creative commons

COMMONS DEED

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

dCollection

간호학박사 학위논문

전자의무기록 데이터를 활용한 항암화학요법 부작용 예측모델의 개발 및 평가

2022년 8월

서울대학교 대학원

간호학과 간호학 전공

온 정 아

전자의무기록 데이터를 활용한 항암화학요법 부작용 예측모델의 개발 및 평가

지도 교수 박 현 애

이 논문을 간호학박사 학위논문으로 제출함
2022년 6월

서울대학교 대학원
간호학과 지역사회간호·간호시스템 전공
온 정 아

온정아의 간호학박사 학위논문을 인준함
2022년 6월

위 원 장 _____ (인)

부위원장 _____ (인)

위 원 _____ (인)

위 원 _____ (인)

위 원 _____ (인)

초 록

항암화학요법으로 인해 부작용은 매우 흔하게 발생하며 그 증상 또한 다양하다. 항암화학요법 부작용은 치료 일정을 변경시키거나 중단시킬 수 있을 뿐 아니라, 환자의 삶의 질에도 부정적인 영향을 줄 수 있다. 본 연구에서는 전자의무기록 데이터로부터 기계학습 알고리즘을 이용하여 흔히 발생하는 여덟 개의 항암화학요법 부작용을 사이클 기준으로 예측하는 예측모델을 개발하고 그 성능을 평가하였다.

모델 개발에 이용된 데이터는 일개 종합병원에서 2015년 1월부터 2016년 6월까지 4가지의 항암화학요법(FOLFOX, 5-fluorouracil + oxaliplatin + leucovorin; FOLFIRI, 5-fluorouracil + irinotecan + leucovorin; paclitaxel; GP, gemcitabine + cisplatin)을 받은 935명의 환자의 6812건의 항암화학요법 사이클에 대한 전자의무기록 데이터이다. 예측된 항암화학요법 부작용에는 오심 및 구토, 피로 및 식욕부진, 설사, 말초신경병증, 과민반응, 구내염, 손발증후군, 변비가 포함되었다. 부작용 예측에 이용된 위험요인은 항암제 약물허가문건과 부작용 관련 선행연구들을 고찰하여, 성별, 나이, 항암화학요법 관련 정보(항암화학요법 종류, 항암화학요법 사이클 횟수 등), 암 종류, 동반질환(당뇨, 심질환, 영양상태 불량, 골수 기능 저하 등)으로 선정하였다. 선정된 위험요인 중, 부작용 별 단변량 분석을 통해 $p \leq 0.05$의 유의수준을 만족하는 요인들이 예측모델 개발에 이용되었다. 예측모델은 세 가지의 기계학습 알고리즘(로지스틱 회귀, 의사결정나무, 인공신경망)을 이용하여 개발되었다. 개발된 모델의 성능은 AUROC(Area of under the receiver operating characteristic curve), AUPRC(Area of under the precision-recall curve), 정확도를 이용하여 평가하였다.

개발된 부작용 예측모델의 AUROC는 로지스틱 회귀, 의사결정나무, 인공신경망 모델 각각 0.62–0.83, 0.61–0.83, 0.62–0.83이었고, AUPRC는 각각 0.04~0.45, 0.03~0.44, 0.04~0.48이었으며, 정확도는 각각 0.59–0.84, 0.55–0.88, 0.57–0.88이었다. 세 알고리즘 중 로지스틱 회귀

알고리즘이 여덟 개의 부작용 중 여섯 개에서 가장 높은 AUROC(0.67-0.83)를 나타내며, 가장 좋은 성능을 보였다. 부작용 중에서는 오심 및 구토 모델이 세 알고리즘을 이용한 모델 모두에서 0.83의 AUROC를 나타내며 가장 좋은 성능을 보였다.

본 연구에서 개발한 항암화학요법 부작용 예측모델은 여덟 개의 부작용의 발생위험을 항암화학요법 사이클 기준으로 예측하여, 사이클마다 달라지는 위험요인을 반영하고 있다. 또한 예측모델은 전자의무기록에서 추출한 환자의 위험요인을 활용하여 개발되어 임상실무에서 부작용을 예측하는 데 활용 가능하다. 예측모델에 의해 예측된 부작용 발생위험은 간호사가 환자의 부작용 발생위험에 따라 부작용 증상을 주의 깊게 관찰할 수 있도록 함으로써, 부작용의 조기 발견 및 빠른 관리에 도움을 줄 수 있다. 나아가 예측모델과 부작용 관리 지침을 연결하면, 발생한 부작용을 관리하기 위한 간호중재를 간호사에게 제공할 수 있을 것이다.

앞으로 본 연구에서 개발한 예측모델을 새로운 데이터로 검증하고 시범 사용하여 임상적 효과를 확인하는 연구가 필요하며, 부작용의 발생위험이 높은 환자들의 증상 조기발견 및 관리를 위한 권고안을 함께 제공해주는 의사결정지원시스템을 개발하는 연구를 제안한다.

주요어 : 종양학, 항암화학요법, 약물이상반응, 기계학습, 전자의무기록
학　번 : 2013-20429

본 박사학위 논문은 European Journal of Oncology Nursing에 다음과 같이 게재되었음을 밝힌다.

On, J., Park, H. A., & Yoo, S. (2022). Development of a prediction models for chemotherapy-induced adverse drug reactions: A retrospective observational study using electronic health records. *European Journal of Oncology Nursing*, 56, 102066. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2021.102066

본 박사 학위논문은 게재된 논문의 내용에 문헌고찰과 성능평가방법을 추가하였다. 이러한 내용을 서울대학교 간호대학 박사학위 청구 심사 논문의 형식을 갖추어 작성하였다.

저널에 게재된 논문은 2015년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구(No. NRF-2015R1A2A2A01008207)이다.

목 차

I. 서 론 1
1. 연구의 필요성 1
2. 연구의 목적 5
3. 용어의 정의 6

II. 문헌고찰 8
1. 항암화학요법 부작용의 발생 현황 8
2. 항암화학요법 부작용의 위험요인 9
3. 항암화학요법 부작용 예측모델 11
4. 기계학습 알고리즘 13

III. 연구방법 15
1. 연구설계 15
2. 연구대상 15
3. 연구단계 15
4. 자료 수집 17
5. 자료 분석 21
6. 연구의 윤리적 고려 23

IV. 연구결과 24
1. 연구 대상의 일반적인 특성 24
2. 항암화학요법 부작용의 발생 현황 26
3. 항암화학요법 부작용의 위험요인 30
4. 항암화학요법 부작용 예측모델 31

V. 논 의 45
1. 항암화학요법 부작용 예측모델의 개발 및 평가 45

2. 항암화학요법 부작용 관련 특성 47
3. 연구의 의의 49
4. 연구의 제한점 50

VI. 결론 및 제언 52

참고문헌 54

부 록 60

Abstract 62

표 목차

Table 1 Definition of chemotherapy-induce nasea 19

Table 2 Patient characteristics 25

Table 3 Phi coefficient between ADRs 26

Table 4 Association rules of ADRs 26

Table 5 The prevalence rates and first occurrence cycle by ADR category 27

Table 6 The prevalence rates of ADR categories in hepatobiliary-pancreatic patients and lung cancer patients who received GP 29

Table 7 The prevalence rates of ADR categories in colorectal cancer patients who received FOLFIRI and FOLFOX 29

Table 8 List of Features 30

Table 9 Odds ratios of logistic regression models..... 33

Table 10 Performance of prediction models 42

그림 목차

Figure 1 Process for prediction of chemotherapy-induced adverse drug reactions 16

Figure 2 The prevalence rates of ADR categories by chemotherapy 28

Figure 3 Decision tree model for nasea-vomiting 35

Figure 4 Decision tree model for fatigue-anorexia 36

Figure 5 Decision tree model for diarrhea 37

Figure 6 Decision tree model for peripheral neuropathy ... 37

Figure 7 Decision tree model for hypersensitivity 38

Figure 8 Decision tree model for stomatitis 39

Figure 9 Decision tree model for hand-foot syndrome 39

Figure 10 Decision tree model for constipation 40

Figure 11 Structure of artificial neural network model 40

Figure 12 ROC curve of prediction models 43

Figure 13 PR curve of prediction models..... 44

I. 서 론

1. 연구의 필요성

항암화학요법은 수술 및 방사선요법과 함께 암의 주요 치료방법으로, 여러가지 암에 대한 단독 또는 복합요법의 일부로 이용된다(Wellstein, 2018). 항암화학요법을 받는 환자들에게 부작용은 자주 발생하고 다양한 증상으로 약하거나 또는 심각하게 발현되어, 치료와 거의 동의어로 여겨진다(Lau et al., 2004). 항암화학요법 부작용은 환자의 삶의 질 및 일상생활에 부정적인 영향을 줄 수 있을 뿐 아니라, 환자의 치료 일정을 변경시키거나 중단시킬 수도 있다(Molassiotis et al., 2008; Wellstein, 2018). 항암화학요법을 받는 환자들의 부작용을 조기에 발견하고 빠른 관리를 하기 위해 항암화학요법 부작용을 예측할 필요가 있다.

항암화학요법 부작용은 매우 흔히 나타나며, 항암화학요법을 받는 환자의 60-86%가 한 개 이상의 부작용을 겪는 것으로 알려져 있다(Chopra et al., 2016; Pearce et al., 2017). 항암화학요법 부작용의 종류는 오심 및 구토, 조혈 및 림프계 장애, 피로, 위장관계 부작용, 손발증후군, 과민반응, 신경계 부작용 등으로 매우 다양하다(Bano et al., 2013; Chopra et al., 2016; Dranitsaris et al., 2009; Heo et al., 2004; Lee et al., 2009; McQuade et al., 2016; Pearce et al., 2017; Petrella et al., 2009). 수많은 항암화학요법 부작용 중, 주로 많은 환자들이 흔히 겪는 부작용들에 대한 조사와 그와 관련된 요인을 찾는 연구들이 먼저 이루어졌다. 흔히 발생하는 부작용으로, MD Anderson cancer center 에서는 탈모, 피로, 오심 및 구토, 설사, 구내염, 출혈 및 감염을 유발하는 조혈계 및 림프계 장애, 인지적 문제(기억력, 집중력 문제, chemobrain)를 언급하였고, 국내의 국가암정보센터에서는 오심과 구토, 탈모, 피부 및 손톱의 변색, 점막염, 신경계 부작용, 감염, 빈혈, 출혈, 신장과 방광 부작용, 생식기능 부작용을 제시하였다. 흔히 발생하는

부작용들에 대한 예측모델이 개발되면 항암화학요법을 받는 다수의 환자들에게 적용할 수 있을 것이다.

항암화학요법 부작용의 발생은 항암제의 종류 및 용량, 항암화학요법 사이클 횟수, 과거의 항암화학요법 부작용 발생이력, 동반질환, 건강상태, 나이, 유전적 구성 등과 관련되어 있다(Bano et al., 2013; Chopra et al.,2016; Dranitsaris et al., 2017; Fernandez-Rozadilla et al., 2013; Heo et al., 2004; Pearce et al., 2017). 항암화학요법은 한번의 투여로 끝나는 것이 아니라 여러 사이클에 걸쳐 반복해서 투여된다. 같은 항암화학요법을 투여 받더라도 사이클에 따라 부작용 발생 여부가 다를 수 있고, 항암제의 용량, 동반질환, 건강상태 등의 관련요인들도 사이클마다 달라질 수 있다. 항암화학요법 부작용을 예측하는 선행연구들에서도 부작용을 사이클 기준으로 예측하였다 (Dranitsaris et al., 2007; Dranitsaris et al., 2017; Petrella et al., 2009; Kacimi et al., 2013). 사이클 기준으로 항암화학요법 부작용의 발생을 예측하면, 사이클마다 달라질 수 있는 관련요인들을 반영하여 정확한 예측을 할 수 있을 것이다.

항암화학요법 부작용의 발생위험을 예측하는 연구 중 오심과 구토, 설사와 같이 흔히 발생하는 부작용을 개별적으로 예측하는 연구 (Dranitsaris et al., 2007; Dranitsaris et al., 2017)가 대부분이었다. 여러 개의 부작용의 발생위험을 함께 예측한 일부 연구에서는 개별 부작용이 아닌 혈액학적 독성이나 위장관계 부작용과 같이 여러 부작용을 그룹화하여 예측하였다(Extermann et al., 2012; Kacimi et al., 2013). 임상실무에서 하나 이상의 항암화학요법 부작용을 경험하는 환자의 부작용 예측에 활용하기 위해서는, 흔히 발생하는 여러 개의 부작용을 사이클별로 동시에 예측할 필요가 있다.

항암화학요법 부작용 발생 여부와 선행 연구에서 확인된 부작용 발생의 위험요인은 전자의무기록으로부터 추출할 수 있다. 전자의무기록에는 환자의 건강상태와 치료와 관련된 정보들이 담겨 있다(Ambinder, 2005). 전자의무기록의 데이터들은 근거기반실무를

개발하는데 활용될 수 있으며, 질병 발생, 사망률, 입원 등의 예측에도 이미 이용되고 있다(Goldstein et al., 2017). 전자의무기록 데이터는 환자가 병원에 방문했을 때 의료진이 필요하다고 생각하는 항목에 대해서만 기록되기 때문에, 연구자가 원하는 특정 항목의 데이터를 얻지 못할 수도 있다. 그러나 위험도 예측에 전자의무기록 데이터를 이용하는 것은 다수의 개인으로부터 여러 시점에 다양한 항목의 데이터를 얻는 것이 가능하다는 이점을 가지고 있어, 광범위한 임상결과를 예측하는 데 도움이 된다(Goldstein et al., 2017). 따라서 항암화학요법 부작용의 위험성을 예측하는 데 전자의무기록 데이터를 이용한다면, 부작용과 예측요인들에 대한 데이터를 수집하는데 걸리는 시간과 노력을 줄일 수 있으며, 함께 발생할 수 있는 여러 개의 부작용을 함께 예측할 수 있다. 또한, 전자의무기록 데이터를 이용한 예측모델은 병원의 의료시스템에 구현할 수 있어 임상에서의 활용 가능성이 높다.

전자의무기록 데이터를 기반으로 임상 결과(패혈증, 암, 심장질환 등), 재입원, 사망률을 예측하는데 기계학습 알고리즘이 활용되고 있다(Goldstein et al., 2017). 기계학습 알고리즘은 데이터를 바탕으로 학습하고 패턴을 찾아내는 방법으로, 이를 활용하면 방대한 양의 복잡한 데이터를 분석하고 다수의 변수를 처리하는 것이 가능하다(Obermeyer & Emanuel, 2016). 기계학습 알고리즘을 활용한 예측모델은 빠르고 정확하며 자동화되고 사용자 맞춤과 확장이 가능하다는 이점이 있다(Soyemi, 2015). 기계학습에서는 인과관계보다는 정확도를 중시하여, 전통적인 통계학습의 기본 가정인 독립성, 등분산성 등을 고려하지 않는다. 본 연구에서도 항암화학요법 부작용의 예측에 기계학습을 이용하여 한 환자의 데이터를 사이클에 따라 나누어 발생할 수 있는 독립성 가정을 고려하지 않았다. 기계학습 알고리즘은 결과값의 유무에 따라 지도학습과 비지도학습으로 구분한다(Sidey-Gibbons & Sidey-Gibbons, 2019). 본 연구에서 예측모델에 개발에 이용하는 데이터는 항암화학요법 부작용의 발생여부가 이미 기록된 후향적 데이터로, 분류 및 회귀가 가능한 지도학습 알고리즘을 이용할 수 있다.

지도학습 알고리즘 중 항암화학요법 부작용 예측에 적합한 알고리즘을 확인하기 위해 서로 다른 학습 방식을 가진 세 개의 알고리즘을 선정하였다. 인공신경망 알고리즘은 성능이 우수하고 여러 개의 부작용을 한 번에 예측할 수 있어(Tu, 1996) 가장 먼저 선정되었다. 인과관계를 설명할 수 없는 인공신경망 알고리즘의 단점을 보완하기 위해, 종속변수에 대한 독립변수의 상대적 기여도를 제공하며 가장 많이 사용되는 통계모델링 방법인 로지스틱 회귀 알고리즘(Park, 2013)을 선정하였다. 마지막으로 인공신경망과 로지스틱 회귀 알고리즘과 다른 방식으로 학습을 시행하는 결정 트리 학습법을 선정하였다. 결정 트리 학습법에는 대표적으로 의사결정나무(Decision tree)와 랜덤 포레스트(Random forest) 알고리즘이 있다. 의사결정나무는 나무 구조로 데이터를 분할하며 결과를 분류 또는 예측하는 방법으로 규칙을 쉽게 해석할 수 있고, 랜덤 포레스트는 의사결정나무 여러 개를 훈련시켜 그 결과를 종합하는 앙상블(Ensemble) 알고리즘으로 성능이 우수하고 예측변수의 중요도를 확인할 수 있으나 규칙에 대한 해석은 어렵다(Prajwala, 2015). 이 중 성능보다는 설명력을 고려하여 의사결정나무 알고리즘을 선정하였다.

따라서 본 연구에서는 전자의무기록 데이터로부터 기계학습 알고리즘을 이용하여 흔히 발생하는 여러 개의 항암화학요법 부작용의 발생위험을 사이클 기준으로 동시에 예측하는 예측모델을 개발하고 그 성능을 평가하였다.

2. 연구의 목적

본 연구의 목적은 전자의무기록 데이터로부터 세 개의 기계학습 알고리즘(로지스틱 회귀, 의사결정나무, 인공신경망)을 이용하여, 흔히 발생하는 여덟 개의 항암화학요법 부작용(오심 및 구토, 피로 및 식욕부진, 설사, 말초신경병증, 과민반응, 구내염, 손발증후군, 변비)을 사이클 기준으로 예측하는 예측모델을 개발하고 평가하는 데 있다.

본 연구의 구체적인 목표는 다음과 같다.

1) 로지스틱 회귀, 의사결정나무, 인공신경망 알고리즘을 이용하여 항암화학요법으로 인한 오심 및 구토, 피로 및 식욕부진, 설사, 말초신경병증, 과민반응, 구내염, 손발증후군, 변비를 사이클 기준으로 예측하는 예측모델을 개발한다.
2) 개발된 예측모델들의 예측 성능을 AUROC(Area of under the receiver operating characteristic curve), AUPRC(Area of under the precision-recall curve), 정확도를 이용하여 평가하고 비교한다.

3. 용어의 정의

1) 항암화학요법 부작용

약물유해반응(ADR, adverse drug reaction)은 약물의 일반적인 임상적 사용 중에 발생하는 원하지 않고 바람직하지 않은 약물의 효과를 의미한다(Schatz & Weber, 2015).

본 연구에서의 항암화학요법 부작용은 항암화학요법 기간 동안 발생한 오심 및 구토, 피로 및 식욕부진, 설사, 말초신경병증, 과민반응, 구내염, 손발증후군, 변비를 말한다.

2) 예측 성능 평가

예측 성능 평가는 예측모델에 의해 예측된 값과 실제 값을 비교하여 두 값의 차이를 구하는 것을 의미한다. 범주형 결과 변수를 예측하는 분류 모델의 경우, 예측 값과 실제 값을 오차 행렬에 따라 정리하여 민감도, 특이도, 정확도, 정밀도, AUROC, AUPRC 등의 지표를 이용하여 평가한다.

본 연구에서는 성능평가지표 중 AUROC, AUPRC, 정확도를 이용하여 예측 성능을 평가하였다.

(1) AUROC(Area of under the receiver operating characteristic curve)는 위양성율(False positive rate, 진음성 중 양성으로 예측된 것의 비율)과 재현율(Recall, 진양성 중 양성으로 예측된 것의 비율, 민감도(Sensitivity) 또는 진양성율(True positive rate)이라고도 함)의 그래프의 면적이며, 예측모델이 예측을 잘 하는지를 평가하는 지표이다. AUROC가 1에 가까울수록 예측을 잘 하는 모델이라는 의미이며, AUROC가 0.9~1.0일 때 excellent, 0.8~0.9일 때 good, 0.7~0.8일 때 normal, 0.6~0.7일 때

poor, 0.5~0.6일 때 fail한 모델이라고 판단할 수 있다.

(2) AUPRC(Area of under the precision-recall curve)는 정밀도(Precision, 양성으로 예측된 것 중 진양성의 비율)와 재현율(Recall, 진양성 중 양성으로 예측된 것의 비율, 민감도(Sensitivity) 또는 진양성율(True positive rate) 이라고도 함)의 그래프의 면적이며, 양성의 비율이 현저히 낮은 불균형데이터에서 예측모델이 양성을 잘 예측하는 지를 평가하는 지표이다. AUPRC는 양성의 발생비율을 기준으로 평가하며, 양성의 발생비율보다 클수록 양성을 잘 예측하는 모델이라고 판단할 수 있다.

(3) 정확도(Accuracy)는 전체 예측 데이터 중 실제 값과 예측 값이 동일한 데이터 건수의 비율이다.

II. 문헌고찰

본 장에서는 항암화학요법 부작용의 발생 현황과 위험요인을 확인하고, 부작용 예측모델을 개발한 연구들과 기계학습 알고리즘에 대해 고찰한 결과를 기술하였다.

1. 항암화학요법 부작용의 발생 현황

항암화학요법 부작용의 발생 현황은 데이터 소스 및 대상자에 따라 다양하게 나타났다.

호주의 12개의 항암치료센터에서 수집된 자가 부작용 보고서를 분석한 결과, 대상자의 86%가 한 개 이상의 부작용을 경험하였고 피로, 설사, 변비, 통증, 구내염이 흔히 발생하는 것으로 나타났다 (Pearce et al., 2017).

인도의 한 종합병원에서 2년 동안 항암화학요법을 받은 암 환자들로부터 수집된 자가 부작용 보고를 분석한 연구에서는 대상자의 58.6%가 부작용을 경험하였고, 오심과 구토, 탈모, 백혈구감소, 설사, 위염, 식욕저하, 변비의 순으로 흔히 나타났다(Chopra et al., 2016).

Kaiser Permanente의 의료시스템 데이터베이스로부터 5년 동안의 전이성 유방암 환자의 항암화학요법 부작용 관련 데이터를 분석한 결과, 대상자의 54%가 한 개 이상의 부작용을 경험하였고, 혈액학적 증상(빈혈, 백혈구 감소 등), 감염 및 발열, 위장관계 증상(오심과 구토, 변비, 설사 등), 신경학적 증상(말초신경병증, 관절통 등)이 흔히 발생했다(Rashid et al., 2015).

2. 항암화학요법 부작용의 위험요인

항암화학요법 부작용은 나이 및 성별, 항암제의 종류 및 용량, 항암화학요법 차수 및 사이클, 부작용 발생이력, 건강상태 및 동반질환, 유전 등에 영향을 받는다.

항암화학요법 부작용을 경험한 환자들은 나이가 적고(Chopra et al.,2016; Pearce et al., 2017) 여성인 경우가 많았다(Chopra et al.,2016). 항암제 중 Cisplatin(Chopra et al.,2016)을 포함하는 알킬화 약물과 항대사물질(예-Fluorouracil, gemcitabine)(Poddar et al., 2009)을 투여받은 환자가 부작용을 많이 경험하는 것으로 알려졌다. 유방암 환자에게 부작용이 많이 발생했으나(Poddar et al., 2009; Chopra et al.,2016), 암 유형에 따른 차이가 없었던 연구(Pearce et al., 2017)도 있었다.

항암화학요법 부작용과 유전적 변이의 관계를 조사한 Fernandez-Rozadilla et al.(2013)의 연구에서는 7개의 SNPs(rs16857540, rs2465403, rs10876844, rs10784749, rs17626122, rs7325568, rs4243761)가 5-fluorouracil에 의한 구내염과 설사, FOLFOX에 의한 혈액학적 부작용에 영향을 미치는 것으로 나타났다.

항암화학요법에 의한 오심과 구토의 위험요인과 관련된 49개의 연구들을 고찰한 Mosa et al.(2020)의 연구에서는 나이가 어리고 여성이며 알코올 섭취량이 적고 오심과 구토 발생이력이 있고 예기성 오심과 구토와 불안이 있는 경우, 오심과 구토의 발생위험이 높다고 나타났다.

항암화학요법에 의한 과민반응은 L-asparaginase, taxenes(예-Paclitaxel), Platinum compounds(예-Cisplatin, oxaliplatin), Epipodophyllotoxins(예-Etoposide)을 투여받는 경우 발생위험이 높다고 알려져 있다(Gobel, 2005). Paclitaxel을 투여받은 난소암 환자에게 발생한 과민반응을 분석한 Sendo et al.(2005)의 연구에서는 이전 항암화학요법 시 경미한 피부반응을 겪었으며 호흡부전이 있고

BMI>25의 비만이며 난소절제 시 폐경이었던 경우, 과민반응의 발생위험이 높다고 나타났다. Oxaliplatin을 투여받은 암환자들에게 발생한 과민반응을 분석한 Kim et al.(2009)의 연구에서는 나이가 어리고 여성이며 이전 항암화학요법 차수(Line of chemotherapy)에서도 oxaliplatin을 투여한 경우, 과민반응의 발생위험이 높다고 나타났다.

항암화학요법에 의한 설사는 irrinotecan과 5-Fluorouracil이 포함되는 항암화학요법(예-XELIRI, IFL, FOLFIRI)을 투여받는 경우 발생위험이 높다고 알려져 있다(Stein et al., 2010). 5-Fluorouracil을 투여받은 대장암 환자의 항암화학요법에 의한 설사에 영향을 미치는 요인을 분석한 Cascinu et al.(1997)의 연구에서는 원발성 종양이 있고 설사 발생이력이 있으며 여름에 항암화학요법을 받은 경우, 설사의 발생위험이 높다고 나타났다.

항암화학요법 또는 방사선치료에 의한 구내염에 대해 고찰한 Naidu et al.(2004)의 연구에서는 나이가 어리고 구강 위생이 취약하며 영양불량이 있고 구강건조증을 유발하는 항우울제, 아편계 진통제, 항히스타민제 등을 사용하는 경우 구내염을 많이 경험한다고 하였다.

Oxaliplatin에 의한 급성 및 만성 신경병증의 위험요인 파악하기 위해 FOLFOX를 투여받는 대장암 환자의 데이터를 분석한 Alejandro et al.(2013)의 연구에서는 BSA(Body surface area)>2.0이고 이전 항암화학요법 사이클에 급성 신경병증이 있었으며 저체중인 경우 급성 및 만성 신경병증의 발생위험이 높다고 나타났다.

항암화학요법에 의한 손발증후군 및 손톱변화에 대해 고찰한 Miller와 McLellan(2014)의 연구에서는 doxorubicin, 5-FU, capecitabine 등의 항암제를 투여받는 경우 손발증후군이 흔하고, 항암제 누적 용량이 많으며 여성이고 약물 대사에 영향을 미치는 유전적 변이가 있는 경우 손발증후군의 발생위험이 높다고 하였다.

3. 항암화학요법 부작용 예측모델

항암화학요법 부작용의 발생위험을 예측하는 연구에서 연구 대상, 예측하고자 하는 부작용의 종류 및 개수, 예측 시기(일일 기준, 사이클 기준, 항암화학요법 기준), 예측에 사용된 위험 요인, 모델 개발에 사용된 분석 방법 등은 매우 다양하였다.

Dranitsaris et al.(2007)은 항암화학요법으로 인한 grade 3/4의 중증 설사를 예측하는 도구를 개발하였다. 연구 데이터로 캐나다 암센터 3곳에서 FOLFOX 또는 FOLFIRI를 투여받은 진행성 대장암 환자의 의무기록이 이용되었다. 위험요인에는 심각한 동반질환 여부, 환자의 전신활동도(ECOG PS, Eastern cooperative oncology group performance status), 빌리루빈 증가, 원발성 종양의 절제 여부, 항암화학요법 종류(FOLFOX 또는 FOLFIRI), 항암치료를 시작한 계절(여름), 현재 암 진행상태가 포함되었다. 예측 도구는 로지스틱 회귀분석을 이용하여 항암화학요법 사이클 기준으로 중증 설사가 발생할 위험을 점수로 계산하였고, 그 성능은 AUROC 0.80으로 나타났다.

Dranitsaris et al.(2017)은 항암제 투여 후 첫 5일 동안의 grade 2 이상의 오심과 구토를 예측하는 예측 도구를 개발하였다. 연구 데이터로 항암화학요법에 의한 오심과 구토의 예측을 위해 수행된 서로 다른 5개의 연구에서 자가 기입식 부작용 보고 및 설문조사를 통해 수집된 자료가 이용되었다. 위험요인에는 환자의 나이, 예기성 오심과 구토 여부, 수면시간, 과거 오심과 구토 발생이력, 항구토제 사용 여부, 항암제 종류, 항암화학요법 사이클 수가 포함되었다. 예측 도구는 일반화된 추정방정식(GEE, Generalized estimating equations)을 이용하여 항암화학요법 사이클 기준으로 오심과 구토가 발생할 위험을 점수로 계산하였고, 그 성능은 AUROC 0.69로 나타났다.

Mazzocco와 Hussain(2011)는 항암화학요법 시 흔히 발생하는 부작용인 피로, 오심, 구내염, 손발증후군과 설사를 예측하는 모델을 개발하였다. 연구 데이터로 항암화학요법을 받는 유방암, 대장암 및

폐암 환자로부터 자가 기입식 원격 증상 모니터링 시스템을 통해 수집된 일일 증상 데이터 기록이 이용되었다. 위험요인에는 항암화학요법의 사이클 수와 투여 일자, 부작용 발생 패턴(Peak effect와 inverted U-shape effect)이 포함되었다. 예측모델은 로지스틱 회귀분석을 이용하여 항암화학요법 일자별로 각 부작용이 발생할 위험을 예측하였고, 그 성능은 AUROC 0.64~0.71으로 나타났다.

Extermann et al.(2012)은 노인의 항암화학요법에 의한 혈액학적 및 비혈액학적 독성을 예측하는 평가 척도를 개발하였다. 연구 데이터로 항암화학요법을 받는 70세 이상 노인으로부터 설문을 통해 수집된 자료가 이용되었다. 위험요인으로 환자의 이완기 혈압, 도구적 일상생활 수행능력(IADL, Instrumental activities of daily living), 젖산 탈수소효소(LDH, Lactate dehydrogenase), 항암화학요법의 독성(Chemotox), 전신 활동도(ECOG PS), 간이정신상태검사(MMSE, Mini mental state exam) 결과가 포함되었다. 평가 척도는 로지스틱 회귀분석을 이용하여 항암화학요법 별 각 부작용이 발생할 위험을 점수로 계산하였고, 그 성능은 AUROC 0.76, 0.66로 나타났다.

Kacimi et al.(2013)은 FOLFOX 항암화학요법을 받은 대장암 환자를 대상으로 일반적인 부작용, 신경학적 부작용, 위장관계 부작용, 검사 결과로 나타나는 부작용 및 근육 약화를 예측하는 모델을 개발하였다. 데이터 출처와 수집방법은 제시되지 않았고, 위험요인으로 나이, 성별, 동반 질환, 투여 약물, 항암화학요법의 사이클 수 등이 포함되었다. 예측모델은 K-최근접 이웃(K-nearest neighbor)과 의사결정나무(Decision tree)를 이용하여 항암화학요법 사이클 별 각 부작용이 발생할 위험을 예측하였고, 그 성능은 AUROC 0.64~0.99, 0.58~0.88로 나타났다.

4. 기계학습 알고리즘

기계학습 알고리즘은 데이터를 바탕으로 학습하고 패턴을 찾아내는 방법으로, 크게 지도학습과 비지도학습으로 구분한다(Sidey-Gibbons & Sidey-Gibbons, 2019). 지도학습(Supervised learning)은 입력 값에 대한 알려진 결과 값이 포함된 데이터 세트를 학습하여 모델을 훈련시키는 방법으로, 새로운 데이터에 대한 결과 값을 분류 또는 회귀 기법으로 예측할 수 있다. 예를 들어, 종양이 양성 또는 악성인지 예측하거나, 개인의 기대 수명, 항암화학요법의 허용 용량 등의 예측에 이용될 수 있다. 지도학습에는 로지스틱 회귀, 의사결정나무, 인공신경망, 서포트 벡터 머신(Support vector machines) 등의 알고리즘이 포함된다. 비지도학습(unsupervised learning)은 지도학습과 달리 알려진 결과 값이 포함되지 않은 데이터를 학습하여 숨겨진 패턴을 찾고 군집화(Clustering)하는 방법으로, 시장 및 고객 분석 등에 활용될 수 있다. 비지도학습에는 K-군집, 가우시안 혼합 모델(Gaussian mixture model) 등이 포함된다.

본 연구에서는 항암화학요법 부작용을 예측하기 위해 기계학습 알고리즘 중 로지스틱 회귀, 의사결정나무, 인공신경망 알고리즘을 이용하였다.

로지스틱 회귀 알고리즘은 많이 사용되는 통계 모델링 방법으로, 여러 독립변수와 범주형 종속변수 간의 관계를 분석하고 이벤트 발생 확률을 추정하는 방법이다(Park, 2013). 로지스틱 회귀 알고리즘은 독립변수와 종속변수 간의 선형 관계를 가정하며, 구현하기 용이하고 종속변수에 대한 독립변수의 상대적 기여도를 제공하여 해석이 쉽다는 특징이 있다. 로지스틱 회귀는 항암화학요법 부작용을 예측하는 여러 연구에서 활용되었다(Mazzocco & Hussain, 2011; Extermann et al., 2012)

의사결정나무 알고리즘은 의사결정의 규칙을 나무 구조로 시각적으로 표현하여 결과를 분류하거나 예측하는 방법이다(Song & Lu,

2015). 의사결정나무에서는 주어진 데이터를 가장 적합한 기준으로 분할하는 예측변수가 선택되어, 데이터가 동일한 집단이 될 때까지 반복적으로 분할한다. 데이터를 분리하는 기준으로 지니 지수(Gini index), 카이 제곱 통계량, 엔트로피(Entropy) 등이 주로 이용된다. 의사결정나무 알고리즘은 데이터를 분할함으로써 복잡한 관계를 단순화하고, 이해하고 해석하기 쉬우며, 분포가정이 없는 비모수적 접근이 가능하다는 장점이 있다(Song & Lu, 2015). 의사결정 나무 알고리즘은 항암화학요법 부작용(Kacimi et al., 2013), 심장질환(Shouman et al., 2011)을 예측하는 연구에서 활용되었다.

인공신경망 알고리즘은 인간의 뇌가 정보를 처리하는 방식을 시뮬레이션 하도록 설계된 기법으로, 시냅스의 결합으로 네트워크를 형성한 인공 뉴런(노드)이 학습을 통해 시냅스의 결합 세기(가중치)를 변화시켜 문제 해결 능력을 갖는 모델이다(Agatonovic-Kustrin & Beresford, 2000). 인공신경망은 위험요인이 투입되는 입력 층(Input layer), 은닉 층(Hidden layer), 결과 값이 도출되는 출력 층(Output layer)으로 구성되며, 도출된 결과와 알려진 결과 값에 차이가 있으면 그 차이가 최소화될 때가지 가중치가 조정되며 신경망이 반복된다(Tu, 1996). 인공신경망은 변수들 간의 복잡한 비선형 관계를 모델링 할 수 있고, 성능이 우수하며, 변수 입력에 제한이 없어 하나 이상의 결과변수의 값을 도출할 수 있다는 특징이 있다. 그러나 '블랙박스' 특성으로 인과관계를 명시적으로 식별하는 능력이 제한적이고, 모델링에 많은 계산 시간이 필요하며 과적합되기 쉽다는 점이 단점으로 지적되고 있다(Tu, 1996). 인공신경망 알고리즘은 심혈관질환, 당뇨, 백혈병 등을 예측하는 연구에서 활용되었다(Wahyunggoro et al., 2013).

III. 연구방법

1. 연구설계

본 연구는 일개 종합병원의 전자의무기록 데이터로부터 항암화학요법 부작용을 예측하는 모델을 개발하고 평가하는 후향적 관찰 연구이다.

2. 연구대상

본 연구는 일개 종합병원에서 2015년 1월에서 2016년 6월 동안 FOLFOX(5-fluorouracil + oxaliplatin + leucovorin), FOLFIRI(5-fluorouracil + irinotecan + leucovorin), paclitaxel, GP(gemcitabine + cisplatin) 중 하나 이상의 항암화학요법을 받은 18세 이상 성인 환자의 전자의무기록을 대상으로 하였다. 위의 네 가지의 항암화학요법은 위암, 유방암, 폐암 등을 치료하는 주요 요법으로, 연구병원에서 2015년 한 해 동안 시행된 전체 항암화학요법의 상위 35%에 해당되어 선정되었다.

한 번의 항암화학요법 사이클을 하나의 연구 단위로 간주하였으며, 여러 항암화학요법 사이클을 받은 환자의 경우 각각의 항암화학요법 사이클을 독립적인 건으로 고려하였다.

3. 연구단계

항암화학요법 부작용 예측모델을 개발하는 연구단계는 KDD (Knowledge discovery in databases) 프로세스(Fayyad et al., 1996)를 기초로 구성하였다. KDD 프로세스는 데이터에서 유용한 패턴을 식별하는 프로세스로, 인공지능 및 기계학습 분야에서 널리 사용되고 있다. KDD 프로세스는 데이터에서 유용한 패턴을 찾는 점에서는 데이터

마이닝과 비슷하지만, 데이터 마이닝뿐만 아니라 데이터 준비, 데이터 선택, 데이터 정리 등을 포함하고 있다.

본 연구의 연구단계는 Figure 1과 같다. 첫째, 연구 대상에 포함되는 환자들의 전자의무기록 데이터로부터 부작용 발생 및 위험요인으로 활용될 데이터를 선정한다. 선정된 부작용 및 위험요인 데이터가 기록된 서식 및 항목 값을 파악하고, 분석단위에 따라 데이터를 추출한다. 둘째, 추출된 데이터의 기록 형식, 기록 시기, 기록 빈도 등을 확인하여, 예측모델 개발에 사용할 수 있도록 데이터 전처리를 시행한다. 데이터 전처리에는 서식별로 다른 형태로 기록된 같은 의미의 값을 통일시키고, 일자별로 상반되게 기록된 값들의 대표 값을 결정하는 것 등이 포함된다. 셋째, 전처리 된 데이터를 목적에 맞게 변환시킨다. 여러 부작용들 사이의 상관관계를 조사하고, 상관성이 높은 부작용들을 통합한다. 넷째, 데이터 마이닝을 시행한다. 부작용의 발생 패턴을 분석하고 로지스틱 회귀, 의사결정 트리 및 인공신경망 알고리즘을 이용하여 부작용을 예측한다. 다섯째, 데이터 마이닝 결과를 해석하고 평가한다. 부작용 예측모델의 성능을 평가하고, 예측 요인들이 부작용 예측에 미친 영향을 해석한다.

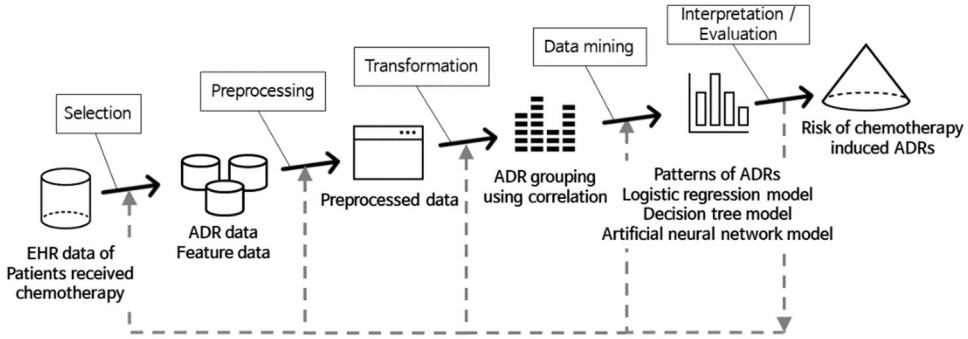

Figure 1 Process for prediction of chemotherapy-induced adverse drug reactions

4. 자료 수집

1) 데이터 선정

(1) 항암화학요법 부작용 선정

항암화학요법 부작용은 연구병원의 전자의무기록에 항암화학요법에 의해 발생한 부작용으로 기록된 부작용 중 기록 빈도가 1%이상인 것으로 선정하였다.

항암화학요법 부작용에 대한 기록은 연구 병원의 전자의무기록 중 항암화학요법 워크시트(구내염, 구토, 말초신경병증, 변비, 설사, 손발증후군, 식욕부진, 오심, 피로, ECOG PS), 임상관찰기록지(과민반응, 구내염, 구토, 설사, 오심), 단기입퇴원기록지(과민반응, 구토, 구내염, 설사, 신경계 부작용, 신장 부작용, 오심, 탈모, 호흡기 부작용, 혈뇨)에서 확인할 수 있었다. 세 서식에 기록된 부작용 중 말초신경병증과 신경계 부작용, 피로와 ECOG PS는 비슷한 증상을 의미하여 각각 하나로 통합하였고, 탈모는 즉각적인 간호중재가 필요하지 않은 증상으로 제외하였으며, 신장 부작용, 호흡기 부작용, 혈뇨는 기록빈도가 1%미만으로 제외하였다.

최종 선정된 항암화학요법 부작용으로 오심, 구토, 피로, 식욕부진, 설사, 말초신경병증, 과민반응, 구내염, 손발증후군, 변비가 항암화학요법 부작용에 포함되었다.

(2) 항암화학요법 부작용 위험요인 선정 및 자료원 조사

항암화학요법 부작용을 예측하기 위한 위험요인은 항암제 약물허가문건과 부작용 관련 선행연구들을 고찰하여 선정한 뒤, 전자의무기록에 기록되는 항목으로 제한하였다.

연구병원의 의료정보팀 간호사의 도움을 받아 위험요인이 기록되는 전자의무기록 서식을 확인하였고, 항암화학요법 워크시트, 검사결과지, 방사선치료 기록지, 약물처방기록, 임상관찰기록지, 의사 경과기록지,

간호진술문, 초기간호기록지에 위험요인에 대한 데이터가 기록되어 있음을 파악하였다.

2) 데이터 전처리 및 변환

(1) 항암화학요법 부작용의 정의 및 변환

항암화학요법 부작용은 서식의 종류에 따라 기록의 상세 정도가 달랐다. 항암화학요법 워크시트와 단기입퇴원기록지에는 CTCAE (Common terminology criteria for adverse events)를 이용한 1~4단계로 기록되어 있는 반면, 임상관찰기록지에는 오직 부작용의 발생 여부만 기록되어 있었다. CTCAE 단계에 대한 정보 없이 발생 여부만 확인할 수 있는 부작용 기록은 전체 부작용 기록의 44%에 해당되었다. 부작용 발생에 대한 모든 기록을 활용하기 위해, 단계로 기록된 부작용 기록을 부작용 발생 여부로 변환하였다.

항암화학요법 부작용의 발생은 한 항암화학요법 사이클 동안 세 서식(항암화학요법 워크시트, 임상관찰기록지, 단기입퇴원기록지) 중 적어도 하나에서 각각의 부작용 발생기록이 있는 것으로 정의하였다. 위의 세 서식에 부작용 발생기록이 없더라도 이전 또는 이후 항암화학요법 사이클에서 부작용 발생기록이 있으면서, 간호진술문에 부작용 발생에 대한 기록이 있거나 약물처방기록에서 부작용을 완화시키는 약물이 투여된 기록이 있는 경우에도 부작용이 발생한 것으로 정의하였다. 부작용 발생 기준에 해당되지 않으면서 위의 세 서식에서 모두 부작용 발생 기록이 없는 경우는 부작용이 발생하지 않은 것으로 정의하였다. 오심 발생에 대한 정의를 예시로 Table 1에 제시하였다. 오심의 발생은 항암화학요법 워크시트의 Nausea 항목의 값이 1~4이거나, 임상관찰기록지의 항암제 부작용 항목의 값이 오심이거나, 단기입퇴원기록지의 오심 항목의 값이 1~4인 경우로 정의하였다. 위의 세 서식에 오심 기록이 없더라도, 전 또는 후 사이클에 오심이 발생했으면서 간호진술문에 7개의 오심 관련 진술문

중 적어도 한 개가 기록되거나, 약물처방기록에 항암화학요법의 premedication에 포함되지 않는 7가지의 약물 중 적어도 하나가 처방된 기록이 있는 경우 오심이 발생한 것으로 정의하였다.

Table 1 Definition of chemotherapy-induced nausea

Data source	Data item	Value
항암화학요법 워크시트	Nausea	1~4
임상관찰기록지	항암제 부작용	오심
단기입퇴원기록지	오심	1~4

Precondition	Data source	Statement
전 또는 후 사이클의 오심 발생	간호진술문	오심 있음
		오심 호소함
		오심 감소함
		오심 & 구토 있음
		오심 증가함
		오심 있어 누워 있도록 격려함
		오심 심해짐
전 또는 후 사이클의 오심 발생	약물처방기록	Ativan 0.5mg tab (Lorazepam)
		Ativan 1mg tab (Lorazepam)
		Ativan 2mg inj (Lorazepam)
		Emend 125mg cap (Aprepitant)
		Emend 80mg cap (Aprepitant)
		Emend IV 150mg inj (Fosaprepitant)
		Meckool 10mg/2ml inj (Metoclopramide)

항암화학요법 부작용 중 일부 부작용은 발생기전이 비슷하거나 함께 발생하여, 부작용들 간의 상관성을 확인하고 그 결과에 따라 부작용을 그룹화하였다. 상관성 분석을 위해 두 이진변수 간의 상관관계를 측정하는 Phi 계수와 부작용 X가 발생할 때 부작용 X와 Y가 함께 발생하는 비율을 측정하는 연관규칙의 신뢰도를 활용하였다.

(2) 항암화학요법 부작용 위험요인 데이터의 정의

항암화학요법 부작용 위험요인 데이터가 기록된 전자의무기록 서식에서 기록 형태, 기록 횟수, 데이터 항목 및 값을 파악하고, 각 위험요인들의 기록 특성에 따라 다음과 같이 정의하였다.

나이 및 성별과 같은 인구학적 정보, 항암화학요법 사이클 수, 항암화학요법 차수(line of chemotherapy)는 전자의무기록 서식에 기록된 형태 그대로 정의하였다. 단, 성별은 여성을 1, 남성을 0으로 변환하였다.

항암화학요법 관련 위험요인, 즉 항암화학요법 종류, 항암제의 기준 용량 감량, 과거 부작용 발생이력, 방사선치료 병행, 표적치료제 병행은 전자의무기록 서식에 해당 위험요인에 대한 기록이 있으면 '있음'을 의미하는 1로, 기록이 없으면 '없음'을 의미하는 0으로 정의하였다. 예를 들어 항암화학요법 워크시트의 항암화학요법명에 FOLFOX가 포함되어 있으면, 항암화학요법 종류 중 FOLFOX는 1로 다른 세 개의 항암화학요법은 0으로 정의하였다.

암 유형, 일부 동반질환, 즉 당뇨, 심장질환, 폐렴, 폐섬유증을 정의하기 위해, 각 위험요인을 의미하는 ICD10(the 10th revision of the international statistical classification of diseases and related health problems) 코드를 미리 선정하였다. 선정된 ICD10 코드가 기록되어 있는지 여부에 따라 '있음'을 의미하는 1로, 기록이 없으면 '없음'을 의미하는 0으로 정의하였다. 예를 들어 대장암은 ICD10 코드 중 C17~C21가 기록된 경우로 선정하였고, C17~C21 중 하나의 코드가 기록되면 대장암을 1로 정의하였다.

일부 동반질환, 즉 영양불량, 골수기능저하, 간부전, 신부전, 감염은 서로 다른 서식에 다양한 형태로 여러 번 기록되었다. 먼저 각 서식에 기록된 값에 따라 '있음' 또는 '없음'으로 정의하였다. 그런 다음 기록의 최신성을 고려하여 항암화학요법 시작일로부터 3일 이전(전체의 75%에 해당하는 건에서 값이 기록된 기간)에 기록된 값들 중 시작일과 가장 가까운 날에 기록된 값을 기준으로 '있음'을 의미하는 1로,

‘없음’을 의미하는 0으로 최종 정의하였다. 예를 들어 ‘영양불량’은 간호진술문에 ‘영양불량’이 기록되어 있거나, 검사결과지에 알부민 또는 총 단백이 정상치 미만이면 ‘있음’, 정상치 이상이면 ‘없음’으로 정의한 뒤, 항암화학요법 시작일과 가장 가까운 날에 기록된 값에 따라 정의하였다.

5. 자료 분석

1) 연구 대상의 일반적인 특성 분석

연구 대상이 된 항암화학요법을 받은 환자들의 일반적인 특성은 기술통계를 이용하여 요약하였다.

2) 항암화학요법 부작용의 발생 현황 분석

항암화학요법 부작용의 항암화학요법 사이클 및 환자 당 발생 비율, 각 부작용이 처음으로 발생한 평균 항암화학요법 사이클 수, 항암화학요법 종류 별 부작용 발생 비율은 기술통계를 이용하여 분석하였다.

3) 항암화학요법 부작용의 위험요인 선정

항암화학요법 부작용 예측에 포함될 위험요인을 선정하기 위해, 각 부작용 별로 카이제곱 검정 또는 t검정을 이용한 단변량 분석을 시행하였다. 적어도 한 가지 부작용에 대한 단변량 분석에서 $p \leq 0.05$의 유의수준을 충족하는 경우에 최종 위험요인으로 선정하였다.

4) 항암화학요법 부작용 예측모델 개발 및 평가

항암화학요법 부작용 예측모델은 로지스틱 회귀, 의사결정나무, 인공신경망 알고리즘을 이용하여 개발하였다.

로지스틱 회귀 모델에서는 하나의 부작용에 대한 단변량 분석에서 유의한($p \leq 0.05$) 위험요인을 독립변수로 해당 부작용을 종속변수로 입력하여, 각 부작용 별 단계적 다변량 분석(Stepwise multivariate analysis) 시행하였다. 각 부작용별 다변량 분석에서 유의한($p \leq 0.05$) 위험요인을 이용하여 최종 예측모델을 개발하였다.

의사결정나무 모델에서는 각 부작용에 대한 단변량 분석에서 유의한($p \leq 0.05$) 위험요인을 예측변수로 하여, 유의성 검사 절차를 통해 각 분할에서 유의한 변수를 선택하는 조건부 추론 트리(Conditional inference trees) 방식으로 각 부작용을 예측하는 모델을 개발하였다. 각 부작용 예측모델의 결정 노드(Decision node)에 포함된 위험요인들을 이용하여 최종 예측모델을 개발하였다.

인공신경망 모델에서는, 로지스틱 회귀 및 의사결정나무 모델 모두에서 사용된 위험요인을 input으로, 모든 부작용을 output으로 사용하는 하나의 예측모델을 개발하였다. 인공신경망 모델에서 사용될 적절한 은닉 노드(Hidden node)를 결정하기 위해, 은닉 노드를 1~10까지 설정한 모델을 구축한 뒤, 각 모델의 오류율과 예측 성능을 비교하였다.

모든 예측모델들은 모델의 과적합(Overfitting)을 방지하기 위해, 3중 교차 검정(3-fold cross-validation)을 사용하여 내부적으로 검증하였다. 3중 교차 검정은 데이터를 3개의 하위 집합으로 분할하여, 2개의 하위 집합을 사용하여 모델을 반복적으로 훈련하고 나머지 하위 집합을 사용하여 모델의 성능을 확인한다. 3회 반복을 통한 3개 결과의 평균으로 모델 성능에 대한 단일 추정치를 산출하였다.

예측모델의 예측 성능은 AUROC, AUPRC, 정확도로 측정하여 비교하였다. 모델 개발에 R 3.5.1 프로그램을 이용하였다.

6. 연구의 윤리적 고려

본 연구는 2015년 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구인 '빅데이터 분석 기반 환자 안전사고 예측모델 개발' 과제의 일부로 진행된 연구이며, 항암화학요법 부작용 예측모델의 개발 연구는 책임연구자의 지도하에 본 연구자가 연구담당자로 참여하였다.

자료수집에 앞서 연구병원의 생명윤리심의위원회의 연구승인(IRB no. B-1607-354-111)을 받았으며, 전자의무기록의 데이터는 환자의 개인정보를 식별할 수 있는 내용은 삭제된 상태로 추출하였다. 추출된 데이터는 책임연구자와 연구담당자만 접근할 수 있도록 암호화하여 보관하였다.

IV. 연구결과

1. 연구 대상의 일반적인 특성

연구 대상으로 935명의 환자의 6812건의 항암화학요법 사이클이 포함되었다. 6812건의 사이클 중 5708건은 외래를 통해 항암화학요법이 시행되었으며, 1104건은 입원을 통해 시행되었다. 이 중 3655건에서 FOLFOX, 2118건에서 FOLFIRI, 545건에서 paclitaxel, 494건에서 GP가 투여되었다.

연구 대상이 된 항암화학요법을 받은 환자들의 일반적인 특성은 Table 2와 같다. 환자들의 평균 나이는 60.9세였으며, 55.6%가 남성이었다. 한 명의 환자는 평균 7.4번의 항암화학요법 사이클을 받았다. 환자의 56.1%가 대장암으로 가장 많은 암 유형이었으며, 위암, 유방암이 그 뒤를 이었다. 항암화학요법 종류로는 FOLFOX가 45.7%로 가장 많은 비율을 차지하였고 FOLFIRI, paclitaxel, GP 순이었다. 환자의 57.2%는 일차 항암화학요법을 받았다.

Table 2 Patient characteristics

Characteristic	Study subjects (n=935)	
	N (%)	M±SD (range)
Age (year)		60.9±12.1 (24~ 92)
Sex		
Male	520 (55.6%)	
Female	415 (44.4%)	
Number of cycles		7.4±5.9 (1~33)
Type of main cancer		
Colorectal cancer	525 (56.1%)	
Gastric cancer	171 (18.3%)	
Breast cancer	79 (8.4%)	
Hepatobiliary pancreatic cancer	70 (7.5%)	
Lung cancer	66 (7.1%)	
Urinary tract cancer	11 (1.2%)	
Colorectal and Gastric cancer	10 (1.1%)	
Colorectal and Hepatobiliary pancreatic cancer	2 (0.2%)	
Gastric and Breast cancer	1 (0.1%)	
Types of chemotherapy*		
FOLFOX	473 (45.7%)	
FOLFIRI	247 (23.9%)	
Paclitaxel	191 (18.5%)	
GP	128 (12.4%)	
Line of treatment*		
First-line chemotherapy	592 (57.2%)	
Second-line chemotherapy	301 (29.1%)	
Third-line chemotherapy	107 (10.3%)	
Fourth-line chemotherapy	29 (2.8%)	
Fifth-line chemotherapy	9 (0.9%)	
Sixth-line chemotherapy	1 (0.1%)	

FOLFOX: 5-fluorouracil + oxaliplatin + leucovorin, FOLFIRI: 5-fluorouracil + irinotecan + leucovorin, GP: gemcitabine + cisplatin.
* Not mutually exclusive: one patient could be counted more than once.

2. 항암화학요법 부작용의 발생 현황

총 6812건의 항암화학요법 사이클 중, 685명 환자의 1503건의 사이클에서 하나 이상의 항암화학요법 부작용이 발생하였다.

항암화학요법 부작용들 간의 Phi 계수와 연관규칙의 신뢰도(Confidence) 결과를 고려하여(Table 3와 Table 4), 상관성이 높은 부작용인 오심 및 구토, 피로 및 식욕부진을 하나의 부작용 그룹으로 간주하였다.

Table 3 Phi coefficient between ADRs

	FT	AN	DI	PN	VO	HS	ST	HFS	CO
NA	0.2	0.4	0.2	0.2	0.5	0	0.2	0.1	0.2
FT		0.6	0.2	0.4	0.2	0	0.3	0.2	0.3
AN			0.2	0.4	0.2	0	0.4	0.3	0.4
DI				0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
PN					0.1	0	0.4	0.3	0.3
VO						0	0.2	0.1	0.2
HS							0	0	0
ST								0.3	0.3
HFS									0.3

NA: nausea, FT: fatigue, AN: anorexia, DI: diarrhea, PN: peripheral neuropathy, VO: vomiting, HS: hypersensitivity, ST: stomatitis, HFS: hand-foot syndrome, CO: constipation.

Table 4 Association rules of ADRs

Rules			Support	Confidence	Lift	Count
Vomiting	⇒	Nausea	0.16	0.97	1.66	238
Anorexia	⇒	Fatigue	0.17	0.85	2.23	249

'Vomiting and nausea' and 'anorexia and fatigue' had a high rate of confidence satisfying the minimum support (0.1) and confidence (0.8) constraints.

항암화학요법 부작용들의 발생 비율 및 처음으로 부작용이 발생한 시기(항암화학요법 사이클 수)는 Table 5와 같다. 오심 및 구토는 항암화학요법 사이클의 13.0%, 환자의 47.9%에서 발생하여, 다른 부작용들보다 높은 발생 비율을 보였다. 또한, 오심 및 구토가 처음으로 나타나는 시기는 평균 1.6의 항암화학요법 사이클로 다른 부작용들보다 이른 반면, 과민반응은 평균 5.4 사이클로 다른 부작용들보다 늦은 시기에 발생하는 것으로 나타났다.

Table 5 The prevalence rates and first occurrence cycle by ADR category

ADR categories	Prevalence rate per cycle (n=6812)	Prevalence rate per patient (n=935)	Mean cycle of first occurrence (m±sd)
Nausea-vomiting	13.0%	47.9%	1.6 ± 1.9
Fatigue-anorexia	9.1%	47.2%	3.1 ± 3.4
Diarrhea	4.1%	18.3%	3.3 ± 3.8
Peripheral neuropathy	3.8%	21.7%	4.1 ± 4.0
Hypersensitivity	2.2%	9.1%	5.4 ± 4.0
Stomatitis	1.5%	9.7%	3.4 ± 3.5
Hand-foot syndrome	1.1%	7.6%	3.6 ± 3.9
Constipation	1.1%	7.6%	3.0 ± 3.8

항암화학요법의 종류 별 부작용 발생 비율은 Figure 2과 같다. FOLFOX를 투여 받은 사이클에서는 오심 및 구토가 13%로 가장 많이 발생하였고, FOLFIRI를 투여 받은 사이클에서는 오심 및 구토와 설사의 발생 비율이 각각 14%, 6%로 다른 항암화학요법을 투여 받은 사이클보다 높았다. Paclitaxel을 투여 받은 사이클에서는 피로 및 식욕부진, 말초신경병증, 과민반응, 구내염, 손발증후군의 발생 비율이 각각 18%, 9%, 6%, 3%, 2%로 다른 항암화학요법보다 높았으며, GP를 투여 받은 사이클에서는 피로 및 식욕부진이 16%로 가장 많이 발생하였다.

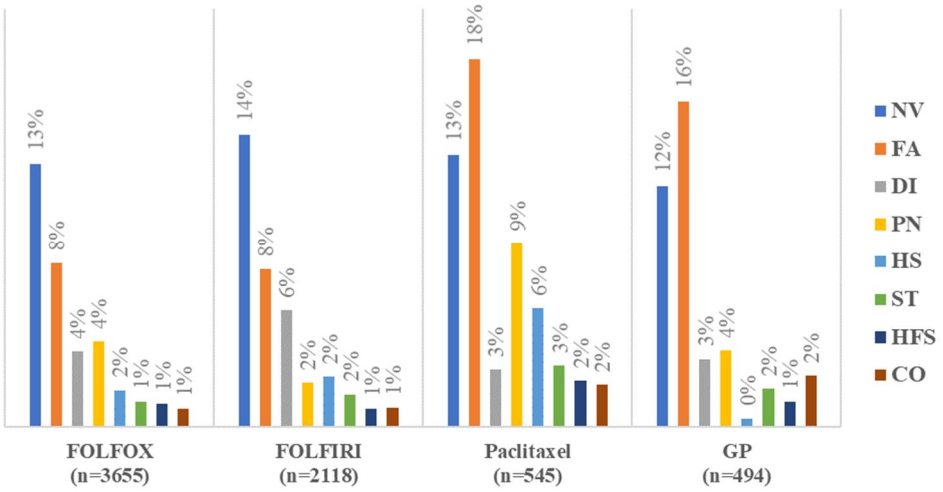

Figure 2 The prevalence rates of ADR categories by chemotherapy
ADRs: adverse drug reactions, FOLFOX: 5-fluorouracil + oxaliplatin + leucovorin, FOLFIRI: 5-fluorouracil + irinotecan + leucovorin, GP: gemcitabine + cisplatin, NV: nausea-vomiting, FA: fatigue-anorexia, DI: diarrhea, PN: peripheral neuropathy, HS: hypersensitivity, ST: stomatitis, HFS: hand-foot syndrome, CO: constipation.

하나의 항암화학요법은 여러 종류의 암을 치료하는 데 이용될 수 있으며, 같은 암 유형을 가진 환자들이라도 다른 항암화학요법을 투여 받을 수 있다. 따라서 암 유형과 항암화학요법 종류의 조합에 따른 부작용의 발생 비율을 비교 분석하였다. GP는 간담도 및 췌장암과 폐암을 가진 환자들에게 투여되었는데, 폐암 환자는 오심 및 구토, 말초신경병증, 구내염, 변비를 간담도 및 췌장암 환자들보다 더 많이 경험하는 것으로 나타났다(Table 6). 대장암 환자들은 FOLFOX 또는 FOLFIRI를 투여 받았는데, FOLFIRI를 투여 받은 환자들이 설사와 과민반응을 FOLFOX를 투여 받은 환자들보다 더 많이 경험하는 것으로 나타났다(Table 7).

Table 6 The prevalence rates of ADR categories in hepatobiliary-pancreatic patients and lung cancer patients who received GP

	Hepatobiliary-pancreatic cancer patients who received GP (n=308)	Lung cancer patients who received GP (n=166)	P value
Nausea-vomiting	7.1%	19.9%	<0.01
Fatigue-anorexia	13.6%	19.3%	0.12
Diarrhea	2.6%	5.4%	0.16
Peripheral neuropathy	1.3%	7.8%	<0.01
Hypersensitivity	0.6%	0.0%	0.16
Stomatitis	0.3%	4.8%	0.01
Hand-foot syndrome	0.3%	3.0%	0.05
Constipation	0.6%	6.0%	0.01

GP: gemcitabine + cisplatin.

Table 7 The prevalence rates of ADR categories in colorectal cancer patients who received FOLFIRI and FOLFOX

	Colorectal cancer patients who received FOLFIRI (n=1876)	Colorectal cancer patients who received FOLFOX (n=3159)	P value
Nausea-vomiting	11.8%	11.1%	0.46
Fatigue-anorexia	7.1%	7.6%	0.58
Diarrhea	5.4%	3.4%	<0.01
Peripheral neuropathy	1.8%	4.0%	<0.01
Hypersensitivity	2.7%	1.7%	0.02
Stomatitis	1.6%	1.1%	0.13
Hand-foot syndrome	0.9%	1.0%	0.49
Constipation	0.9%	0.7%	0.55

FOLFIRI: 5-fluorouracil + irinotecan + leucovorin, FOLFOX: 5-fluorouracil + oxaliplatin + leucovorin.

3. 항암화학요법 부작용의 위험요인

항암화학요법 부작용을 예측하기 위해 총 35개의 위험요인이 이용되었다(Table 8). 35개의 위험요인은 각 부작용 별 단변량 분석에서 모두 한 개 이상의 부작용에 대해 $p \leq 0.05$의 유의수준을 충족하였다.

Table 8 List of Features

Category	Feature
Demographics	Age, Sex
Antineoplastic therapy related features	Number of cycles, Line of treatment, Chemotherapy dose reduction, Combined targeted therapy, Combined radiotherapy
Types of chemotherapy	FOLFOX, FOLFIRI, Paclitaxel, GP
Types of cancer	Breast cancer, Colorectal cancer, Lung cancer, Gastric cancer, Hepatobiliary-pancreatic cancer, Secondary cancer, Urinary tract cancer, Unspecified sites cancer
Previous history of ADRs	Previous history of nausea-vomiting, Previous history of fatigue-anorexia, Previous history of diarrhea, Previous history of peripheral neuropathy, Previous history of hypersensitivity, Previous history of stomatitis, Previous history of hand-foot syndrome, Previous history of constipation
Comorbidity	Bone marrow depression, Diabetes, Lung disease, Malnutrition, Infection, Heart disease, Liver failure, Kidney failure

4. 항암화학요법 부작용 예측모델

로지스틱 회귀 알고리즘을 이용한 예측모델의 결과는 Table 9와 같다. 오심 및 구토는 여성이면서 위암, 폐질환, 폐암, 당뇨, 과거 오심 및 구토 발생이력, 영양불량, 대장암, 심장질환, 감염, 이차암이 있는 경우 발생위험이 높아지는 것으로 나타났다. 피로 및 식욕부진과 말초신경병증의 발생위험은 항암화학요법 차수가 증가할수록 높아지는 것으로 나타났다. 설사는 과거 설사 발생이력, 폐질환, 당뇨, 영양불량이 있고 FOLFIRI를 투여 받은 경우 발생위험이 높아지는 것으로 나타났다. 과민반응은 여성이면서 과거 과민반응 발생이력, 폐질환, 과거 피로 및 식욕부진 발생이력이 있고 paclitaxel을 투여 받고 사이클 수가 증가할수록 발생위험이 높아지는 것으로 나타났다. 구내염은 신장애, 당뇨, 유방암, 간부전이 있는 경우 발생위험이 높아지는 것으로 나타났다. 손발증후군은 유방암이면서 방사선치료를 동반한 경우 발생위험이 높아지는 것으로 나타났다. 변비의 발생위험은 폐암인 경우 높아지는 것으로 나타났다.

의사결정나무 알고리즘을 이용한 예측모델의 결과는 Figure 3~10에 제시하였다. 오심 및 구토의 발생위험은 첫 사이클이면서 나이가 59세 이하이고 영양불량이 있는 경우 가장 높게 나타났다. 피로 및 식욕부진의 발생위험은 첫 사이클이면서 유방암이 아니며 표적치료제를 병행하지 않고 GP를 투여 받지 않고 과거 말초신경병증 발생이력이 있는 경우 가장 높게 나타났다. 설사의 발생위험은 골수기능억제가 없고 당뇨가 있는 경우 가장 높게 나타났다. 말초신경병증의 발생위험은 과거 피로 및 식욕부진 발생이력이 있고 paclitaxel을 투여 받지 않은 폐암인 경우 가장 높게 나타났다. 과민반응의 발생위험은 과거 과민반응 발생이력이 있고 폐암인 경우 가장 높게 나타났다. 구내염의 발생위험은 당뇨가 있으면서 상세불명 부위의 암이 있는 경우 가장 높게 나타났다. 손발증후군의 위험요인은 방사선치료를 병행하고 과거 피로 및 식욕부진 발생이력이 없는 경우

가장 높게 나타났다. 변비의 발생위험은 폐암이 아니면서 요로계 암이고 첫 사이클인 경우와 폐암, 요로계 암이 아니면서 상세불명 부위의 암이 있고 첫 사이클이 경우 높게 나타났다.

인공신경망 알고리즘을 이용한 예측모델의 결과는 Figure 11과 같다. 모델 개발 시 사용된 은닉 노드는 오류율이 낮고 평균 예측 성능이 높은 7로 결정되었다.

Table 9 Odds ratios of logistic regression models

Feature	ADR category	NV	FA	DI	PN	HS	ST	HFS	CO
Demographics	Age	1.0***	1.0***			1.0***			
	Sex (Female=1)	1.3**				2.2***			
Antineoplastic therapy related features	Number of cycles	0.8***	0.9***	1.0**		1.1***	0.9**	0.9*	0.9***
	Line of treatment		1.2***		1.2*		1.4**		
	Chemotherapy dose reduction				0.6**				
	Combined targeted therapy				0.4***				
	Combined radiotherapy							2.1**	
Types of chemotherapy	FOLFOX					0.7$^{\bullet}$			
	FOLFIRI			1.6***					
	Paclitaxel					2.8***			
Types of cancer	Breast cancer		1.4$^{\bullet}$	0.3*			2.0*	2.1*	
	Colorectal cancer	1.9***	0.7***		0.6**				
	Lung cancer	2.9***							4.5***
	Gastric cancer	3.1***							
	Hepatobiliary−pancreatic cancer				0.2***				
	Secondary cancer	1.4*							

(Continued)

Table 9 Continued

Feature	ADR category	NV	FA	DI	PN	HS	ST	HFS	CO
Previous history of ADRs	Previous history of NV	2.6***	0.7***						
	Previous history of FA	0.4***			0.4***	1.8**	0.5*	0.4**	0.5•
	Previous history of DI			2.4***					
	Previous history of PN			0.4***					
	Previous history of HS					7.2***			
	Previous history of ST		0.4***						
	Previous history of HFS								
Comorbidity	Bone marrow depression	0.6***	0.7***	0.6***			0.6**		
	Diabetes	2.9***		1.7*			2.5**		
	Lung disease	3.0***		1.9*		5.7***			
	Malnutrition	2.6***		1.6**					
	Infection	1.8***							
	Heart disease	1.9*							
	Liver failure						2.0**		
	Kidney failure						3.3**		

NV: nausea−vomiting, FA: fatigue−anorexia, DI: diarrhea, PN: peripheral neuropathy, HS: hypersensitivity, ST: stomatitis, HFS: hand−foot syndrome, CO: constipation, FOLFOX: 5−fluorouracil + oxaliplatin + leucovorin, FOLFIRI: 5−fluorouracil + irinotecan + leucovorin, '***': p value<0.001, '**': 0.001≤p value<0.01, '*': 0.01≤p value<0.05, and '•': 0.05≤p value< 0.1.

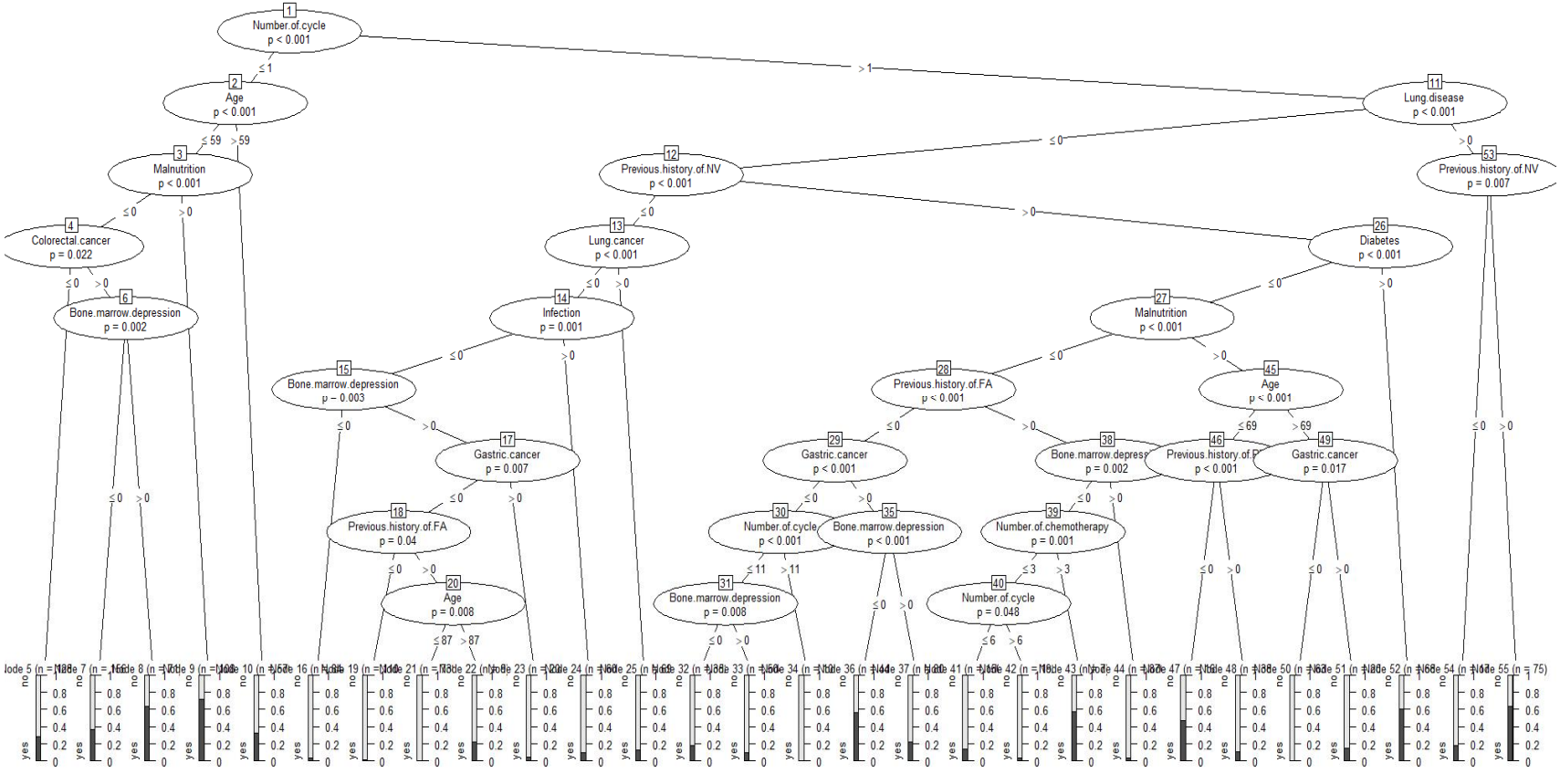

Figure 3 Decision tree model for nausea-vomiting

NV: nausea-vomiting, FA: fatigue-anorexia.

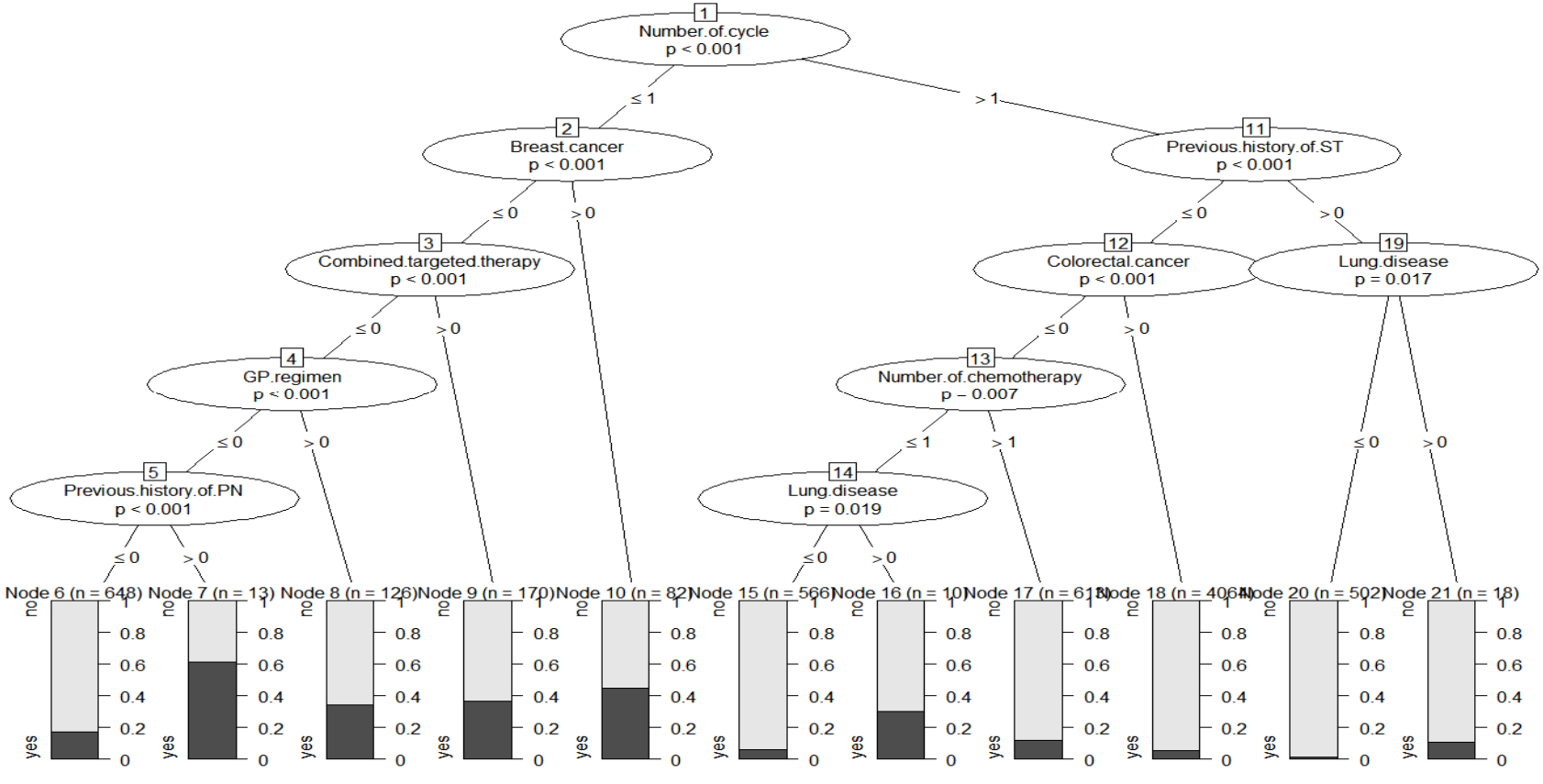

Figure 4 Decision tree model for fatigue-anorexia

PN: peripheral neuropathy, ST: stomatitis.

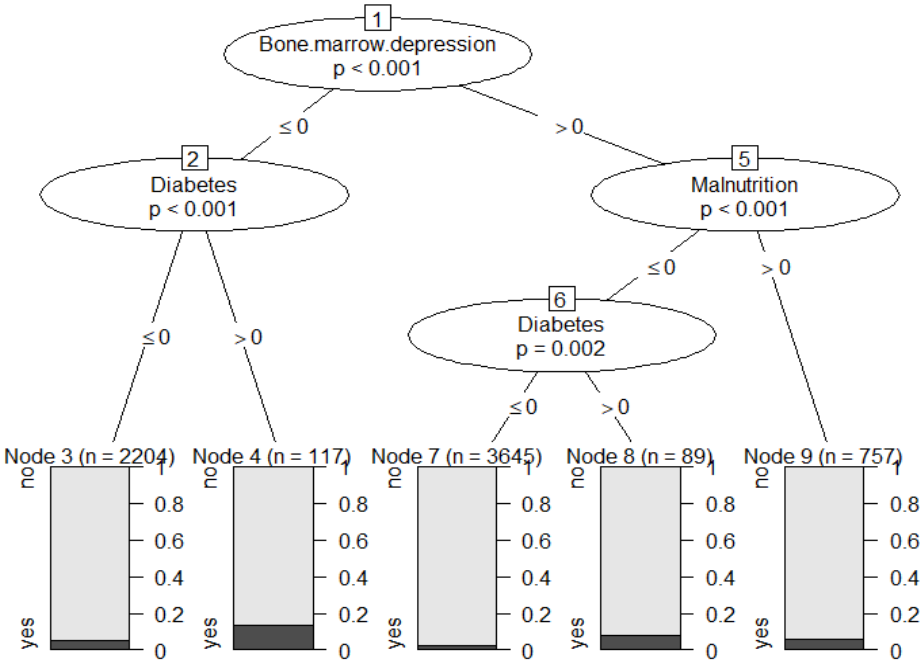

Figure 5 Decision tree model for diarrhea

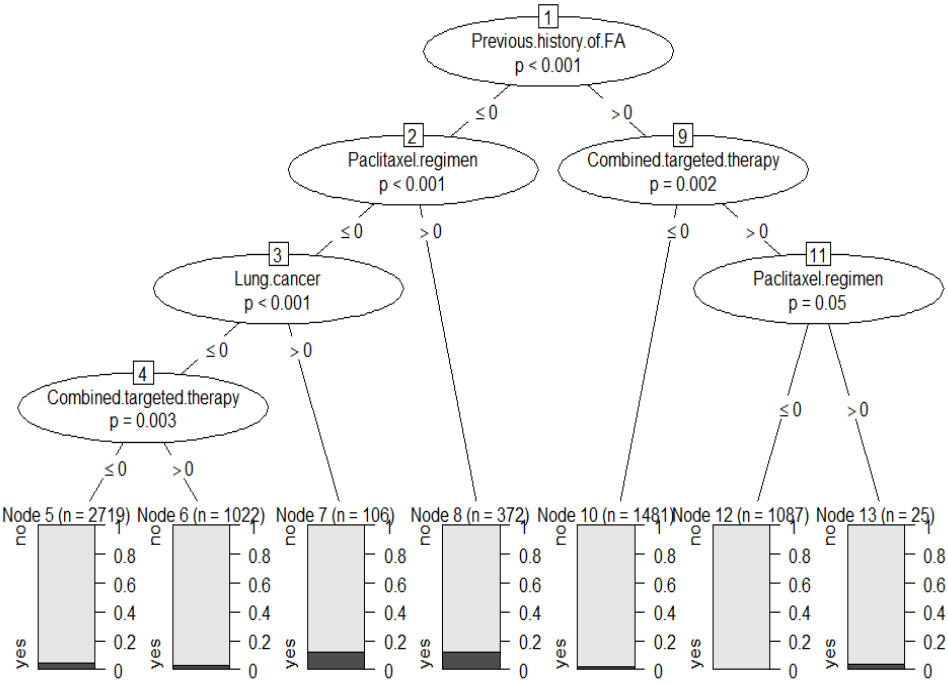

Figure 6 Decision tree model for peripheral neuropathy
FA: fatigue-anorexia.

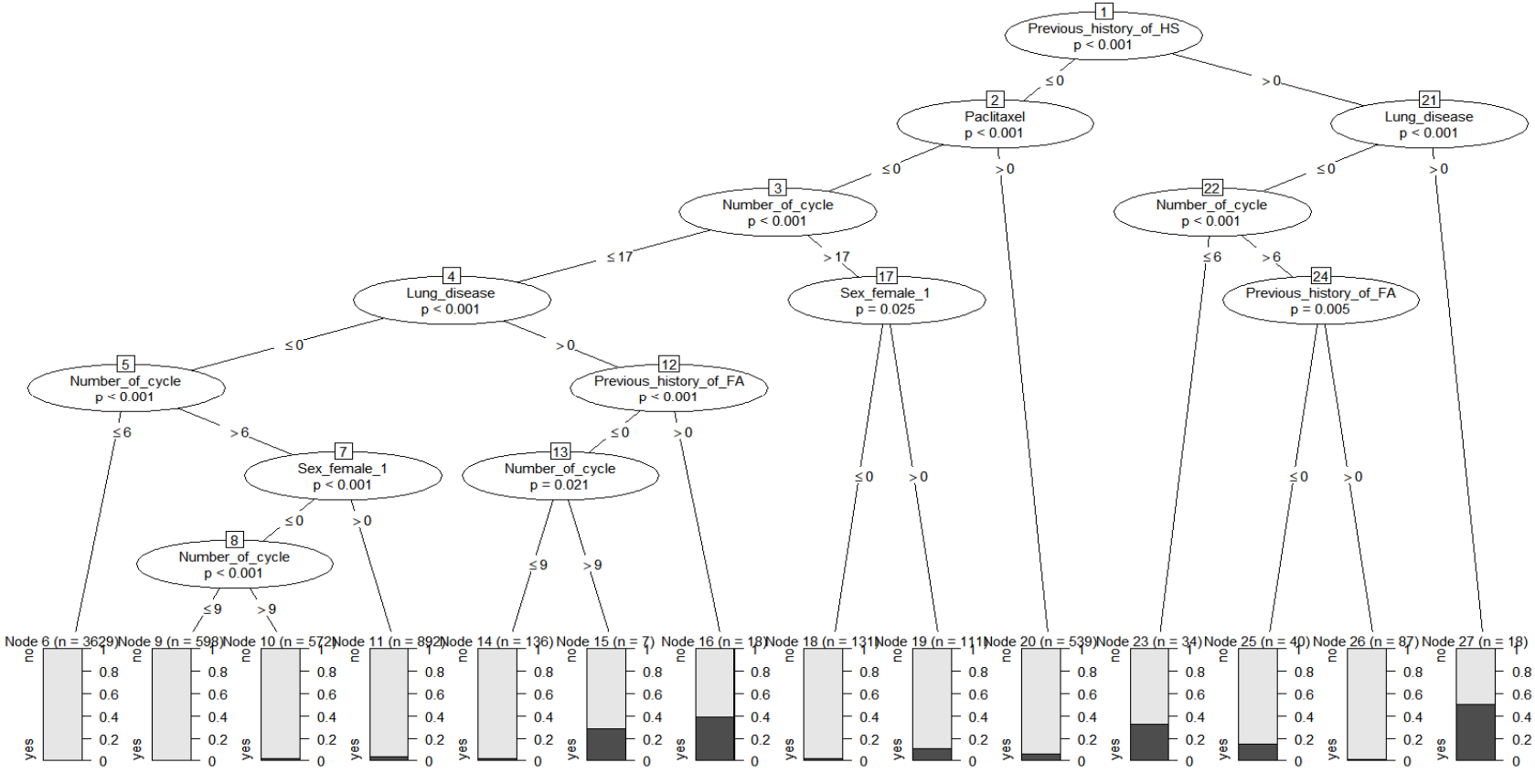

Figure 7 Decision tree model for hypersensitivity

HS: hypersensitivity, FA: fatigue−anorexia.

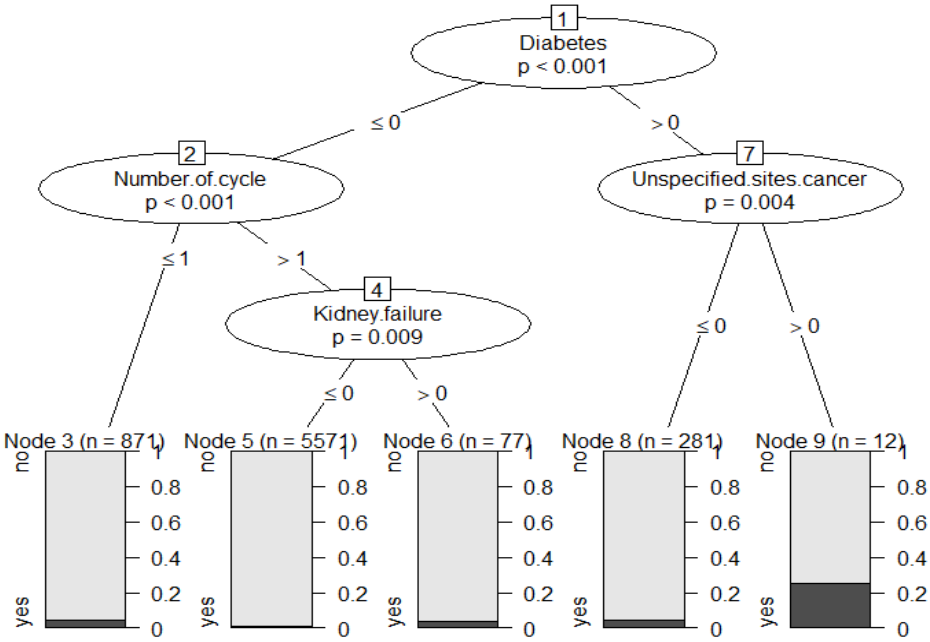

Figure 8 Decision tree model for stomatitis

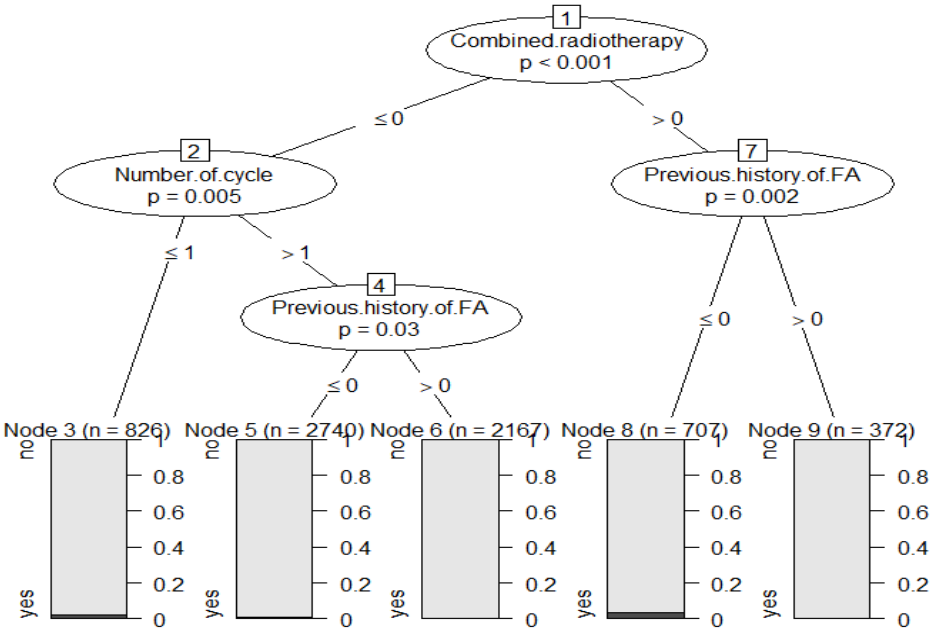

Figure 9 Decision tree model for hand-foot syndrome
FA: fatigue-anorexia.

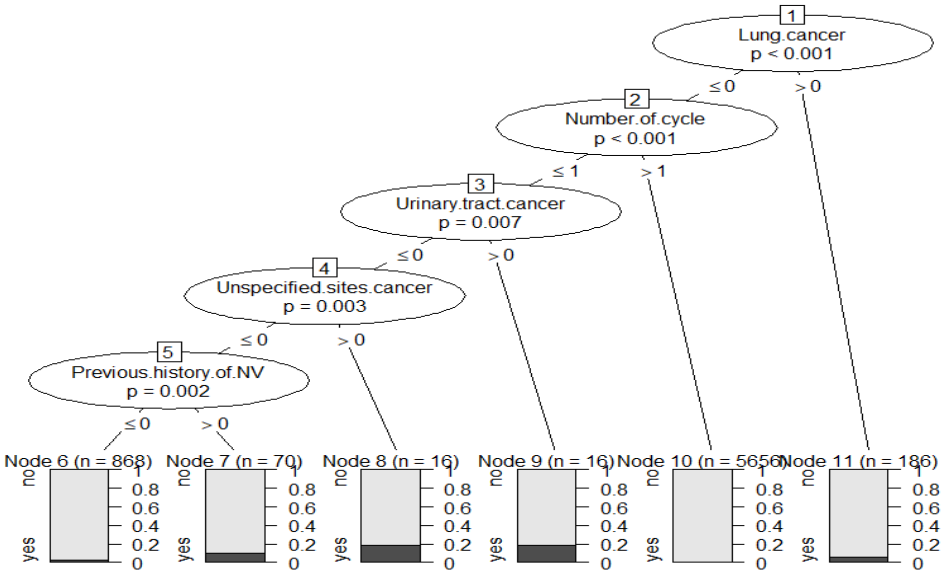

Figure 10 Decision tree model for constipation

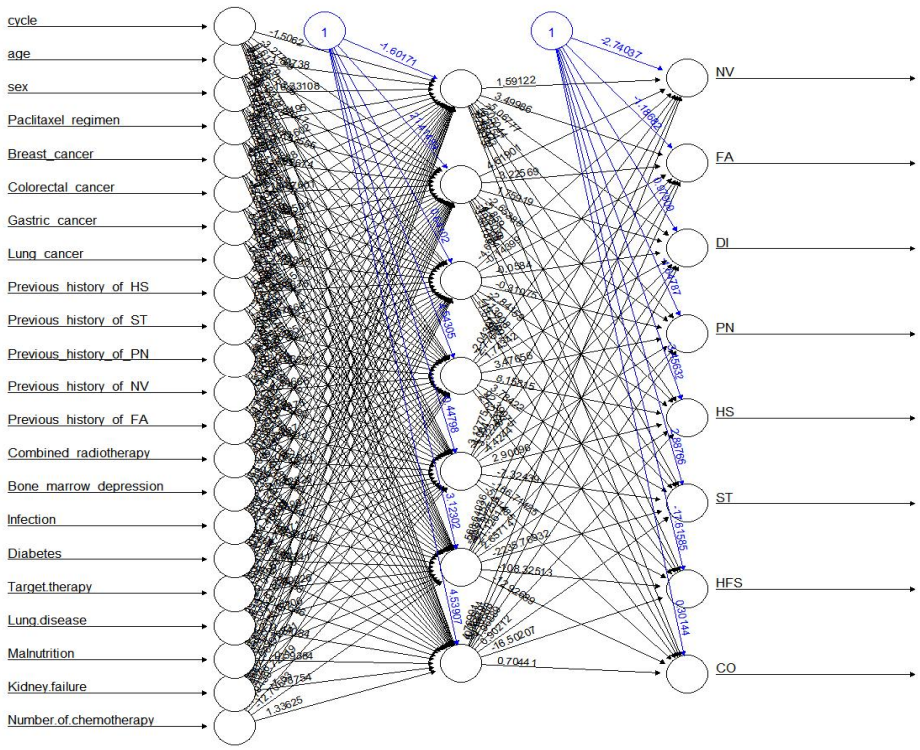

Figure 11 Structure of artificial neural network model

NV: nausea-vomiting, FA: fatigue-anorexia, DI: diarrhea, PN: peripheral neuropathy, HS: hypersensitivity, ST: stomatitis, HFS: hand-foot syndrome, CO: constipation.

세 가지 알고리즘으로 개발된 여덟 가지 부작용 예측모델에 대한 3중 교차 검정을 통해 평가된 예측 성능과 ROC(Receiver operating characteristic curve) 및 PR(Precision-recall curve) 그래프는 Table 9, Figure 12~13과 같다. 오심 및 구토의 경우 AUROC는 세 알고리즘 모델에서 모두 0.83으로 같았으며, AUPRC는 인공신경망 모델에서 0.48으로, 정확도는 의사결정나무 모델에서 0.81로 다른 모델보다 높았다. 피로 및 식욕부진의 경우 AUROC, AUPRC, 정확도는 의사결정나무 모델에서 각각 0.69, 0.23, 0.72로 다른 모델보다 높았다. 설사의 경우 AUROC와 정확도는 로지스틱 회귀 모델에서 각각 0.67, 0.71로 다른 모델보다 높았고, AUPRC는 로지스틱 회귀 모델과 인공신경망 모델에서 모두 0.09로 높았다. 말초신경병증의 경우 AUROC는 로지스틱 회귀 모델에서 0.69로, AUPRC는 인공신경망 모델에서 0.10으로, 정확도는 의사결정나무 모델에서 0.67로 다른 모델보다 높았다. 과민반응의 경우 AUROC와 정확도는 로지스틱 회귀 모델에서 각각 0.79, 0.76으로, AUPRC는 의사결정나무 모델에서 0.13으로 다른 모델보다 높았다. 구내염의 경우 AUROC와 AUPRC는 로지스틱 회귀 모델에서 각각 0.72, 0.06으로, 정확도는 의사결정나무 모델에서 0.83으로 다른 모델보다 높았다. 손발증후군의 경우 AUROC와 정확도는 로지스틱 회귀 모델에서 각각 0.711, 0.74로 다른 모델보다 높았고, AUPRC는 로지스틱 회귀 모델과 인공신경망에서 모두 0.04로 높았다. 변비의 경우 AUROC는 의사결정나무 모델에서 0.78로 다른 모델보다 높았으며, AUPRC와 정확도는 의사결정나무 모델과 인공신경망에서 각각 0.06, 0.88로 모두 높았다. AUPRC는 세 알고리즘에서 모두 각 항암화학요법 부작용의 발생 비율보다 높았다.

Table 10 Performance of prediction models

Measures	Model	NV	FA	DI	PN	HS	ST	HFS	CO
AUROC	LR	0.83	0.62	0.67	0.69	0.79	0.72	0.71	0.72
	DT	0.83	0.69	0.61	0.66	0.77	0.67	0.67	0.78
	NN	0.83	0.66	0.65	0.62	0.66	0.68	0.63	0.70
AUPRC	LR	0.45	0.18	0.09	0.08	0.10	0.06	0.04	0.04
	DT	0.44	0.23	0.06	0.07	0.13	0.04	0.03	0.06
	NN	0.48	0.22	0.09	0.10	0.11	0.05	0.04	0.06
Accuracy	LR	0.75	0.59	0.71	0.64	0.76	0.65	0.74	0.84
	DT	0.81	0.72	0.55	0.67	0.71	0.83	0.64	0.88
	NN	0.76	0.61	0.63	0.57	0.62	0.61	0.60	0.88

AUROC: area of under the receiver operating characteristic curve, AUPRC: area of under the precision-recall curve, LR: logistic regression, DT: decision tree, NN: artificial neural network, NV: nausea-vomiting, FA: fatigue-anorexia, DI: diarrhea, PN: peripheral neuropathy, HS: hypersensitivity, ST: stomatitis, HFS: hand-foot syndrome, CO: constipation.

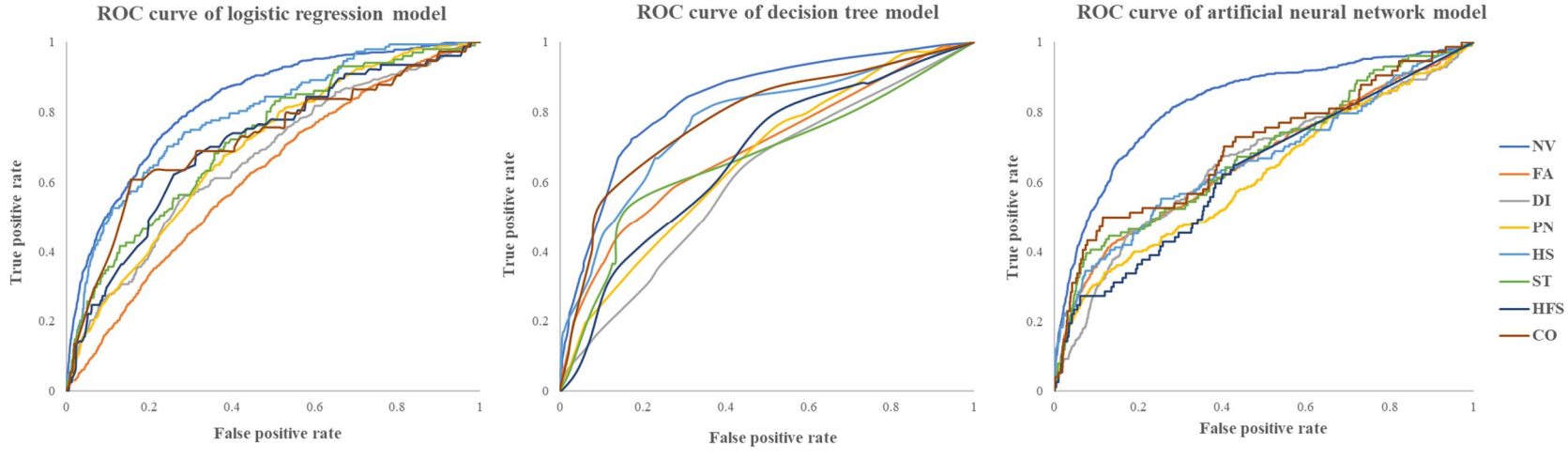

Figure 12 ROC curve of prediction models

NA: nausea-vomiting, FA: fatigue-anorexia, DI: diarrhea, PN: peripheral neuropathy, HS: hypersensitivity, ST: stomatitis, HFS: hand-foot syndrome, CO: constipation.

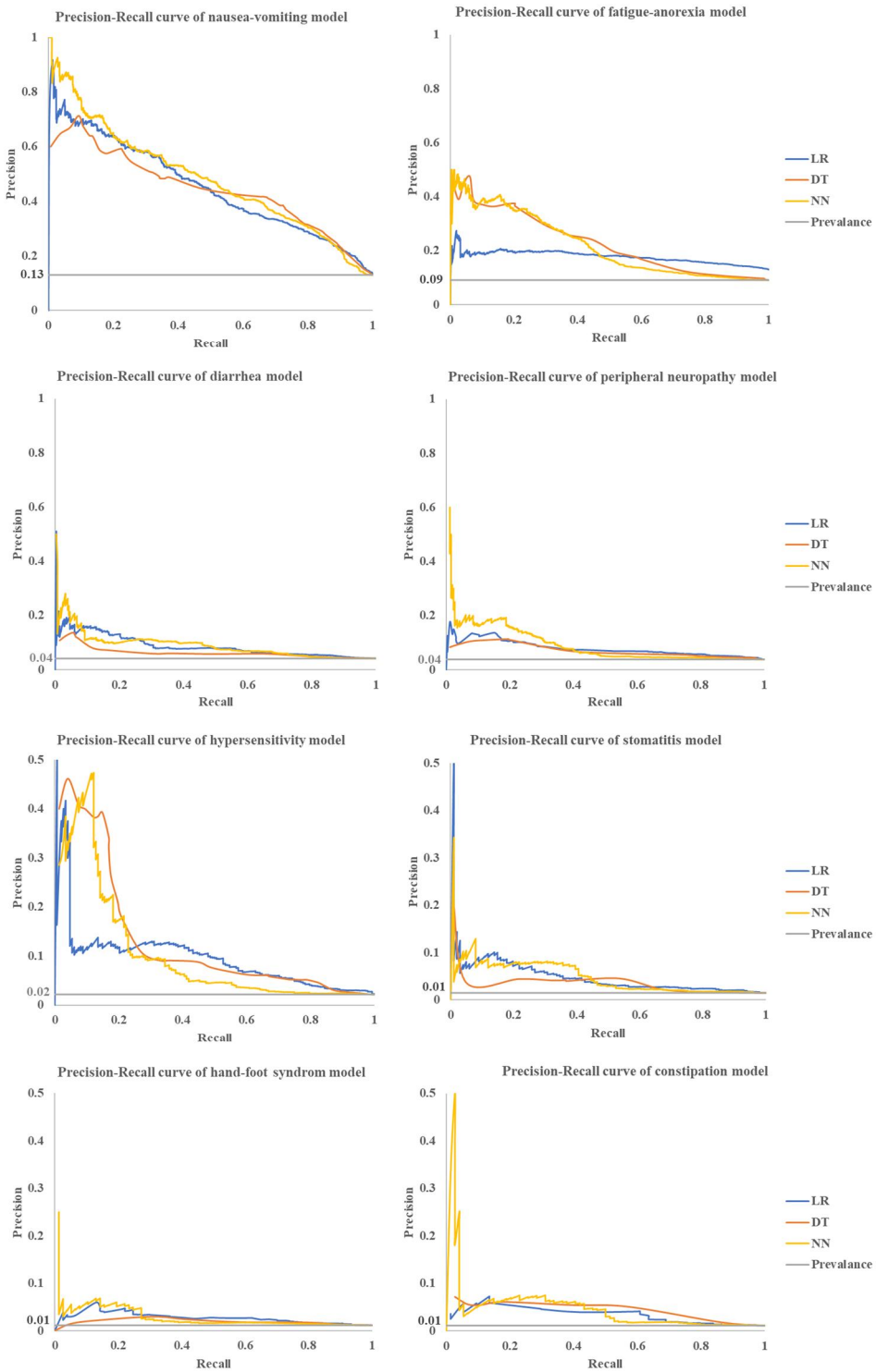

Figure 13 PR curve of prediction models

LR: logistic regression, DT: decision tree, NN: artificial neural network

V. 논 의

본 연구에서는 전자의무기록 데이터로부터 세 가지 기계학습 알고리즘을 이용하여 흔히 발생하는 여덟 가지의 항암화학요법 부작용을 사이클별로 예측하는 예측모델을 개발하고 그 성능을 평가하였다.

1. 항암화학요법 부작용 예측모델의 개발 및 평가

항암화학요법 부작용 예측모델의 예측 성능을 각 기계학습 알고리즘별 AUROC 측면에서 비교한 결과, 로지스틱 회귀 모델이 여덟 개의 부작용 중 여섯 개(오심 및 구토, 설사, 말초 신경병증, 과민반응, 구내염, 손발증후군)에서 AUROC가 0.67-0.83으로 높아 가장 좋은 모델인 것으로 나타났다. 로지스틱 회귀 모델에서는 어떤 위험요인이 부작용의 발생에 통계적으로 유의한 영향을 미치는지, 그 영향의 방향과 크기가 어떠한 지 함께 파악할 수 있었다. 의사결정 나무 모델은 세 개의 부작용(오심 및 구토, 피로 및 식욕부진, 변비)에서 AUROC가 0.69-0.83으로 높아 두 번째로 좋은 모델이었다. 의사결정나무 모델에서는 위험요인들이 부작용의 발생에 미치는 영향을 트리구조로 확인할 수 있었고, 노드를 따라가는 각 경로(Pathway)는 결정 규칙(Decision rule)에 따라 부작용이 발생할 확률을 나타내 주었다. 이를 통해, 경로를 따라가며 어떤 위험요인이 부작용 발생에 어떠한 영향을 주는지 확인할 수 있고, 각 부작용의 발생위험을 파악할 수 있었다. 인공신경망 모델은 한 개의 부작용(오심 및 구토)에서 AUROC가 0.83으로 높았으나, 이는 로지스틱 회귀 및 의사결정나무 모델과 동일하였다. 인공신경망 모델의 장점은 단 하나의 모델을 이용하여 여덟 가지의 부작용을 동시에 예측할 수 있다는 것이었다. 그러나 어떠한 위험요인이 부작용에 통계적으로 영향을 미쳤는지, 그 영향의 방향 및 크기는 확인할 수 없었다. 일반적으로 다양한 임상결과를 예측하는 데, 로지스틱 회귀모델과 같은 선형 회귀 및 선형

모델이 의사결정 나무, 인공신경망 모델보다 성능이 낮은 것으로 알려져 있다(Issitt et al., 2022; Yang & Xia, 2022). 그러나 병원 내 사망률(Faisal et al., 2020)과 재입원(Allam et al., 2019)을 예측하는 모델을 개발한 연구에서, 본 연구의 결과와 비슷하게 로지스틱 회귀 모델의 성능이 의사결정나무, 인공신경망 등의 모델보다 높았다. 로지스틱 회귀 모델의 성능이 높았던 이유는 비선형 요인이 의사결정나무, 인공신경망 모델에서 성능이 높아질 만큼 강하지 않았기 때문일 수 있다(Faisal et al., 2020).

항암화학요법 부작용 별 예측모델의 성능을 가장 좋은 성능을 보인 로지스틱 회귀 모델의 AUROC 측면에서 비교한 결과, 오심 및 구토 예측모델의 AUROC가 0.83으로 다른 부작용들보다 높았으며 그 뒤로 과민반응(AUROC 0.79), 변비(AUROC 0.72), 구내염(AUROC 0.72) 순이었다. 본 연구에서의 오심 및 구토 모델의 AUROC는 0.69 (Dranitsaris et al., 2017)에서 0.71(Mazzocco & Hussain, 2011)까지 범위의 값을 보고한 이전 연구들보다 높았다. 이는 본 연구의 예측모델에 이전 연구에서는 사용되지 않았던 성별, 암 유형, 동반질환(예를 들어 폐질환 및 당뇨)와 같은 많은 종류의 위험요인이 이용되었기 때문이라 여겨진다.

AUPRC 측면에서 부작용 별 예측모델의 성능을 비교한 결과, 과민반응과 설사 모델의 AUPRC가 발생율의 평균 5배로 다른 부작용들에 비해 높게 나타났다. 그 뒤로는 오심 및 구토(발생율의 평균 4배), 구내염과 손발증후군(발생율의 평균 3배), 피로 및 식욕부진, 설사, 말초신경병증(발생율의 평균 2배) 순이었다. AUPRC는 양성예측에 대한 결과만을 이용하는 지표로, 발생율이 적은 불균형 데이터에서 개발된 예측모델의 성능을 평가하는 데 유용하다. 본 연구에서도 발생율이 2% 이하로 낮았던 과민반응, 구내염, 손발증후군, 설사의 예측모델에서 양성예측에 대한 성능이 좋은 것으로 나타났다.

2. 항암화학요법 부작용 관련 특성

항암화학요법 부작용은 항암화학요법을 받은 환자의 73.3%가 경험하였고, 22.1%의 항암화학요법 사이클에서 발생한 것으로 나타났다. 부작용 중 오심 및 구토가 가장 많이 발생하였으며, 그 뒤로 피로 및 식욕부진, 설사, 말초신경병증의 순이었다. 이러한 결과는 환자의 58.6%(Chopra et al., 2016)에서 86.0%(Pearce et al., 2017)가 부작용을 경험하며, 가장 흔히 나타나는 부작용이 오심 및 구토(Chopra et al., 2016)와 피로(Pearce et al., 2017)라는 이전 연구의 결과와 비슷하였다.

항암화학요법 부작용 발생에 유의한 영향을 주는 위험요인은 로지스틱 회귀 모델의 결과에 따라, 과거 부작용 발생이력, 동반이력, 암 유형, 항암화학요법 종류, 인구통계학적 요인, 항암화학요법과 관련된 요인으로 그룹화하여 효과의 크기 순으로 아래에서 논의하였다.

과거 항암화학요법 부작용 발생이력에 따른 영향에 대해 살펴보면, 과거 과민반응의 발생이력은 과민반응의 발생에 유의한 영향을 주는 것으로 나타났다. 이 결과는 과거 과민반응의 발생이력이 과민반응의 발생에 가장 큰 위험요인이었던 이전의 연구 결과(Sendo et al., 2005)와 일치하였다. 항암화학요법에 의해 유발된 과민반응은 대부분 1형 반응인 면역글로불린 E의 매개 반응이기 때문에, 반복 노출과 관련이 있다(Gobel, 2005). 과거 오심 및 구토의 발생이력은 오심 및 구토의 발생에 유의한 영향을 주는 것으로 나타났으며, 이는 이전 항암화학요법 사이클의 오심 및 구토 경험이 오심 및 구토 발생에 가장 큰 위험요인이었다는 이전의 연구 결과(Dranitsaris et al., 2017)와 일치하였다. 이전의 오심 및 구토 당시의 인식과 후각은 예기성 오심 및 구토와 관련이 있다(Kamen et al., 2014). 과거 설사의 발생이력은 설사의 발생에 유의한 영향을 주는 것으로 나타났으며, 이는 이전의 설사의 경험이 설사의 위험을 증가시킨다는 이전의 연구 결과(Cascinu et al., 1997)와 일치하였다. 이는 항암제로 인한 장내 환경의 변화와

장손상의 축적(Stein et al., 2010)과 항암제의 대사과정에서의 유전적인 변화(Cascinu et al., 1997)와 관련이 있다. 따라서 오심 및 구토, 설사, 과민반응의 발생이력이 있는 경우, 다음 항암화학요법 사이클에서 이러한 부작용을 예방하기 위한 중재를 제공하는 것이 중요하다.

동반질환에 따른 영향에 대해 살펴보면, 폐질환은 과민반응과 오심 및 구토의 발생에 유의한 영향을 주며, 신부전은 구내염의 발생에 유의한 영향을 주는 것으로 나타났다. 그러나 이러한 결과를 비교하기 위한 이전의 연구는 찾을 수 없었다. 당뇨는 오심 및 구토, 구내염의 발생에 유의한 영향을 주는 것으로 나타났다. 이는 당뇨를 포함한 동반질환을 가진 환자에게서 오심 및 구토 발생이 감소(Dranitsaris et al., 2009)하고, 당뇨가 구내염의 발생에 영향을 미치지 않는다는 (Wuketich et al., 2012) 이전의 연구 결과들과 달랐다. 항암화학요법 부작용과 동반질환들의 관계를 조사하는 더 많은 연구가 필요하다.

암 유형에 따른 영향에 대해 살펴보면, 폐암 환자들은 다른 암환자들보다 변비를 더 많이 경험하는 것으로 나타났다. 폐암 환자들은 암 통증을 자주 경험하며, 통증 조절을 위한 아편계 진통제 사용은 변비를 유발한다(Simmons et al., 2012; Imai et al., 2021). 위암 환자들은 다른 암환자들보다 오심 및 구토를 더 많이 경험하는 것으로 나타났다. 항암화학요법으로 인해 유발된 오심 및 구토 외에도, 위암은 그 자체로 오심 및 구토를 포함한 위장관 폐쇄증상을 유발할 수 있다(Dietrich et al., 2015). 유방암 환자는 다른 암환자들보다 구내염과 손발증후군을 더 많이 경험하는 것으로 나타났는데, 이는 유방암 환자가 손발증후군을 더 자주 경험하고(Hsu et al., 2019), 구내염의 발생위험이 높다는(de Lima et al., 2018) 이전의 연구 결과와 유사하였다.

항암화학요법의 종류에 따른 영향에 대해 살펴보면, paclitaxel은 과민반응의 발생에 유의한 영향을 주는 것으로 나타났다. 이는 paclitaxel이 더 많은 과민반응을 발생시켰다는 이전의 연구 결과(Gobel, 2005)와 유사하였다. FOLFIRI는 설사의 발생에 유의한 영향을 주는 것으로 나타났는데, 이는 FOLFIRI를 투여 받은 환자가 자주 설사를

경험하였다는 이전의 연구 결과(Keefe et al., 2014)와 유사하였다. 따라서 paclitaxel과 FOLFIRI를 투여 받는 환자에서 과민반응 및 설사의 증상을 모니터링하는데 주의를 기울여야 한다.

인구통계학적 요인에 따른 영향에 대해 살펴보면, 여성은 남성보다 오심 및 구토, 과민반응의 위험이 유의하게 더 높은 것으로 나타났다. 이는 여성이 남성보다 오심 및 구토의 발생위험이 높고(Mosa et al., 2020), 과민반응을 더 자주 경험한다는(Parel et al., 2014) 이전의 연구 결과와 유사하였다. 입증되지는 않았지만 호르몬의 영향이 관련되어 있다는 가설이 있다(Kim et al., 2009).

항암화학요법과 관련된 요인에 따른 영향에 대해 살펴보면, 방사선치료와 항암화학요법을 병행하는 것은 손발증후군의 발생에 유의한 영향을 주는 것으로 나타났다. 방사선치료는 유해한 피부반응을 자주 유발시키기 때문에(Bray et al., 2016), 항암화학요법과 병행될 때 손발증후군의 발생위험을 증가시켰을 수 있다. 항암제의 기준 용량 감량은 말초신경병증의 위험을 낮추는데 유의한 영향을 주는 것으로 나타났다. 항암화학요법으로 인해 유발된 말초신경병증은 잠재적으로 용량 제한 독성이며(Bano et al., 2013), 항암제의 누적 용량이 증가할 때 자주 발생하기(Alejandro et al., 2013) 때문이다.

3. 연구의 의의

본 연구에서 개발한 예측모델은 여덟 가지의 항암화학요법 부작용의 발생위험을 항암화학요법 사이클 기준으로 예측하였다. 한가지 부작용만 예측하거나 위장관계 증상과 같이 여러가지 부작용을 하나로 묶어 예측한 선행연구들과 달리, 여덟 개의 구체적인 부작용을 함께 예측할 수 있었다. 또한 항암화학요법 사이클 기준으로 부작용 발생위험을 예측하여, 각 항암화학요법 사이클마다 환자의 부작용 위험요인이 달라지는 점을 반영하였다.

본 연구는 항암화학요법 부작용 예측모델 개발에 전자의무기록

데이터를 이용하였다. 추가적인 자료수집 없이, 전자의무기록에서 추출한 데이터만을 이용하여 예측모델을 개발하였고 예측모델의 성능 또한 설문조사자료를 이용한 선행연구들과 유사하거나 더 우수하였다. 또한 전자의무기록에서 추출한 데이터를 이용하여 예측모델을 개발했기 때문에 실제 임상환경에서 항암화학요법 부작용 예측에 활용할 수 있다. 의료시스템에 항암화학요법 부작용 예측모델이 구현되었다고 가정해보자. 항암화학요법을 위해 내원한 암환자에게 부작용 예측모델을 실행하면, 예측모델은 전자의무기록에서 환자의 나이, 성별, 암 유형, 항암화학요법 종류, 항암화학요법 사이클 수, 과거 항암화학요법 부작용 발생이력, 동반질환과 같은 데이터를 추출하여 여덟 가지의 부작용의 발생위험을 자동으로 계산하고 그 결과를 간호사와 같은 사용자에게 제공한다. 예측된 부작용 발생위험은 간호사가 부작용의 증상을 주의 깊게 관찰하여 부작용을 조기에 발견할 수 있도록 도울 것이다. 나아가 부작용 예측모델과 증상관리지침이 연결되면, 예측된 부작용 발생위험을 기반으로 조기에 발견한 부작용을 관리하는 간호중재 권고안을 제공하는 의사결정지원시스템으로 활용될 수 있을 것이다.

4. 연구의 제한점

본 연구의 제한점은 첫째, 전자의무기록의 완전성에 대한 문제이다. 본 연구에서는 아홉 개의 서로 다른 전자의무기록 서식에서 데이터 값을 검토하고 통합하여, 누락된 데이터를 최소화하려고 노력했다. 그 결과, 인구통계학적 요인, 항암화학요법의 종류, 암 유형에서 누락된 데이터는 없었다. 동반질환 및 항암화학요법과 관련된 요인에서 누락된 데이터는 없다고 가정하였는데, 이는 국민건강보험 청구에 사용되는 자료이기 때문이다. 그러나 항암화학요법 부작용의 발생 기록은 세 개의 서로 다른 전자의무기록 서식의 데이터를 통합하더라도 과소 보고될 가능성이 있다. 본 연구에서는 항암화학요법 부작용 발생에 대한 기록을 누락했을 가능성을 줄이기 위해, 이전 또는 이후 항암화학요법 사이클에서 부작용 발생기록이 있으면서 간호진술문에 부작용 발생에 대한 기록이 있거나

약물처방기록에서 부작용을 완화시키는 약물이 투여된 기록이 있는 경우 해당 항암화학요법 사이클에 부작용이 발생한 것으로 간주하였고, 이를 통해 13.5%의 부작용 발생 누락 데이터를 감소시킬 수 있었다. 앞으로의 연구에서 항암화학요법 부작용의 자가보고 데이터를 함께 사용한다면 누락 데이터를 줄이는 데 도움이 될 것이다.

두 번째의 제한점은, 본 연구에서 개발한 항암화학요법 부작용 예측모델은 부작용의 발생 여부를 예측할 수 있지만, 부작용의 심각도나 사이클 내에서의 발생 시기는 예측하지 못한다는 점이다. 이는 증상 관리 시스템(Kearney et al., 2009), 즉 환자가 집에서 매일의 부작용 발생 여부와 심각도를 기록할 수 있게 도와주는 등의 도구로 보완될 수 있을 것이다.

VI. 결론 및 제언

항암화학요법 부작용은 매우 흔히 발생하여 항암화학요법을 받는 환자들의 삶의 질에 부정적인 영향을 미치고, 나아가 치료계획을 변경하거나 중단시킬 수도 있다. 항암화학요법 부작용의 조기 발견 및 관리에 도움을 주기 위하여, 본 연구에서는 전자의무기록 데이터로부터 세 개의 기계학습 알고리즘을 이용하여 흔히 발생하는 여덟 가지의 항암화학요법 부작용을 예측하는 사이클 기준으로 예측모델을 개발하고 그 성능을 평가하였다.

본 연구에서 개발한 예측모델은 환자들이 자주 경험하는 부작용인, 오심 및 구토, 피로 및 식욕부진, 설사, 말초신경병증, 과민반응, 구내염, 손발증후군, 변비를 세가지 기계학습 알고리즘(로지스틱 회귀, 의사결정나무, 인공신경망)을 이용하여 사이클별 각 부작용의 발생위험을 예측하였다. 부작용 및 위험요인에 대한 데이터는 전자의무기록으로부터 추출하여, 많은 수의 다양한 항목에 대한 데이터를 얻을 수 있었다. 세 가지의 기계학습 알고리즘 중 로지스틱 회귀를 이용한 예측모델이 항암화학요법 부작용 발생위험을 예측하는 데 가장 우수하였으며, 과거 부작용 발생이력과 동반질환 등이 부작용의 발생에 유의한 영향을 주는 것으로 나타났다. 부작용 별 예측성능은 오심 및 구토 예측모델이 가장 좋았으며, 과민반응, 변비, 구내염 순이었다. 본 연구에서 개발한 예측모델은 설문 데이터를 이용한 이전의 부작용 예측모델 개발 연구들보다 높거나 비슷한 성능을 나타냈다. 본 연구에서 개발된 항암화학요법 부작용의 예측모델이 실제 임상현장의 의료시스템에 구현되어 활용된다면, 부작용의 발생위험을 예측하여 간호사가 부작용을 조기 발견하고 빠른 관리를 할 수 있도록 도울 것이다.

본 연구에서 개발한 예측모델은 실제 임상현장에서 활용하기 위해, 새로운 항암화학요법을 받는 환자들의 데이터로 예측모델을 검증하고 시범 사용하여 임상적 효과를 확인하는 연구가 필요하다. 또한

항암화학요법 부작용의 발생위험을 예측하는 데에 그치지 않고, 부작용 발생위험을 기반으로 조기에 발견된 부작용의 관리를 위한 간호중재 권고안을 제공해주는 의사결정지원시스템을 개발하는 연구를 제안한다.

참고 문헌

Agatonovic-Kustrin, S., & Beresford, R. (2000). Basic concepts of artificial neural network (ANN) modeling and its application in pharmaceutical research. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 22(5), 717-727.

Ambinder, E. P. (2005). Electronic Health Records. *Journal of oncology practice*, 1(2), 57-63. doi:10.1200/jop.2005.1.2.57

Alejandro, L., Behrendt, C. E., Chen, K., Openshaw, H., & Shibata, S. (2013). Predicting acute and persistent neuropathy associated with oxaliplatin. *American journal of clinical oncology*, 36(4), 331.

Allam, A., Nagy, M., Thoma, G., & Krauthammer, M. (2019). Neural networks versus Logistic regression for 30 days all-cause readmission prediction. *Scientific Reports*, 9(1), 9277. doi:10.1038/s41598-019-45685-z

Bano, N., Najam, R., & Mateen, A. (2013). Neurological Adverse Effects in Patients of Advanced Colorectal Carcinoma Treated with Different Schedules of FOLFOX. *Chemotherapy research and practice, 2013*, 379870-379870. doi:10.1155/2013/379870

Bray, F. N., Simmons, B. J., Wolfson, A. H., & Nouri, K. (2016). Acute and chronic cutaneous reactions to ionizing radiation therapy. *Dermatology and therapy*, 6(2), 185-206.

Cascinu, S., Barni, S., Labianca, R., Ferro, E. D., Rocchi, M. B. L., Ligi, M., . . . Catalano, G. (1997). Evaluation of factors influencing 5-fluorouracil-induced diarrhea in colorectal cancer patients. *Supportive care in cancer, 5*(4), 314-317. doi:10.1007/s005200050079

Chopra, D., Rehan, H. S., Sharma, V., & Mishra, R. (2016). Chemotherapy-induced adverse drug reactions in oncology patients: A prospective observational survey. *Indian journal of medical and paediatric oncology, 37*(1), 42-46. doi:10.4103/0971-5851.177015

de Lima, M. H. A., Hajj, G. N. M., de Lima, V. C. C., & Alves, F. A. (2018). Breast cancer patients have increased risk of developing mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Oral diseases, 24*(1-2), 207-209. doi:10.1111/odi.12771

Dietrich, B., Ramchandran, K., & Von Roenn, J. H. (2015). Nausea and Vomiting. In J. C. Holland, W. S. Breitbart, P. B. Jacobsen, M. J. Loscalzo, R. McCorkle, & P. N. Butow (Eds.), *Psycho-Oncology* (pp. 199). Oxford University Press

Dranitsaris, G., Shah, A., Spirovski, B., & Vincent, M. (2007). Severe diarrhea in patients with advanced-stage colorectal cancer receiving FOLFOX or FOLFIRI chemotherapy: the development of a risk prediction tool. *Clinical Colorectal Cancer*, 6(5), 367-373.

Dranitsaris, G., Joy, A., Young, S., Clemons, M., Callaghan, W., & Petrella, T. (2009). Identifying patients at high risk for nausea and vomiting after chemotherapy: the development of a practical prediction tool. I. Acute nausea and vomiting. *The journal of Supportive Oncology, 7*(4), W1-W8.

Dranitsaris, G., Molassiotis, A., Clemons, M., Roeland, E., Schwartzberg, L., Dielenseger, P., . . . Aapro, M. (2017). The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Annals of Oncology, 28*(6), 1260-1267. doi:10.1093/annonc/mdx100

Extermann, M., Boler, I., Reich, R. R., Lyman, G. H., Brown, R. H., DeFelice, J., ... & Balducci, L. (2012). Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*, 118(13), 3377-3386.

Faisal, M., Scally, A., Howes, R., Beatson, K., Richardson, D., & Mohammed, M. A. (2020). A comparison of logistic regression models with alternative machine learning methods to predict the risk of in-hospital mortality in emergency medical admissions via external validation. *Health Informatics Journal*, 34–44. https://doi.org/10.1177/1460458218813600

Fayyad, U., Piatetsky-Shapiro, G., & Smyth, P. (1996). From data mining to knowledge discovery in databases. *AI magazine*, 17(3), 37-37.

Fernandez-Rozadilla, C., Cazier, J. B., Moreno, V., Crous-Bou, M., Guinó, E., Durán, G., . . . on behalf of the, E. C. (2013). Pharmacogenomics in colorectal cancer: a genome-wide association study to predict toxicity after 5-fluorouracil or FOLFOX administration. *The pharmacogenomics journal, 13*(3), 209-217. doi:10.1038/tpj.2012.2

Gobel B. H. (2005). Chemotherapy-induced hypersensitivity reactions. *Oncology nursing forum*, 32(5), 1027–1035. https://doi.org/10.1188/05.onf.1027-1035

Goldstein, B. A., Navar, A. M., Pencina, M. J., & Ioannidis, J. P. (2017). Opportunities and challenges in developing risk prediction models with electronic health records data: a systematic

review. *Journal of the American Medical Informatics Association, 24*(1), 198-208. doi:10.1093/jamia/ocw042

Heo, Y. S., Chang, H. M., Kim, T. W., Ryu, M. H., Ahn, J. H., Kim, S. B., . . . Kang, Y. K. (2004). Hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine-containing combination chemotherapy. *The Journal of Clinical Pharmacology, 44*(10), 1166-1172. doi:10.1177/0091270004268321

Hsu, Y. H., Shen, W. C., Wang, C. H., Lin, Y. F., & Chen, S. C. (2019). Hand-foot syndrome and its impact on daily activities in breast cancer patients receiving docetaxel-based chemotherapy. *European Journal of Oncology Nursing*, 43, 101670.

Imai, H., Fumita, S., Harada, T., Noriyuki, T., Gamoh, M., Okamoto, M., ... & Tokoro, A. (2021). Opioid-induced constipation in patients with cancer pain in Japan (OIC-J study): a post hoc subgroup analysis of patients with lung cancer. *Japanese journal of clinical oncology*, 51(3), 444-450.

Issitt, R. W., Cortina-Borja, M., Bryant, W., Bowyer, S., Taylor, A. M., & Sebire, N. (2022). Classification Performance of Neural Networks Versus Logistic Regression Models: Evidence From Healthcare Practice. *Cureus*, 14(2).

Kacimi, M., Savković, O., & Mitterer, M. (2013, October 9-12). *Clinical-based prediction of side effects in colon cancer chemotherapy* [Paper presentation]. The 2013 IEEE 15th International Conference on e-Health Networking, Applications and Services (Healthcom 2013).

Kamen, C., Tejani, M. A., Chandwani, K., Janelsins, M., Peoples, A. R., Roscoe, J. A., & Morrow, G. R. (2014). Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. *European journal of pharmacology*, 722, 172-179. doi:10.1016/j.ejphar.2013.09.071

Kearney, N., McCann, L., Norrie, J., Taylor, L., Gray, P., McGee-Lennon, M., . . . Maguire, R. (2009). Evaluation of a mobile phone-based, advanced symptom management system (ASyMS) in the management of chemotherapy-related toxicity. *Supportive Care in Cancer, 17*(4), 437-444. doi:10.1007/s00520-008-0515-0

Keefe, D. M., Elting, L. S., Nguyen, H. T., Grunberg, S. M., Aprile, G., Bonaventura, A., . . . Sonis, S. T. (2014). Risk and outcomes of chemotherapy-induced diarrhea (CID) among patients with colorectal cancer receiving multi-cycle chemotherapy. *Cancer chemotherapy and pharmacology, 74*(4), 675-680.

Kim, B. H., Bradley, T., Tai, J., & Budman, D. R. (2009). Hypersensitivity to oxaliplatin: an investigation of incidence and risk factors, and literature review. *Oncology*, 76(4), 231-238.

Lau, P. M., Stewart, K., & Dooley, M. (2004). The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you? *Supportive Care in Cancer, 12*(9), 626-633. doi:10.1007/s00520-004-0622-5

Lee, C., Gianos, M., & Klaustermeyer, W. B. (2009). Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Annals of allergy, asthma & immunology*, 102(3), 179–222. https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60078-6

Mazzocco, T., & Hussain, A. (2011, June 13-15). *A side-effects mapping model in patients with lung, colorectal and breast cancer receiving chemotherapy* [Paper presentation]. The 2011 IEEE 13th International Conference on e-Health Networking, Applications and Services.

McQuade, R. M., Stojanovska, V., Abalo, R., Bornstein, J. C., & Nurgali, K. (2016). Chemotherapy-Induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments. *Frontiers in pharmacology, 7*, 414. doi:10.3389/fphar.2016.00414

Miller, K. K., Gorcey, L., & McLellan, B. N. (2014). Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(4), 787-794.

Molassiotis, A., Stricker, C.T., Eaby, B., Velders, L., Coventry, P.A. (2008). Understanding the concept of chemotherapy-related nausea: the patient experience. *European Journal of Cancer Care, 17*(5), 444-453. doi:10.1111/j.1365-2354.2007.00872.x

Mosa, A. S. M., Hossain, A. M., Lavoie, B. J., & Yoo, I. (2020). Patient-related risk factors for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *Frontiers in pharmacology*, 11, 329.

Naidu, M. U. R., Ramana, G. V., Rani, P. U., Suman, A., & Roy, P. (2004). Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. *Neoplasia*, 6(5), 423-431.

Obermeyer, Z., & Emanuel, E. J. (2016). Predicting the future—big data, machine learning, and clinical medicine. *The New England journal of medicine*, 375(13), 1216.

Parel, M., Ranchon, F., Nosbaum, A., You, B., Vantard, N., Schwiertz, V., ... & Rioufol, C. (2014). Hypersensitivity to oxaliplatin: clinical features and risk factors. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 15(1), 1-6.

Park, H. A. (2013). An introduction to logistic regression: from basic concepts to interpretation with particular attention to nursing domain. *Journal of Korean Academy of Nursing, 43*(2), 154-164. doi:10.4040/jkan.2013.43.2.154

Pearce, A., Haas, M., Viney, R., Pearson, S. A., Haywood, P., Brown, C., & Ward, R. (2017). Incidence and severity of self-reported chemotherapy side effects in routine care: A prospective cohort study. *PLoS One, 12*(10), e0184360. doi:10.1371/journal.pone.0184360

Petrella, T., Clemons, M., Joy, A., Young, S., Callaghan, W., & Dranitsaris, G. (2009). Identifying patients at high risk for nausea and vomiting after chemotherapy: the development of a practical validated prediction tool. II Delayed nausea and vomiting. *The journal of Supportive Oncology, 7*(4), W9-W16.

Poddar, S., Sultana, R., Sultana, R., Akbor, M. M., Azad, M. A. K., & Hasnat, A. (2009). Pattern of adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in tertiary care teaching hospital in Bangladesh. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(1), 11-16.

Prajwala, T. R. (2015). A comparative study on decision tree and random forest using R tool. International journal of advanced research in computer and communication engineering, 4(1), 196-199.

Rashid, N., Koh, H. A., Baca, H. C., Li, Z., Malecha, S., Abidoye, O., & Masaquel, A. (2015). Clinical impact of chemotherapy-related adverse events in patients with metastatic breast cancer in an integrated health care system. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 21(10), 863-871b.

Schatz, S., & Weber, R. J. (2015). Adverse drug reactions. *Pharmacy Practice*, 1(1).

Sendo, T., Sakai, N., Itoh, Y., Ikesue, H., Kobayashi, H., Hirakawa, T., . . . Oishi, R. (2005). Incidence and risk factors for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy. *Cancer chemotherapy and pharmacology, 56*(1), 91-96. doi:10.1007/s00280-004-0924-9

Sidey-Gibbons, J. A., & Sidey-Gibbons, C. J. (2019). Machine learning in medicine: a practical introduction. *BMC medical research methodology*, 19(1), 1-18.

Simmons, C. P., MacLeod, N., & Laird, B. J. (2012). Clinical management of pain in advanced lung cancer. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, 6, CMO-S8360.

Song, Y.-Y., & Lu, Y. (2015). Decision tree methods: applications for classification and prediction. *Shanghai archives of psychiatry, 27*(2), 130-135. doi:10.11919/j.issn.1002-0829.215044

Soyemi, J. (2015, September 21-23). *Comparison of Computational Models in the Prediction of Adverse Drug Reaction* [Paper presentation]. The 3rd International Conference on Genomics & Pharmacogenomics, San Antonio, USA.

Stein, A., Voigt, W., & Jordan, K. (2010). Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Therapeutic advances in medical oncology*, 2(1), 51-63.

Shouman, M., Turner, T., & Stocker, R. (2011, December 1-2). *Using decision tree for diagnosing heart disease patients* [Paper presentation]. The Ninth Australasian Data Mining Conference-Volume 121, Ballarat, Australia.

Tu, J. V. (1996). Advantages and disadvantages of using artificial neural networks versus logistic regression for predicting medical outcomes. *Journal of clinical epidemiology, 49*(11), 1225-1231. doi:10.1016/s0895-4356(96)00002-9

Wahyunggoro, O., Permanasari, A. E., & Chamsudin, A. (2013, August, 25-30). *Utilization of neural network for disease forecasting* [Paper presentation]. The 59th World Statistics Congress of the International Statistical Institute, Hong Kong.

Wellstein, A. (2018). General Principles in the Pharmacotherapy of Cancer. In L. L. Brunton, R. Hilal-Dandan, & B. r. C. Knollmann (Eds.), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Vol. 13th edition, pp. 1161). USA New York: MaGraw-Hill Companies, Inc.

Wuketich, S., Hienz, S. A., & Marosi, C. (2012). Prevalence of clinically relevant oral mucositis in outpatients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors. *Supportive Care in Cancer*, 20(1), 175-183. doi:10.1007/s00520-011-1107-y

Yang, G., Ye, Q., & Xia, J. (2022). Unbox the black-box for the medical explainable ai via multi-modal and multi-centre data fusion: A mini-review, two showcases and beyond. *Information Fusion*, 77, 29-52.

부록 1. 연구대상자 보호 심의결과 통보서

분당서울대학교병원 생명윤리심의위원회

Tel : 82-31-787-8801-8805
Fax : 82-31-787-8869

경기도 성남시 분당구 구미로 173번길 82 (우) 13620

HRPP SOP ver2.6_2015.05.15/e-IRB 2015.05.15

심의결과통보서

IRB No.	B-1607/354-111	제출경로	분당서울대학교병원	
연구 과제명	(국문)	빅데이터 분석 기반 환자 안전사고 예측모델 개발		
	(영문)	Development of Patient Safety Event Prediction Model By Using Big data Analytics		
	Protocol No.		Version No.	1.0
연구자		성명	소속	직위
	책임연구자	정은자	간호부	간호직
	의뢰기관			
생명윤리 및 안전에 관한 법률에 따른 분류	■ 인간대상연구 □ 인체유래물연구 □ 배아줄기세포주이용연구 □ 배아연구 □ 체세포복제배아연구 □ 단성생식배아연구 □ 배아생성의료기관 □ 인체유래물은행			
연구 종류	임상시험 외 연구	□ 증례보고 □ 생태학적 연구 □ 단면조사 연구 □ 조사,설문,인터뷰 연구 □ 환자군 연구(case series) □ 환자-대조군연구 □ 인체유래물 저장소 연구 □ 등록(레지스트리)연구 □ 시판후사용성적조사(PMS) □ 전향적 코호트 연구 ■ 후향적 코호트 연구 □ 기타 ( )		
	임상시험	연구대상	□ 의약품 □ 생물학적제제 □ 화장품 □ 건강기능식품 □ 의료기기(분류번호(등급):) □ 기타 ( )	
		일반명		상품명
		Phase	□ 제 1 상 □ 제 1/2 상 □ 제 2 상 □ 제 2/3 상 □ 제 3 상 □ 제 4 상 □ 생물학적동등성 □ PMS 연구 □ Phase 분류 없음 □ 기타 ( )	
		식약처 승인 대상 여부	□ 식약처 승인 대상 □ 승인 제외 대상 * 식약처 승인 절차 진행 중인 경우 추 후 식약처 승인서 제출 바랍니다.	
		보험 가입 여부	□ 예 □ 아니오 ( )	
		임상시험 목적	□ 학술용 □ 국내(KFDA)허가용 □ 해외 허가용 (국가명 :)	
연구계획서승인일	2016년 06월 23일	정기보고주기	1년	
승인유효 만료일	~ 2017년 06월 22일 까지	연구위험도	minimal risk	
심의대상	연구계획심의의뢰서	심의종류	□ 정규심의(회의차수:) ■ 신속심의 □ 긴급심의	
접수일자	2016년 06월 22일	심의일자	2016년 06월 23일	
심의결과통보일	2016년 06월 23일			
심의목록	연구계획심의의뢰서 연구계획서(동의면제사유서 포함) 데이터 수집 양식(증례기록서)			
심의결과	승인			

본 통보서에 기재된 사항은 분당서울대학교병원 생명윤리심의위원회의 기록된 내용과 일치함을 증명합니다.
본 생명윤리심의위원회는 생명윤리 및 안전에 관한 법률, 약사법, 의료기기법 및 ICH-GCP등 관련 법규를 준수합니다.
본 연구와 이해관계(Conflict of Interest)가 있는 위원이 있을 경우 연구의 심의에서 배제하였습니다.

분당서울대학교병원 생명윤리심의위원회

Tel : 82-31-787-8801-8805
Fax : 82-31-787-8869

경기도 성남시 분당구 구미로 173번길 82 (우) 13620

심의의견	후향적 관찰연구로 연구대상자에게 최소한의 위험만이 있는 연구로 신속심의 대상입니다. IRB의 승인 기준에 따라 승인합니다. 연구대상자 동의 면제 사유가 합당합니다.

생 명 윤 리 심 의 위 원 회 위 원 장

부록 2. 연구 대상 항암화학요법

Chemotherapy regimen		Descriptions
FOLFOX	FOLFOX4	Day 1: Oxaliplatin 85mg/m^2 IV over 2hr Leucovorin 200mg/m^2 IV over 2hr Fluorouracil 400mg/m^2 IV bolus Fluorouracil 600mg/m^2 IV over 22hr Day 2: Leucovorin 200mg/m^2 IV over 2hr Fluorouracil 400mg/m^2 IV bolus Fluorouracil 600mg/m^2 IV over 22hr q 2weeks
	FOLFOX6	Day 1: Oxaliplatin 100mg/m^2 IV over 2hr Leucovorin 2~400mg/m^2 IV over 2hr Fluorouracil 400mg/m^2 IV bolus Fluorouracil 2400~3000mg/m^2 IV over 46hr q 2weeks
FOLFIRI		Day 1: Irrinotecan 180mg/m^2 IV over 1.5hr Leucovorin 2~400mg/m^2 IV over 2hr Fluorouracil 4~500mg/m^2 IV bolus Fluorouracil 2400~3000mg/m^2 IV over 46hr q 2weeks
Paclitaxel	Weakly paclitaxel	Day 1: Paclitaxel 6~80mg/m^2 IV over 1hr Day 8: Paclitaxel 6~80mg/m^2 IV over 1hr Day 15: Paclitaxel 6~80mg/m^2 IV over 1hr q 3weaks
GP		Day 1: Gemcitabine 1000~1250mg/m^2 IV over 30min Cisplatin (CDDP) 60~80mg/m^2 Iv over 2hr Day 8: Gemcitabine 1250mg/m^2 IV over 30min q 3weeks

Abstract

Development and evaluation of prediction models for chemotherapy-induced adverse drug reactions based on electronic health records

Jeongah On
College of Nursing
The Graduate School
Seoul National University

Chemotherapy-induced adverse drug reactions (ADRs) are common and diverse, and not only affect changes or interruptions to treatment schedules, but also negatively affect the patient's quality of life. This study aimed to develop and evaluate prediction models for eight common chemotherapy-induced ADRs by cycle based on electronic health records (EHR) data using machine-learning algorithms.

We used EHR data of 6812 chemotherapy cycles for 935 adult patients receiving four different chemotherapy regimens (FOLFOX, 5-fluorouracil + oxaliplatin + leucovorin; FOLFIRI, 5-fluorouracil + irinotecan + leucovorin; paclitaxel; and GP, gemcitabine + cisplatin) at a tertiary teaching hospital between January 2015 and June 2016. The predicted ADRs included nausea-vomiting, fatigue-anorexia,

diarrhea, peripheral neuropathy, hypersensitivity, stomatitis, hand-foot syndrome, and constipation. Risk factors were selected by reviewing articles related to chemotherapy-induced ADRs and drug approval documents, and included sex, age, chemotherapy-related information (e.g, type of chemotherapy, number of cycles), type of cancer, comorbidity (e.g., diabetes, heart disease, malnutrition status, bone marrow depression). Risk factors satisfying the significance level of $p \leq 0.05$ in the univariate analysis for each ADR were used to develop the prediction model. Three machine learning algorithms were used to developed prediction models: logistic regression, decision tree, and artificial neural network. We compared the performance of the models with AUROC (area of under the receiver operating characteristic curve), AUPRC (area of under the precision-recall curve), and accuracy.

The AUROCs of the logistic regression, decision tree, and artificial neural network models were 0.62–0.83, 0.61–0.83, and 0.62–0.83, respectively, the AUPRCs were 0.04~0.45, 0.03~0.44, 0.04~0.48, respectively, and the accuracies were 0.59–0.84, 0.55–0.88, and 0.57–0.88, respectively. Among the algorithms, the logistic regression models performed best and had the highest AUROC for six ADRs (range 0.67–0.83). Among the ADRs, the nausea-vomiting prediction models performed best with an AUROC of 0.83 for the three algorithms.

The prediction models developed in this study predicted the risk of eight ADRs based on the chemotherapy cycle, so it reflects risk factors that can change with each cycle. In addition, the models used EHR data, so it can be implemented in healthcare systems to be used in clinical setting. The risk of ADRs predicted by the models can help the early detection and rapid management of ADRs by allowing

nurses to carefully observe ADRs according to the patient's risk of ADRs. In addition, if the prediction models and the symptom management guidelines for ADRs are combined, it will be possible to provide nurses with nursing intervention recommendations to manage the ADRs that have occurred.

Future research is needed to validate the prediction model developed in this study with new data and to identify the clinical effectiveness of the prediction models. We propose a study to develop a clinical decision support system that provides recommendations for early detection and management of ADRs based on ADRs risk from the prediction models.

Keywords : Medical oncology, Antineoplastic agents, Drug-related side effects and adverse reactions, Machine learning, Electronic health records

Student Number : 2013-20429