0.2858$). ECOG 0점 환자는 생존군에서 616명(89.3%), 사망군에서 2,038명(90.7%)으로 모두 높은 비율을 보였다. CCI 점수는 생존군에서 평균 0.79점, 사망군에서 평균 1.14점으로, 사망군에서 동반질환 점수가 더 높은 경향을 보였으며 이는 통계적으로 유의하였다

($p=0.0001$).

종양의 위치는 사망 여부에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($p=0.0001$). 생존군에서는 두부에 위치한 종양이 361명(52.3%)으로 가장 많았고, 사망군에서도 두부가 970명(43.2%)으로 가장 높은 비율을 차지하였다.

SEER 병기 분포는 사망 여부에 따라 유의한 차이를 보였다($p<.0001$). 생존군에서는 Localized 병기 환자가 53명(7.7%), Regional 병기 180명(26.1%), Distant 병기 175명(25.4%), Unknown 병기 282명(40.9%)이었으며, 사망군에서는 Distant 병기의 비율이 1,277명(56.9%)으로 압도적으로 높았다. 이는 진행된 병기일수록 사망률이 증가함을 시사한다.

전이 여부에서도 유의한 차이를 보였으며($p<.0001$), 생존군의 경우 전이가 없는 환자가 443명(64.2%)으로 전이가 있는 환자인 247명(35.8%)보다 많은 반면, 사망군에서는 전이 환자가 1,803명(80.3%)으로 현저히 많았다.

종양의 최대 직경은 생존군에서 평균 3.11cm, 사망군에서 평균 3.95cm로, 사망군에서 유의하게 컸다($p<.0001$). CA 19-9와 CEA 수치 역시 사망군에서 유의하게 높은 평균값을 보였으며($p<.0001$, $p=0.0259$), 이는 사망률 증가와의 관련성을 시사한다.

수술 여부는 사망 여부와 유의한 분포 차이를 보였다($p<.0001$). 사망군에서는 수술을 받지 않은 환자의 비율이 89.9%로 가장 높았으며, 항암 전후 수술을 받은 환자는 생존군에서 더 많은 비중을 차지했다. 방사선 치료 여부도 유의한 차이를 보였으며($p=0.0004$), 항암 후 방사선 치료를 받은 환자의 비율은 사망군에서 더 높게 나타났다. 다만, 수술이나 방사선 치료를 받지 못한 일부 환자들은 진단 당시 상태가 매우 악화되었거나 치료 전에 사망한 경우일 가능성도 있으므로, 해석 시 기저 상태나 병기 등을 함께 고려할 필요가 있다.

항암제 변경 여부는 사망 여부에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($p<.0001$). 생존군에서는 항암제를 변경한 환자가 217명(31.4%)이었던 반면,



사망군에서는 1,218명(54.2%)으로 비율이 높았다. 마지막으로, 진단 후 항암 치료까지의 기간은 생존군에서 평균 68.02일, 사망군에서 60.84일로 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.3387$).



표 3. 연구대상자의 사망 여부에 따른 변수별 분포 차이

변수	N = 2,936		P-value
	생존 (n = 690)	사망 (n = 2,246)	
항암치료 요법			<0.0001***
FOLFIRINOX	625 (90.6)	1,524 (67.9)	
GnP	65 (9.4)	722 (32.1)	
성별			0.8734
남성	365 (52.9)	1,198 (53.3)	
여성	325 (47.1)	1,048 (46.7)	
연령			<0.0001***
50세 미만	82 (11.9)	188 (8.4)	
50대	186 (27.0)	489 (21.8)	
60대	289 (41.9)	886 (39.4)	
70대	119 (17.2)	611 (27.2)	
80세 이상	14 (2.0)	72 (3.2)	
직업			0.0009***
전문 · 사무직군	112 (16.2)	255 (11.4)	
서비스 · 판매직군	21 (3.0)	117 (5.2)	
생산 · 노동직군	18 (2.6)	69 (3.1)	
기타(학생, 군인, 주부 등)	432 (62.6)	1,387 (61.8)	
무직	107 (15.5)	418 (18.6)	
체질량지수(BMI)			0.3644
저체중	43 (6.2)	156 (6.9)	
정상	315 (45.7)	1,078 (48.0)	
과체중	169 (24.5)	548 (24.4)	
비만	163 (23.6)	464 (20.7)	
1개월 간 체중변화			0.0395*
감소함	241 (34.9)	905 (40.3)	
변화 없음	438 (63.5)	1,305 (58.1)	
증가함	11 (1.6)	36 (1.6)	

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001



표 3. 연구대상자의 사망 여부에 따른 변수별 분포 차이 (계속)

변수	N = 2,936		P-value
	생존 (n = 690)	사망 (n = 2,246)	
음주력			0.7731
None	384 (55.7)	1,265 (56.3)	
Ex	184 (26.7)	610 (27.2)	
Current	122 (17.7)	371 (16.5)	
흡연력			0.7390
None	428 (62.0)	1,390 (61.9)	
Ex	183 (26.5)	619 (27.6)	
Current	79 (11.4)	237 (10.6)	
췌장암 가족력 여부			0.7225
없음	645 (93.5)	2,110 (93.9)	
있음	45 (6.5)	136 (6.1)	
고혈압 과거병력			0.3939
없음	441 (63.9)	1,393 (62.0)	
있음	249 (36.1)	853 (38.0)	
당뇨 과거병력			0.0002***
없음	478 (69.3)	1,380 (61.4)	
있음	212 (30.7)	866 (38.6)	
ECOG 수행능력지수			0.2858
0점	616 (89.3)	2,038 (90.7)	
1점 이상	74 (10.7)	208 (9.3)	
CCI(Mean (SD))	0.79 (1.55)	1.14 (2.17)	0.0001***
종양 위치			0.0001***
두부	361 (52.3)	970 (43.2)	
체부	153 (22.2)	525 (23.4)	
미부	111 (16.1)	503 (22.4)	
기타	65 (9.4)	248 (11.0)	

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001



표 3. 연구대상자의 사망 여부에 따른 변수별 분포 차이 (계속)

변수	N = 2,936		P-value
	생존 (n = 690)	사망 (n = 2,246)	
SEER 병기			<0.0001***
Localized	53 (7.7)	52 (2.3)	
Regional	180 (26.1)	267 (11.9)	
Distant	175 (25.4)	1,277 (56.9)	
Unknown	282 (40.9)	650 (28.9)	
전이 여부			<0.0001***
없음	443 (64.2)	443 (19.7)	
있음	247 (35.8)	1,803 (80.3)	
종양 최대 직경(Mean (SD))	3.11 (1.57)	3.95 (1.76)	<0.0001***
CA 19-9(Mean (SD))	1110.21 (3392.98)	2872.91 (5548.09)	<0.0001***
CEA (Mean (SD))	10.35 (53.81)	71.72 (722.41)	0.0259*
수술 여부			<0.0001***
시행안함	367 (53.2)	2,019 (89.9)	
항암 전	123 (17.8)	89 (4.0)	
항암 후	200 (29.0)	138 (6.1)	
방사선 치료 여부			0.0004***
시행안함	632 (91.6)	2,014 (89.7)	
항암 전	16 (2.3)	20 (0.9)	
항암 후	42 (6.1)	212 (9.4)	
항암제 변경 여부			<0.0001***
유지	473 (68.6)	1,028 (45.8)	
변경	217 (31.4)	1,218 (54.2)	
진단 후 항암치료까지의 기간 (Mean (SD))	68.02 (188.07)	60.84 (167.29)	0.3387

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001



2. 항암치료 요법에 따른 대상자의 일반적 특성

연구 대상자 2,936명의 항암치료 요법에 따른 일반적인 특성을 확인하였다. FOLFIRINOX를 투여받은 환자는 2,149명, GnP를 투여받은 환자 787명이었으며, 각 군의 인구사회학적 요인 및 임상적 요인을 비교하였다. 항암치료 요법에 따른 범주형 변수에 대해서는 카이제곱(Chi-square test), 연속형 변수에 대해서는 t-test을 통해 분석하였다(표 4). 분석 결과에서 p-value가 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판단하였다.

종속변수인 사망 여부는 FOLFIRINOX군에서 생존 625명(29.1%), 사망 1,524명(70.9%), GnP군에서 생존 65명(8.3%), 사망 722명(91.7%)으로 나타났으며, 두 군 간 사망률의 차이는 통계적으로 유의하였다($p<.0001$).

성별은 FOLFIRINOX군에서 남성이 1,150명(53.5%), 여성이 999명(46.5%)이고, GnP군에서 남성이 413명(52.5%), 여성이 374명(47.5%)으로 두 군의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.6481$).

연령은 FOLFIRINOX군에서는 60대가 886명(41.2%)으로 가장 많았고, GnP군에서도 60대가 289명(36.7%)으로 가장 높은 비중을 차지하였다. 하지만 전반적으로 볼 때 GnP군에서는 고령 환자의 비율이 더 높았으며, 특히 70대 이상 환자에서 FOLFIRINOX군 460명(21.4%)에 비해 GnP군에서는 270명(34.3%)으로 통계적으로 유의하게 많았다($p<.0001$).

직업은 FOLFIRINOX군에서 기타(학생, 군인, 주부 등)가 1,360명(63.3%)으로 가장 많았고, 무직 341명(15.9%), 전문·사무직군 292명(13.6%), 서비스·판매직군 93명(4.3%), 생산·노동직군 63명(2.9%) 순으로 나타났다. GnP 역시 기타가 459명(58.3%)으로 가장 많았고, 무직 184명(23.4%), 전문·사무직군



75명(9.5%), 서비스·판매직군 45명(5.7%), 생산·노동직군 24명(3.0%) 순이었다. 두 군 간 직업 분포의 차이는 통계적으로 유의하였다($p<.0001$).

BMI는 FOLFIRINOX군과 GnP군 모두 정상 체중에 해당하는 환자가 각각 1,020명(47.5%)과 373명(47.4%)으로 가장 많았으며, 두 군의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.3020$). 1개월 간 체중 변화는 두 군 모두 ‘변화 없음’ 응답이 가장 많았으며, FOLFIRINOX군 1,281명(59.6%), GnP군 462명(58.7%)으로 나타났고, ‘감소함’과 ‘증가함’ 응답도 유사한 비율을 보였다. 두 군 간의 유의한 차이는 없었다($p=0.8743$).

음주력은 FOLFIRINOX군에서 비음주 1,169명(54.4%), 과거 음주 602명(28.0%), 현재음주 378명(17.6%)으로 나타났으며, GnP군은 각각 480명(61.0%), 192명(24.4%), 115명(14.6%)이었다. 음주력 분포는 두 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.0058$). 흡연력은 FOLFIRINOX군과 GnP군 모두 비흡연 비율이 각각 1,318명(61.3%), 500명(63.5%)으로 가장 높았으며, 과거 흡연과 현재 흡연의 분포는 유사하였고 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.5484$).

췌장암 가족력 여부는 FOLFIRINOX군에서 ‘없음’ 이 2,019명(94.0%), ‘있음’ 이 130명(6.0%)이었고, GnP군에서는 ‘없음’ 736명(93.5%), ‘있음’ 51명(6.5%)으로 두 군 간 유의한 차이는 없었다($p=0.7313$).

고혈압 과거병력은 FOLFIRINOX군에서 ‘없음’ 1,379명(64.2%), ‘있음’ 770명(35.8%), GnP군에서는 ‘없음’ 455명(57.8%), ‘있음’ 332명(42.2%)로 분포되었으며, 두 군 간 차이는 통계적으로 유의하였다($p=0.0019$).

당뇨 과거병력은 FOLFIRINOX군에서 ‘없음’ 1,465명(68.2%), ‘있음’ 684명(31.8%), GnP군에서는 ‘없음’ 393명(49.9%), ‘있음’ 394명(50.1%)으로, 두 군 간 차이는 통계적으로 유의하였다($p<.0001$).

ECOG 수행능력 점수는 FOLFIRINOX군에서는 0점이 1,970명(91.7%)으로 가장 많았고, 1점 177명(8.2%), 2점 이상 2명(0.1%)이었다. GnP군에서도 0점이 가장

많았던 했으나, 684명(86.9%)으로 FOLFIRINOX군에 비해 다소 낮았고, 1점은 92명(11.7%), 2점 이상은 11명(1.4%)으로 상대적으로 높았으며, 두 군 간 ECOG 분포는 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<.0001$).

CCI 점수는 FOLFIRINOX군의 평균이 0.89점, GnP군은 1.51점으로, 두 군 간 평균 차이는 통계적으로 유의하였다($p<.0001$).

종양 위치는 FOLFIRINOX군에서 두부가 1,041명(48.4%)으로 가장 많았고, 체부 501명(23.3%), 미부 397명(18.5%), 기타 210명(9.8%)이었다. GnP군에서는 두부 290명(36.8%), 체부 177명(22.5%), 미부 217명(27.6%), 기타 103명(13.1%)으로 분포되었으며, 두 군 간의 차이는 통계적으로 유의하였다($p<.0001$).

SEER 병기 분포를 살펴보면, FOLFIRINOX군에서는 Localized 85명(4.0%), Regional 398명(18.5%), Distant 851명(39.6%), Unknown 815명(37.9%)이었고, GnP군에서는 Localized 20명(2.5%), Regional 49명(6.2%), Distant 601명(76.4%), Unknown 117명(14.9%)로 GnP군에서 진행된 병기의 비율이 높게 나타났으며, 두 군 간 차이는 유의하였다($p<.0001$).

전이 여부는 FOLFIRINOX군에서는 ‘없음’ 이 803명(37.4%), ‘있음’ 이 1,346명(62.6%)이었고, GnP군에서는 ‘없음’ 83명(10.5%), ‘있음’ 704명(89.5%)으로, 전이 여부 또한 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<.0001$).

종양 최대 직경은 FOLFIRINOX군에서 평균 3.64cm, GnP군에서는 평균 4.07cm로 GnP군에서 더 컸으며, 유의한 차이를 보였다($p<.0001$).

CA 19-9 평균 수치는 FOLFIRINOX군이 2152.66 U/mL, GnP군이 3294.19 U/mL로 GnP군에서 더 높았으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<.0001$).

CEA 평균 수치는 FOLFIRINOX군이 33.06 ng/mL, GnP군이 123.49 ng/mL로, GnP군에서 더 높았고, 두 군 간의 차이는 유의하였다($p=0.0006$).

수술 여부는 FOLFIRINOX군에서 ‘시행 안함’ 이 1,638명(76.2%)으로 가장 많았고, ‘항암 전 시행’ 은 189명(8.8%), ‘항암 후 시행’ 은 322명(15.0%)으

로 나타났다. GnP군은 ‘시행 안함’ 이 748명(95.0%), ‘항암 전 시행’ 23명(2.9%), ‘항암 후 시행’ 16명(2.0%)으로 두 군 간 유의한 차이를 보였다 ($p<.0001$). 방사선 치료 여부는 FOLFIRINOX군에서 ‘시행 안함’ 이 1,969명(91.6%)으로 대부분을 차지했고, ‘항암 전 시행’ 20명(0.9%), ‘항암 후 시행’ 160명(7.4%)이었다. GnP군에서는 ‘시행 안함’ 이 677명(86.0%), ‘항암 전 시행’ 16명(2.0%), ‘항암 후 시행’ 94명(11.9%)으로 나타나, 치료 시점에 따른 분포가 통계적으로 유의미하게 차이를 보였다($p<.0001$).

항암제 변경 여부는 FOLFIRINOX군에서 변경 없이 유지한 환자가 1,061명(49.4%), 변경한 환자가 1,088명(50.6%)이었으며, GnP군에서는 유지한 환자가 440명(55.9%), 변경한 환자가 347명(44.1%)으로, 항암제 변경 여부 또한 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.0020$).

진단 후 항암치료까지 걸린 기간은 FOLFIRINOX군이 평균 56.6일, GnP군이 평균 78.73일로, GnP군에서 치료까지의 기간이 유의하게 더 길었다($p=0.0020$).

표 4. 항암치료 요법에 따른 일반적 특성

변수	N = 2,936		P-value
	FOLFIRINOX (n = 2,149)	GnP (n = 787)	
사망 여부			<0.0001***
생존	625 (29.1)	65 (8.3)	
사망	1,524 (70.9)	722 (91.7)	
성별			0.6481
남성	1,150 (53.5)	413 (52.5)	
여성	999 (46.5)	374 (47.5)	
연령			<0.0001***
50세 미만	219 (10.2)	51 (6.5)	
50대	541 (25.2)	134 (17.0)	
60대	886 (41.2)	289 (36.7)	
70대	460 (21.4)	270 (34.3)	
80세 이상	43 (2.0)	43 (5.5)	
직업			<0.0001***
전문 · 사무직군	292 (13.6)	75 (9.5)	
서비스 · 판매직군	93 (4.3)	45 (5.7)	
생산 · 노동직군	63 (2.9)	24 (3.0)	
기타(학생, 군인, 주부 등)	1,360 (63.3)	459 (58.3)	
무직	341 (15.9)	184 (23.4)	
체질량지수(BMI)			0.3020
저체중	135 (6.3)	64 (8.1)	
정상	1,020 (47.5)	373 (47.4)	
과체중	535 (24.9)	182 (23.1)	
비만	459 (21.4)	168 (21.3)	
1개월 간 체중변화			0.8743
감소함	833 (38.8)	313 (39.8)	
변화 없음	1,281 (59.6)	462 (58.7)	
증가함	35 (1.6)	12 (1.5)	

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001



표 4. 항암치료 요법에 따른 일반적 특성(계속)

변수	N = 2,936		P-value
	FOLFIRINOX (n = 2,149)	GnP (n = 787)	
음주력			0.0058**
None	1,169 (54.4)	480 (61.0)	
Ex	602 (28.0)	192 (24.4)	
Current	378 (17.6)	115 (14.6)	
흡연력			0.5484
None	1,318 (61.3)	500 (63.5)	
Ex	597 (27.8)	205 (26.0)	
Current	234 (10.9)	82 (10.4)	
췌장암 가족력 여부			0.7313
없음	2,019 (94.0)	736 (93.5)	
있음	130 (6.0)	51 (6.5)	
고혈압 과거병력			0.0019**
없음	1,379 (64.2)	455 (57.8)	
있음	770 (35.8)	332 (42.2)	
당뇨 과거병력			<0.0001***
없음	1,465 (68.2)	393 (49.9)	
있음	684 (31.8)	394 (50.1)	
ECOG 수행능력지수			<0.0001***
0점	1,970 (91.7)	684 (86.9)	
1점	177 (8.2)	92 (11.7)	
2점 이상	2 (0.1)	11 (1.4)	
CCI(Mean (SD))	0.89 (1.82)	1.51 (2.50)	<0.0001***
종양 위치			<0.0001***
두부	1,041 (48.4)	290 (36.8)	
체부	501 (23.3)	177 (22.5)	
미부	397 (18.5)	217 (27.6)	
기타	210 (9.8)	103 (13.1)	

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001



표 4. 항암치료 요법에 따른 일반적 특성(계속)

변수	N = 2,936		P-value
	FOLFIRINOX (n = 2,149)	GnP (n = 787)	
SEER 병기			<0.0001***
Localized	85 (4.0)	20 (2.5)	
Regional	398 (18.5)	49 (6.2)	
Distant	851 (39.6)	601 (76.4)	
Unknown	815 (37.9)	117 (14.9)	
전이 여부			<0.0001***
없음	803 (37.4)	83 (10.5)	
있음	1,346 (62.6)	704 (89.5)	
종양 최대 직경(Mean (SD))	3.64 (1.72)	4.07 (1.78)	<0.0001***
CA 19-9(Mean (SD))	2152.66 (4835.73)	3294.19 (5936.04)	<0.0001***
CEA (Mean (SD))	33.06 (269.95)	123.49 (1136.00)	0.0006**
수술 여부			<0.0001***
시행안함	1,638 (76.2)	748 (95.0)	
항암 전	189 (8.8)	23 (2.9)	
항암 후	322 (15.0)	16 (2.0)	
방사선 치료 여부			<0.0001***
시행안함	1,969 (91.6)	677 (86.0)	
항암 전	20 (0.9)	16 (2.0)	
항암 후	160 (7.4)	94 (11.9)	
항암제 변경 여부			0.0020**
유지	1,061 (49.4)	440 (55.9)	
변경	1,088 (50.6)	347 (44.1)	
진단 후 항암치료까지의 기간 (Mean (SD))	56.60 (153.75)	78.73 (214.52)	0.0020**

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

3. 항암치료 요법에 따른 사망 위험

항암치료 요법(FOLFIRINOX, GnP)에 따른 생존율 차이를 비교하기 위해 카플란-마이어 생존 곡선(Kaplan-Meier Survival Curve)을 작성하였다.

분석 결과, FOLFIRINOX 치료군이 GnP 치료군보다 생존율이 유의하게 높았으며, 로그 순위 검정(Log-rank Test)에서 $p<0.0001$ 로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(그림 4).

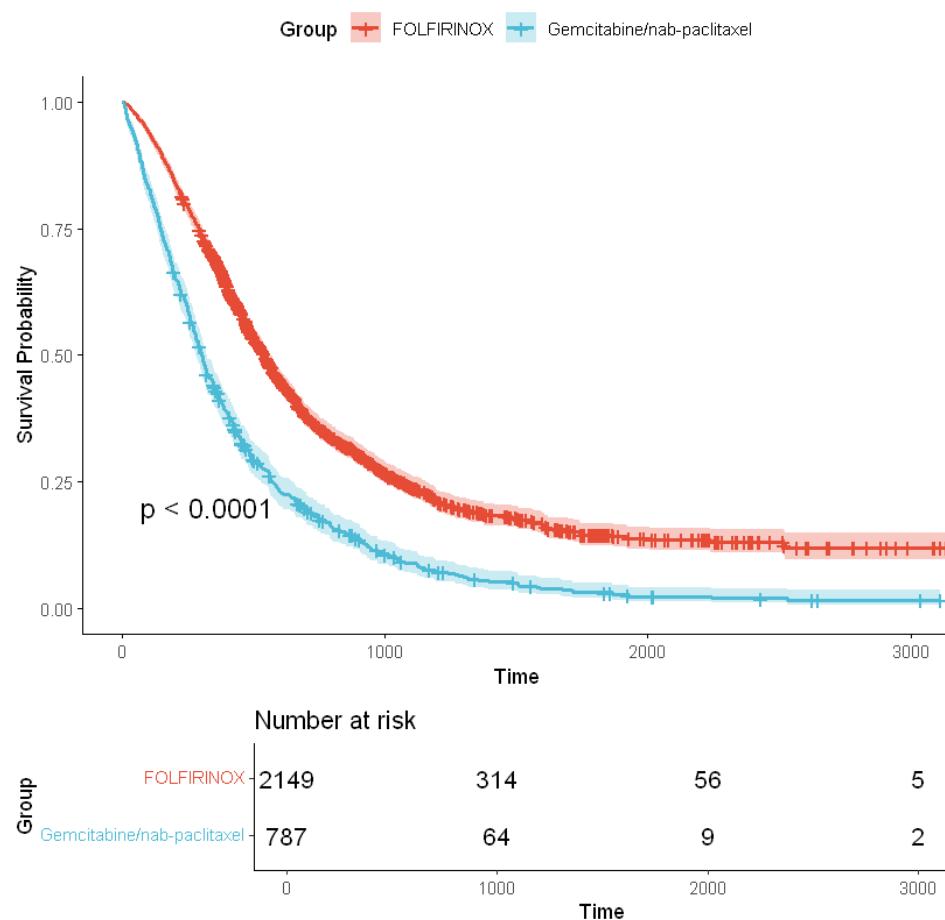


그림 4. 항암치료 요법에 따른 체장암 환자의 생존곡선 비교



항암치료 요법(FOLFIRINOX vs. GnP)이 사망에 미치는 영향을 평가하기 위해 연령, 성별, ECOG 수행능력지수, 동반질환, 종양 특성 등 다양한 임상적 요인을 통제한 다변량 콕스비례위험모형(multivariable Cox proportional hazards model)을 적용하였다(표 5). 또한, 다변량 콕스비례위험모형의 결과를 시각적으로 제시하기 위해 Forest plot을 작성하였으며 인구사회학적 요인은 그림 5에, 임상적 요인은 그림 6에 각각 제시하였다. Forest plot에서는 각 변수의 사망 위험비(Hazard Ratio, HR)와 95% 신뢰구간(Confidence Interval, CI)을 한 눈에 확인할 수 있으며, HR이 1보다 큰 경우는 사망 위험의 증가를, 1보다 작은 경우는 사망 위험의 감소를 의미한다.

분석 결과, FOLFIRINOX 치료군에 비해 GnP 치료군은 사망 위험이 1.26배(95% CI: 1.14-1.40) 높았으며, 이는 통계적으로 유의하였다.

성별의 경우 다른 변수를 통제한 상태에서 남성에 비해 여성의 사망 위험이 1.04배(95% CI: 0.93-1.17) 높았으나, 통계적으로 유의하지 않았다.

연령은 50세 미만을 기준으로 비교하였을 때, 50대는 사망 위험이 1.13배(95% CI: 0.95-1.35) 높았으나 통계적으로 유의하지 않았고, 60대는 1.30배(95% CI: 1.10-1.53), 70대는 1.55배(95% CI: 1.29-1.86), 80세 이상은 1.94배(95% CI: 1.45-2.59)로 사망 위험이 유의하게 증가하였다. 연령이 증가할수록 사망 위험도 증가하는 경향을 보여, 고령 환자의 동반질환 및 신체 기능 저하가 생존에 영향을 미친 것으로 해석된다.

직업은 무직을 기준으로, 전문·사무직군에서 사망 위험이 0.85배(95% CI: 0.71-1.01), 생산·노동직군에서 0.90배(95% CI: 0.70-1.17), 기타(학생, 군인, 주부 등)에서 0.95배(95% CI: 0.84-1.08) 낮았으며, 서비스·판매직에서 1.03배(95% CI: 0.83-1.28) 높았으나 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

BMI는 정상 체중을 기준으로 저체중인 경우 사망 위험이 1.06배(95% CI: 0.89-1.25), 과체중은 1.08배(95% CI: 0.98-1.20) 증가하였으나, 통계적으로 유의하지 않았고, 비만의 경우 사망 위험이 0.95배(95% CI: 0.85 -1.07) 낮았으나 역시 통계적으로 유의하지 않았다.

1개월 간 체중변화에서도 ‘변화 없음’ 대비 감소군에서 사망 위험이 1.06배 (95% CI: 0.97-1.15), 증가군에서 1.08배(95% CI: 0.77-1.50) 높았으나 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

음주력은 비음주자 대비 과거 음주자에서 1.10배(95% CI: 0.98-1.24), 현재 음주자에서 1.00배(95% CI: 0.87-1.14)높았으나 통계적으로 유의하지 않았고, 흡연력 또한 비흡연자를 기준으로 과거 흡연자에서 0.97배(95% CI: 0.85-1.10), 현재 흡연자에서 0.98배(0.83-1.15)로 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다.

췌장암 가족력은 없는 사람 대비 있는 사람에서 사망 위험이 0.87배(95% CI: 0.73-1.04)로 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다.

고혈압은 없는 사람 대비 있는 사람에서 사망 위험이 0.97배(95% CI: 0.88-1.06) 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았으며, 당뇨 또한 없는 사람 대비 있는 사람에서 사망 위험이 0.95배(95% CI: 0.86-1.04) 낮았으나 마찬가지로 통계적으로 유의하지 않았다.

ECOG 수행능력지수는 0점을 기준으로 1점 이상인 사람에서 사망 위험이 1.38 배(95% CI: 1.19-1.60) 높았으며 통계적으로 유의하였다.

CCI 점수는 1점 증가할 때마다 사망 위험이 1.02배(95% CI: 1.00-1.04) 높았으며, 이는 통계적으로 유의하였다.

종양 위치는 두부를 기준으로 체부에 위치한 경우 사망 위험이 0.84배(95% CI: 0.75-0.94)로 통계적으로 유의하게 낮았으며, 미부(0.93배, 95% CI: 0.82-1.04)와 기타 부위(0.92배, 95% CI: 0.79-1.06)의 경우에도 사망 위험이

낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

SEER 병기는 Localized를 기준으로, Regional일 때 사망 위험이 1.10배(95% CI: 0.82–1.49), Distant일 때 1.12배(95% CI: 0.83–1.52), Unknown일 때 1.27배(95% CI: 0.95–1.71) 높았으나 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

전이 여부는 사망 위험 증가와 유의한 관련이 있었으며, 전이 환자는 비전이 환자보다 사망 위험이 1.94배(95% CI: 1.69–2.21) 높았다.

종양 최대 직경은 1cm 증가할수록 사망 위험이 1.05배(95% CI: 1.02–1.08) 증가하였으며 통계적으로 유의하였다.

종양표지자인 CA 19-9와 CEA 수치는 로그 변환하여 분석하였으며, 값이 증가 할수록 사망 위험도 각각 1.06배(95% CI: 1.04–1.08), 1.12배(95% CI: 1.08–1.16) 증가하며 통계적으로 유의하였다.

수술 여부는 시행하지 않은 사람을 기준으로 항암 전 시행한 사람의 사망 위험이 0.44배(95% CI: 0.34–0.56), 항암 후 시행한 사람은 0.35배(95% CI: 0.29–0.42) 낮았으며 모두 통계적으로 유의하였다.

방사선 치료 여부에서는 시행하지 않은 사람 대비 항암 후 시행한 사람의 사망 위험이 0.79배(95% CI: 0.68–0.91)로 낮았으며 통계적으로 유의한 차이를 보였고, 항암 전 시행군은 유의하지 않았다.

항암제 변경 여부는 유지한 사람 대비 변경한 사람에서 0.75배(95% CI: 0.69–0.82) 낮았으며 통계적으로 유의하였다.

진단 후 항암치료까지의 기간도 로그 변환 후 분석하였으며, 값이 증가할수록 사망 위험이 1.04배(95% CI: 0.99–1.09) 증가했지만 유의하지 않았다.



표 5. 항암치료 요법 및 관련 요인에 따른 사망 위험비

	사망		
	HR	95% CI	p-value
항암치료 요법			
FOLFIRINOX	1.00 (ref)		
GnP	1.26	1.14–1.40	<0.0001***
성별			
남성	1.00 (ref)		
여성	1.04	0.93–1.17	0.4637
연령			
50세 미만	1.00 (ref)		
50대	1.13	0.95–1.35	0.1563
60대	1.30	1.10–1.53	0.0023**
70대	1.55	1.29–1.86	<0.0001***
80세 이상	1.94	1.45–2.59	<0.0001***
직업			
전문 · 사무직군	0.85	0.71–1.01	0.0607
서비스 · 판매직군	1.03	0.83–1.28	0.7974
생산 · 노동직군	0.90	0.70–1.17	0.4502
기타(학생, 군인, 주부 등)	0.95	0.84–1.08	0.4521
무직	1.00 (ref)		
체질량지수(BMI)			
저체중	1.06	0.89–1.25	0.5177
정상	1.00 (ref)		
과체중	1.08	0.98–1.20	0.1297
비만	0.95	0.85–1.07	0.4191
1개월 간 체중변화			
감소함	1.06	0.97–1.15	0.2305
변화 없음	1.00 (ref)		
증가함	1.08	0.77–1.50	0.6703

HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001



표 5. 항암치료 요법 및 관련 요인에 따른 사망 위험비(계속)

	사망		
	HR	95% CI	p-value
음주력			
None	1.00 (ref)		
Ex	1.10	0.98–1.24	0.1032
Current	1.00	0.87–1.14	0.9725
흡연력			
None	1.00 (ref)		
Ex	0.97	0.85–1.10	0.6239
Current	0.98	0.83–1.15	0.7830
췌장암 가족력 여부			
없음	1.00 (ref)		
있음	0.87	0.73–1.04	0.1285
고혈압 과거병력			
없음	1.00 (ref)		
있음	0.97	0.88–1.06	0.4914
당뇨 과거병력			
없음	1.00 (ref)		
있음	0.95	0.86–1.04	0.2484
ECOG 수행능력지수			
0점	1.00 (ref)		
1점 이상	1.38	1.19–1.60	<0.0001***
CCI	1.02	1.00–1.04	0.0345*
종양 위치			
두부	1.00 (ref)		
체부	0.84	0.75–0.94	0.0017**
미부	0.93	0.82–1.04	0.2027
기타	0.92	0.79–1.06	0.2609

HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001



표 5. 항암치료 요법 및 관련 요인에 따른 사망 위험비(계속)

	사망		
	HR	95% CI	p-value
SEER 병기			
Localized	1.00 (ref)		
Regional	1.10	0.82-1.49	0.5177
Distant	1.12	0.83-1.52	0.4679
Unknown	1.27	0.95-1.71	0.1116
전이 여부			
없음	1.00 (ref)		
있음	1.94	1.69-2.21	<0.0001***
종양 최대 직경	1.05	1.02-1.08	0.0007***
CA 19-9	1.06	1.04-1.08	<0.0001***
CEA	1.12	1.08-1.16	<0.0001***
수술 여부			
시행안함	1.00 (ref)		
항암 전	0.44	0.34-0.56	<0.0001***
항암 후	0.35	0.29-0.42	<0.0001***
방사선 치료 여부			
시행안함	1.00 (ref)		
항암 전	0.88	0.56-1.38	0.5649
항암 후	0.79	0.68-0.91	0.0013**
항암제 변경 여부			
유지	1.00 (ref)		
변경	0.75	0.69-0.82	<0.0001***
진단 후 항암치료까지의 기간	1.04	0.99-1.09	0.1260

HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

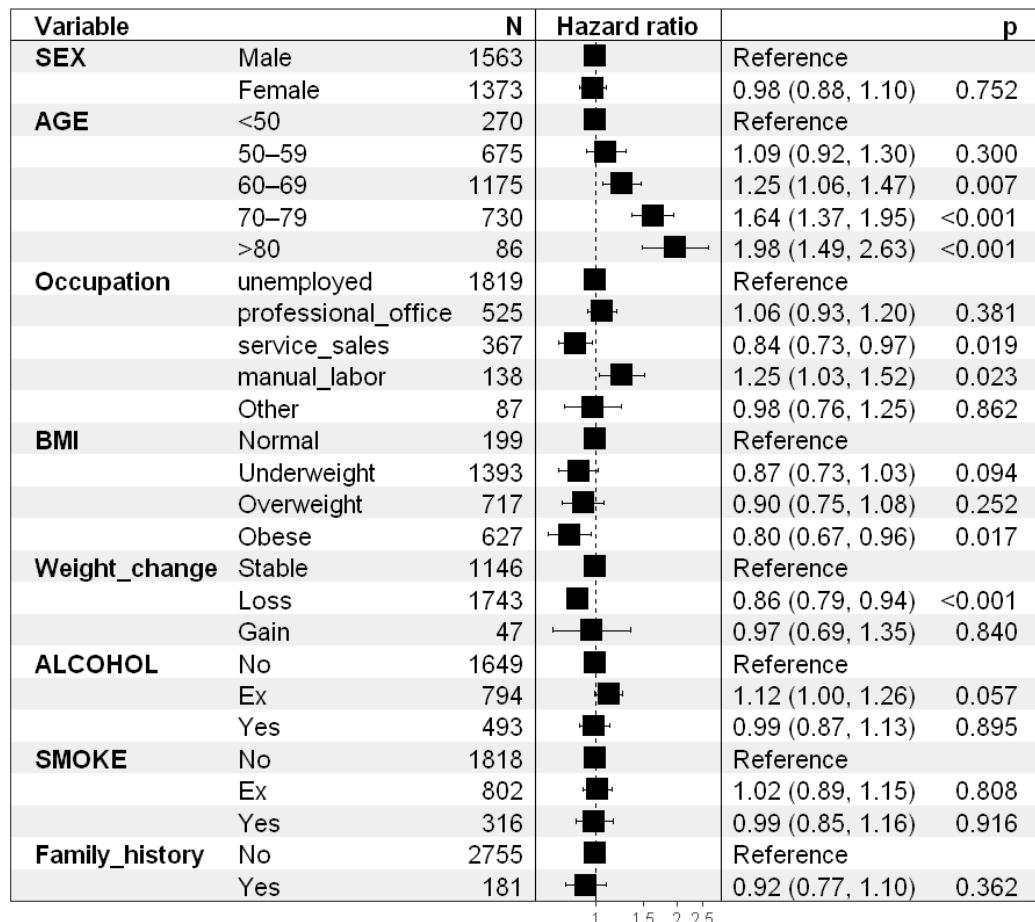


그림 5. 사망 위험 요인에 대한 Forest plot(인구사회학적 요인)

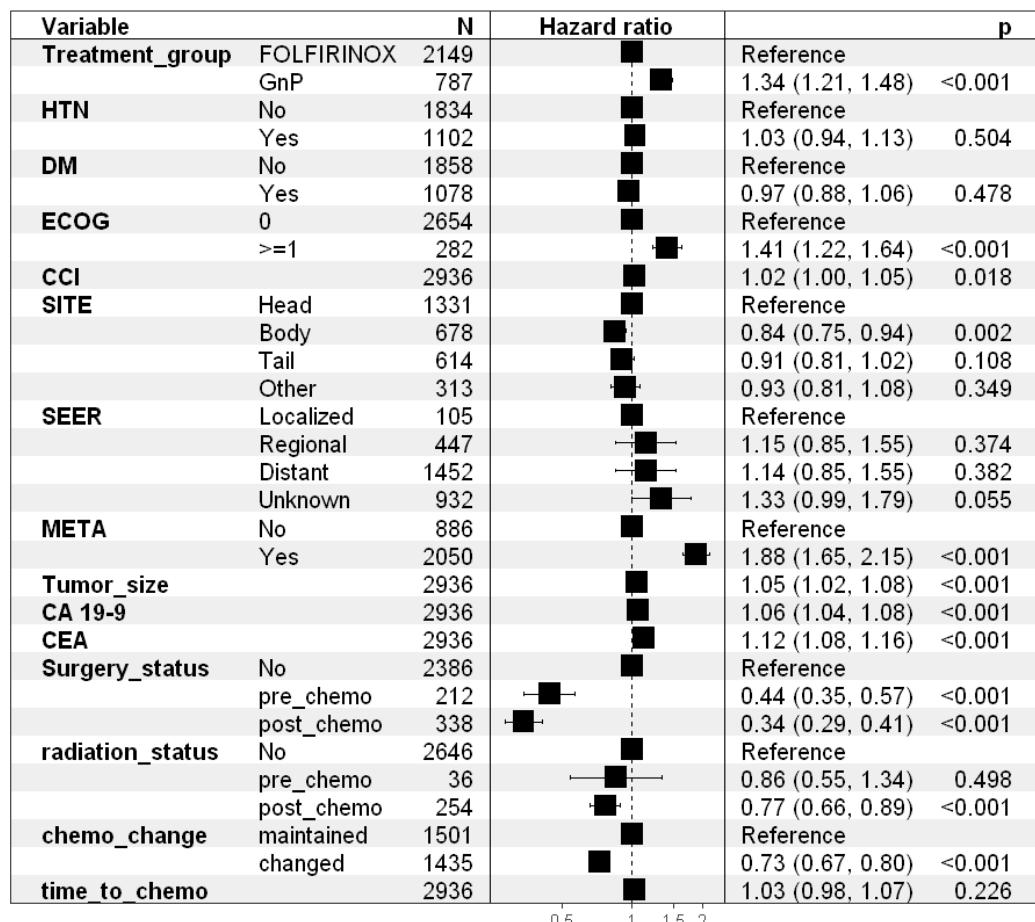


그림 6. 사망 위험 요인에 대한 Forest plot(임상적 요인)

4. IPTW 적용 후 항암치료 요법에 따른 사망 위험

치료군 간의 특성 차이를 보정하고자, 대상자들의 성향점수(Propensity Score)를 기반으로 Inverse Probability of Treatment Weighting(IPTW)을 적용하여 항암치료 요법이 사망에 미치는 영향을 분석하였다.

추정된 성향점수를 이용해 안정화 가중치(Stabilized IPTW)를 산출하였으며, 가중치의 분포를 확인한 결과 일부 대상자에서 14를 초과하는 극단적인 값이 관찰되었다.

이러한 극단적인 가중치는 분석 결과에 과도한 영향을 미치고 분산을 증가시킬 수 있으므로, 전체 분포의 상위 및 하위 1%에 해당하는 값을 절단(trim)하여 분석에 활용하였다(Kurth et al., 2006; Williamson and Ravani, 2017).

가중치가 지나치게 작거나 큰 환자를 제외한 후, 보정된 유사 모집단(pseudo population)을 기반으로 Kaplan-Meier 생존곡선을 작성하여 사망 위험을 비교하였다. 분석 결과 FOLFIRINOX 치료군은 GnP 치료군에 비해 생존율이 유의하게 높았으며, 로그 순위 검정(Log-rank test) 결과 $p<0.0001$ 로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(그림 7).

또한, IPTW를 적용하기 전과 후의 공변량 균형 상태를 확인하기 위해 Standardized Mean Difference(SMD)를 시각화한 Love plot을 작성하였다. IPTW 적용 이후 대부분의 변수에서 SMD가 0.1 미만으로 감소하여, 두 치료군 간 공변량의 분포가 보다 균형 있게 조정되었음을 확인할 수 있었다. 다만 종양 최대 직경은 IPTW 적용 후에도 SMD가 0.107로 기준선을 소폭 초과하여 일부 불균형이 남아 있었다(그림 8). 이에 따라 본 연구에서는 잔여 불균형을 보이는 변수를 추가로 조정하기 위해 Doubly Robust 방법을 적용하여 보다 정밀한 추정을 시도하였다.

아울러, 각 공변량의 분포 차이를 보다 직관적으로 확인하기 위해 IPTW 적용 전후의 변수별 분포를 시각화하였다(그림 9). 성별, 연령, 직업군, BMI 등 주요 변수들의 분포가 IPTW 적용 이후 유사하게 조정되었음을 보여준다.

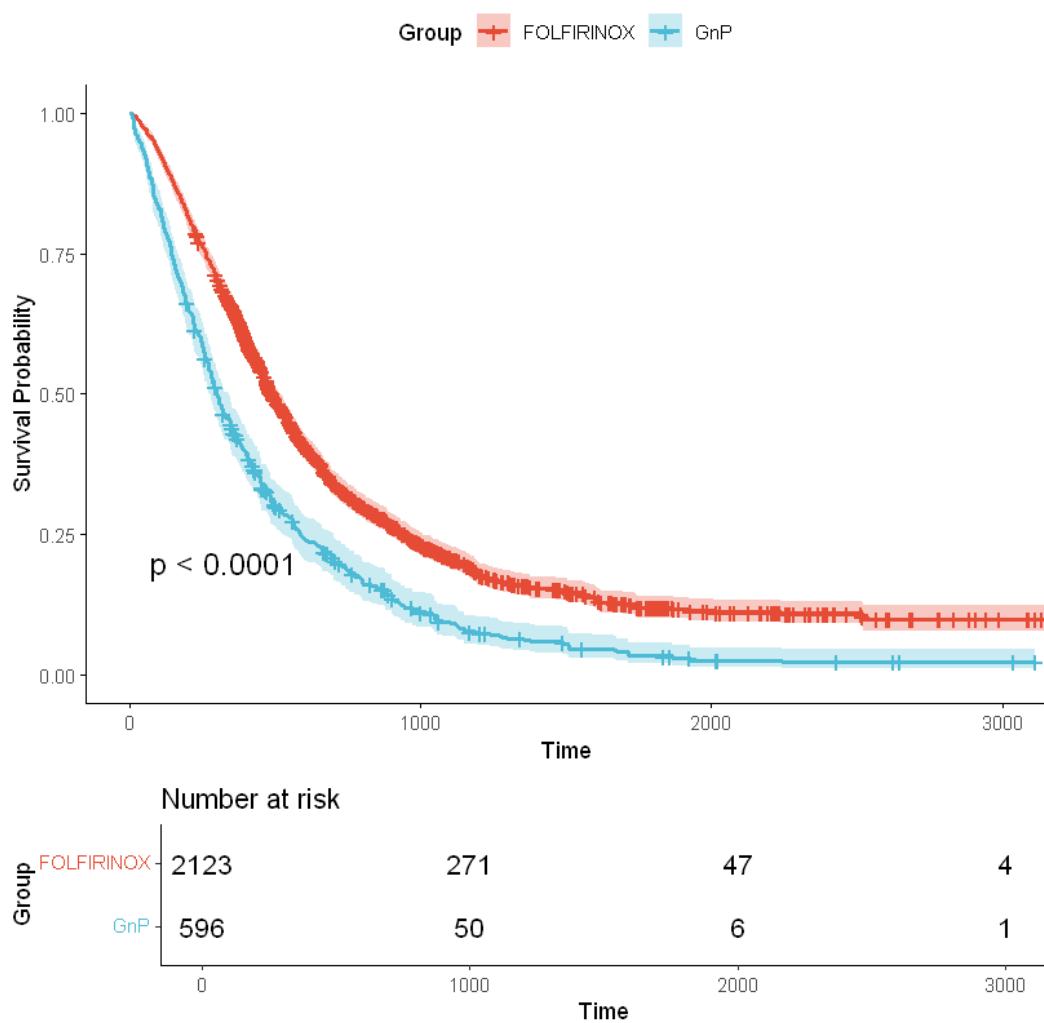


그림 7. IPTW 적용 후 항암치료 요법에 따른 생존곡선 비교

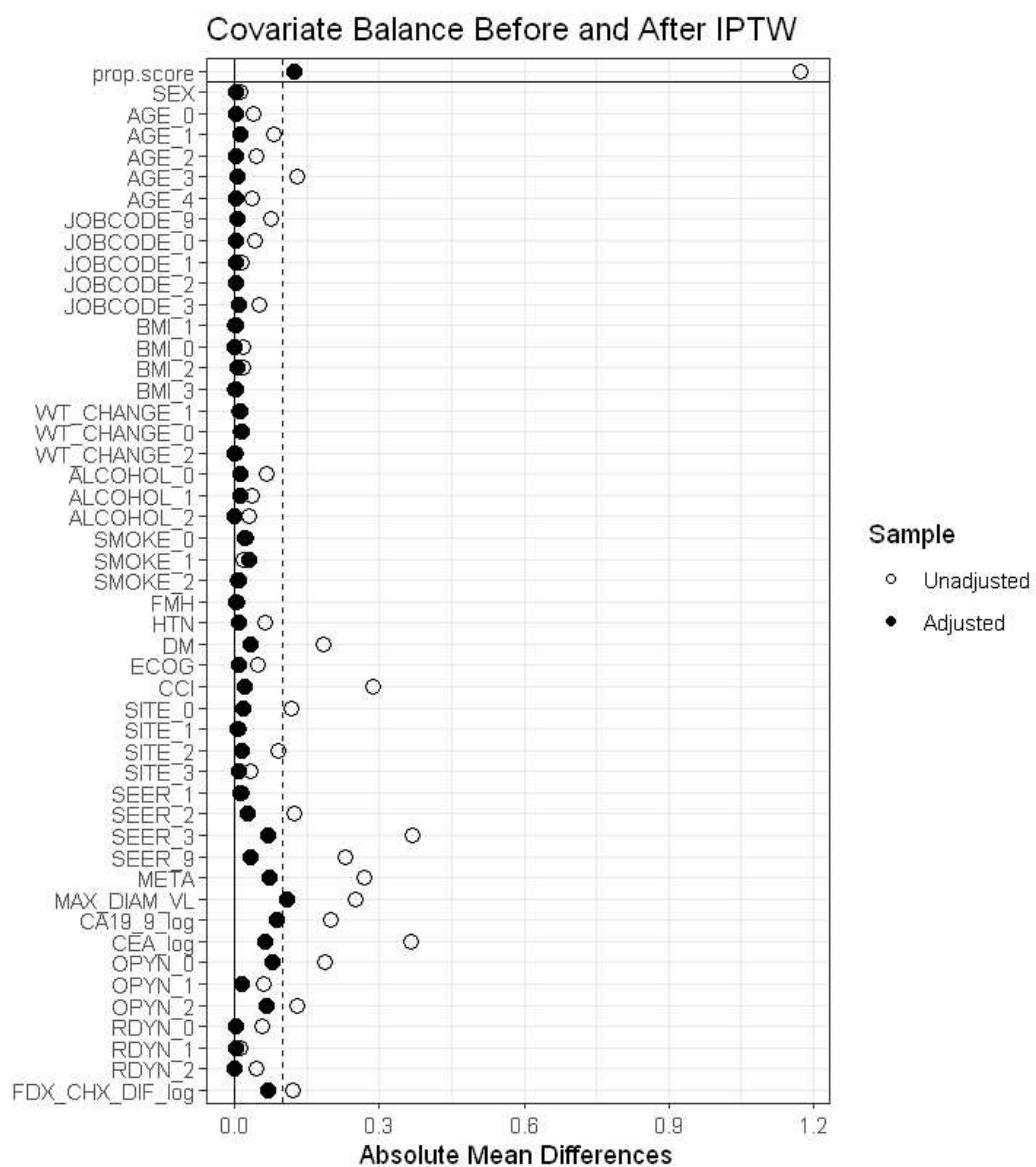


그림 8. IPTW 적용 전후 SMD Love plot

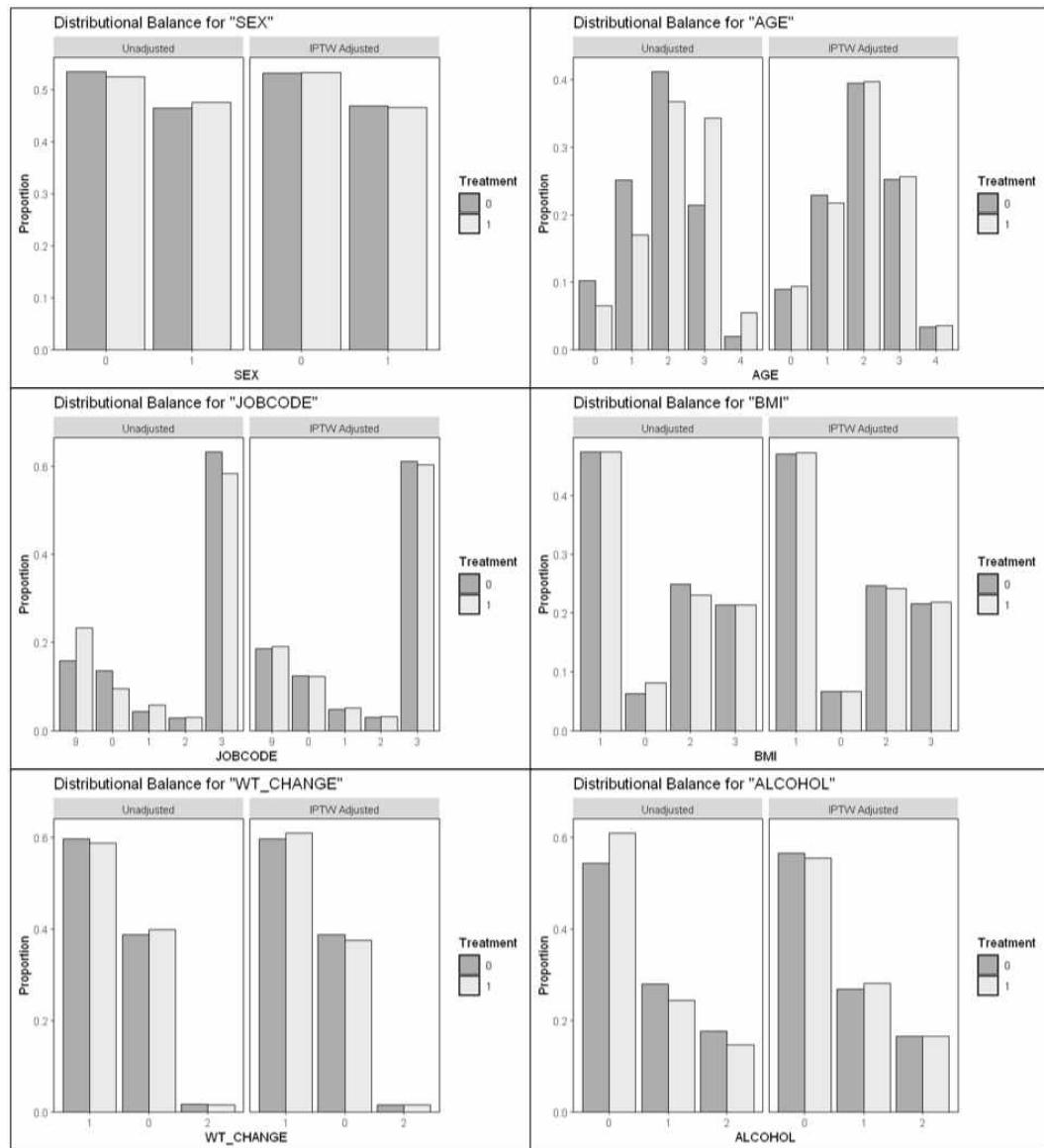


그림 9. IPTW 적용 전후 분포 차이

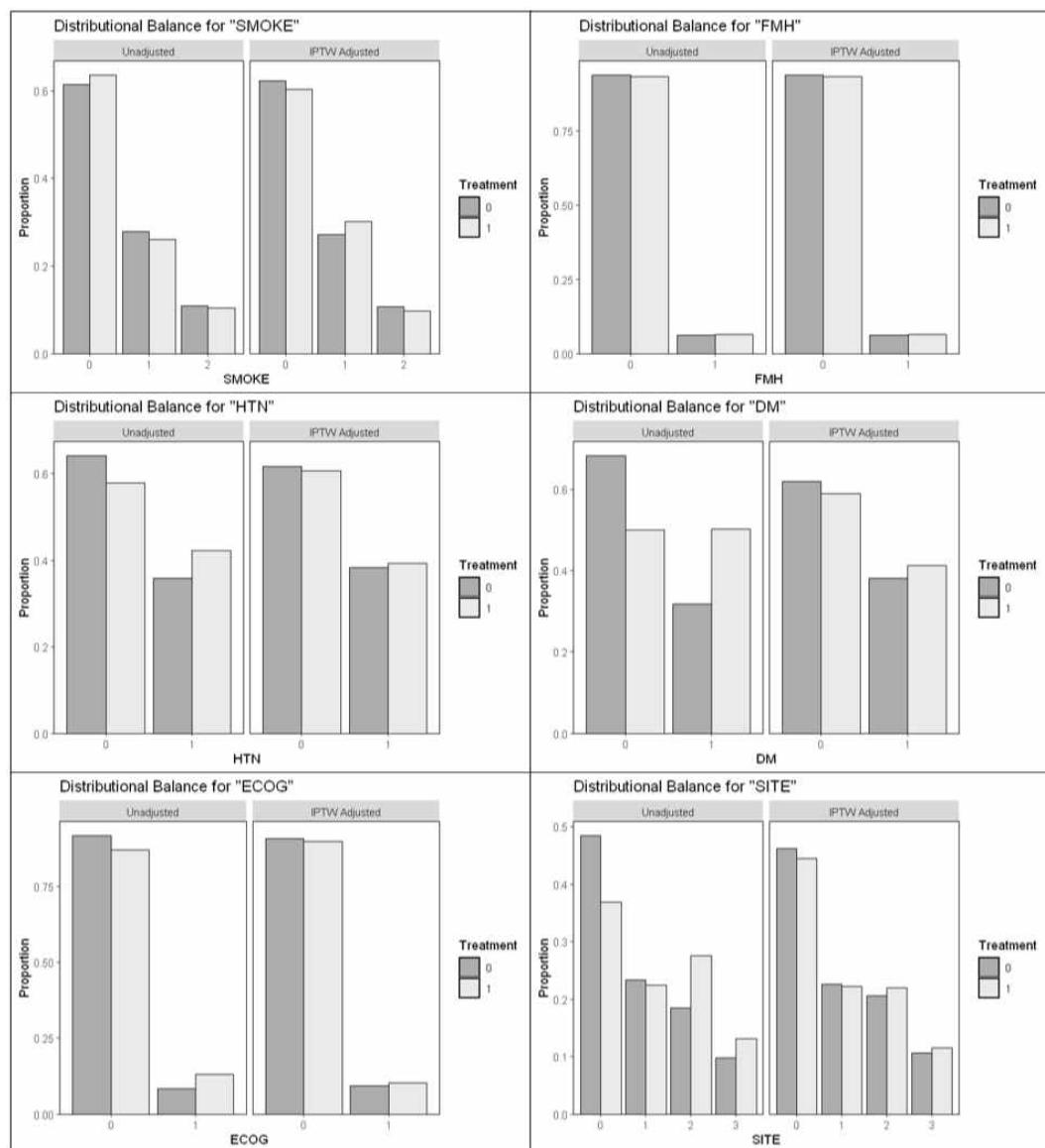


그림 9. IPTW 적용 전후 분포 차이 (계속)

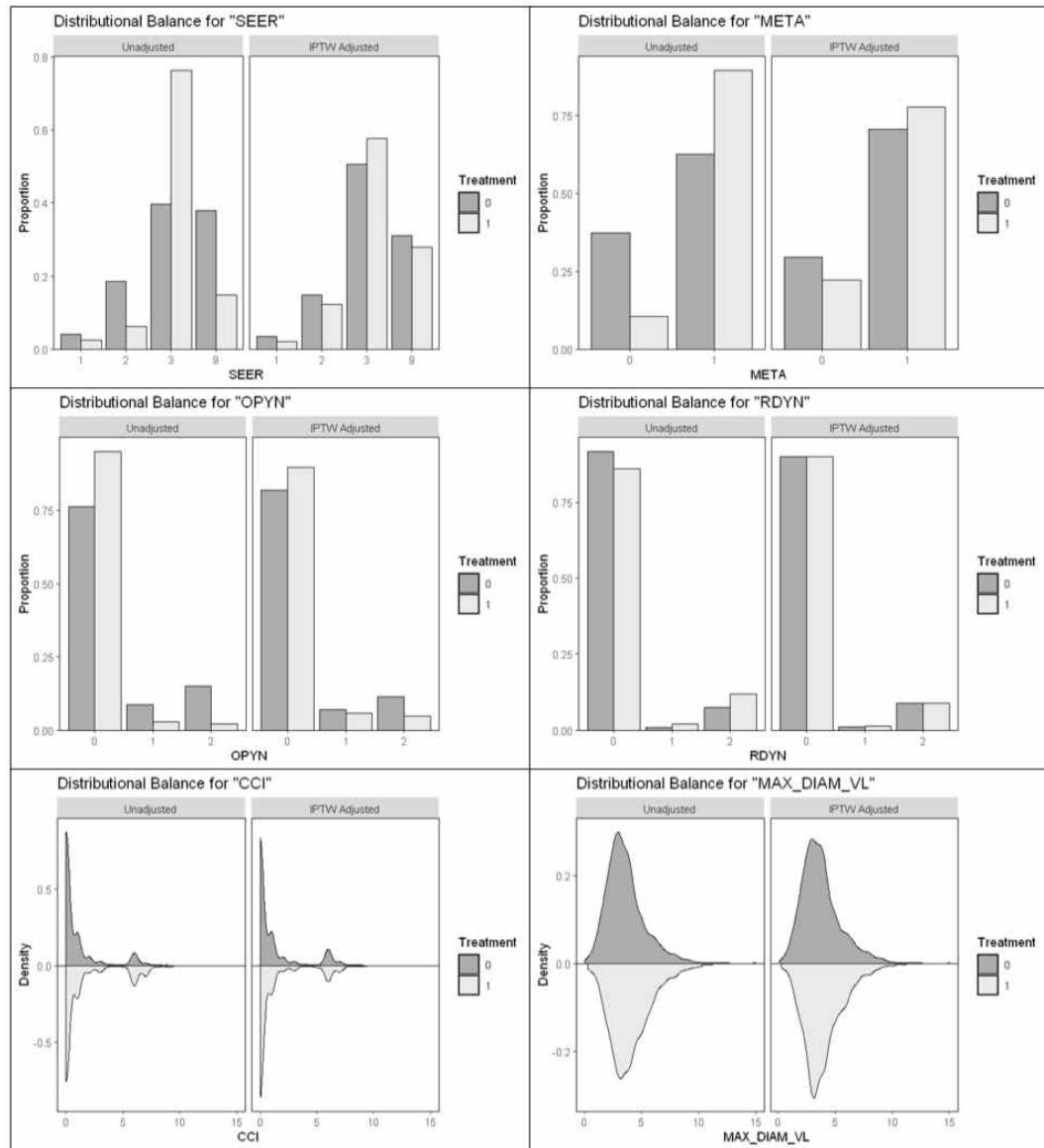


그림 9. IPTW 적용 전후 분포 차이 (계속)

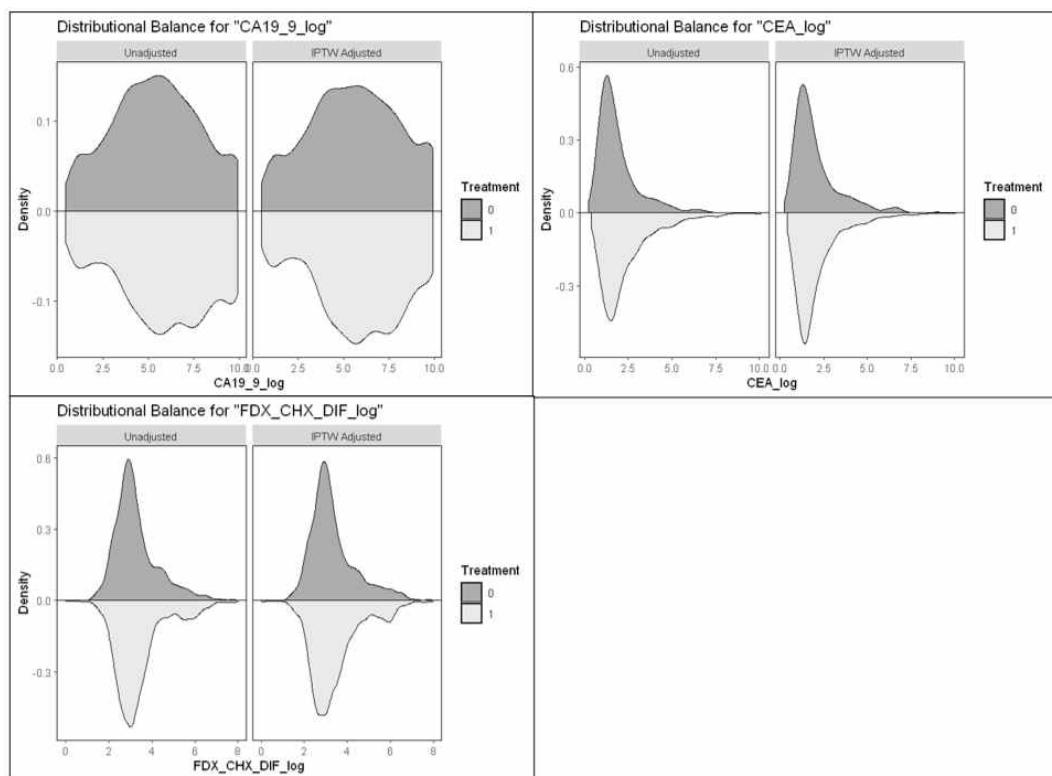


그림 9. IPTW 적용 전후 분포 차이 (계속)

앞서 IPTW를 통해 성향점수를 보정한 대상자 집단을 바탕으로, 항암치료 요법이 사망에 미치는 영향을 정량적으로 평가하기 위해 콕스비례위험모형을 실시하였다(표 6). 추가적으로 주요 변수들이 사망 위험에 미치는 상대적 효과를 보다 직관적으로 파악할 수 있도록 분석 결과를 Forest plot으로 시각화하였으며, 인구사회학적 요인은 그림 10, 임상적 요인은 그림 11에 제시하였다.

분석 결과, FOLFIRINOX 치료군에 비해 GnP 치료군은 사망 위험이 1.33배(95% CI: 1.18-1.50) 높았으며, 이는 통계적으로 유의하였다. 이 수치는 IPTW를 적용하기 전 일반 Cox 회귀분석에서 도출된 사망 위험비 1.26배(95% CI: 1.14-1.40)보다 증가한 것으로, 치료 요법 간의 차이가 성향점수 보정 이후 더욱 명확해졌음을 시사한다.

성별의 경우 남성에 비해 여성의 사망 위험은 1.07배(95% CI: 0.94-1.23) 높았으나, 통계적으로 유의하지 않았다.

연령은 50세 미만을 기준으로, 60대는 1.34배(95% CI: 1.11-1.61), 70대는 1.59배(95% CI: 1.29-1.96), 80세 이상은 1.64배(95% CI: 1.10-2.43)로 연령 증가에 따라 사망 위험이 유의하게 증가하였다. 특히 80세 이상 고령군은 IPTW 적용 이전에는 1.94배(95% CI: 1.45-2.59)였으나, 적용 후 다소 감소하였음에도 통계적으로 유의한 차이는 유지되어 보정 이후 고령 환자군의 생존 차이가 일정 부분 완화되었음을 알 수 있다.

ECOG 수행능력지수는 0점을 기준으로 1점 이상인 환자에서의 사망 위험이 1.43배(95% CI: 1.20-1.69)로 나타났으며, 이는 IPTW 적용 전($HR = 1.38$, 95% CI: 1.19-1.60)보다 통계적으로 더욱 유의한 차이를 보였다. 이는 기능 저하 상태가 생존율에 미치는 영향이 공변량 보정 후 더 명확하게 드러났음을 시사한다. CCI 점수는 1점 증가할 때마다 사망 위험이 1.02배(95% CI: 0.99-1.05) 증가하는 것으로 나타났으며, IPTW 적용 전에는 통계적으로 유의한 결과($HR =$



1.02, 95% CI: 1.00–1.04)였으나, 보정 후 유의성이 사라졌다. 이는 CCI와 같은 만성질환 지표의 효과가 부분적으로 다른 변수들과 상호 작용했을 가능성을 시사한다.

SEER 병기는 Localized를 기준으로, Regional일 때 사망 위험이 1.26배(95% CI: 0.93–1.71), Distant일 때 1.30배(95% CI: 0.95–1.78) 높았으나 통계적으로 유의하지 않았고, Unknown은 1.46배(95% CI: 1.08–1.98)로 유의하게 높았다. 이는 단순한 정보 누락에 의한 결과라기보다는, 병기 판정이 어려울 정도로 임상 상태가 불안정하거나 진행성으로 추정되는 사례가 포함되었을 가능성을 보여준다. 특히 진단 초기에 영상 검사나 병리 소견이 불충분했던 환자군, 또는 급격히 악화되어 병기 평가 전 사망한 환자들이 포함되었을 수 있으며, 이로 인해 Unknown 병기군이 오히려 생존 예후가 나쁘다고 나타났을 가능성이 있다.

기타 다른 변수들은 대체로 일반 콕스 분석과 유사한 경향을 보였다. 전이 여부는 없는 사람에 비해 있는 사람에서 사망 위험이 1.84배(95% CI: 1.60–2.11)로 유의하게 높았고, CA 19-9와 CEA 수치는 각각 1단위 증가할 때 사망 위험이 1.08배(95% CI: 1.05–1.10), 1.09배(95% CI: 1.05–1.14)로 유의하게 증가하였다. 또한, 항암제 변경 여부는 유지한 환자에 비해 변경한 환자에서 사망 위험이 0.74배(95% CI: 0.66–0.82)로 유의하게 낮았으며, 수술 여부 및 항암 후 방사선 치료 여부 역시 사망 위험을 유의하게 감소시키는 요인으로 확인되었다.



표 6. IPTW 보정 후 항암치료 요법 및 관련 요인에 따른 사망 위험비

	사망		
	HR	95% CI	p-value
항암치료 요법			
FOLFIRINOX	1.00 (ref)		
GnP	1.33	1.18–1.50	<0.0001***
성별			
남성	1.00 (ref)		
여성	1.07	0.94–1.23	0.2933
연령			
50세 미만	1.00 (ref)		
50대	1.19	0.98–1.44	0.0809
60대	1.34	1.11–1.61	0.0019**
70대	1.59	1.29–1.96	<0.0001***
80세 이상	1.64	1.10–2.43	0.0144*
직업			
전문 · 사무직군	0.85	0.69–1.05	0.1423
서비스 · 판매직군	1.11	0.84–1.47	0.4521
생산 · 노동직군	0.86	0.64–1.16	0.3300
기타(학생, 군인, 주부 등)	0.95	0.82–1.10	0.4992
무직	1.00 (ref)		
체질량지수(BMI)			
저체중	1.04	0.84–1.30	0.6933
정상	1.00 (ref)		
과체중	1.10	0.97–1.25	0.1295
비만	1.00	0.88–1.13	0.9522
1개월 간 체중변화			
감소함	1.05	0.95–1.16	0.3435
변화 없음	1.00 (ref)		
증가함	1.06	0.80–1.40	0.6973

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

표 6. IPTW 보정 후 항암치료 요법 및 관련 요인에 따른 사망 위험비(계속)

	사망		
	HR	95% CI	p-value
음주력			
None	1.00 (ref)		
Ex	1.09	0.95-1.25	0.2206
Current	1.00	0.86-1.15	0.9895
흡연력			
None	1.00 (ref)		
Ex	1.00	0.86-1.16	0.9986
Current	1.01	0.83-1.23	0.9145
췌장암 가족력 여부			
없음	1.00 (ref)		
있음	0.85	0.67-1.07	0.1705
고혈압 과거병력			
없음	1.00 (ref)		
있음	0.98	0.88-1.09	0.7463
당뇨 과거병력			
없음	1.00 (ref)		
있음	0.95	0.85-1.06	0.3527
ECOG 수행능력지수			
0점	1.00 (ref)		
1점 이상	1.43	1.20-1.69	0.0001***
CCI	1.02	0.99-1.05	0.1474
종양 위치			
두부	1.00 (ref)		
체부	0.85	0.75-0.96	0.0083***
미부	0.95	0.83-1.09	0.4705
기타	0.94	0.79-1.12	0.4748

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001



표 6. IPTW 보정 후 항암치료 요법 및 관련 요인에 따른 사망 위험비(계속)

	사망		
	HR	95% CI	p-value
SEER 병기			
Localized	1.00 (ref)		
Regional	1.26	0.93–1.71	0.1308
Distant	1.30	0.95–1.78	0.0958
Unknown	1.46	1.08–1.98	0.0137*
전이 여부			
없음	1.00 (ref)		
있음	1.84	1.60–2.11	<0.0001***
종양 최대 직경	1.05	1.01–1.09	0.0073**
CA 19–9	1.08	1.05–1.10	<0.0001***
CEA	1.09	1.05–1.14	0.0001***
수술 여부			
시행안함	1.00 (ref)		
항암 전	0.44	0.34–0.58	<0.0001***
항암 후	0.34	0.28–0.41	<0.0001***
방사선 치료 여부			
시행안함	1.00 (ref)		
항암 전	0.87	0.49–1.53	0.6210
항암 후	0.78	0.67–0.90	0.0011**
항암제 변경 여부			
유지	1.00 (ref)		
변경	0.74	0.66–0.82	<0.0001***
진단 후 항암치료까지의 기간	1.08	1.02–1.14	0.0090**

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

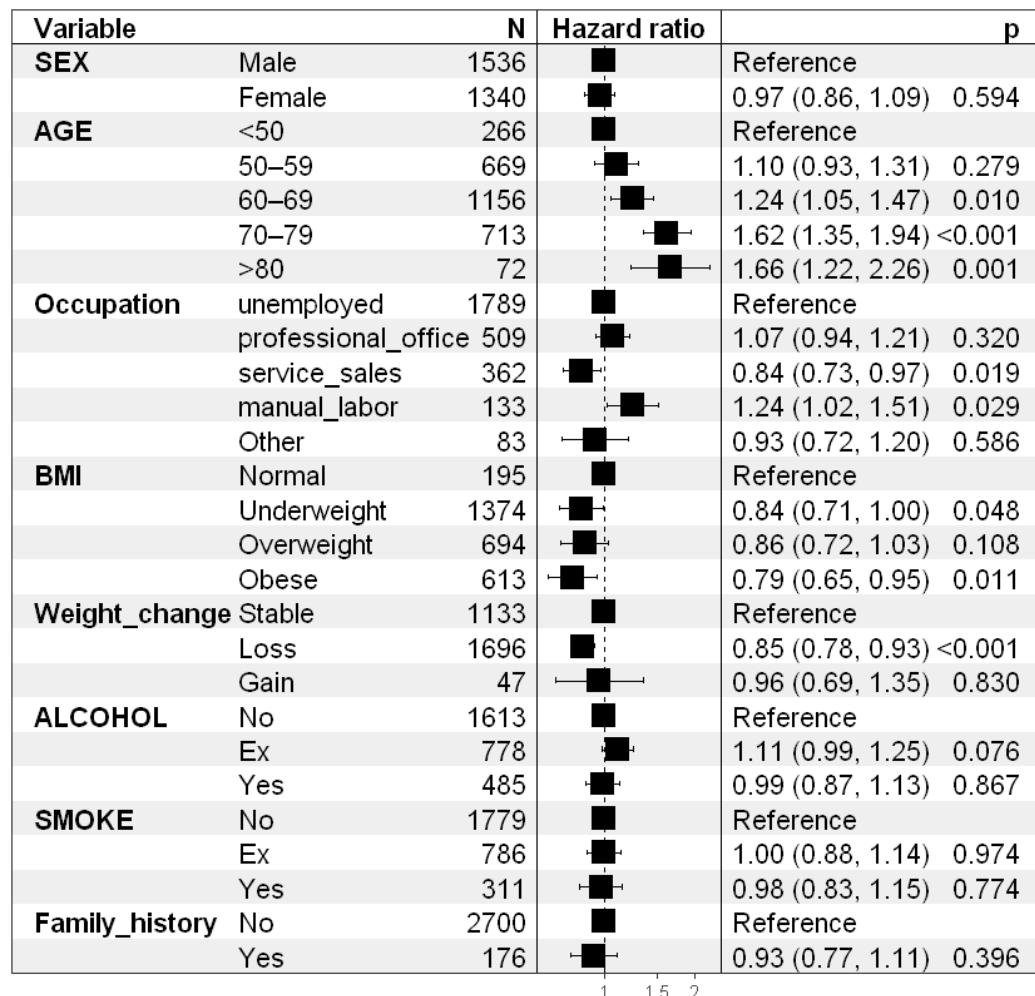


그림 10. IPTW 보정 후 사망 위험 요인에 대한 Forest plot(인구사회학적 요인)

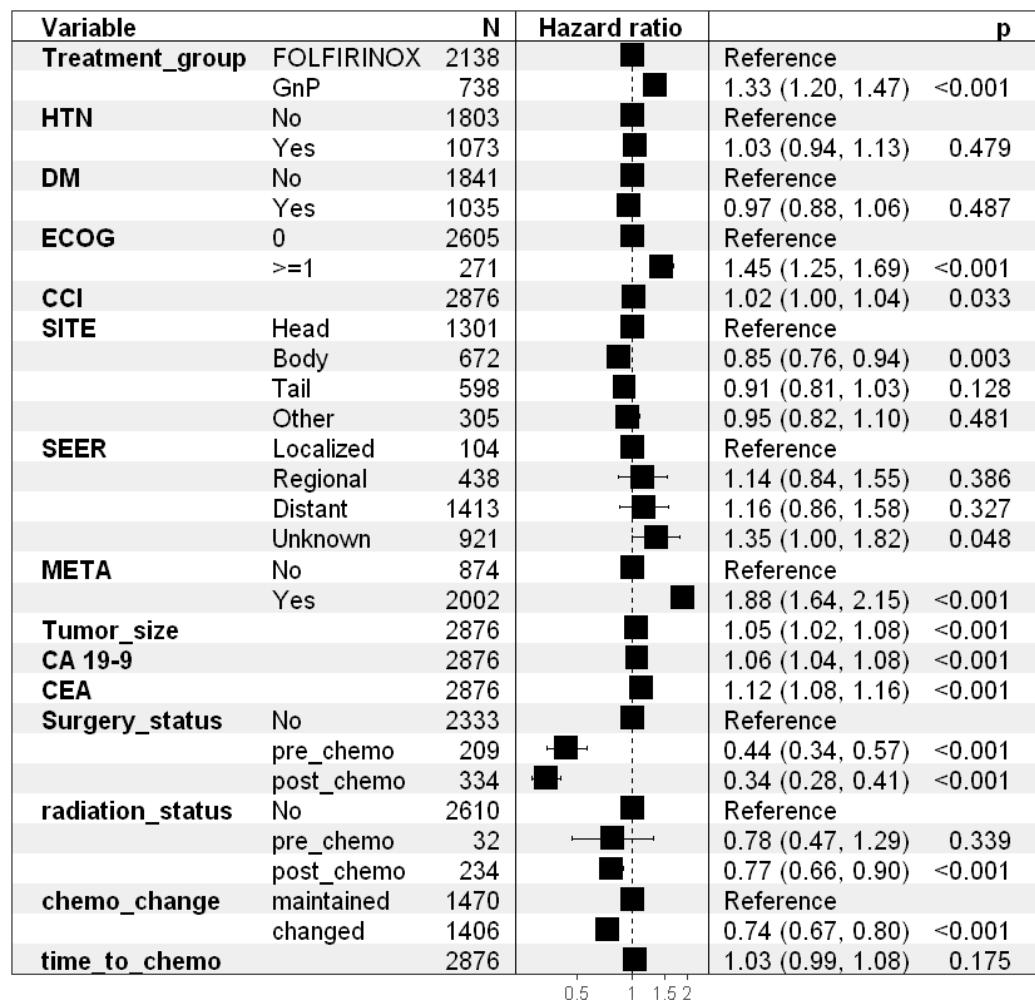


그림 11. IPTW 보정 후 사망 위험 요인에 대한 Forest plot(임상적 요인)

5. 주변 구조 모형(MSM)을 통한 인과성 추론

본 분석은 1년 이상 생존한 전이성 또는 진행성 췌장암 환자를 대상으로 6개월 단위로 반복 측정된 자료를 활용하여 최대 5년간의 추적관찰 데이터를 기반으로 수행하였다. MSM 분석에 앞서 반복 측정 변수 중간에 결측이 있는 환자들은 제외하였으며, 최종적으로 총 1,084명의 데이터를 활용하였다.

시간에 따라 변화하는 혼란변수를 보정하기 위해 대상자별 성향점수를 바탕으로 IPTW를 적용한 후 주변 구조 모형(MSM)을 이용하여 FOLFIRINOX요법과 GnP 요법 간 사망 위험의 인과적 차이를 추정하였다.

먼저 절단하지 않은 Stabilized IPTW는 평균은 0.89였으나, 최대값이 127.77로 매우 큰 이상치를 포함하고 있어 가중치 분포의 왜곡 가능성이 확인되었다 (van and Geskus, 2011). 이에 따라 상하위 1%, 5%, 10%의 가중치를 각각 절단한 후 비교 분석을 실시하였다.

1% 절단 시 평균 가중치는 0.76, 최대값은 1.62였으며, 5%와 10% 절단에서는 평균 가중치가 0.75였으며, 최대값은 각각 1.16과 1.08로 보다 안정적인 분포를 보였다. 다만, 10% 절단은 절단 범위가 넓어짐에 따라 상대적으로 더 많은 정보 손실이 발생할 수 있어, 본 연구에서는 5% 절단된 Stabilized IPTW를 최종 분석에 활용하였다.

5% 절단된 가중치를 적용한 MSM 분석 결과, FOLFIRINOX 치료군은 GnP 치료군에 비해 사망 위험이 유의하게 낮았으며(HR = 1.28, 95% CI: 1.02–1.62), 이는 치료 경과에 따른 시간의존성을 반영한 분석임에도 불구하고 FOLFIRINOX 요법의 생존 효과가 일관되게 우수함을 보여주었다(표 7).



표 7. 주변 구조 모형을 활용한 항암제 종류에 따른 사망 분석

구분	IPTW	HR (95% CI)
	mean(min-max)	
MSM	Stabilized IPTW (No truncation) 0.89 (0.01-127.77)	0.62 (0.32-1.20)
	Stabilized IPTW (1% truncation) 0.76 (0.07-1.62)	1.26 (0.99-1.59)
	Stabilized IPTW (5% truncation) 0.75 (0.16-1.16)	1.28 (1.02-1.62)
	Stabilized IPTW (10% truncation) 0.75 (0.21-1.08)	1.29 (1.02-1.62)



IV. 고찰

1. 연구 결과에 대한 고찰

본 연구는 단일 기관의 전자의무기록(EMR)을 기반으로 전이성 또는 진행성 췌장암 환자를 대상으로 FOLFIRINOX 요법과 Gemcitabine/nab-paclitaxel (GnP) 요법 간의 생존율을 비교하고, 시간에 따라 변화하는 환자 상태를 반영한 Marginal Structural Model(MSM)을 적용하여 두 항암요법 간의 사망 위험에 대한 인과적 차이를 평가하였다.

먼저, 대상자의 특성을 살펴보면, 전체 2,936명의 환자 중 관찰기간 동안 사망이 확인된 환자는 2,246명으로, 생존이 확인된 환자(690명) 보다 많았다. 연령은 60대가 40%로 가장 많았고, 이어 70대(24.9%), 50대(23.0%) 순으로 나타나 중장년에서 고령층에 이르는 환자가 다수를 차지하였다. 1개월 간 체중 변화는 변화가 없는 사람들이 59.4%로 가장 많았으나, 1개월 간 체중이 감소한 환자도 39.0%로 적지 않았다. 전체 환자의 69.8%가 전이성 췌장암이었고, CA19-9와 CEA 수치 모두 평균적으로 높은 값을 보여 고위험 환자군의 비율이 높음을 알 수 있다. 항암치료 요법별로 살펴보면, FOLFIRINOX 요법을 받은 환자는 상대적으로 젊고 기능 상태가 양호한 환자의 비율이 높았던 반면, GnP 요법은 고령자와 체력 저하 환자에서 더 많이 사용되었다. 이러한 기초 특성 차이가 치료 효과 비교에 영향을 미칠 수 있으므로, 본 연구에서는 성향점수 기반의 역학률가중치(IPTW)를 적용하여 교란 변수를 통제한 후 생존율을 비교하였다. IPTW를 적용한 생존분석 결과, FOLFIRINOX 치료군은 GnP 치료군에 비해 사망 위험이 유의하게 낮았다. 이러한 결과는 FOLFIRINOX의 치료 효과가 GnP에 비해 우수하다고 보고한 Chun et al.(2020), Ay et al.(2022)의 연구

결과와 유사한 경향을 보인다. 특히, Chun 등의 연구에서는 PSM을 통해 두 군의 치료 효과를 비교한 결과, FOLFIRINOX가 전체 생존기간에서 GnP보다 유의하게 우수한 결과를 보였으며, 본 연구에서도 이러한 결과가 일관되게 확인되었다. 또한 종양표지자인 CA19-9와 CEA 수치가 높을수록 사망 위험이 증가한다는 결과 역시, 선행 연구(Hwang et al., 2020)와 동일한 경향을 보였다. 한편, 일부 선행연구(Cho et al., 2020; Sohal et al., 2021)에서는 두 항암요법 간 유의미한 생존율 차이가 없다고 보고한 바 있다. 특히 SWOG 1505 연구에서는 절제 가능한 췌장암 환자를 대상으로 한 무작위 대조시험에서 FOLFIRINOX와 GnP 간의 2년 전체 생존율 및 중앙 생존기간에서 통계적으로 유의한 차이가 없다고 보고하였다. 이에 비해 본 연구는 실제 임상 데이터를 바탕으로 ECOG 수행능력 점수를 포함한 다양한 기저 상태의 환자를 포함하여 분석을 수행하였으며, 이로 인해 선행연구와는 환자군의 특성 및 치료 조건에 차이가 있었을 가능성이 있다. 이러한 환자 구성의 차이가 연구 결과의 불일치를 설명할 수 있을 것으로 판단된다.

ECOG 수행능력 점수는 일반적으로 생존율과 밀접한 관련이 있는 변수로 알려져 있으며(이보영, 우상명, 2018), 본 연구에서도 ECOG 수행능력 점수가 1점 이상인 경우, 0점에 비해 사망 위험이 높아지는 경향이 관찰되었다.

또한 본 연구에서는 항암제 종류를 주요 노출 변수로 설정하고, 반복 측정된 임상 정보를 활용하여 IPTW 기반 MSM을 수행하였다. MSM 분석 결과, FOLFIRINOX 치료군은 GnP 치료군에 비해 사망 위험이 유의하게 낮았으며(HR = 1.28, 95% CI: 1.02-1.62), 이는 치료 경과 중 변화하는 다양한 혼란변수를 보정하였음에도 불구하고 FOLFIRINOX의 생존 효과가 일관되게 우수함을 시사한다. 다만, MSM은 시간에 따라 변화하는 혼란변수(time-dependent confounders)를 충분히 반영하였을 때 인과관계를 추정할 수 있다는 전제가 있다. 본 연구에서는 BMI, ECOG, CA19-9, CEA 수치, 수술 및 방사선 치료 여



부, 항암제 변경 여부 등 주요 임상 지표를 반복 측정된 시간-의존 공변량으로 활용하였으나, 실제 임상에서는 항암제 부작용, 기능 상태의 급격한 저하, 환자 선호도 변화 등 보다 다양한 비정량적 요인들도 치료 결정에 영향을 미쳤을 수 있다. 따라서 향후 연구에서는 보다 다양한 시간-의존 변수와 함께 의학적·사회적 배경까지 고려한 정교한 분석이 필요하며, 치료 경과에 대한 상세 정보가 포함된 다기관 기반의 대규모 연구를 통해 보다 일반화 가능한 근거가 마련될 필요가 있다.



2. 연구의 의의와 제한점

본 연구의 제한점은 다음과 같다.

첫째, 본 연구는 단일 기관의 전자의무기록(EMR)을 기반으로 한 후향적 관찰 연구로 수행되었기 때문에 환자군의 특성이나 치료 프로토콜이 다른 기관과 차이가 있을 수 있으며, 연구 결과의 일반화에는 제한이 있다. 또한, 실제 임상에서는 항암요법 선택에 있어 환자의 전신 상태, 선호도, 부작용 등 다양한 요인이 영향을 미치기 때문에 치료 요법 간의 순수한 효과 비교가 어려운 한계가 존재한다.

둘째, 주변 구조 모형(MSM) 분석 과정에서 중간에 결측이 발생한 환자들을 모두 제외하였기 때문에 최종 분석 대상자가 감소하였으며, 이로 인해 결과의 대표성에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 더불어 항암제 변경 여부는 확인되었으나, 변경의 구체적인 사유(예: 질병 진행, 부작용, 환자 선호도 등)가 포함되지 않아 결과 해석에 제약이 따른다.

셋째, 본 연구에서는 BMI, ECOG, CA 19-9, CEA, 수술 및 방사선 치료 여부, 항암제 변경 여부 등 일부 임상 변수만을 반복 측정값으로 사용하였으나, 그 외 환자의 기능 상태 변화나 치료 독성과 같은 시간-의존적 공변량을 충분히 반영하지 못하였기 때문에, 잔여 교란의 가능성을 완전히 배제할 수 없다.

그럼에도 불구하고 본 연구는 다음과 같은 의의를 지닌다.

첫째, 본 연구는 보건의료정보관리사 면허를 보유한 전문 인력이 직접 수집·검토한 병원의 암등록 자료와 통계청 사망 자료를 연계하여 분석함으로써, 데이터의 정확성과 신뢰성을 확보하였다. 특히 진단 및 치료 이력, 사망일, 종양 크기, 종양표지자 수치 등 정밀한 임상 정보를 포함하고 있다는 점에서 기존 연구들과 차별화된다.

둘째, 후향적 관찰연구의 구조적 한계를 극복하기 위해 성향점수를 기반으로 한 역학률가중치(IPTW)를 적용하여 인구사회학적 요인 및 임상적 요인을 통제하였다. 그 결과, IPTW를 적용한 이후에도 FOLFIRINOX 치료군이 GnP 치료군에 비해 유의하게 낮은 사망 위험을 보였으며, 이는 두 항암요법 간의 생존율 차이가 환자 특성의 불균형 때문만은 아니라는 점에서 임상적 근거를 제공한다.

셋째, 본 연구는 한국인을 대상으로 전이성 및 진행성 췌장암 환자의 실제 임상 데이터를 기반으로 두 항암요법의 치료 효과를 비교한 연구로, 국내 실정에 부합하는 근거를 제시한 점에서 의의가 있다.

넷째, 본 연구는 단순한 치료효과 비교를 넘어, 항암요법의 종류에 따른 생존 영향을 시간의존적 임상 지표들을 반영한 Marginal Structural Model(MSM)을 통해 인과적으로 분석하였다는 점에서도 의미가 있다.

이처럼 본 연구는 데이터의 신뢰성, 방법론적 보정, 인과 추론 시도 등 다양한 측면에서 의의를 지니며, 향후 보다 정교한 분석과 다기관 기반의 대규모 연구를 통해 일반화 가능한 근거로 확장될 수 있을 것으로 기대된다.

V. 결론

본 연구는 단일 기관의 데이터 기반으로, 전이성 또는 진행성 췌장암 환자에서 FOLFIRINOX 요법과 Gemcitabine/nab-paclitaxel(GnP) 요법 간 생존율을 비교하고, 시간에 따라 변화되는 임상 지표를 반영한 분석을 통해 항암제 종류가 사망에 미치는 인과적 영향을 평가하였다. 그 결과, FOLFIRINOX 치료군은 GnP 치료군에 비해 유의하게 낮은 사망 위험을 보였으며, 이는 치료 경과에 따른 시간의존적 혼란변수를 고려한 분석에서도 일관된 결과를 보였다.

특히 본 연구는 성향점수 기반의 역확률가중치(IPTW)와 주변 구조 모형(MSM)을 통해 시간에 따라 변화하는 혼란변수를 보정하고 인과관계를 정량적으로 분석한 점에서 의의가 있다. 이러한 결과는 실제 임상 현장에서의 치료 결정에 있어 중요한 근거가 될 수 있으며, 향후 췌장암 환자의 치료 전략 수립에 참고 자료로 활용될 수 있다. 향후 연구에서는 다기관 데이터를 활용한 대규모 후속 연구를 통해 보다 일반화 가능한 근거를 확보하고, 치료 변화의 원인 까지 포함한 심층적인 분석이 필요할 것이다.

참고문헌

- 김형선. Long Term Survivor of Stage IV Pancreatic Adenocarcinoma: A Case Report. Clinics in Medicine 2024;6:1064.
- 대한췌장담도학회, 대한소화기내시경학회, 국립암센터. 한국 췌장암 진료 가이드라인, 2021.
- 류지곤. 절제 불가능한 췌장암 항암치료의 최신 지견. Korean J Gastroenterol 2015;66(3):150-3
- 방승민, 성민제. 췌장암의 항암치료와 방사선 치료 최신 지견. Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract(대한췌담도학회지) 2020; 25(2):72-82.
- 송시영. 췌장암. JOURNAL OF THE KOREAN MEDICAL ASSOCIATION 2003;46(8) :729-40.
- 안동원. 췌장암에서의 선행보조항암요법. Journal of digestive cancer reports 2015;3(1):17-20.
- 이보영, 우상명. 전이성 췌장암의 치료. Journal of Digestive Cancer Research 2018;6(2):64-8.
- 이상훈. 절제 가능/경계성 절제 가능 췌장암에서 선행보조치료. 대한소화기학회지 2024;84(3):103-10.
- 이은진, 윤정화, 박다혜, 박달이. 대장암 환자의 활동수행능력과 극복력. Asian Oncology Nursing 2013;13(4):273-9.
- 장은진, 안정훈, 정선영, 황진섭, 이자연, 심정임. 측정된 교란요인을 고려한 성과분석 방법. 한국보건의료연구원 2013.
- 통계청. 2023년 사망원인통계 결과, 2024.

한국보건의료연구원. 임상현장자료(Real-World Data)를 활용한 성과분석 방법, 2021

Ay S, Atıcı MM, Arıkan R, Dülgar Ö, Özyükseler DT, Paksoy N, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel as the first-line chemotherapy in metastatic pancreatic cancer. *Journal of Chemotherapy* 2022;34(7):465-71.

Bang H, Robins JM. Doubly robust estimation in missing data and causal inference models. *Biometrics* 2005;61(4):962-73.

Burris 3rd H, Moore MJ, Anderson J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *Journal of clinical oncology* 1997;15(6):2403-13.

Cho IR, Kang H, Jo JH, Lee HS, Chung MJ, Park JY, et al., editors. Efficacy and treatment-related adverse events of gemcitabine plus nab-paclitaxel for treatment of metastatic pancreatic cancer “in a Korean” population: a single-center cohort study. *Seminars in oncology* 2017: Elsevier.

Cho IR, Kang H, Jo JH, Lee HS, Chung MJ, Park JY, et al. FOLFIRINOX vs gemcitabine/nab-paclitaxel for treatment of metastatic pancreatic cancer: Single-center cohort study. *World journal of gastrointestinal oncology* 2020;12(2):182.

Chun JW, Lee SH, Kim JS, Park N, Huh G, Cho IR, et al. Comparison between FOLFIRINOX and gemcitabine plus nab-paclitaxel including sequential treatment for metastatic pancreatic cancer: a

- propensity score matching approach. *BMC cancer* 2021;21(1):537.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New England journal of medicine* 2011;364(19):1817-25.
- Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine* 2018;379(25):2395-406.
- Faris JE, Blaszkowsky LS, McDermott S, Guimaraes AR, Szymonifka J, Huynh MA, et al. FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer: the Massachusetts General Hospital Cancer Center experience. *The oncologist* 2013;18(5):543-8.
- Gunturu KS, Yao X, Cong X, Thumar JR, Hochster HS, Stein SM, et al. FOLFIRINOX for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: single institution retrospective review of efficacy and toxicity. *Medical oncology* 2013;30:1-7.
- Han SY, Kim DU, Seol YM, Kim S, Lee NK, Hong SB, et al. Comparison of gemcitabine plus nab-paclitaxel and FOLFIRINOX in metastatic pancreatic cancer. *World journal of clinical cases* 2020;8(17):3718.
- Hernán M, Robins J. Causal inference: What if. boca raton: Chapman & hill/ crc. Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations 2020.
- Holland PW, Rubin DB. Causal inference in retrospective studies. *ETS Research Report Series* 1987;1987(1):203-31.

- Hwang HK, Wanda K, Kim HY, Nagakawa Y, Hijikata Y, Kawasaki Y, et al. A nomogram to preoperatively predict 1-year disease-specific survival in resected pancreatic cancer following neoadjuvant chemo- radiation therapy. Chinese Journal of Cancer Research 2020;32(1):105.
- İNCİ BK, Gürler F, Sütcüoğlu O, Ünsal O, Aslan V, YAZICI O, et al. The Real -life Comparison of FOLFIRINOX vs Gemcitabine Platinum Combination as a First-Line Treatment in Patients with Pancreatic Carcinoma.
- Kang J, Hwang I, Yoo C, Kim K-p, Jeong JH, Chang H-M, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus FOLFIRINOX as the first-line chemotherapy for patients with metastatic pancreatic cancer: retrospective analysis. Investigational new drugs 2018;36:732-41.
- Kaplan EL, Meier P. 1958. Nonparametric estimation from incomplete observations. Journal of the American Statistical Association. 53(282):457-481
- Kim S, Signorovitch JE, Yang H, Patterson-Lomba O, Xiang CQ, Ung B, et al. Comparative effectiveness of nab-paclitaxel plus gemcitabine vs FOLFIRINOX in metastatic pancreatic cancer: a retrospective nationwide chart review in the United States. Advances in therapy 2018;35:1564-77.
- Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis: Techniques for censored and truncated data. Springer. New York 1997.
- Kurth T, Walker AM, Glynn RJ, Chan KA, Gaziano JM, Berger K, et al. Results of multivariable logistic regression, propensity matching, propensity adjustment, and propensity-based weighting under

- conditions of nonuniform effect. *American journal of epidemiology* 2006;163(3):262–70.
- Mie T, Sasaki T, Takeda T, Fukuda K, Furukawa T, Yamada Y, et al. Comparison of treatment outcomes between gemcitabine with nab-paclitaxel and modified FOLFIRINOX for first-line chemotherapy in metastatic and recurrent pancreatic cancer: propensity score matching. *Pancreas* 2021;50(4):595–601.
- Mohammed S, George Van Buren I, Fisher WE. Pancreatic cancer: advances in treatment. *World journal of gastroenterology: WJG* 2014;20(28):9354.
- Morgan SL, Todd JJ. A diagnostic routine for the detection of consequential heterogeneity of causal effects. *Sociological Methodology* 2008; 38(1):231–81.
- Park CS, Park BK, Han J-H, Lee KJ, Son KJ. Real-World Outcomes of First-Line Chemotherapy in Metastatic Pancreatic Cancer: A Nationwide Population-Based Study in Korea. *Cancers* 2024;16(18):3173.
- Riedl JM, Posch F, Horvath L, Gantschnigg A, Renneberg F, Schwarzenbacher E, et al. Gemcitabine/nab-Paclitaxel versus FOLFIRINOX for palliative first-line treatment of advanced pancreatic cancer: A propensity score analysis. *European Journal of Cancer* 2021;151:3–13.
- Robins JM, Hernan MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* 2000;11(5):550–60.
- Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70(1)

:41–55.

- Sohal DP, Kennedy EB, Khorana A, Copur MS, Crane CH, Garrido-Laguna I, et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36(24):2545–56.
- Sohal DP, Duong M, Ahmad SA, Gandhi NS, Beg MS, Wang-Gillam A, et al. Efficacy of perioperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA oncology* 2021;7(3):421–7.
- Tempero M, O'Reilly E, Van Cutsem E, Berlin J, Philip P, Goldstein D, et al. LBA-1 Phase 3 APACT trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P+ Gem) vs gemcitabine (Gem) alone in patients with resected pancreatic cancer (PC): updated 5-year overall survival. *Annals of Oncology* 2021;32:S226.
- Therneau TM, Grambsch PM. Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. New York: Springer 2000.
- van der Wal WM, Geskus RB. ipw: an R package for inverse probability weighting. *Journal of Statistical Software* 2011;43:1–23.
- Vienot A, Chevalier H, Bolognini C, Gherga E, Klajer E, Meurisse A, et al. FOLFOXIRI vs FOLFIRINOX as first-line chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer: A population-based cohort study. *World journal of gastrointestinal oncology* 2020;12(3):332.
- Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *New England journal of medicine* 2013;369(18):1691–703.



Williamson T, Ravani P. Marginal structural models in clinical research: when and how to use them? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2017;32(2):84–90.

Xu S, Ross C, Raebel MA, Shetterly S, Blanchette C, Smith D. Use of stabilized inverse propensity scores as weights to directly estimate relative risk and its confidence intervals. *Value in Health*. 2010;13(2) :273–7.

Yamaguchi J, Yokoyama Y, Fujii T, Yamada S, Takami H, Kawashima H, et al. Results of a phase II study on the use of neoadjuvant chemotherapy (FOLFIRINOX or GEM/nab-PTX) for borderline-resectable pancreatic cancer (NUPAT-01) LWW; 2022.

= ABSTRACT =

**Comparison of Survival Outcomes Between FOLFIRINOX and
Gemcitabine/Nab-Paclitaxel Regimens in Patients with Pancreatic Cancer
: Causal Inference Using the Marginal Structural Model**

Hyeonhee Park

Department of Health Informatics & Biostatistics

The Graduate school of Public Health

Yonsei University, Seoul, Korea

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

Background

Pancreatic cancer is often diagnosed at an advanced stage when surgical resection is no longer possible, and it remains one of the malignancies with the poorest survival rates. In recent years, FOLFIRINOX and Gemcitabine/nab-paclitaxel (GnP) have emerged as the main first-line chemotherapy regimens for advanced pancreatic cancer; however, existing studies report inconsistent results regarding survival differences between the two therapies. In particular, few studies using real-world Korean patient data have assessed the time-dependent causal effect of chemotherapy regimen types. This study aimed to compare the survival outcomes of FOLFIRINOX and GnP using inverse probability of treatment weighting(IPTW), and to estimate the time-dependent causal effect of chemotherapy regimens using a marginal structural model(MSM)

based on electronic medical records (EMRs) from a single tertiary institution.

Methods

A retrospective cohort study was conducted including 2,936 patients diagnosed with metastatic or advanced pancreatic cancer who received either FOLFIRINOX or GnP as first-line chemotherapy at Sinchon Severance Hospital between 2016 and 2023. IPTW based on propensity scores was applied to adjust for baseline covariate imbalances between treatment groups. Additionally, among patients who survived longer than one year, an MSM analysis was performed to account for time-varying confounders using repeatedly measured clinical variables.

Results

In the multivariable Cox proportional hazards model adjusted for potential confounders, patients in the FOLFIRINOX group showed a significantly lower risk of death compared to those in the GnP group (HR, 1.26; 95% CI, 1.14–1.40).

After applying IPTW, the FOLFIRINOX group continued to demonstrate a significantly reduced risk of mortality (HR, 1.33; 95% CI, 1.18–1.50). In the MSM analysis, the FOLFIRINOX group consistently demonstrated superior survival outcomes compared to the GnP group, even after adjusting for time-dependent confounders (HR, 1.28; 95% CI, 1.02–1.62), suggesting a robust causal survival benefit of FOLFIRINOX over time.

Conclusion

This study provides meaningful insights by comparing the survival outcomes of two chemotherapy regimens using real-world clinical data and estimating their



causal impact over time through MSM analysis. By applying IPTW and MSM based on propensity scores, the findings offer valuable evidence to inform clinical decision-making. Future studies incorporating more comprehensive time-dependent variables and multicenter large-scale data are warranted to enhance the generalizability of the results.

Key words : Pancreatic cancer, chemotherapy, FOLFIRINOX, Gemcitabine/nab-paclitaxel(GnP), Survival analysis, Marginal Structural Model(MSM), Inverse Probability of Treatment Weighting(IPTW)