

# Dose-Volume Effect & Integrated Logistic Fomular in Gamma Knife Radiosurgery

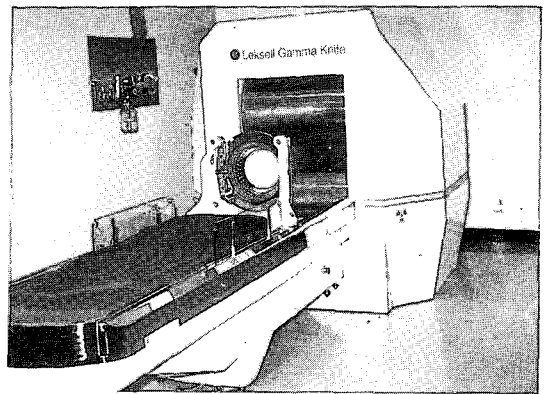
연세대학교 세브란스병원 방사선 종양학과

박재일 · 김기홍

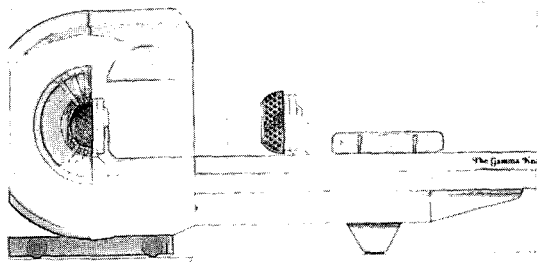
## I. 서 론

Gamma knife radiosurgery는 Lars leksell이 1951년 처음 고안한 후<sup>1)</sup> 이제는 뇌혈관계 질환의 새로운 치료 방법의 하나로 뇌동정맥기형, 뇌종양, 치료에 큰 변화를 주었다. Radiosurgery는 stereotaxic frame을 이용하여 병변에 집중적으로 방사선을 조사하는 기술로써 방사선 조사 기기의 종류에 따라 Linac-based radiosurgery, Heavy-charged particle radiosurgery 및 Gamma knife radiosurgery 등이 있다. 각각은 정확도, 선량감소(dose fall-off) 등에 차이가 있으나 장비가 매우 고가여서 일반적으로 타 장기도 같이 사용할 수 있는 LINAC을 이용한 radiosurgery가 흔히 사용된다. 그러나 radiosurgery는 정상 뇌조직 혹은 뇌신경에도 방사선 괴사(radiation necrosis)와 같은 방사선 유발 합병증(radiation induced complication)을 일으킬 수도 있고, 그 효과가 수개월에서 수년 후에 나타나므로 적절한 치료 대상을 선정하는 것이 가장 중요하다. 또한 기술적인 측면에서는 정확도와 치료선량계획(treatment dose planning)이 중요하다.

이때에 치료 선량을 계획할 때는 그림처럼 4, 8, 14, 18 mm 크기의 collimator 중에서 적당한 것을 선정하여 병변의 모양에 등선량곡선(isodose curve)을 맞추어 주고 병변 외부의 선량 감소가 급격하도록 만들어 준다. 그 다음에



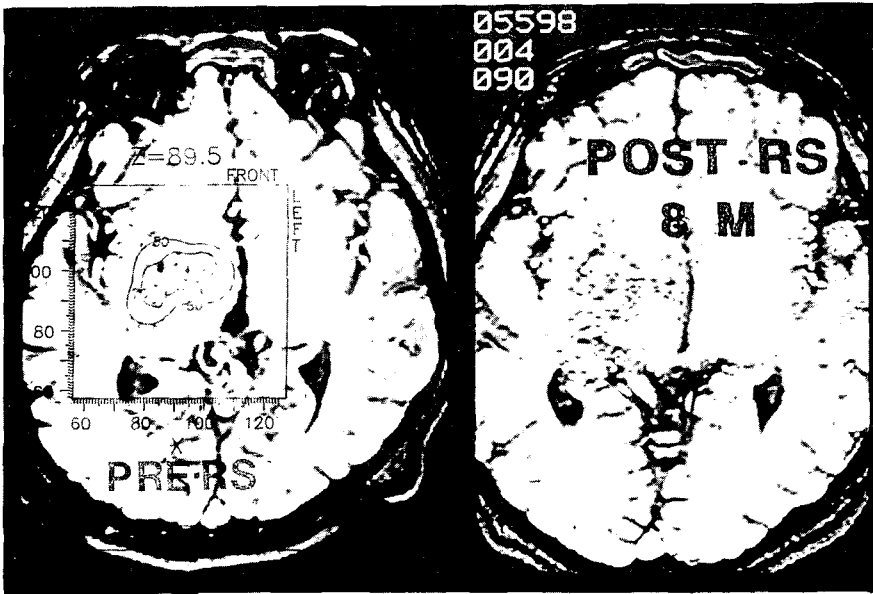
Gamma knife main body



### Cross-Section of the Leksell Gamma Knife

Cross section of the Gamma Knife

는 각각의 병변에 적합한 등선량곡선과 조사 선량을 결정하여야 한다.



Isodose curve  
Y, Z plane

## Dose Definition Related Factors

1. Sufficient Dose
2. Effective Minimum Dose
3. Radiobiological Factors

## Radiosurgery

- High dose
- Single fraction
- Steep dose fall-off
- Large acceptable range of dose inhomogeneity: >50%

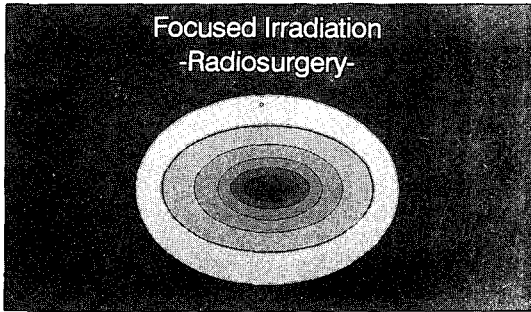
### Radiosurgery

Gamma knife radiosurgery에서는 병변 주위 선량 감소가 비교적 급격하므로 90%에서 40%까지 폭넓게 등선량곡선을 선택할 수 있다. 병변이 적은 경우에는 병변내의 선량을 균등하

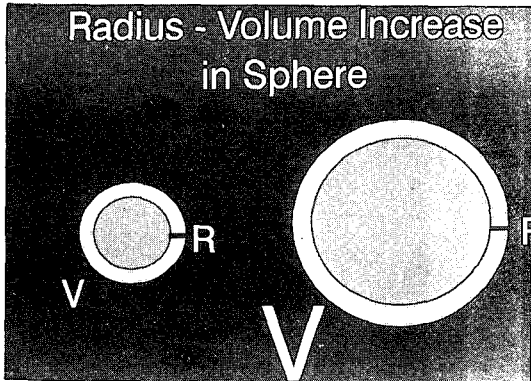
게 조사하기 위하여 높은 퍼센트의 등선량곡선을 선택하는 것이 바람직하다. 그러나 병변이 큰 경우에는 주어진 등선량곡선에 많은 용적을 포함시키기 위하여 50% 등선량곡선을 선택하는 것이 유리하다.

치료선량계획이 끝나면 조사선량을 결정하여야 한다. 조사 선량은 병변의 경계부를 기준으로 선택하게 되는데 조사 선량의 결정에는 양면성이 있다. 즉 병변의 치료를 위하여는 효과적일 수 있는 충분한 선량을 주어야 하지만 아울러 주위 정상 조직에 손상을 주지 않기 위해서는 가능한 최소한의 선량을 주어야 한다. 이러한 서로 상반되는 조건에 맞추어 적절한 선량을 결정하기 위하여는 방사생물학적 효과 (radiobiologic effect) 등 여러 가지 요인을 검토하여야 한다. 즉 방사선 감수성 (radiosensitivity)은 각 개개인마다 또한 물리적인 온도나 산소 분압, 수분 함량 등과 같은 화학적 요인 및 세포의 종류, 유전자 구성, 세포 분열 주기, 연령, 생리 조건 등 생물학적 요인에 따라 다를 수 있다. 조사선량의 결정에 중요한 사항은 다음 세 가지로 나누어 생각할 수 있다. 첫째, 각 병변의 종류에 따라 반응하는 최소선량 (minimum dose)이 다르다. 둘째, 주위에 주요 신경 구조가 있을 경우에는 그 기관에 합병증

을 야기시킬 수 있는 최소선량 이하의 선량을 선택한다. 예로서 시신경이 30% 등선량곡선에 위치하고 병변이 50% 등선량곡선에 포함되는 경우에 시신경에 7Gy를 조사하려면 최대선량은  $7/0.3=23.3$  Gy 경계 부위 최소선량은  $23.3 \times 0.5=11.65$  Gy으로 그 이상의 선량은 위험하다.

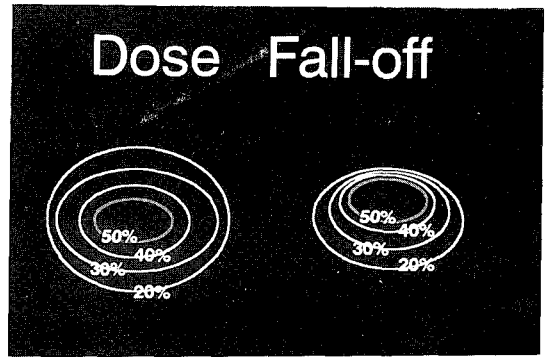


Dose-Volume effect in Radiosurgery



Volume increase in sphere

셋째, 병변의 용적이 증가할수록 주위 정상 조직에 피사가 발생할 가능성이 커지며 이를 선량용적효과(dose-volume effect)라 한다. 반지름이 104mm인 구체에서 반지름 5mm의 증가에 따른 용적의 증가는  $4/3\pi(15^3-10^3)=9948.4$  mm<sup>3</sup>이지만 지름이 204mm인 구체에서는  $4/3\pi(25^3-20^3)=31939.5$  mm<sup>3</sup>가 증가한다. 그러므로 병변의 용적이 클수록 일정한 등선량 곡선 범위 내에 조사되는 주위 정상 조직의 용적이 커진다. 아울러 병변 주위의 선량 감소



Dose fall-Off

(dose fall-off)가 급격할수록 합병증을 유발시킬 가능성이 적어지는데, 이는 사용되는 collimator의 종류와 isocenter의 수 등, 치료선량계획에 따라 달라지지만 병변의 크기가 클수록 선량 감소가 완만하여진다. Flickinger 등은 radiosurgery 후에 MRI 혹은 CT scan에서 정상 뇌조직에 뇌피사 등의 이상 소견이 발생하는 요인들을 분석한 결과 병변의 용적이 가장 밀접한 관련이 있다고 하였다<sup>1)</sup>. 그러나 용적의 증가에 따른 위험도를 판단하는 데에는 몇 가지 어려운 점이 있다. 우선 각 병변은 그 모양이 불규칙하여 정확한 용적의 계산이 어렵고 선량 감소의 정도 또한 각 예마다 달라서 일률적으로 지침을 적용을 할 수 없다. 이를 극복하기 위해서는 각 예마다 용적 및 선량 감소를 따로 계산하여 적용하여야 한다.

조사 선량에 따른 정상 뇌조직의 내성에 대하여는 종래의 방사선 치료에서의 결과들은 보고되어 왔으나 많은 선량을 적은 용적에 한번에 집중 조사하는 gamma knife radiosurgery에서의 결과는 아직 보고가 미흡하다. 그러므로 이에 대한 자료는 과거의 방사선 치료에서의 자료를 이용하여야 하는데 방사선 치료는 분할 조사(fractionated radiation)를 하기 때문에 이를 시간 및 분할 회수에 따라 단일 선량(single fraction) 혹은 단일선량등가(single fraction equivalent)로 환산하여야 한다. Kjellberg 등은 radiosurgery 후 뇌피사가 올 가능성을 판단하기 위하여 병소의 직경과 조사량의 대수계산적(logarithmic scale) 상에 1%에서 99까지 등

효과곡선(isoeffective line)을 그렸다<sup>5)</sup>. 1% 위험선(risk line)은 이용하기가 간단하여 폭넓게 적용될 수 있으나, 선량감소의 정도를 고려하지 않고 병소의 용적보다 등선량곡선의 지름을 기준으로 이용하기 때문에 정확도가 떨어진다. 그러므로 보통 하나의 조사 중심(radiational isocenter)를 사용하는 LINAC-based radiosurgery에는 간편히 이용될 수 있지만, 여러 개의 조사 중심을 이용하여 불규칙한 병소의 모양에 등선량곡선을 맞추어 줄 수 있는 gamma knife radiosurgery에서 이용하기에는 미흡하다. 이러한 점을 보완하기 위하여 Flickinger는 neuret formula 혹은 LQF를 이용하여 조사 선량, 기간 및 병소와 각각의 선량 곡선에 포함되는 용적에 따라 정상 뇌조직에 손상을 줄 확률을 산출할 수 있는 공식(integrated logistic formula)을 제안하였다. 저자는 이 공식을 이용한 program을 만들어 gamma knife radiosurgery의 이용하여 본 결과 선량 결정의 지침으로 매우 유용하였다.

## II. 방법 및 기구

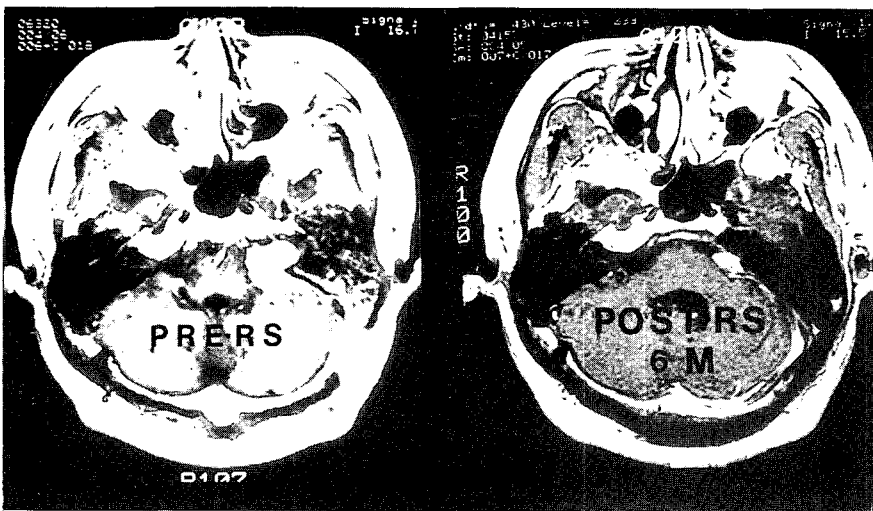
### 1. Gamma knife radiosurgery

Gamma knife radiosurgery의 기술은 먼저

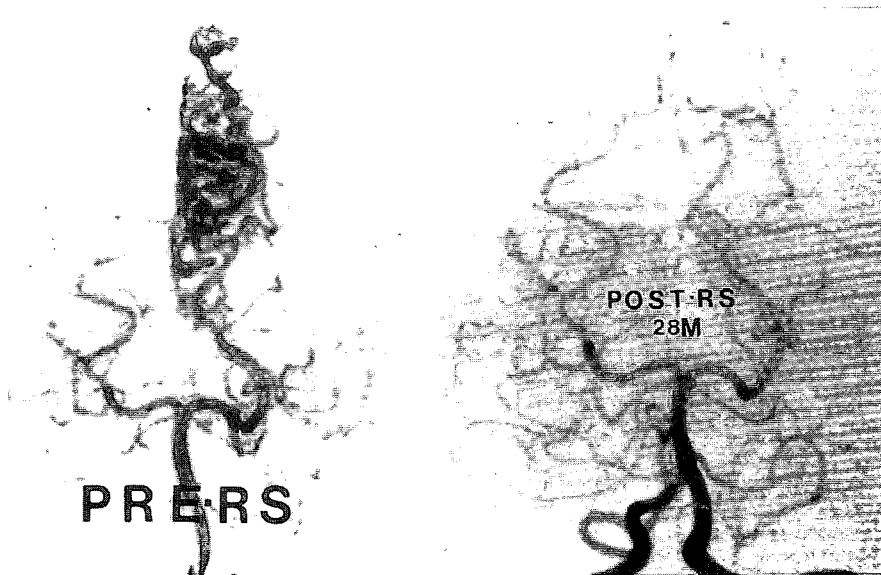
Leksell grame을 부착하고 CT, MRI 혹은 동정맥조영촬영을 한 후 Microvax computer로 gamma knife와 함께 제공되는 KULA program을 이용하여 치료 선량을 계획한다. 그리고 조사 선량 결정하여 방사선 조사를 한다.

치료선량계획은 4, 8, 14, 18 mm의 네 가지 collimator를 적절히 조합하여 등선량 곡선이 병소의 모양과 크기에 맞도록 계획한다. 이 과정에서 병소를 포함하는 등선량곡선내에 조사 선량이 한 점에만 집중적으로 많아지면 병소 주위의 선량 감소가 완만하여지므로 정상 뇌조직의 조사량이 많아지고 병소의 용적이 클수록 역시 정상 뇌조직에 피사를 일으킬 가능성이 높아진다.

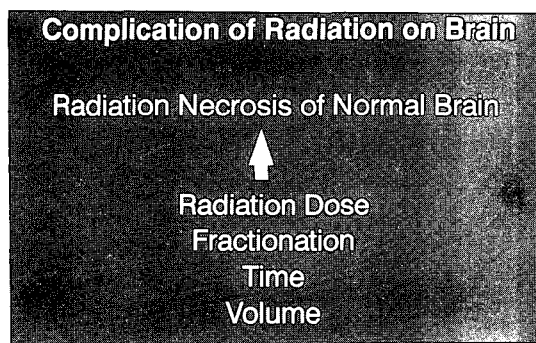
KULA를 이용하여 치료선량계획을 시작하면 우선 grid의 크기(등선량곡선이 그려지게 되는 범위)를 입력하는데, 이것은 틀(frame)의 크기를 결정하는 데에 필요하다. Grid의 크기가 클수록 틀의 크기도 증가하며, X, Y, Z 세면의 크기가 같은 정입방면체를 설정한다. 이 입방면체는  $31 \times 31 \times 31 = 29,791$ 개의 pixel로 나뉘어진다. 치료선량계획을 마치면 그 자료는 dose data라는 file에 수록되며 이 file은 역시  $31 \times 31 \times 31 = 29,791$ 개의 수치로 구성되어 있다. 이 수치는 각 pixel에 조사되는 선량의 비례 값이다. 이 비례 값들을 최대값이 100이 되도록 환산하



MRI coronal section



Angiography



Complication of Radiation on Brain

면, 각 비례값은 최대 선량의 백분을 값이 되며, 등선량곡선은 주어진 한 X, Y, Z 면에서 백분을 값이 같은 pixel을 연결하는 선이 된다. 이 29, 791개의 수치를 작은 값에서부터 큰 값으로 정렬시켜 XY 도표를 그리면 pixel 용적의 누적 증가(cummulative increase)에 따른 선량 증가의 정도를 알 수 있다. 또한 수치 값이 50 이상인 pixel의 수를 산출하여 한 pixel의 용적을 곱하면 50.5 등선량곡선의 용적이 산출된다. 즉 병변이 50% 등선량곡선에 포함된다면 병변의 용적이 된다. 모양이 불규칙한 병변의 용적을 계산하기 위하여는 이와같은 pixel 개념을 이용하는 것이 가장 정확하다.

## 2. Integrated logistic formula

### Integrated Logistic Formula

$$P = 1 - \Pi \{1 + [\text{NTD}_2(d)/\text{NTD}_2(d50)]^k\}^{-v/V}$$

- P : Probability of brain necrosis
- NTD<sub>2</sub>(d) : Normalized total dose at 2Gy per fraction for the volume increment v
- NTD<sub>2</sub>(d50) : Dose of 50% probability of brain necrosis for the volume V
- v : Volume increment
- V : Whole brain volume

### Integrated Logistic Formula

### Normalized Total Dose

Exponential (Neuret) Version

$$\text{NTD}_2 = \sum_i 0.5206 n_i d_i^2 x_i^{-0.12}$$

Linear Quadratic Factor Version

$$\text{NTD}_2 = \sum_i n_i (0.1887 d_i^2 + 0.6226 d_i) x_i^{-0.12}$$

- n : Number of fraction
- d : Dose per fraction in Gy
- x : Time in days / Number of fractions

### Normalize total dose

Logistic formula는 Schultheiss가<sup>6)</sup> 제안한 공식으로 D의 선량을 전체 뇌에 조사하였을 때 방사선에 의한 합병증이 발생할 가능성 P(D)를 산출한다.

$$P(D) = 1 / [NTD_2 D_{50} / NTD_2 D]^k + 1]$$

NTD<sub>2</sub>D<sub>50</sub>는 1회에 2 Gy씩 전체 뇌에 분할 조사하였을 때 손상이 야기될 가능성이 50 %가 되는 normalized total dose(NTD)이다. NTD<sub>2</sub>D는 1회에 2 Gy씩 전체 뇌에 분할 조사하였을 때 normalized total dose(NTD)이다. NTD는 시도하고자 하는 선량 분할 방법에서의 생물학적 효과를 얻기 위하여는 흔히 이용되는 분할 조사, 즉 1주에 5회 각 2 Gy/1회로 조사할 때에는 얼마만큼의 선량이 되는가를 산출하는 공식이다<sup>7)</sup>. 이 공식으로 정상 뇌의 내성을 산출하기 위하여는 neuret(exponential formula)와 LQF를 이용하는 것이 유용하다.

$$NTD_2(\text{Neuret}) = \sum 0.5206 n_i d_i^{2.0} \times x_i^{-0.12}$$

$$NTD_2(\text{LQF}) = \sum n_i (0.1887 d_i^{2.0} + 0.6226 d_i) \times x_i^{-0.12}$$

n은 분할 회수, d는 한 번에 조사되는 선량(Gy), x는 방사선 조사를 받은 총 날짜 수를 분할 회수로 나눈 값이다.

Radiosurgery에서 1회 조사 선량 d를 주었을 때, 이와 생물학적 효과가 같은 분할 조사(1주에 5회 각 2 Gy/1회)에서의 선량 NTD<sub>2</sub>는, n=1, x=(1일/1회=1)이므로

$$NTD_2(\text{Neuret}) = 0.5206 d_i^{2.0}$$

$$NTD_2(\text{LQF}) = 0.1887 d_i^{2.0} + 0.6226 d_i$$

이를 역으로 분할 조사와 생물학적 효과가 같은 1회 조사 선량(single fraction equivalent, SFE)를 계산하는 공식은

$$\text{SFE}(\text{Neuret}) = [NTD_2(d) / 0.5206]^{0.5}$$

$$\text{SFE}(\text{LQF}) = [2.72 + 5.3NTD_2(d)]^{0.5} - 1.15$$

이 된다. 이 logistic formula는 전체 뇌 용적(V)에 방사선 조사하였을 때의 위험율을 산출하는 공식으로 이를 부분적으로 일정한 용적(v)에 조사하였을 때는 Schultheiss이 공식을<sup>6)</sup> 이용한다.

$$P(d, v) = 1 - [1 - P(d, V)]^{v/V}$$

이를 logistic formula에 대입하면

$$1 - P(d, v) = [(NTD_2 d / NTD_2 D_{50})^k + 1]^{-v/V}$$

이 된다.

이는 뇌 전체 용적 V일 때 일부분 용적 v에 2 Gy/1회로 분할 조사하였을 때 합병증이 없을 가능성 1-P(d, v)를 산출한다. 이 공식은 기존의 광범위 방사선 치료에 적용된다. 뇌정위적 radiosurgery에서는 선량의 감소가 심하므로, 즉 선량이 적은 범위 내에서도 균등하지 않기 때문에 이 공식을 적용할 수 없다. 그러나 방사선이 조사되는 범위를 일정 선량의 등간격으로 나누어 계산한 후 적분하면 가능하다. 즉 다음의 공식의 n값만큼으로 나누어 계산한다.

$$1 - P(d_0, d_1, \dots, d_n) = \prod [(NTD_2 d_i / NTD_2 D_{50})^k + 1]^{-v/V}$$

위의 공식으로 선량이 0 % 이상 조사되는 용적에서의 합병증의 발생 가능성을 계산할 수 있다. 그러나 병소내에서의 합병증은 계산할 필요가 없다. 만약 병소가 50 % 등선곡선에 포함되었을 때 50 % 이내의 용적에서의 위험율은 고려될 필요가 없다. 그러므로 i값이 50 %에서 0 %까지의 적분이 필요하다.

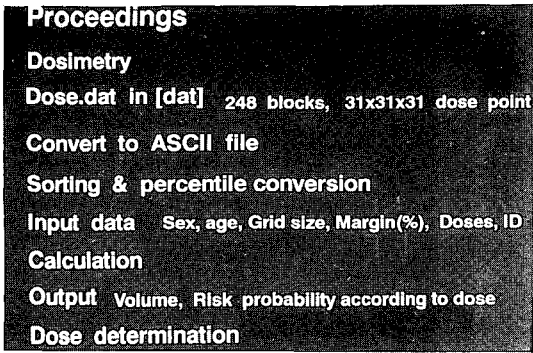
## Program

### Programming FORTRAN Language on VMS

- Calculation of brain weight
- 100 Isodose Volumes (0-1%, 1-2%, --- 99-100%)  
Pixel Size = (grid size) / 31x31x31  
Count No. of Pixel for each isodose % range  
Isodose Volume = No. of pixel x pixel size
- Risk of each isodose % range
- Integrated risk probability for maximal dose  
Total & Extramarginal probability  
Exponential & LQ version
- Volume enclosed by margin isodose curve

## Programming

Program은 Microvax computer의 VMS operating system에서 FORTRAN language를 이용하여 제작하였다. 우선 치료선량계획에 의하여 만들어진 data file을 ASCII file로 변환시킨 후에, 31 × 31 × 31 = 29791개의 수치를 적은 값에



Procedure

서 큰 값 순서로 재배열(sorting)시킨 후 최대값을 100이 되도록 환산하였다. 이 각각의 수치들을 100개의 범위, 즉 9-0.99999999, 1-1.99999999, 2-2.99999999, ……., 98-98.99999999, 99-100 %의 범위로 나누어 각 범위마다 몇 개의 수치들이 포함되는지를 세었다. 즉 1 % 간격의 각각의 등위곡선 사이에 포함되는 pixel의 수를 세어, %의 중간값(2-2.99999999의 범위에서는 2.5 %)을 독립변수로 하고, pixel의 수를 종속변수로 하여 이 결과를 X dose, VOL file에 임시 저장하였다. 그리고 환자의 성별, 나이, grid size, 병소를 포함하는 등선 곡선의 %값을 입력하도록 하였다.

자료가 입력되면 우선 X dose.VOL file을 이용하여 각 퍼센트 단위에 해당하는 pixel의 수와 grid size에서 산출되는 pixel 하나의 용적을 곱하여 등선량곡선 사이의 용적을 각각 계산하였다. 즉 방사선이 0 % 이상 조사되는 뇌의 용적을 선량 간격 1 %로 나누어 각각의 용적을 산출한 것이다. 병변의 용적은 병변경계부의 등선량곡선부터 99.5 % 사이의 용적을 합한 값이 된다. 선량은 임의로 5개까지 입력할 수 있으며, 병변의 크기로 미루어 위험도가 1 %와 3 %인 근사값이 산출될 수 있는 선량을 입력한다. 입력된 선량과 선량간격 1 %씩의 용적을 intrgrated logistic formula에 대입하여 적분을 하면 위험도가 산출된다.

III. 결 과

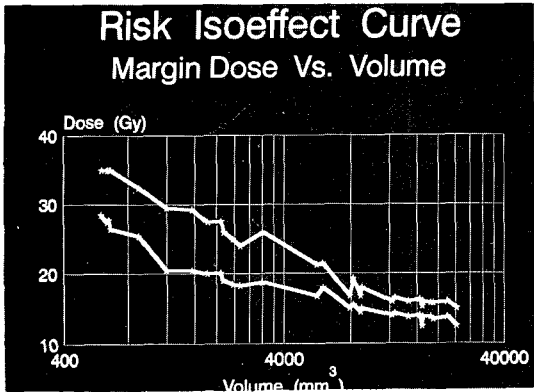
Table 1. Output in patient of brain tumor

Sex : M  
 Age : 26.0  
 Grid size : 1.5  
 Margin : 50 %……isodose line enclosing tumor  
 Total brain volume : 100544.6 mm<sup>3</sup>  
 Volume within 50 % isodose line : 3000.4 mm<sup>3</sup>  
 ……Volume of tumor

Dose(Gy)	Neuret		LQF	
	Total	Margin	Total	Margin
30.0	2.463	0.337	0.270	0.000
32.5	3.007	0.554	0.410	0.000
35.0	3.561	0.810	0.581	0.000
37.5	4.125	1.101	0.790	0.000
40.0	4.699	1.423	1.044	0.001
42.0	5.166	1.701	1.278	0.004
43.0	5.401	1.847	1.405	0.008
44.0	5.638	1.997	1.538	0.014
45.0	5.876	2.151	1.675	0.025
46.0	6.117	2.310	1.817	0.040
47.0	6.359	2.472	1.961	0.060
48.0	6.602	2.639	2.108	0.084
49.0	6.648	2.810	2.257	0.113
50.0	7.095	2.985	2.407	0.146

입력된 자료에 대한 결과는 neuret와 LQF를 이용한 두 가지 위험도가 퍼센트로 산출된다. 두 가지 위험도는 각각 병소를 포함한(0~100 %) 위험도와, 병소를 제외하고 주위 정상 조직에서(0-병소경계 %) 합병증이 발생할 위험도의 두 가지가 출력된다. 뇌종양 환자의 예가 도표 1과 같다. NEuret을 이용하여 산출된 위험도가 LQF의 위험도 보다 높다. 특히 병소의 전체 용적 내에서 산출된 위험도 보다 병소 외부의 정상 조직에서의 위험도는 더욱 차이가 많다. Flickinger에 의하면 LQF보다 neuret를 이용한 계산이 더 정확하다고 하였으며<sup>1)</sup>, 저자들의 경험에도 neuret를 이용한 위험도가 선량을 결정하는 데에

타당한 것으로 생각되었다. LQF를 이용한 경우에는 3%는 물론 때로는 1% 위험도의 선량도 너무 많은 경우가 흔히 있었다. 그러나 저자들은 gamma knife surgery를 시작한 지 겨우 1년 밖에 못되어 방사선 조사에 의한 합병증에 대하여 충분한 경험이 없어 이에 대한 분석을 하기에 미흡하다. 앞으로 경험이 쌓이면서 LQF는 물론 neuret를 이용한 계산에도 수정이 필요할 것으로 사료된다.



Risk isoeffect curve

그림 1은 47명의 환자에서 계산된 neuret를 이용한 3% 및 1% 위험선량의 용적 등효과곡선(dose-volume isoeffect curve)이다. 병소의 용적이 커질수록 허용 선량이 감소한다. 용적의 계산척을 대수계산척(logarithmic scale)으로 환산한 도표에서 선량 용적 등효과곡선이 직선 상관관계를 보인다. 즉 용적의 증가에 따른 위험선량이 대수적 감소를 보인다. 곡선이 원만하지 않고 상하 굴절선을 보이는 것은 병소의 용적이 비슷한 경우에도 선량감소가 각각 다르기 때문이다.

#### IV. 결 론

이와같이 산출된 위험도를 참조하여 병소 경계부에 조사할 선량을 결정한다. 그러나 모든 병소에서 일률적으로 적용되는 것은 아니다. 즉 병소가 아주 적을 때는 3% 위험 선량이 필요 이상으로 많으므로 병소의 성격에 따라 선량을 결정한다. 병변이 특별히 많은 선량을 요구하면서 주

위에 위험한 신경 구조가 없으면 위험도와 관계 없이 선량을 많이 주기도 한다. 병소의 주위에 중요한 장기가 위치할 때는 그 신경구조의 내선량(tolerable dose)을 우선적으로 고려한다. 또한 저자들은 위험 선량용적 등효과곡선을 경우에 따라 3% 및 1%를 다르게 적용하고 있다. 즉 병소가 운동 신경계 등의 중요한 신경 구조의 근처에 위치할 때는 1%, 측두엽 등의 안전한 위치에서는 3%의 등효과곡선을 선택적으로 응용하였다.

지금 제가 발표한 article은 gamma knife radiosurgery에서만 아니라 모든 방사선 치료 분야에 응용되어 좀더 과학적이고 체계적인 치료를 할 수 있을 것으로 기대됩니다.

#### 참 고 문 헌

1. Flickinger JC : The intergrated logistic formula and prediction of complications from radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 : 879-885, 1989.
2. Bunge H, Guevara J, Chinela A : Radiosurgery in arteriovenous malformations. A 4 year experience with the gamma knife. *J. Neurosurg* 70 : 317, 1989.
3. Friedman WA, Bova FJ : Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations. *J. Neurosurg* 77 : 832-841, 1992.
4. Leksell L : The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 103 : 316-319, 1951.
5. Kjellberg RN, Abbe M : Stereotactic bragg peak proton beam therapy, in Lunsford LD (Ed) : *Modern Stereotactic Neurosurgery*. Boston : Martinus Nijhoff, 1988, pp.463-470.
6. Schultheiss TE, Orton CG, Peck R : Models in radiotherapy : volume effects. *Med Phys* 10 : 410-415, 1983.
7. Orton CG, Cohen LA : A unified approach to dose-effect relationships in radiotherapy. I : modified TDF and linear quadratic equations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14 : 549-556, 1988.