

자궁경부암에서 고선량률과 저선량률
강내 근접 방사선 치료의 비교:
체계적 분석과 메타분석

연세대학교 대학원
의 학 과
이 강 규

자궁경부암에서 고선량률과 저선량률
강내 근접 방사선 치료의 비교:
체계적 분석과 메타분석

지도 박 경 란 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2002년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

이 강 규

이강규의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2002년 12월 일

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 저에게 많은 분들의 도움이 있으셨습니다.

먼저 부족한 저를 언제나 깊은 관심으로 배려해주시고 논문을 완성할 수 있게 끝까지 세심한 가르침으로 이끌어주신 박 경란 교수님께 진심으로 감사드립니다. 저의 논문을 지도해주시고, 메타 분석에 대하여 많은 가르침과 조언을 아끼지 않으셨던 김 춘배 교수님과 남 정모 교수님께 감사의 인사를 올립니다. 그리고, 언제나 따뜻하게 지켜보면서 많은 가르침을 주신 이 종영 교수님과 대학원 과정 중 방사선 물리학을 열심히 지도해주신 박 영우 교수님에게도 깊은 감사를 드립니다. 또한, 저와 매일 마주치면서 고통받는 암환자를 위하여 열심히 일하는 우리 방사선 종양학과 직원들에게도 감사드립니다.

저를 항상 걱정하시면서 묵묵히 지켜보시고 어떠한 상황에서도 저의 버팀목이자 마지막 보루가 되어주시는 부모님께 감사드립니다. 저와 아내를 때론 걱정하시면서도 언제나 따뜻하게 보살펴 주시는 장인 어른과 장모님께도 감사를 드립니다. 그 동안 많은 어려움이 있었지만 내색하지 않고 깊은 애정과 함께 항상 저에게 힘이 되어 준 사랑하는 아내 정숙이에게 이 자리를 빌어 고마움을 표합니다. 그리고, 언제나 사려 깊게 생각하고 행동하는 동생 승필이와 지금 군복무로 어려운 나날을 보내고 있지만 항상 웃음을 잃지 않고 열심히 생활하고 있는 동생 병철이에게도 감사를 전합니다.

끝으로 지금까지 많은 분들로부터 받았던 고마움과 배움에서 얻은 지혜를 비록 어리석지만 저 혼자만의 것으로 버려두지 않고 조금이나마 현실에 적용하여 많은 사람에게 혜택이 가도록 노력을 하고자 다짐해 보면서 감사의 글을 마칩니다

저자 씬

차 례

표 차례	ii
그림 차례	iii
국문 요약	1
I. 서 론	3
II. 대상 및 방법	6
1. 연구 과정	6
2. 자료 수집 방법	6
3. 메타분석 방법	6
가. 질적 메타분석 방법	6
나. 계량적 메타분석 방법	7
III. 결 과	9
IV. 고 찰	26
참고 문헌	34
영문 요약	38

표 차 례

Table 1. Advantage of HDR vs. LDR in cancer of the cervix	5
Table 2. Summary of treatment scheme for each study	10
Table 3. Summary of survival and local recurrence rate for each study	11
Table 4. Summary of moderate to severe rectal and bladder complication rate for each study	12
Table 5. Common effect size and 95% confidence interval for 5-year overall survival rate	15
Table 6. Common effect size and 95% confidence interval for 5-year disease free survival rate	19
Table 7. Common effect size and 95% confidence interval for local recurrence rate in all studies and prospective studies	21
Table 8. Common effect size and 95% confidence interval for moderate to severe complication rate of rectum and bladder	24

그림 차례

Fig. 1. Study effect size and common effect size for overall survival rate	· · · 14
Fig. 2. Study effect size and common effect size for disease free survival rate	· 18
Fig. 3. Study effect size and common effect size for local recurrence rate	· · · 20
Fig. 4. Study effect size and common effect size for rectal complication rate	· · 22
Fig. 5. Study effect size and common effect size for bladder complication rate	· 23
Fig. 6. Funnel plotting for overall survival	· · · · · · · · · · · · 25

국 문 요 약

자궁경부암에서 고선량률과 저선량률 강내 근접 방사선 치료의 비교: 체계적 분석과 메타 분석

자궁경부암의 근접 방사선치료에 있어서 전통적으로 사용되어 온 저선량률 강내 조사와 1960년초부터 시행되기 시작한 고선량률 강내 조사 중 어떤 치료법이 임상적으로 더 우수한 치료효과를 보이는지에 대해서는 아직까지 많은 논란이 있다. 본 연구에서는 자궁경부암에서 고선량률과 저선량률 강내 조사를 시행하여 치료 결과를 보고한 논문들을 대상으로 생존율, 무병 생존율, 국소재발을 및 직장과 방광의 합병증 발생율에 대해 메타 분석을 시행하여 두 치료법 간의 우위성 여부를 검증하고자 하였다.

Medline과 CancerLit을 통한 논문 검색과 관련 논문의 참고 문헌을 검색하여 1966년부터 2002년 9월 사이에 발표된 자궁경부암에서 고선량률과 저선량률 강내 조사의 치료 결과를 비교한 전향적 무작위 및 후향적 임상 연구 논문을 찾아서 검토한 후 본 연구의 포함 기준 및 제외 기준을 적용하여 총 14편의 논문(3편의 전향적 무작위 연구와 11편의 후향적 연구)을 선정하였고, 이들 논문들을 대상으로 5년 생존율, 5년 무병 생존율, 국소 재발을 및 직장과 방광의 합병증 발생률 등에 대한 메타 분석을 시행하였다. 두 치료법 간에 우위성 여부를 검증하기 위하여 각각의 대상 논문에서 두 치료법간의 교차비(odds ratio)를 구한 뒤 동질성 검정을 거쳐 이를 병합하여 통합 효과 크기(common effect size)와 95% 신뢰 구간(confidence interval)을 구하였다.

14편의 대상 논문에서 포함하고 있는 총 환자의 수는 18,629명이었고, 그 중 고선량률 강내 조사를 시행한 환자는 10,689명, 저선량률 강내 조사를 시행한 환자는 7,940명이었다. 5년 생존율의 통합 효과 크기(common effect size)는 1.1869 (95% 신뢰 구간 0.9875-1.4264)였고, 5년 무병 생존율의 통합 효과 크기는 1.2037 (95%

신뢰 구간 0.6284-2.3059)이었으며, 국소 재발율의 통합 효과 크기는 0.8926 (95% 신뢰 구간 0.733-1.0869)으로 두 치료법 간에 차이가 없었다. 중등도 이상의 직장 과 방광의 합병증 발생률에 대한 통합 효과 크기는 각각 0.8625 (95% 신뢰 구간 0.5877-1.2657)와 1.0937 (95% 신뢰 구간 0.778-1.5375)로 두 치료법간에 차이를 보이지 않았다.

결론적으로 본 연구에서 기존의 저선량률 강내 조사에 비해 고선량률 강내 조사가 생존율과 합병증 발생률에서 차이가 없는 결과를 보여 과거의 저선량률 강내 조사 대신 환자와 시술자에게 보다 안전하고 편리한 고선량률 강내 조사로 대체가 가능할 것으로 생각되나 이는 다수의 환자를 대상으로 한 전향적 무작위 임상 연구를 시행하여야 확인될 수 있을 것으로 생각된다. 또한 고선량률 강내 조사 시 아직까지 임상적으로 규명이 되지 않은 적정 분할 횟수 및 1회당 방사선량에 대해서도 체계적인 임상 연구가 필요할 것으로 생각된다.

핵심되는 말 : 자궁경부암, 강내 조사, 고선량률, 저선량률, 메타 분석

자궁경부암에서 고선량률과 저선량률 강내 근접 방사선 치료의 비교: 체계적 분석과 메타분석

<지도 박 경 란 교수>

연세대학교 대학원 의학과

이 강 규

I. 서 론

자궁경부암의 가장 중요한 치료 방법인 방사선 치료는 외부 방사선치료와 근접 방사선치료(brachytherapy)의 한 방법인 강내 조사(intracavitary radiotherapy, ICR)로 구성되어 있다. 근접 방사선 치료에 사용되는 방사선 동위 원소는 ICRU report 38을 근거로 선량률(시간당 조사되는 방사선량)에 따라 0.4-2.0 Gy/hr는 저선량률(low dose rate, LDR), 2-12 Gy/hr는 중선량률(medium dose rate, MDR), 12 Gy/hr 이상은 고선량률(high dose rate, HDR)로 분류하고 있다.¹⁾

1900년대 초부터 전통적으로 자궁 경부암에서 저선량률 강내 조사가 사용되어져 왔으며 우수한 치료 효과를 보고하고 있다²⁻⁵⁾. 그러나, 저선량률 강내 조사는 시술과정에서 시술자가 자궁 내에 삽입된 강내 조사 기구 (Tandem과 Ovoid) 내로 직접 방사선 동위원소를 장착해야 하므로 시술자에게 방사선이 피폭되어질 수 있으며, 장시간(1-3일)의 치료 기간 동안 방사선 동위 원소를 장착한 강내 조사 기구를 일정하게 한 위치에 고정하기가 용이하지 않고, 환자가 누워있는 상태에서 장시간 움직이지 않아야 하므로 폐색전증과 같은 치명적인 합병증이 발생할 수 있고, 독방에 혼자 거주하여야 하기 때문에 환자에게 정신적인 긴장감과 불안감을

초래하는 단점이 있다(Table 1)⁹⁾.

고선량률 강내 조사는 1960년대 초 Henschke 등⁶⁾에 의하여 소개되어진 후 1960년대 후반부터 보급되기 시작하여 현재는 유럽과 아시아 등지에서 폭넓게 사용되어지고 있다⁷⁻⁸⁾. 고선량률 강내 조사는 원격조작후장진법(remote afterloading system, RALS)으로 저선량률 강내 조사와는 달리 방사선 동위 원소를 원격 조작 방법에 의해 강내 조사 기구 내로 장착이 가능하기 때문에 시술자의 방사선 피폭을 피할 수 있으며 치료시간이 수 분 내지 수십 분 이내로 짧기 때문에 저선량률 강내 조사와는 달리 강내 조사 기구의 고정용이하고 분할 조사가 가능하므로 외래에서 치료할 수 있는 편리성 등의 장점을 가지고 있으나(Table 1)⁹⁾, 분할 조사로 인하여 환자가 여러 차례에 걸쳐 내원하여야 하고 전체 치료 기간이 길어지는 단점을 가지고 있다.

방사선 생물학적인 면에서는 저선량률 강내 조사는 고선량률 강내 조사에 비하여 만기 반응 정상 조직(late responding normal tissue)에 대한 방사선의 영향이 더 낮은 것으로 알려져 있어 방사선으로 인한 직장과 방광의 합병증 발생률이 낮을 것으로 생각되어지고 있다¹⁰⁻¹¹⁾. 그러나, 고선량률 강내 조사의 물리적인 장점들이 고선량률 강내 조사의 방사선 생물학적 단점들을 상쇄할 수 있다는 주장¹²⁾이 있어 아직까지도 두 치료법 중 어떤 치료법이 임상적으로 종양의 완치율을 높이면서 주위 정상 조직의 합병증은 낮출 수 있는지 즉 더 높은 치료효율(therapeutic ratio)을 보이는지에 대해서는 많은 논란이 있다.

이에 저자는 현재까지 발표된 문헌들을 통합하여 메타 분석을 통해 고선량률과 저선량률 강내 조사의 생존율, 무병 생존율, 국소 재발율 및 직장과 방광의 합병증 발생율을 비교 분석하여 두 치료법 간의 임상적 우위성을 알아보고자 하였다.

Table 1. Advantage of HDR vs. LDR in cancer of the cervix⁹⁾

-
1. Eliminates radiation exposure hazard for caregivers, visitors, eliminates source preparation and transportation
 2. Allows shorter treatment times:
 - a) Less patient discomfort because prolonged bed rest is eliminated
 - b) It is possible to treat patients who may not tolerate long periods of isolation and those who are at high risk for acute cardiopulmonary toxicity due to prolonged bed rest.
 - c) There is less risk of applicator movement during therapy.
 - d) Reduced hospitalization (due to outpatient therapy) results in cost shifts.
 - e) Possibly allows greater displacement of nearby normal tissues (by packing or using rectal retractor), which could potentially reduce rectal and bladder morbidity.
 - f) It is possible to treat larger number of patients in institutions that have a high volume of cervical cancer patients but insufficient inpatient facilities (for example, in some developing countries).
 3. Allows use of smaller diameter sources than are used in LDR:
 - a) This reduces the need for dilatation of the cervix and, therefore, reduces the need for heavy sedation or general anesthesia.
 - b) High-risk patients who are unable to tolerate general anesthesia can now be more safely treated.
 - c) Physically easier to insert applicator into the cervix.
 4. Makes treatment-dose-distribution optimization possible. The variation of dwell time with the single stepping source allows an almost infinite variation of the effective source strength and source positions allowing for greater control of the dose distribution and potentially less morbidity.
 5. Allows integration of external beam radiation therapy and HDR, which can lead to a shorter overall duration of treatment and potentially to better tumor control.
-

II. 대상 및 방법

1. 연구과정

이 연구의 분석과정은 전체적으로 Jenicek 등¹³⁾이 제안한 메타 분석의 순서에 따랐다.

2. 자료수집 방법

이 연구는 1966년 1월부터 2002년 9월 사이에 출판되어진 자궁경부암에서 고선량률과 저선량률 강내 조사를 비교한 전향적 무작위 연구(prospective randomized trial) 및 후향적 연구(retrospective study) 논문을 대상으로 하였다. 이들 대상 논문에 대한 검색은 Medline과 CancerLit을 통하여 영문으로 작성되어진 논문들을 대상으로 검색하였고, 문헌 검색시 cervix cancer, intracavitary radiotherapy(ICR), high-dose rate, low-dose rate 등의 영문 핵심어로 검색하였다. 또한, 종설(review article) 및 관련 논문의 참고 문헌에서도 대상 논문을 검색하였다.

3. 메타 분석방법

가. 질적 메타 분석방법 (qualitative meta-analysis)

검색된 논문들 중 FIGO 병기 Ib 기부터 IVa 기까지 자궁경부암 환자들을 대상으로 고선량률과 저선량률 강내 조사 간의 치료 결과를 비교한 논문들 중 근처적 목적의 방사선 치료를 시행하여 5년 생존율 또는 5년 무병 생존율의 결과를 포함한 논문을 메타 분석의 대상 논문으로 포함시켰으며 수술 등과 같은 다른 치

료 방법을 포함한 논문의 경우 근치적 목적의 방사선 치료 군만을 선택하여 그 결과를 메타분석에 포함시켰으나 근치적 방사선 치료 군만을 선택할 수 없을 경우에는 대상 논문에서 제외하였다. 그 외 방사선 치료 전 또는 후에 수술을 시행한 환자들을 대상으로 한 논문이나 자궁경부암 중 선암종(adenocarcinoma)만을 대상으로 한 논문, 5년 미만의 생존율이나 무병 생존율을 보고한 논문들은 제외하였다. 또한, 대상 논문은 중복 출판 편의 (multiple publication bias) 를 피하기 위하여 같은 연구기관 또는 같은 대상 환자와 관련된 중복 논문은 시기적으로 가장 최근에 발표된 한 개의 논문만을 선택하였다. 이상의 포함기준 및 제외기준을 적용하여 개개의 논문에 대한 질(quality)을 평가하였고, 이 기준에 미달하는 논문은 분석에서 제외하였다. 논문의 질에 대한 평가를 거친 후 대상 논문에 포함된 논문은 총 14편¹⁵⁻²⁸⁾이었다. 이들 대상 논문에 대해서 조사한 변수는 저자, 출판년도, 병기, 치료방법, 5년 생존율 또는 무병 생존율, 국소 재발율, 직장과 방광의 합병증 발생률이었다.

나. 계량적 메타 분석방법 (Quantitative meta-analysis)

계량적 메타 분석을 이용하여 고선량률과 저선량률 강내 조사 간의 치료 결과를 비교하기 위하여 각 논문에서 5년 생존율과 무병 생존율, 국소 재발율, 직장과 방광의 합병증 발생률의 변수들에 대해서 두 치료법 간에 효과 크기(effect size)를 구하여 두 치료법간의 우위성 여부를 분석하였다. 개별 논문에서 각 변수들에 대한 효과 크기는 저선량률 강내 조사군을 대조군으로 하여 2X2 분할표를 이용해서 저선량률 강내 조사군에서의 사건 (event) 발생 수에 대한 고선량률 강내 조사군에서의 사건 발생 수의 교차비 (odds ratio) 로 정의하였고, 효과 크기의 통합은 Peto 방법을 이용하여 통합 효과 크기(common effect size)와 95% 신뢰 구간 (95% confidence interval. 95% CI)을 구하였다.

본 연구의 대상 논문 14편 중 11편의 논문이 후향적 연구이고, 1990년 이전에 쓰여진 논문이 9편으로 과거의 논문이 많아서 정확한 통계 방법이 적용되지 않았기 때문에 5년 생존율 및 무병 생존율, 국소 재발율, 직장과 방광의 합병증 발생률

의 변수들을 단순 비율로만 제시한 논문이 대부분이었다. 따라서 본 연구에서 교차비를 구하기 위하여 사용한 각 변수들에서의 사건 발생 수는 5년 후 대상 환자 수 및 사건 수를 표기한 논문의 경우 제시된 대상 환자 수와 사건 발생 수를 바로 사용하였으나, 대상 논문 중 사망, 재발, 합병증의 발생, 추적 실패 등이 발생한 수가 제시되지 않고 사건 발생의 단순 비율만 제시된 경우에는 대상 환자군의 수에 변수의 단순 비율을 곱하여 변수의 사건 발생 수를 추정하여 적용하였다.

효과 크기의 통합을 위해 고정 효과 모형(fixed effect model)과 확률 효과 모형(random effect model) 중 적합한 효과 모형을 선택하기 위하여 통합 전에 동질성 검정을 시행하였으며, 동질성 검정은 고정 효과 모형이 적합하다는 가설 하에서 Q값을 구하였고 이를 p-value로 변환하여 p-value가 0.05 이상일 경우 각 논문으로부터 얻은 자료가 동질적인 것으로 판단하여 고정 효과 모형의 효과 크기 및 95% 신뢰 구간을 적용하였고, p-value가 0.05 미만일 경우 자료가 이질적인 것으로 판단하여 확률 효과 모형의 효과 크기 및 95% 신뢰 구간을 적용하여 효과 크기를 통합하였다.

개별 논문의 효과 크기 및 95% 신뢰 구간 그리고, 통합 효과 크기는 메타 분석 통계 프로그램인 MetaWin Version 2.0¹⁴⁾과 웹(web)상의 메타코리아 홈페이지 (<http://www.metakorea.or.kr>) 내에 있는 메타 분석 통계 프로그램을 이용하였다.

III. 결 과

포함 기준 및 제외 기준을 적용한 후 연구 대상에 포함된 총 14편 논문 중 전향적 무작위 연구는 3편^{15,17-18)}이었고, 나머지 11편^{16,19-28)}은 후향적 연구였다. 14편의 논문의 총 대상 환자의 수는 18,629명이었고, 그 중 고선량률 강내 조사를 시행한 환자는 10,689명, 저선량률 강내 조사를 시행한 환자는 7,940명이었다. 그 중 Orton 등²⁰⁾의 논문은 대상 환자가 12,206명(고선량률 강내 조사 7,468명, 저선량률 강내 조사 4,738명)으로 가장 많았는데, 이 논문은 강내 조사 기기를 보유한 56개 기관들을 대상으로 설문 조사를 시행한 자료를 모아서 분석하였다. 대상 논문들의 국가별 분포를 보면 3편의 전향적 무작위 연구는 일본이 2편, 인도가 1편이었고, 후향적 연구는 일본 3편, 독일 3편, 대만과 미국, 중국, 유고슬라비아, 네덜란드에서 각각 1편이었다. 논문 발표의 시기는 1980년부터 2002년까지로 그 중 1990년 이후에 발표된 논문은 5편, 1990년 이전에 발표된 논문은 9편이었다. FIGO 병기 I-IV 기 환자들을 포함한 논문은 6편이었고, I-III 기는 6편, II-III 기 환자들을 대상으로 한 논문은 2편이었다(Table 2).

대상 논문에서 시행된 방사선 치료 방법을 보면 외부 방사선 치료는 FIGO 병기에 따라 최저 35 Gray (Gy) 부터 최고 60 Gy 까지 조사하였다. 고선량률 강내 조사의 조사량은 최저 16 Gy 부터 최고 56 Gy 였고, 1회 조사량은 최저 3 Gy 에서 최고 14 Gy 였으며, 분할 횟수는 최저 3회에서 최고 10회 (주당 1회-3회)로 총 강내 조사 기간은 2-6주 였다. 저선량률 강내 조사는 대부분의 논문에서 분할 횟수가 1-2회였고, 조사량은 최저 20 Gy에서 많게는 최고 80 Gy까지 조사되었다.

대상 논문 모두에서 병기별 5년 생존율 및 무병 생존율, 국소 재발율과 직장과 방광의 합병증 발생률의 모든 정보를 제시하지 않아서 5년 생존율에 대해서는 11편, 5년 무병 생존율에 대해서는 4편, 국소 재발율에 대해서는 6편, 중등도(RTOG grade 3 or moderate grade) 이상의 직장과 방광의 합병증 발생율에 대해서는 12편이 분석 대상 논문이 되었다(Table 3, Table 4).

Table 2. Summary of treatment scheme for each study

Reference	Year	Country	Type ^a	No. of patients		EBR ^b		HDR ^c		LDR ^d				
				Total	HDR ^e / LDR ^f	Stage	(Gy)	TD ^g (Gy)	D/F ^h (Gy)	FN ⁱ	TD ^g (Gy)	D/F ^h (Gy)	FN ⁱ	
Hareyama ¹⁹	2002	Japan	P ^j	132	61	71	II-III	50-54	17.3-29	-	2-5	30-50	-	3-4
Hsu ²⁰	1995	Taiwan	R ^k	408	149	259	IB-IVA	36-45	32-42	7-8	4-6	40	20	2
Patel ²¹	1994	India	P	482	236	246	I-III	35-45	18-38	9-9.5	2-4	35-75	35-37.5	1-2
Teshima ²²	1993	Japan	P	430	259	171	I-III	40	28-30	6-7	3-4	54-65	27-32.5	2
Arai ²³	1992	Japan	R	1279	1022	257	I-IV	40-55	15-29	5-6	3-5	25-50	10-13.3	2-5
Orton ²⁴	1991	USA	R	12306	7468	4738	I-IV	-	-	-	-	-	-	-
Cal ²⁵	1989	China	R	646	380	266	I-IV	40-55	30-35	5-6	5-7	60-70	-	1
Akine ²⁶	1988	Japan	R	456	84	372	IB-IVA	50	20	3-5	3-10	20-40	20	1-2
Glaser ²⁷	1988	Germany	R	781	403	388	I-III	40-50	35-42	6-7	5-6	45-60	15-20	3-4
Vahrson ²⁸	1988	Germany	R	647	90	557	I-III	45-46	28-56	6-14	3-7	-	-	-
Cilicic ²⁹	1988	Yugoslavia	R	323	137	186	II-III	35-46	38-40	9.5-10	4	60-64	30-32	2
Kuipers ³⁰	1984	Netherlands	R	256	111	145	I-III	50	16	8	2	22.5-37	-	1-2
Sato ³¹	1984	Japan	R	234	87	147	I-IV	50-60	30	6	5	20-40	20	1-2
Rotte ³²	1980	Germany	R	349	112	237	I-III	40	40	4	10	80	-	-

^aType of clinical study ^bHDR: High dose rate intracavitary radiotherapy ^cLDR: Low dose rate intracavitary radiotherapy

^dEBR: External beam radiotherapy ^eTD: Total dose ^fD/F: Dose/Fraction ^gFN: Number of fractions

^hP: prospective randomized trial ⁱR: retrospective study

Table 3. Summary of survival and local recurrence rate for each study

Ref*	No of Patients		5-year OS [†] (%)		5-year DFS [‡] (%)		LR [§] (%)		
	Stage	HDR	LDR [¶]	HDR	LDR [¶]	HDR	LDR [¶]	HDR	LDR [¶]
15	II	22	26	-	-	69.0	87.0	11.0	0.0
	III	39	45	-	-	51.0	60.0	31.0	30.0
16	I	43	39	86.0	92.2	-	-	-	-
	II	70	134	77.1	81.3	-	-	-	-
	III	30	73	50.0	50.2	-	-	-	-
17	Group I (≤ 3 cm)					81.7	71.9	11.8	11.2
	I	34	36	-	-	85.0	81.0	0.0	0.0
	II	22	22	-	-	71.3	66.4	18.2	18.2
	Group II (> 3 cm)					53.6	55.1	26.2	22.0
	I	23	25	-	-	74.6	69.9	13.1	12.0
	II	68	71	-	-	62.5	60.1	26.5	22.5
	III	111	114	-	-	42.6	50.0	28.8	23.7
18	I	32	28	66.0	89.0	85.0	93.0	13.0	0.0
	II	80	61	61.0	73.0	73.0	78.0	13.0	13.0
	III	147	82	47.0	45.0	53.0	47.0	33.0	46.0
19	Ib	147	12	88.1	83.3	-	-	5.0	0.0
	IIb	216	65	67.0	73.8	-	-	14.0	12.0
	IIIb	508	143	52.2	46.5	-	-	24.0	31.0
20	I	1327	630	82.7	82.4	-	-	-	-
	II	2891	1271	66.6	66.8	-	-	-	-
	III	2721	1464	47.2	42.6	-	-	-	-
21	I	2	4	100.0	50.0	-	-	-	-
	II	65	133	81.5	72.2	-	-	-	-
	III	23	113	73.9	52.2	-	-	-	-
22	IIb	20	83	60.0	56.0	-	-	29.0	17.0
	IIIb	37	212	54.0	38.0	-	-	36.0	39.0
23	I-III	493	288	-	-	59.4	32.6	-	-
24	I	24	206	71.0	74.0	-	-	-	-
	II	37	213	76.0	53.0	-	-	-	-
	III	29	138	62.0	24.0	-	-	-	-
25	II	85	66	54.0	70.0	-	-	-	-
	III	52	120	37.0	43.0	-	-	-	-
26	I	21	32	76.0	80.0	-	-	10.0	12.0
	II	54	71	74.0	68.0	-	-	15.0	11.0
	III	36	42	36.0	48.0	-	-	30.0	38.0
27	I	8	10	97.4	82.6	-	-	-	-
	II	31	40	55.1	55.4	-	-	-	-
	III	44	85	56.8	49.0	-	-	-	-
28	I	42	28	83.3	89.2	-	-	-	-
	II	59	121	74.5	76.0	-	-	-	-
	III	11	88	36.5	52.0	-	-	-	-

* Reference [†] Overall survival rate [‡] Disease free survival rate

[§]Local recurrence rate ^{||} High dose rate intracavitary radiotherapy

[¶]Low dose rate intracavitary radiotherapy

Table 4. Summary of moderate to severe rectal and bladder complication rate for each study

Reference	Rectal complication rate(%)		Bladder complication rate(%)	
	HDR*	LDR [†]	HDR*	LDR [†]
Hareyama ¹⁵⁾	2.1	8.7	4.0	7.5
Hsu ¹⁶⁾	9.4	10.4	3.6	0.8
Patel ¹⁷⁾	0.4	2.4	0.0	0.0
Teshima ¹⁸⁾	4.0	3.0	3.0	1.0
Arai ¹⁹⁾	4.1	2.4	1.2	0.8
Orton ²⁰⁾	-	-	-	-
Cai ²¹⁾	13.4	8.2	7.1	5.2
Akine ²²⁾	26.4	40.0	1.2	11.5
Glaser ²³⁾	-	-	-	-
Vahrson ²⁴⁾	3.0	2.0	3.0	2.0
Cikaric ²⁵⁾	7.1	16.6	5.0	9.6
Kuipers ²⁶⁾	7.0	6.6	3.5	3.3
Sato ²⁷⁾	14.9	13.6	9.2	7.5
Rotte ²⁸⁾	2.6	10.5	0.8	2.5
Total	7.87	10.37	3.47	4.31

* High dose rate intracavitary radiotherapy

[†] Low dose rate intracavitary radiotherapy

저선량률 강내 조사에 대한 고선량률 강내 조사의 5년 생존율에 대한 통합 효과 크기(common effect size)는 1.1869 (95%신뢰 구간 0.9875-1.4264)로 고선량률 강내 조사가 저선량률 강내 조사에 비하여 5년 생존율이 약간 증가한 것으로 보였으나, 95% 신뢰 구간을 고려하면 두 치료법간에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Fig. 1, Table 5). FIGO 병기별 분석을 보면 병기 I기 (대상 논문 9편)에서는 통합 효과 크기가 0.9510 (95% 신뢰 구간 0.7599-1.1902), 병기 II기 (대상 논문 11편)에서는 통합 효과 크기가 0.9881 (95% 신뢰 구간 0.8770-1.1132), 병기 III기 (대상 논문 11편)에서는 통합 효과 크기가 1.2806 (95% 신뢰 구간 0.9823-1.6694) 으로 모든 병기에서 고선량률 강내 조사와 저선량률 강내 조사간에 5년 생존율의 차이를 보이지 않았다(Table 5).

대상 논문 중 Orton 등의 연구²⁰⁾는 고선량률 강내 조사를 실시하는 전세계 56개의 기관들을 대상으로 자료를 수집하여 비교한 것인데 Orton 등의 연구 이전에 발표되어진 본 연구 대상 논문들의 환자와 중복되었을 가능성이 있기 때문에 이런 가능성을 배제하기 위하여 Orton 등의 연구를 제외한 10개의 논문만을 대상으로 5년 생존율에 대한 메타 분석을 시행하였고, 이 분석에서의 통합 효과 크기는 1.2151 (95% 신뢰 구간 0.9536-1.5486) 로 Orton 등의 연구를 포함하였을 때와 비교하여 큰 차이를 보이지 않았다(Table 5). 또한 Orton 등의 연구를 제외한 FIGO 병기별 메타 분석에서도 병기 I기에서는 통합 효과 크기가 0.7148 (95% 신뢰 구간 0.4317-1.1836), 병기 II기 (대상 논문 11편)에서는 통합 효과 크기가 0.9816 (95% 신뢰 구간 0.7804-1.2347), 병기 III기 (대상 논문 11편)에서는 통합 효과 크기가 1.3049 (95% 신뢰 구간 0.9101-1.8710)로 모든 병기에서 두 치료법간에 5년 생존율의 차이를 보이지 않았다(Table 5).

5년 무병 생존율은 4편의 논문이 대상이 되었으나, 그 중 Patel 등¹⁷⁾의 논문에서는 종양의 크기 3 cm을 기준으로 분리하여 각각의 5년 무병 생존율을 보고하였는데 본 메타 분석에서는 이를 2개의 개별적인 연구 논문으로 분리하여 모두 5개의 연구로 메타 분석을 시행하였다. 5년 무병 생존율에 대한 통합 효과 크기는 1.2037 (95% 신뢰 구간 0.6284-2.3059)로 고선량률 강내 조사가 저선량률 강내 조사에 비하여 5년 무병 생존율이 증가한 것으로 보였으나, 95% 신뢰 구간을 고려

Fig. 1. Study effect size and common effect size for overall survival rate. The effect size for each study is shown with the 95% confidence interval (CI). Data points left of the dotted line indicate low dose rate intracavitary radiotherapy to be better; data points to the right indicate high dose rate intracavitary radiotherapy to be better.

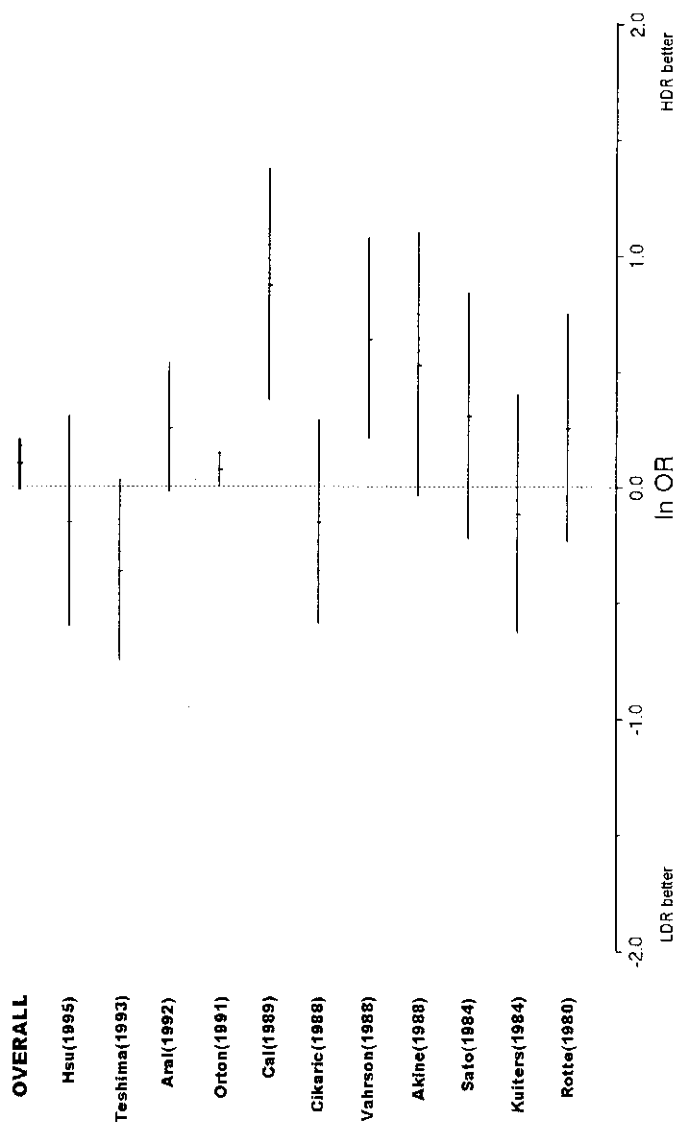


Table 5. Common effect size and 95% confidence interval for 5-year overall survival rate

	No. of studies	Common effect size	95% CI [*]	Effect model [†]	Q statistic for homogeneity test	Homogeneity p-value
All studies						
Total	11	1.1869	0.9875-1.4264	R [‡]	28.5380	<0.05
Stage I	9	0.9510	0.7589-1.1902	F [§]	9.2640	≥0.05
Stage II	11	0.9881	0.8770-1.1132	F	16.6764	≥0.05
Stage III	11	1.2806	0.9823-1.6694	R	23.1358	<0.05
All studies excluding Orton's study						
Total	10	1.2151	0.9536-1.5486	R	26.8217	<0.05
Stage I	8	0.7148	0.4317-1.1836	F	7.7301	≥0.05
Stage II	10	0.9816	0.7804-1.2347	F	16.6721	≥0.05
Stage III	10	1.3049	0.9101-1.8710	R	22.8707	<0.05

* 95% confidence interval

[†] Effect model by homogeneity test

[‡] F: Fixed effect model

[§] R: Random effect model)

하면 5년 무병 생존율에서도 두 치료법간에 차이를 보이지 않았다(Fig. 2, Table 6). 전향적 무작위 연구들만을 대상으로 메타 분석을 시행하였을 때 통합 효과 크기는 0.9050 (95% 신뢰 구간 0.7041-1.1632)로 역시 두 치료법간에 차이가 없었다. FIGO 병기별 분석을 보면 병기 I기 (대상연구 3편)에서는 통합 효과 크기가 1.5615 (95% 신뢰 구간 0.7011-3.4776), 병기 II기 (대상연구 4편)에서는 통합 효과 크기가 0.8952 (95% 신뢰 구간 0.5721-1.4009), 병기 III기 (대상연구 3편)에서는 통합 효과 크기가 0.9090 (95% 신뢰 구간 0.6423-1.2964)으로 모든 병기에서 고선량률 강내 조사와 저선량률 강내 조사간에 5년 무병 생존율의 차이를 보이지 않았다(Table 6).

국소 재발율에 대한 대상 논문은 6편이었으나 5년 무병 생존율의 분석에서와 같이 Patel 등¹⁷⁾의 논문을 두 개의 개별 연구 결과로 나누어 대상 연구의 수는 7개였다. 국소 재발율에 대한 통합 효과 크기는 0.8926 (95% 신뢰 구간 0.7330-1.0869)로 저선량률 강내 조사가 고선량률 강내 조사에 비하여 국소 재발율이 높았으나, 95% 신뢰 구간을 고려하면 두 치료법간에 차이는 없었다(Fig. 3, Table 7). 후향적 연구를 제외한 전향적 무작위 연구들만을 대상으로 시행한 메타 분석에서도 통합 효과 크기는 1.0864 (95% 신뢰 구간 0.8096-1.4577)로 역시 두 치료법간에 차이가 없었다. FIGO 병기별 분석을 보면 병기 I기 (대상연구 6편)에서는 통합 효과 크기가 1.7068 (95% 신뢰 구간 0.6470-4.5022), 병기 II기에서는 통합 효과 크기가 1.3769 (95% 신뢰 구간 0.9308-2.0367), 병기 III기에서는 효과 크기가 0.7987 (95% 신뢰 구간 0.6205-1.0282)로 모든 병기에서 통계적으로 두 치료법간에 유의한 국소 재발율의 차이는 없었다. 전향적 무작위 연구들만을 대상으로 병기별 메타 분석을 시행하였을 때에도 역시 두 치료법간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 7).

개별 논문에서 보고한 중등도(RTOG grade 3 or moderate grade) 이상의 합병증 발생률을 두 치료법을 비교하는 변수로 하여 직장에서 발생한 합병증 발생률과 방광에서 발생한 합병증 발생률을 보고한 12개의 논문(Table 4)을 대상으로 하여 메타 분석을 시행하였다. 직장에서의 합병증 발생률에 대한 통합 효과 크기는 0.8625 (95% 신뢰 구간 0.5877-1.2657)였고(Fig. 4, Table 8), 방광에서의 합병증

발생률에 대한 통합 효과 크기는 1.0937(95% 신뢰 구간 0.7780-1.5375)로 두 치료법간에 차이를 보이지 않았다(Fig. 5, Table 8). 전향적 무작위 연구들과 후향적 연구들로 분리하여 직장에서의 합병증 발생률에 대한 통합 효과 크기를 산출하였을 때 각각 0.6853 (95% 신뢰 구간 0.3319-1.4149)과 0.9248 (95% 신뢰 구간 0.6085-1.4055)로 두 치료법 간에 차이를 보이지 않았고, 방광에서의 합병증 발생률은 전향적 무작위 연구와 후향적 연구에서 각각 통합 효과 크기가 1.4530 (95% 신뢰 구간 0.4757-4.4386)과 1.0622 (95% 신뢰 구간 0.7424-1.5198)로 두 치료법 간에 차이를 보이지 않았다(Table 8).

5년 생존율에 대한 메타 분석의 대상이 되는 11편의 논문 중 Orton 등의 연구는 가장 많은 환자 표본 수를 가지고 있었지만 56개의 다른 기관들로부터 자료를 수집하여 분석하였기 때문에 이를 제외한 10편의 논문들을 대상으로 출판 편의 여부를 알아보기 위하여 각 논문의 대상 표본수에 대한 논문별 교차비의 로그값을 직교 좌표상에 점도표화한 결과 교차비의 로그값 0을 중심으로 좌우에 비슷한 분포를 보이고 있어 본 연구의 대상 논문들에서 출판 편의는 없었던 것으로 생각한다(Fig. 6).

Fig. 2. Study effect size and common effect size for disease free survival rate. The effect size for each study is shown with the 95% confidence interval (CI). Data points left of the dotted line indicate low dose rate intracavitary radiotherapy to be better; data points to the right indicate high dose rate intracavitary radiotherapy to be better.

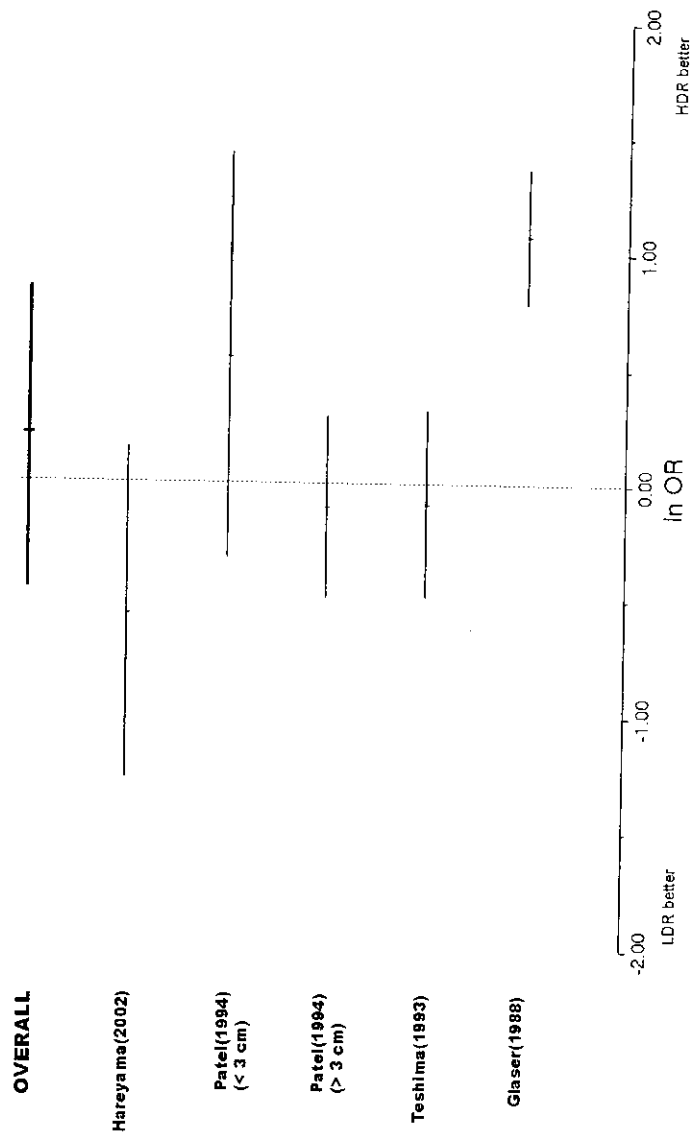


Table 6. Common effect size and 95% confidence interval for 5-year disease free survival rate

	No. of studies	Common effect size	95% CI [*]	Effect model [†]	Q statistic for homogeneity test	Homogeneity p-value
Total	5	1.2037	0.6284-2.3069	R [‡]	39.4878	<0.05
Prospective studies [§]	4	0.9050	0.7041-1.1632	F [¶]	3.7645	≥0.05
Stage I	3	1.5615	0.7011-3.4776	F	0.3545	≥0.05
Stage II	4	0.8952	0.5721-1.4009	F	4.0423	≥0.05
Stage III	3	0.9090	0.6423-1.2964	F	2.2429	≥0.05

* 95% confidence interval †Effect model by homogeneity test

‡R: Random effect model ‡F: Fixed effect model

§Excludes retrospective study by Glaser et al.²⁰

Fig. 3. Study effect size and common effect size for local recurrence rate. The effect size for each study is shown with the 95% confidence interval (CI). Data points left of the dotted line indicate that the local recurrence rate is higher with low dose rate intracavitary radiotherapy; Data points right of the dotted line indicate that the local recurrence rate is higher with high dose rate intracavitary radiotherapy.

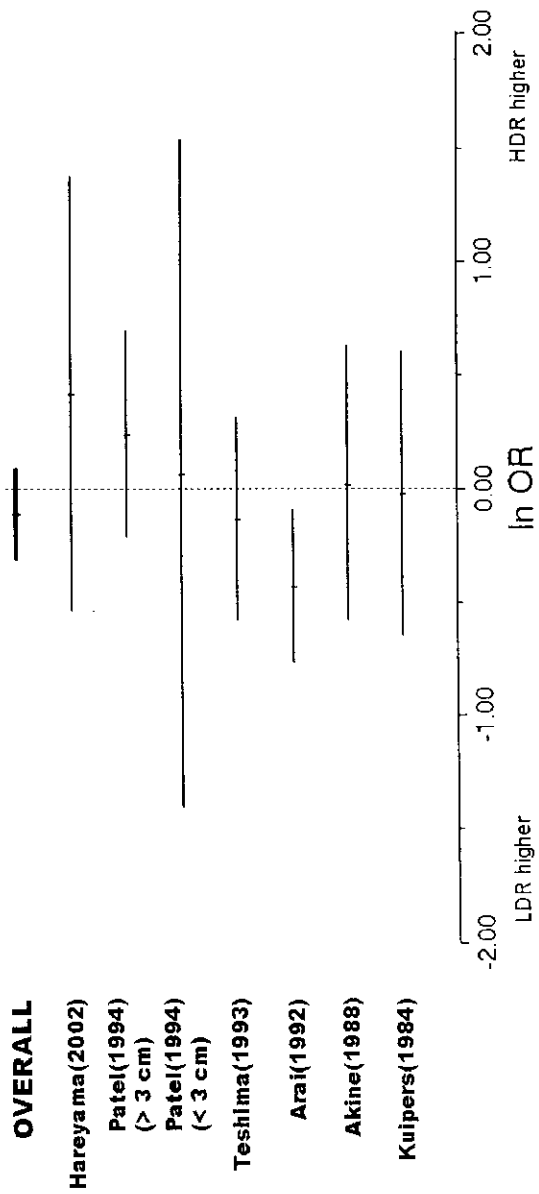


Table 7. Common effect size and 95% confidence interval for local recurrence rate in all studies and prospective studies

	No. of studies	Common effect size	95% CI*	Effect model†	Q statistic for homogeneity test	Homogeneity p-value
All studies.						
Total	7	0.8926	0.7330-1.0869	F†	7.3319	≥0.05
Stage I	5	1.7068	0.6470-4.5022	F	3.2345	≥0.05
Stage II	7	1.3769	0.9308-2.0367	F	3.2862	≥0.05
Stage III	6	0.7987	0.6205-1.0282	F	4.9324	≥0.05
Prospective studies.						
Total	4	1.0954	0.8006-1.4577	F	1.8459	≥0.05
Stage I	3	2.3926	0.6539-8.7541	F	1.9618	≥0.05
Stage II	4	1.3051	0.7512-2.2672	F	2.4747	≥0.05
Stage III	3	0.8844	0.6063-1.2900	F	4.2396	≥0.05

* 95% confidence interval

† Effect model by homogeneity test

‡ F: Fixed effect model

Fig. 4. Study effect size and common effect size for rectal complication rate. The effect size for each study is shown with the 95% confidence interval (CI). Data points left of the dotted line indicate that the rectal complication rate is higher with low dose rate intracavitary radiotherapy; Data points right of the dotted line indicate that the rectal complication rate is higher with high dose rate intracavitary radiotherapy.

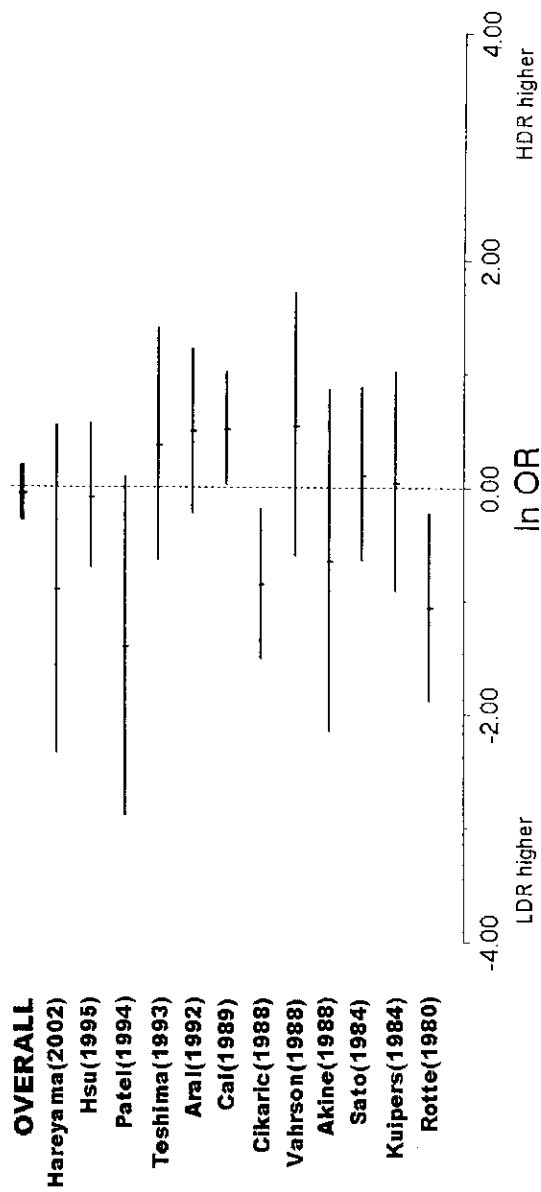


Fig. 5. Study effect size and common effect size for bladder complication rate. The effect size for each study is shown with the 95% confidence interval (CI). Data points left of the dotted line indicate that the bladder complication rate is higher with low dose rate intracavitary radiotherapy; Data points right of the dotted line indicate that the bladder complication rate is higher with high dose rate intracavitary radiotherapy.

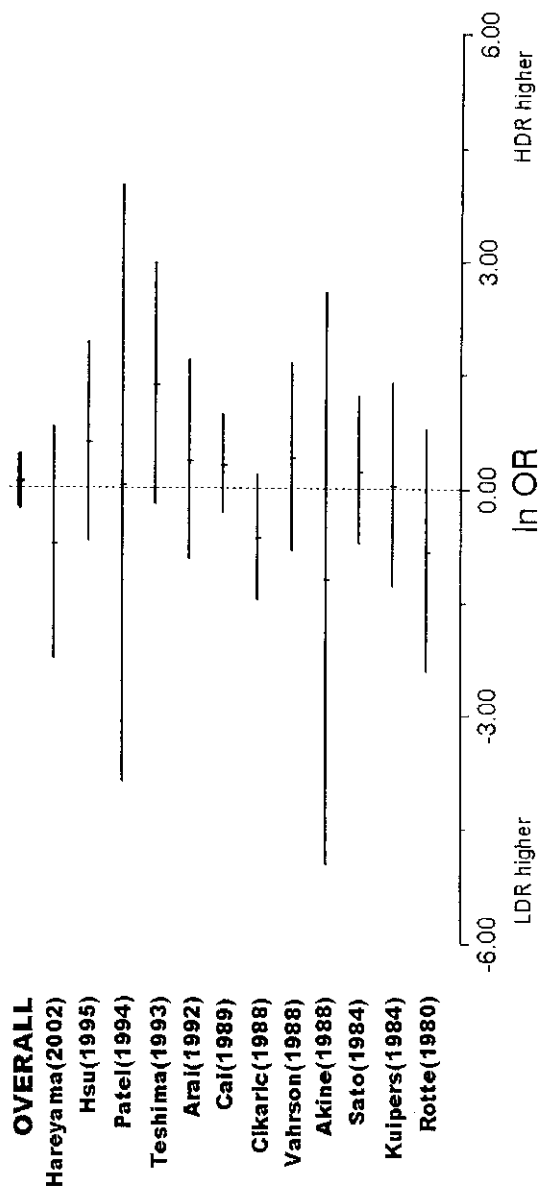


Table 8. Common effect size and 95% confidence interval for moderate to severe complication rate of rectum and bladder

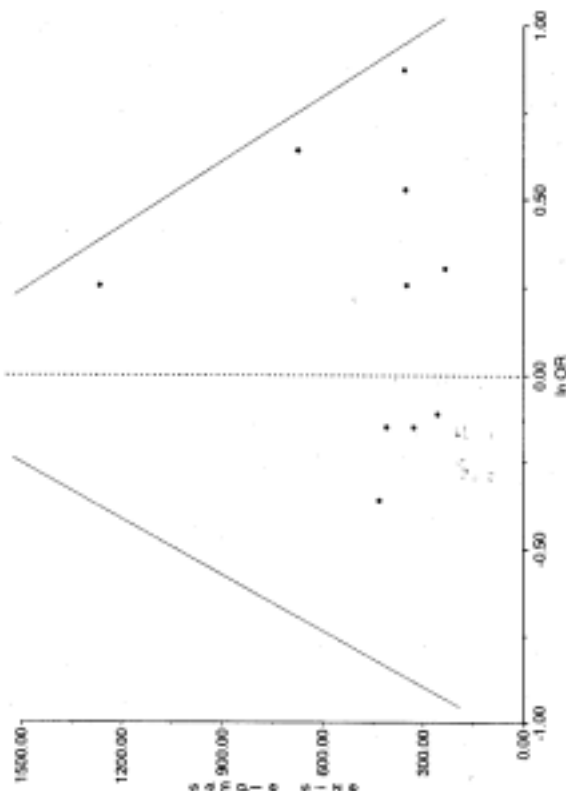
	No. of studies	Common effect size	95% CI*	Effect model†	Q statistic for homogeneity test	Homogeneity p-value
Rectal complication						
Total	12	0.8635	0.5877-1.2657	R‡	25.6991	<0.05
Prospective	3	0.6853	0.3319-1.4149	F‡	4.3968	≥0.05
Retrospective	9	0.9248	0.6065-1.4055	R	20.4622	<0.05
Bladder complication						
Total	12	1.0937	0.7780-1.5375	F	11.1179	≥0.05
Prospective	3	1.4530	0.4757-4.4386	F	4.4960	≥0.05
Retrospective	9	1.0622	0.7424-1.5198	F	6.3475	≥0.05

* 95% confidence interval

† Effect model by homogeneity test

‡ R: Random effect model † F: Fixed effect model

Fig. 6. Funnel plotting* between sample size and the logarithm of the odds ratio for overall survival between high dose rate and low dose rate intracavitary radiotherapy



* Excludes Orton's study due to the large number of patients. The Orton's study combines the overall survival rate of 56 institutions comprising over 12,000 patients

IV. 고 찰

고선량률 강내 조사는 시술자 및 작업 종사자의 방사선 피폭을 피할 수 있고, 치료 시간의 단축으로 인하여 환자의 편의성 및 기구의 고정장치의 설치 및 유지가 용이하며 방사선 동위 원소가 작아짐으로 해서 시술의 편의성이 증진되는 등 저선량률 강내 조사와 비교하여 많은 장점들을 가지고 있다.

그러나, Stitt 등은 고선량률 강내 조사는 저선량률 강내 조사에 비하여 방사선 생물학적인 단점을 가지고 있다고 지적하였다.¹¹⁾ 방사선 생물학적으로 선형이차함수 생존 곡선 모델(linear-quadratic survival curve model)에서 생존 곡선(survival curve)은 방사선 조사량이 작을 경우에는 α/β 비(α/β ratio)가 작은 만기 반응 조직(late responding tissue)이 α/β 비가 큰 조기 반응 조직(early responding tissue)이나 종양에 비해 치사 손상의 정도가 작기 때문에 생존 곡선이 초기에는 기울기가 완만하다가 점점 방사선 조사량이 증가되어지면 방사선에 대한 치사 손상이 점점 더 커지기 때문에 만기 반응 조직의 생존 곡선이 조기 반응 조직 또는 종양의 생존 곡선과 비교하여 급격하게 굽어지게 된다. 따라서 분할 조사 사이에 충분한 회복 시간을 가지고 1회당 방사선량(fraction size)을 조기 반응 조직의 생존 곡선과 만기 반응 조직의 생존 곡선이 교차하는 지점의 선량보다 낮은 선량으로 다분할 조사를 하면 두 곡선간의 격차는 더 벌어지게 되는데 이는 1회당 방사선량을 작게 할 경우 종양 제어율을 낮추지 않으면서 만기 반응 조직에 대한 손상은 감소시킬 수 있음을 의미한다. 그러므로 자궁 경부암 치료에서 고선량률 강내 방사선시 저선량률 강내 조사의 종양 제어율을 기준으로 계산하여 얻은 생물학적 효과선량(biologically effective dose, BED)을 이용하여 고선량률 강내 조사의 총 조사량과 분할 조사 횟수를 결정한다면 고선량률 강내 조사가 선량률이 더 크기 때문에 저선량률 강내 조사시보다 만기 반응 조직의 피해를 더 유발하게 되고 이로 인하여 주위 정상 조직 즉, 직장과 방광에서 만성 합병증이 더 많이 발생할 수 있다고 지적하였다.

또한 Eifel은 고선량률 강내 조사시 선량률 효과의 단점을 상쇄할 수 있는 물

리적 장점에 대해서도 종양의 크기가 작거나 자궁과 질의 해부학적 구조가 별 문제가 없는 환자에서는 효과가 있지만 종양의 크기가 큰 경우 질과 자궁간의 해부학적 구조의 변형을 가지고 올 수 있고 이로 인하여 주위 정상 조직에 조사되어지는 방사선량의 감소를 기대할 수 없기 때문에 고선량을 강내 조사의 장점들을 충분히 기대할 수 없다고 지적하면서 증명된 치료 효과를 가지고 있는 저선량을 강내 조사에서 고선량을 강내 조사로 변경하는 것에 대해 부정적인 견해를 나타내었다.¹⁰⁾

그러나, Fowler는 만성 반응 조직(late responding tissue)의 손상이 α/β 비이외에 방사선 조사 후 준치사 손상 회복(sublethal damage repair)까지 걸리는 시간의 반감기 ($T_{1/2}$)에 의해 영향을 받는데 이 반감기가 일률적으로 조기 반응 조직에서는 짧고, 만성 반응 조직에서는 긴 것은 아니기 때문에 정확한 α 값과 β 값, 준치사 손상 회복 시간의 반감기를 정확히 알지 못하는 상태에서 종양에 대한 효과와 만성 반응 조직에 대한 효과가 동일하다는 가정 하에 만성 반응 조직의 손상이 더 많다고 예측할 수 없다고 지적하였다.²⁹⁾ 또한 Brenner 등³⁰⁻³¹⁾, Dale 등³²⁾, Orton 등¹²⁾은 고선량을 강내 조사의 분할 횟수 및 1회당 방사선량을 산출하기 위해서는 저선량을 강내 조사의 정상조직과 종양에 대한 효과와 동일한 생물학적 효과 선량에 기하학적 회피 인자(geometrical sparing factor)를 고려하여야 하므로 고선량 강내 조사가 저선량 강내 조사에 비해 만성 반응 조직에 대한 영향이 방사선 생물학적인 계산보다도 더 작을 수 있다고 주장하였다.

이와 같이 저선량을 강내 조사는 고선량을 강내 조사에 비해 방사선 생물학적 장점이, 그리고 고선량을 강내 조사는 저선량을 강내 조사에 비하여 물리적 장점이 부각되어 많은 논란이 있으므로 두 치료법간의 우위성 여부를 검증하기 위해서는 다수의 환자를 대상으로 한 전향적 무작위 임상 연구의 결과가 필요할 것으로 생각된다. 그러나 현재까지 발표된 전향적 무작위 임상 시험의 문헌들은 중복된 연구를 제외하면 모두 3편^{15,17-18)}으로 그 중 1편¹⁸⁾은 엄밀한 무작위 임상 시험이 되지 못하였고 다른 2편의 논문들도 전체 대상 환자 수가 각각 132명¹⁵⁾과 482명¹⁷⁾으로 작았기 때문에 두 치료법간의 임상적 우위성에 대한 결론을 얻기에는 부족한 면이 있었다. 고선량을 강내 조사가 1960년대 말부터 시행되기 시작하여 현

재까지 30년이상 충분한 임상 경험이 쌓여 있는 시점에서 저선량률과 고선량률 강내 조사 간의 임상 연구 결과들을 통합하여 두 치료법의 임상적 우위성을 비교하는 것은 의의가 있다고 생각한다. 지금까지 두 치료법을 비교한 논문 중 과거의 논문을 통합하거나 여러 기관을 포함하여 분석한 논문은 Fu 등의 연구³³⁾와 Orton 등의 연구²⁰⁾가 있으나 Fu 등의 연구³³⁾는 1990년 이전의 논문들에 대하여 메타 분석을 시행하지 않고 단순히 치료 결과들을 비교한 연구였고, Orton 등의 연구²⁰⁾는 과거 발표 논문을 분석한 것이 아니라 연구 시점에서 다른 연구 기관들의 결과들을 설문 조사로 자료를 모아 각 치료 기관에서 보고한 생존율과 합병증 발생율의 결과들에 대한 평균값으로 두 치료법간의 우위성을 비교한 것으로 진정한 의미의 메타분석이 시행되지 못하였다. 따라서 체계적인 메타분석을 이용하여 얻은 본 연구의 결과는 Fu 등과 Orton 등의 연구 결과보다 객관적인 근거를 바탕으로 얻은 결과라는데 의의가 있다고 생각한다.

메타 분석이 갖는 제한점은 대상 논문이 가지고 있는 약점과 메타 분석 과정에서 여러 가지 한계들을 포함하고 있다는 점이다. 3편의 전향적 무작위 연구 중에서 Teshima 등의 연구¹⁸⁾는 1975년부터 1983년 사이에 치료가 시행된 환자들을 포함하였지만 1979년 이후에 포함된 환자들은 엄밀한 무작위가 시행되지 못하였는데 그 이유는 저선량률 강내 조사실이 부족하여 저선량률 강내 조사로 선정된 대상 환자들을 모두 수용하지 못하였고, 고선량률 강내 조사가 치료시간이 짧고 고통이 적기 때문에 고령의 환자들에서는 고선량률 강내 조사가 더 많이 시행되어졌다. 이로 인하여 고선량률 강내 조사가 시행된 환자들에서 자궁경부암과 관련이 없는 병으로 사망한 환자수가 더 많았고, 따라서 5년 생존율에서 고선량률 강내 조사군이 저선량률 강내 조사군과 비교하여 낮은 경향을 보였다. 특히 병기 I기 환자들에서는 5년 생존율이 고선량률 강내 조사군에서는 66%, 저선량률 강내 조사군에서는 89%로 통계적으로 유의한 차이를 보였지만 5년 무병 생존율과 국소 재발율에서는 두 치료법 간에 차이를 보이지 않았다. 본 메타 분석에는 전향적 무작위 연구가 너무 적었기 때문에 후향적 연구들을 포함시켰는데 그로 인하여 대상 환자의 수가 많아졌지만 후향적 연구가 포함하고 있는 선택 편의(selection bias), 대상 환자 수의 차이, 치료 기간동안 치료 방법의 변화로 인한 차이 등의

문제점들을 안고 있다. Cikaric 등²⁵⁾과 Rotte 등²⁸⁾의 연구를 제외한 다른 논문들은 두 치료법이 같은 기간내에 시행되어진 것이 아니라 고선량률 강내 조사를 받은 환자들을 과거에 시행되어진 저선량률 강내 조사 환자들과 비교한 연구(historic control study)였다. 따라서 고선량률 강내 치료가 시행된 환자들은 좀 더 발전된 진단 영상 기술들이 적용되어져 병의 진행정도 등에 대한 좀 더 정확한 정보를 얻을 수 있었을 것이고, 이로 인하여 치료 결과에 영향을 주었을 가능성을 내포하고 있다. 그리고, 대상 연구들 중 일부 연구들에서는 5년 생존율, 5년 무병 생존율, 국소 재발율, 직장 및 방광의 합병증 발생률을 5년이 경과한 시점에서 대상이 되는 환자 수 및 변수의 사건이 발생한 수를 제시하지 않고 단순 비율로만 표기하였기 때문에 본 연구에서는 메타 분석을 위하여 논문에서 발표한 변수의 비율에 대상 환자 수를 곱하여 사건의 발생 환자의 수를 추정하였는데 이는 대상 연구 논문에서 추적 관찰에 실패한 환자들을 고려되지 않는 것으로 본 메타연구에 적용한 사건 수와 실제 사건 수간에 일치하지 않는 한계를 가지고 있다.

본 연구의 대상 논문들 간에도 외부방사선 조사량 및 고선량률과 저선량률 강내 조사에서 방사선 조사량, 치료 횟수, 1회당 방사선량 등에서 많은 차이가 있었기 때문에 이로 인한 오차가 있었을 것이다. 특히 대상 논문 중 Orton 등의 연구²⁰⁾는 한 기관에서 시행된 것이 아니라 전세계 56개의 기관에서 총 12,206명의 환자들을 대상으로 설문에 의하여 분석한 것이기 때문에 기관간에 치료 방법의 차이로 인한 오차 뿐만 아니라 Orton 등의 연구 이전에 발표된 논문의 환자들과 중복되었을 가능성이 있다. 본 연구에서는 대상 환자의 중복 편의를 배제하기 위하여 5년 생존율 분석에서 Orton 등의 연구를 포함한 메타분석 및 Orton 등의 연구를 제외한 메타 분석을 각각 시행하여 비교하였다.

이와 같이 본 메타 분석을 시행하여 얻은 결과들은 많은 한계를 포함하고 있지만 지금까지 발표한 논문들에 대하여 고선량률과 저선량률 강내 조사 간에 임상적 차이를 간접적이거나 객관적으로 비교할 수 있는 자료로써 의미가 있다고 생각한다.

본 연구에서 메타 분석을 통하여 대상 논문들을 통합한 결과를 보면 통합 효과 크기가 5년 생존율, 5년 무병 생존율, 국소 재발율에서 고선량률과 저선량률 강

내 조사간에 통계적인 차이를 보이지 않았고, 병기별 분석에서도 두 치료법간에 차이를 보이지 않았다. 또한 선택 편의(selection bias)를 배제하기 위하여 후향적 연구들을 제외한 3편의 전향적 무작위 연구 논문들을 대상으로 메타 분석을 시행하였을 때에도 5년 무병 생존율 및 국소 재발율에서 두 치료법간에 차이를 보이지 않았다.

메타 분석의 대상 논문들 중에서 가장 많은 환자 수를 포함하고 여러 기관들을 조사한 Orton 등의 연구²⁰⁾는 전체 환자의 5년 생존율이 고선량률과 저선량률 강내 조사에서 각각 60.8%, 59.0%로 통계적인 유의한 차이($p=0.045$)가 있었고, 병기별로 분석하였을 때 병기 I기와 II기에서는 차이가 없었던 반면 병기 III기에서는 5년 생존율이 고선량률 강내 조사는 47.2%, 저선량률 강내 조사는 42.6%로 통계적으로 유의한 차이($p=0.005$)를 보였다. 그러나, 가장 많은 환자들을 대상으로 한 Orton 등의 연구²⁰⁾에서 생존율의 차이를 보였음에도 불구하고 Orton 등의 연구를 포함한 전체 대상 논문의 효과 크기를 통합하였을 때 두 치료법간에 생존율의 차이를 보이지 않았기 때문에 Orton 등의 연구가 전체 대상 환자에 대한 생존율의 차이를 보일 정도의 영향을 미치지 않았다고 생각된다. 본 메타 분석에서 환자 중복 편의의 가능성을 배제하기 위하여 Orton 등의 연구를 제외한 후 메타 분석을 시행하였는데 이 결과에서도 두 치료법 간에 생존율의 차이를 보이지 않았다.

Glaser 등의 연구²³⁾에서는 5년 무병 생존율이 고선량률 강내 조사는 59.4%, 저선량률 강내 조사는 32.6%로 차이를 보였고, Vahrson 등의 연구²⁴⁾에서는 5년 생존율이 고선량률 강내 조사는 68%, 저선량률 강내 조사는 52%로 통계적으로 유의한 차이($p < 0.01$)를 보였다. 그리고, 개별 논문 내에서는 통계적인 차이에 대해서 언급하지 않았지만 본 메타 분석에서 유효 크기를 계산한 결과를 보면 5년 생존율에서 Cai 등의 연구²¹⁾가 고선량률 강내 조사가 유의하게 더 높은 것으로 나타났다, 국소 재발율에서는 Arai 등의 연구¹⁹⁾에서 저선량률 강내 조사가 고선량률 강내 조사보다 유의하게 더 높은 것으로 나타났다. 그 외 나머지 논문들에서는 5년 생존율 및 5년 무병 생존율, 국소 재발율의 차이를 보이지 않았다.

본 메타 분석에서는 직장의 합병증 발생률과 방광의 합병증 발생률을 나누어

서 분석하였는데 직장암의 합병증과 방광암의 합병증 발생률을 나누어서 보고하지 않은 Orton 등의 연구²⁰⁾와 Glaser의 연구²³⁾는 분석 대상에서 제외하여 모두 12편의 연구 논문을 대상으로 하였다. 또한 합병증의 정도도 중등도 이상을 대상으로 하였는데 각 개별 논문마다 그 기준이 약간씩 차이가 있었기 때문에 이런 차이는 본 메타 분석의 한계가 될 수 있다. 본 메타 분석의 결과에서 직장암과 방광암의 합병증 발생률은 두 치료군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 전향적 무작위 연구와 후향적 연구로 나누어 메타 분석을 시행하였을 때에도 직장암과 방광암의 합병증의 발생률은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

직장암과 방광암의 합병증 발생률에 대한 본 메타 분석의 대상이 되는 논문들의 개별적인 특징을 보면 3편의 전향적 무작위 연구 중 Hareyama 등의 연구에서는 RTOG 3도 이상의 합병증 발생률이 고선량률 강내 조사는 10%, 저선량률 강내 조사는 13%로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.¹⁵⁾ Patel 등의 연구에서는 전체 직장암 합병증 발생률이 고선량률 강내 조사에서 6.4%, 저선량률 강내 조사에서 19.9%로 통계적으로 유의하게 저선량률 강내 조사에서 더 높았으나, 3도 이상의 중증의 합병증 발생률은 저선량률 강내 조사에서는 2.4%, 고선량률 강내 조사에서는 0.4%로 저선량률 강내 조사에서 더 높았지만 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.¹⁷⁾ 그러나, Teshima 등의 연구에서는 중등도 이상의 직장암 합병증 발생률이 고선량률 강내 조사에서 10%, 저선량률 강내 조사에서는 4%로 통계적으로 유의하게 고선량률 강내 조사에서 더 높은 것으로 나타났다(P=0.023). 그러나, Teshima 등은 직장암의 조사량이 고선량률 강내 조사에서 더 높게 측정되었지만 저선량률 강내 조사를 받은 환자의 수가 상대적으로 너무 적었기 때문에(고선량률 강내 조사 259명, 저선량률 강내 조사 171명) 이 결과만을 가지고 고선량률 강내 조사가 직장암 방사선 조사량을 증가시키는지에 대한 결론은 돌출해 낼 수 없었다.¹⁸⁾

후향적 연구들 중 Cai 등의 연구에서는 직장암의 중등도 이상의 합병증 발생률이 고선량률 강내 조사에서 13.4%, 저선량률 강내 조사에서는 8.2%로 통계적으로 유의하게 고선량률 강내 조사에서 더 높다고 보고하였고,²¹⁾ Cikaric 등의 연구에서는 반대로 고선량률 강내 조사 7.1%, 저선량률 강내 조사 16.6%로 저선량률 강내

조사에서 통계적으로 유의하게 합병증 발생률이 높았다고 보고하였다.²⁵⁾ 그 외 다른 연구들에서는 중등도 이상의 직장과 방광의 합병증 발생률은 차이가 없었다고 보고하였다.

직장과 방광의 합병증을 구분하지 않고 전체 합병증 발생률만 보고하여 본 메타 분석에는 포함되지 않았던 Orton 등의 연구²⁰⁾에서는 중증의 합병증 발생률이 고선량률 강내 조사에서는 2.23%, 저선량률 강내 조사에서는 5.34% ($p < 0.001$)이었고, 중등도 이상의 합병증 발생률은 고선량률 강내 조사에서 9.05%, 저선량률 강내 조사에서는 20.66% ($p < 0.001$)로 저선량률 강내 조사에서 고선량률 강내 조사에 비해 통계적으로 유의하게 높았다. 또한 이 연구에서는 point A 선량에 대한 직장과 방광의 선량비가 저선량률 강내 조사에 비하여 고선량률 강내 조사에서 $13 \pm 4\%$ 의 감소를 보였다고 보고하였다.

그 동안 고선량률 강내 근접 치료에서 직장 혹은 방광의 합병증 발생에 영향을 주는 요인들과 관련된 많은 연구들이 보고되었는데 그 중 Petereit 등의 연구에서는 고선량률 강내 조사와 관련된 24편의 문헌 분석을 통하여 point A의 조사선량 값을 α/β 비 3 Gy로 가정한 후 생물학적 유효선량(BED)로 계산하여 이 생물학적 유효선량(Gy_3)과 합병증의 발생률을 비교하였으나 서로 연관이 없었다고 보고하였다.³⁴⁾ 그러나, point A가 아닌 직장의 방사선 조사선량과 합병증 발생률간에는 직접적인 관련이 있다는 보고들은 많은데 Chen 등³⁵⁾은 누적 직장 조사량(cumulative rectal dose)이 65 Gy 이상, Sakata 등³⁶⁾에 의하면 직장 조사량이 60 Gy 이상일 경우 직장의 합병증이 증가한다고 보고하였다. Clark 등에 의하면 직장에서 합병증이 유발되어지는 조사선량의 값을 생물학적 유효선량(BED)으로 환산하여 약 125 Gy_3 라고 보고하였고,³⁷⁾ Sood 등은 직장의 조사선량이 100 Gy_3 이하에서는 직장에서 미미한 정도의 합병증만이 발생한다고 보고하였다.³⁸⁾

직장이나 방광의 합병증 발생률을 낮추기 위해서는 직장과 방광의 조사량을 감소시켜야 하는데 강내 조사에서 직장과 방광에 대한 방사선의 영향을 줄이기 위한 방법으로는 1회당 방사선량을 감소시키고 분할 횟수를 늘일 수 있겠지만^{11,32)} 그로 인해서 저선량률 강내 조사에 비하여 전체 치료 기간이 늘어나게 되어 치료 기간 동안 종양의 재증식(repopulation)이 유발되어질 수 있으며, 치료 횟수의 증

가로 인하여 시술 기관의 작업 부하량이 증가하게 되고, 시술 기관으로부터 멀리 떨어져 있는 환자의 경우 치료에 대한 순응도 및 편이성이 떨어지는 단점이 있을 수 있다.¹⁶⁾ 현재까지 보고된 문헌들을 종합해보면 아직까지도 고선량률 강내 조사에서 최적의 분할 횟수와 1회당 방사선량을 명확하게 규정하기에는 어려운 실정이다. 본 메타 분석의 대상이 되는 문헌들에서도 고선량률 강내 조사의 분할 횟수 및 1회당 방사선량이 각각 기관마다 많이 다르고, 이와 관련된 자료도 부족하였기 때문에 분할 횟수 및 1회당 방사선량과 합병증 발생률간의 관계를 알기 어려웠으며, Petereit 등의 고선량률 강내 조사에 관한 문헌 분석에서도 각 기관들이 고선량률 강내 조사의 경험이 증가하면서 합병증의 감소가 낮아지는 경향을 보였지만 문헌들에서 분할 횟수 및 1회당 방사선량과 합병증의 발생과 관련된 자세한 기록들이 미비한 관계로 명확한 결론을 얻지 못하였다. 따라서 각 개개의 기관들에서 자체적인 고유의 고선량률 강내 조사의 분할 횟수와 1회당 방사선량을 결정하여 시행한 후 발생하는 합병증에 대한 정확한 기록을 기초로 최적의 분할 횟수와 1회당 방사선량을 결정할 수 있을 것이라고 주장하였다.³⁶⁾

결론적으로 이미 보고된 문헌들을 대상으로 시행한 메타 분석 결과 고선량률 강내 조사와 저선량률 강내 조사 간에 5년 생존율 및 5년 무병 생존율, 국소 재발율 등에서 통계적으로 차이가 없었으며, 병기에 따른 5년 생존율 및 5년 무병 생존율, 국소 재발율에서도 통계적으로 차이를 보이지 않았고, 직장과 방광의 합병증 발생률에서도 차이를 보이지 않았기 때문에 고선량률 강내 조사를 임상에서 안심하고 사용할 수 있을 것으로 생각하며, 고선량률 강내 조사의 적정 분할 횟수 및 1회당 방사선량에 영향에 대해서는 대규모의 전향적 무작위 임상 연구가 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. ICRU Report No. 38. Dose and volume specifications for reporting intracavitary therapy in gynecology. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units. 1985; 4-5
2. Anonymous. Consensus statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1997;66:351-361
3. Fletcher GH. Textbook of radiotherapy, 3rd. ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1980; 720-773
4. Horiot JC, Pigneux J, Pourquier H, et al. Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to G. H. Fletcher guideline: a French cooperative study of 1383 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:605-611
5. Perez CA, Camel HM, Kuske RR, et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a 20-year experience. *Gynecol Oncol* 1986;23:127-140
6. Henschke UK, Hilaris BS, Mahan DG. Remote afterloading with intracavitary applicators. *Radiology* 1964;83:344-345
7. O'Connell D, Howard N, Joslin CAF, et al. A new remotely controlled unit for the treatment of uterine carcinoma. *Lancet* 1965;2:570-571
8. Wakabayashi M, Irie G, Sugawara T, et al. The Trial production of remote after-loading system unit. *Jpn J Clin Radiol* 1966;11:678-648
9. Nag S, Erickson B, Thomdsen B, et al. The American brachytherapy society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:201-211
10. Eifel PJ. High-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix: High

- Tech or high risk? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:383-386
11. Stitt JA, Fowler JF, Thomadsen BR, et al. High dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix: The madison system: I. Clinical and radiobiological considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:335-348
 12. Orton CG. High and low dose-rate brachytherapy for cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;37:117-125
 13. Jenicek M. Meta-analysis in medicine. in *Epidemiology-The logic of modern medicine*. Montreal, Canada EPIMED, 1995
 14. Rosenberg MS, Adams DC, Gurevitch JG. *MetaWin Statistical software for Meta-analysis version 2.0* Massachusetts, MA : Sinauer Associates Inc., Sunderland 2000
 15. Hareyama M, Sakata KI, Oouchi A, et al. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary Therapy for carcinoma of the utrine cervix. A randomized trial. *Cancer* 2002;94:117-124
 16. Hsu WL, Wu CJ, Jen YM, et al. Twice-per-day fractionated high versus continuous low dose rate intracavitary therapy in the radical treatment of cervical cancer: a nonrandomized comparison of treatment results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1425-1431
 17. Patel FD, Sharma SC, Negi PS, et al. Low dose rate vs. high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the utreine cervix: a clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;28:335-341
 18. Teshima T, Inoue T, Ikeda H, et al. High-dose rate and low-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. Final results of Osaka University Hospital. *Cancer* 1993;72:2409-14
 19. Arai T, Nakano T, Morita S, et al. High-dose-rate remote afterloading intracavitary radiation therapy for cancer of the uterine cerivx. A 20-year experience. *Cancer* 1992;69:175-180
 20. Orton CG, Seyedsadr M, Somnay A. Comparison of high and low dose rate

- remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1425-1434
21. Cai SM, Wang XE, Wang Q. High dose-rate afterloading in the treatment of cervical cancer of the uterus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:335-338
22. Akine Y, Arimoto H, Ogino T, et al. High-dose-rate intracavitary irradiation in the treatment of carcinoma of the uterine cervix; early experience with 84 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:893-898
23. Glaser FH. Comparison of HDR afterloading with ^{192}Ir versus conventional radium therapy in cervix cancer: 5-year results and complications. *Strahlenther Onkol* 1988;82(suppl.):106-113
24. Vahrson H, Romer G. 5-year results with HDR afterloading in cervix cancer: dependence on fractionation and dose. *Strahlenther Onkol* 1988;82(suppl.):139-146
25. Cikaric S. Radiation therapy of cervical carcinoma using either HDR or LDR afterloading: comparison of 5-year results and complication. *Strahlenther Onkol* 1988;82(suppl.):119-122
26. Kuipers T. High dose-rate intracavitary irradiation: results of treatment. In: Mould RF. ed. *Brachytherapy*, Leersum, The Netherlands; Nucletron Trading BV, 1984;169-175
27. Sato S, Yajima A, Suzuki M. Therapeutic results using high-dose-rate intracavitary irradiation in cases of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1984;19:143-147
28. Rotte K. A randomized clinical trial comparing a high dose-rate with a conventional dose-rate technique. In: Bates TD, Berry RJ, eds. *High dose rate afterloading in the treatment of cancer of the uterus*. Wurzburg, West Germany; *Br J Radiol Special Report*. 1984;17:75-79
29. Fowler JF. Is HDR brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix high-throughput but high risk? *Acta Oncologica* 1998;37:113-115

30. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionated high dose-rate versus low dose-rate brachytherapy of the cervix. I General considerations based on radiobiology. *Br J Radiol* 1991;64:133-141
31. Brenner DJ, Huang Y, Hall EJ. Fractionated high dose-rate versus low dose-rate regimens for intracavitary brachytherapy of the cervix: equivalent regimens for combined brachytherapy and external irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1415-1423
32. Dale RG. The use of small fraction numbers in high dose-rate gynaecological afterloading: some radiobiological considerations. *Br J Radiol* 1990;63:290-294
33. FU KK, Phillips TL. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:791-796
34. Petereit DG, Pearcey R. Literature analysis of high dose rate brachytherapy fractionation schedules in the treatment of cervical cancer: is there an optimal fractionation schedule? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:359-366
35. Chen SW, Liang JA, Yang SN, et al. The prediction of late rectal complication following the treatment of uterine cervical cancer by high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:955-961
36. Sakata KI, Nagakura H, Oouchi A, et al. High-dose-rate intracavitary brachytherapy: results of analyses of late rectal complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1369-1376
37. Clark BG, Souhami L, Roman TN, et al. The prediction of late rectal complications in patients treated with high dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:989-993
38. Sood B, Garg M, Avadhani J, et al. Predictive value of linear-quadratic model in the treatment of cervical cancer using high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1377-87

ABSTRACT

High-dose rate versus low-dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix : A systematic review and meta-analysis

Lee, Kang Kyoo
Dept. of Medicine
The Graduate School
Yonsei University

Controversy still persists regarding the clinical efficacy of high dose rate (HDR), that was introduced in early 1960s, compared with traditional low dose rate (LDR) intracavitary radiotherapy (ICR) in the treatment of cervical carcinoma. We performed meta-analysis in order to integrate the results of previous studies with overall survival, disease free survival, local recurrence, and complication rate of rectum and bladder that compared HDR ICR versus LDR ICR in the treatment of cervical carcinoma.

We reviewed the literature to compare HDR ICR to LDR ICR using the Medline database, CancerLit database and references to related articles from 1966 to Sep 2002. The materials included 14 published articles, 3 prospective randomized trials and 11 retrospective studies, using inclusion and exclusion criteria. The effect size was obtained from odds ratio(OR) for 5-year overall survival, 5-year disease free survival, local recurrence, and complication rate of rectum and bladder in each study. Before the integration of each effect size

into a common effect size, homogeneity tests were conducted. The common effect sizes and 95% confidence intervals (CI) were calculated using either the fixed or the random effect model according to the results of the homogeneity tests.

We summarized the outcome data of 18,629 patients including 10,689 patients in HDR ICR and 7,940 patients in LDR ICR. The common effect sizes for 5-year survival rate, 5-year disease free survival rate and local recurrence rate were 1.1869 (95% CI 0.9875-1.4264), 1.2037 (95% CI 0.6284-2.3059), and 0.8926 (95% CI 0.7330-1.0869). The common effect sizes for moderate to severe complication rates of rectum and bladder were 0.8625 (95% CI 0.5877-1.2657) and 1.0937 (95% CI 0.778-1.5375). There were no significant differences between HDR ICR and LDR ICR for 5-year overall survival, 5-year disease free survival, local recurrence and complication rates of rectum and bladder.

In conclusion, from our results we suggest that traditional LDR ICR should be replaced by HDR ICR which is safer and more convenient for patients and medical personnel. To determine the proper fractionation schedules of HDR ICR, additional well-designed studies should be undertaken.

Key words : Cervix cancer, Intracavitary radiotherapy, High dose rate,
Low dose rate, Meta-analysis