

# Strategy of Multistage Gamma Knife Radiosurgery for Large Lesions

Beong Ik Hur

Department of Neurosurgery, Pusan National University Hospital

Received: July 07, 2019. Revised: October 01, 2019. Accepted: October 31, 2019

## ABSTRACT

Existing Gamma Knife Radiosurgery(GKRS) for large lesions is often conducted in stages with volume or dose partitions. Often in case of volume division the target used to be divided into sub-volumes which are irradiated under the determined prescription dose in multi-sessions separated by a day or two, 3~6 months. For the entire course of treatment, treatment informations of the previous stages needs to be reflected to subsequent sessions on the newly mounted stereotactic frame through coordinate transformation between sessions. However, it is practically difficult to implement the previous dose distributions with existing Gamma Knife system except in the same stereotactic space. The treatment area is expanding because it is possible to perform the multistage treatment using the latest Gamma Knife Platform(GKP). The purpose of this study is to introduce the image-coregistration based on the stereotactic spaces and the strategy of multistage GKRS such as the determination of prescription dose at each stage using new GKP. Usually in image-coregistration either surgically-embedded fiducials or internal anatomical landmarks are used to determine the transformation relationship. Author compared the accuracy of coordinate transformation between multi-sessions using four or six anatomical landmarks as an example using internal anatomical landmarks. Transformation matrix between two stereotactic spaces was determined using PseudoInverse or Singular Value Decomposition to minimize the discrepancy between measured and calculated coordinates. To evaluate the transformation accuracy, the difference between measured and transformed coordinates, i.e.,  $\Delta r$ , was calculated using 10 landmarks. Four or six points among 10 landmarks were used to determine the coordinate transformation, and the rest were used to evaluate the approaching method. Each of the values of  $\Delta r$  in two approaching methods ranged from 0.6 mm to 2.4 mm, from 0.17 mm to 0.57 mm. In addition, a method of determining the prescription dose to give the same effect as the treatment of the total lesion once in case of lesion splitting was suggested. The strategy of multistage treatment in the same stereotactic space is to design the treatment for the whole lesion first, and the whole treatment design shots are divided into shots of each stage treatment to construct shots of each stage and determine the appropriate prescription dose at each stage. In conclusion, author confirmed the accuracy of prescribing dose determination as a multistage treatment strategy and found that using as many internal landmarks as possible than using small landmarks to determine coordinate transformation between multi-sessions yielded better results. In the future, the proposed multistage treatment strategy will be a great contributor to the frameless fractionated treatment of several Gamma Knife Centers.

Keyword: Multistage Gamma Knife Radiosurgery, Leksell GammaPlan(LGP), Anatomical Landmarks, PseudoInverse, Singular Value Decomposition(SVD)

## I. INTRODUCTION

감마나이프를 이용한 뇌 정위 방사선수술은 한 회에 고 선량의 감마선을 병변에 조사하여 괴사시키는 비 침습적인 무혈수술 방법이다. 현재 감마나이프수술은 신경외과의 수술적 접근 치료와 더불어

어 핵심적인 치료 방법으로 각광받고 있다. 특히 뇌 심부에 있는 작은 종양이나 뇌동정맥기형, 전이성 뇌종양과 같은 병변에 특히 효과적이어서 우선적으로 감마나이프 방사선수술을 시행하고 경과 관찰하는 추세이다. 오랫동안 감마나이프 적응증(indication)에서 동떨어진 뇌종양, 뇌동정맥기형

(>10-15 cc 또는 지름 > 3 cm)과 같은 큰 병변에 대한 감마나이프 수술은 도전의식을 불러일으켜 왔다. 감마나이프 방사선수술에서 두개 내 병변에 전달되는 고 선량의 방사선은 정밀한 위치측정을 요구하는데 현재 사용 가능한 기술로써 두개골에 고정하는 침습적 정위 틀을 이용한 시스템과 영상 유도 및 움직임 관리 도구를 사용한 비 침습적 정위 틀없는 시스템으로 위치측정이 가능하다. 기존의 감마나이프 방사선수술은 삼차원 좌표계인 정위 틀에 영상 지시자를 장착하여 각 질환에 적합한 MRI, CT/Angio 영상들을 PACS를 통해 컴퓨터상 치료계획 시스템 렉셀 감마플랜을 이용하여 치료 계획을 수행한다. 치료 계획 과정에서 의료진에 의해 각 질환에 적합한 처방선량(prescription dose)이 주어지고, 조사 시간(shot time), 콜리메이터 배치(collimator configuration), 조사 위치(shot location) 등과 같은 치료계획 결과물이 산출되는데, 이 결과물에 준해서 치료가 이루어지는 감마나이프 방사선 수술은 통상 하루에 한 번의 시술로 종료되지만 2015년에 보급된 최신 감마나이프 아이콘(Gamma Knife ICON)에는 기존의 정위 방사선수술에서 활용되고 있는 정위 틀 대신에 열가소성 수지 고정 마스크를 사용하여 정위 공간 확보가 가능한 영상 유도시스템 CBCT(Cone Beam CT)가 장착되어 있다.<sup>[1]</sup> 정위 틀 위에 영상 지시자(indicator)를 장착하여 얻은 기준점들(fiducials)로부터 구했던 정위 좌표(stereotactic coordinate)를 CBCT 시스템에서 정위 틀의 장착없이 손쉽게 위치 측정할 수 있게 되었다. 또한 방사선 조사 전 치료 위치에서의 CBCT 영상을 취하여 렉셀 감마플랜(Leksell GammaPlan: LGP)의 영상 정합(image coregistration) 기능을 이용하여 기준(reference) CBCT 영상과 영상 정합하여 분할간(interfractional) 위치변화를 평가하여 기준 정위 공간에 기초한 치료 가능성을 결정하기 위해서 CBCT가 사용된다. 치료 위치에서의 CBCT 영상과 기준 CBCT 영상과의 위치변화 차이는 렉셀 감마플랜에 의해 최적의 환자 병진 변화의 제안으로 극복된다. 새로이 탑재된 아이콘의 기능을 통해서 큰 병변의 다단계 분할치료가 용이해져 감마나이프 방사선수술 치료영역의 확대에 이어지고 있다. 기준 CBCT 영상은 정위 좌표를 정의하는데 사용될

뿐만 아니라 렉셀 감마플랜에서 정위 틀없이 찍은 치료 계획용 MRI, CT/CBCT 영상과 영상 정합하는데 사용되고 있다. 감마나이프 장비의 성능 향상과 영상 정합 기능으로 이전 치료계획 정보를 반영할 수 있게 되어 감마나이프 적응증이 아닌 큰 병변을 가진 환자에 대해서도 정상 조직의 방사선 손상을 최소화할 수 있는 단계적 분할치료가 보편화될 예정이다. 기존의 감마나이프를 이용한 방사선수술에서도 종종 환자에게 정위 틀을 장착한 상태에서 몇 일에 걸친 분할치료(fractionated treatment) 및 수개월에 걸친 단계적 치료(staged treatment)가 선택적으로 시행되어 왔는데 기존 감마나이프 시스템에서 단계마다 새로운 좌표계에 해당하는 정위 틀을 장착하여 큰 병변 전체 목표물의 단계적 분할치료는 영상 정합을 통한 병변의 추이를 추적 관찰할 수 있을 뿐 이전 단계에서의 치료 정보를 현 단계의 분할치료를 고스란히 반영시키는 것이 현실적으로 어려운 일이었다. 최근 새로이 보급된 감마나이프 아이콘은 기존의 감마나이프 플랫폼으로 수행하기 힘들었던 단계적 분할치료를 가능하게 하는 시스템을 갖추고 있어 쉽지 않았던 큰 병변에 대한 다 단계 치료가 활발히 이루어지고 있다. 본 연구는 감마나이프 아이콘 시스템 상에서 큰 병변의 단계적 분할치료에서 주요한 요소인 영상 정합의 활용과 각 단계별 치료 시 처방선량의 결정 방법을 제안하고자 하였다.

## II. MATERIAL AND METHOD

다단계적 분할 감마나이프 방사선수술이 필요한 경우 이전의 치료계획 정보 즉, 병변에 조사된 처방선량, 각 샷의 콜리메이터 배치 및 조사 위치에 따른 선량분포 등을 다음 단계의 치료설계에 반영되어 새로이 설계된 치료계획이 누적된 정보를 제공해야 된다.<sup>[2-4]</sup> 기존의 감마나이프 플랫폼 하에서 수개월 간격의 다단계 분할치료를 항상 새로운 정위 틀을 토대로 치료가 이루어지는데 정위 틀 사이의 좌표 변환 관계를 통해서 필요한 영상들을 영상 정합(image coregistration) 과정을 통해 한 좌표계에서 분석과 치료계획용 영상 이용이 가능하다. 영상 정합을 위해 좌표 변환 관계를 확립하기 위해 기준 점들(fiducials)이 필요한데 두피 근처에 심은 나사

들(screws)을 이용하는 방법과 두개골 내에 해부학적 랜드마크들(anatomical landmarks)을 이용하는 방법을 사용하고 있다.<sup>[5-8]</sup> 원리상 주어진 조사 위치 및 선량분포 등과 같은 이전 치료 정보를 반영시킬 수 있으나 각 빔의 깊이가 달라져 선량분포를 투영시키는 것이 현실적으로 어려운 문제이다. 그래서 동일한 정위 틀에 기초하여 하루나 이틀 간격의 분할치료가 종종 이루어지고 있다.

본 연구는 비 침습적 해부학적 랜드마크를 이용한 영상 정합을 소개하고 각 단계별 처방선량을 결정하는 방법을 제안하였다.

### 1. 영상 정합(Image coregistration)

큰 병변의 경우에 일회에 치료하면 후유장애를 야기시킬 수 있어 병변 체적을 나누어 단계적 분할치료를 시행하는데 다수의 단계사이의 치료 정보를 상호교환 함으로써 최적의 치료 효과를 발휘할 수 있다.

치료 단계마다의 결과물을 공유하기 위해서 여러 세션사이의 좌표 변환 관계를 확립 즉 영상 정합을 한다. 이전 치료 단계에서 정위 틀 좌표계의 좌표를  $X_S=(x, y, z)$ , 차후의 치료 단계에서 정위 틀 좌표계의 좌표를  $X'_S=(x', y', z')$ 라 두면 두 좌표계 사이의 좌표 변환식  $X'_S=R \cdot X_S+T$  를 행렬 표현으로 나타내면 다음과 같이 주어진다.

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a & b & c \\ d & e & f \\ g & h & i \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} t_1 \\ t_2 \\ t_3 \end{pmatrix}, \quad (1)$$

$$R = \begin{pmatrix} a & b & c \\ d & e & f \\ g & h & i \end{pmatrix}, \quad T = \begin{pmatrix} t_1 \\ t_2 \\ t_3 \end{pmatrix}$$

여기서  $R, T$  는 회전운동과 병진운동에 관련된 변환인데 Eq. (1)식의 대수적인 표현은 다음과 같다.

$$\begin{aligned} x' &= ax + by + cz + t_1 \\ y' &= dx + ey + fz + t_2 \\ z' &= gx + hy + iz + t_3 \end{aligned} \quad (2)$$

두 비교 치료 단계사이의 관련성을 파악하기 위해서 즉,  $R, T$ 를 얻기 위해서 두 치료 단계 중에 얻은 MRI 영상 세트에서 대응하는 해부학적 랜드마크들을 기준점으로 지정한다. 회전운동과 병진운동과 연관된 좌표 변환 행렬  $R, T$ 를 손쉽게 구하기 위해서 정위 틀 좌표들  $X_S, X'_S$ 를 행렬 연산이 간편한 동차 좌표(homogeneous coordinate) 형태로 표현하여 좌표 변환 관계식 Eq. (1)을 나타내면 회전운동과 병진운동을 통합한 4x4 행렬로 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$X'_H = T_H^H \cdot X_H,$$

$$\Rightarrow \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a & b & c & t_1 \\ d & e & f & t_2 \\ g & h & i & t_3 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{pmatrix} \quad (3)$$

두 비교 단계에서 정위 틀 좌표계에서 찍든, 틀 없이 찍든지(이 경우 영상 공간 좌표계 이용) MRI 영상에서 대응하는 해부학적 랜드마크들 10개를 좌표 변환 결정 및 검토를 위한 점들로 선택하여 두 가지 접근 방법으로 변환 관계의 정확도를 확인하였다. 그 중 하나는 (a) 선택된 10개의 랜드마크들 중 네 점을 변환 관계 결정에 이용하고 나머지 여섯 개의 점을 테스트 점(test points)으로 지정하여 변환 관계의 정확도를 확인하였다. 두 번째 방법은 (b) 여섯 개의 랜드마크들을 변환식 결정에 사용하고 나머지 네 개의 점을 변환식의 정확도를 검증하는 테스트 점으로 이용하였다.

(a) 경우 변환 관계식  $T_H^H$ 를 구하려면 미지수가 12 개이기 때문에 최소한 대응하는 4 개의 랜드마크들이 필요하다. 단계적 두 치료 세션에서 대응하는 MRI 영상의 랜드마크들 위치 10군데 중 네 곳의 정위 공간 좌표들  $(x_i, y_i, z_i), (x'_i, y'_i, z'_i)(i=1, 2, 3, 4)$ 를 이용해서 아래와 같은 행렬 표현으로 Eq. (4)식  $T_H^H$ 를 결정할 수 있다. 아래에 보인 바와 같이 행렬 표현에서 12x12 행렬의 일반화된 역행렬 즉 의사역행렬(PseudoInverse)을 구해서 오른쪽 12x1 행렬을 곱하면  $T_H^H$ 의 성분으로 구성된 12x1 행렬이 구해진다.

12x12 행렬의 왼쪽에 12x12 행렬의 Transpose를 곱하고 두 행렬 곱의 역행렬을 곱하면 된다. 의사역행렬을 구하는 또 하나의 방법인 특이값 분해(Singular Value Decomposition: SVD)를 이용해서도 좌표 변환 관계를 결정할 수 있다. 이 방법은 12x12 행렬의 전치행렬(transpose matrix)과 12x12 행렬의 곱 행렬의 역행렬이 존재하지 않는 경우에도 의사역행렬을 구할 수 있는 장점이 있다.

$$\begin{pmatrix} x_1 & y_1 & z_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & x_1 & y_1 & z_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & x_1 & y_1 & z_1 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ x_2 & y_2 & z_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & x_2 & y_2 & z_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & x_2 & y_2 & z_2 & 0 & 0 & 1 \\ x_3 & y_3 & z_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & x_3 & y_3 & z_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & x_3 & y_3 & z_3 & 0 & 0 & 1 \\ x_4 & y_4 & z_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & x_4 & y_4 & z_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & x_4 & y_4 & z_4 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a \\ b \\ c \\ d \\ e \\ f \\ g \\ h \\ i \\ t_1 \\ t_2 \\ t_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_1' \\ y_1' \\ z_1' \\ x_2' \\ y_2' \\ z_2' \\ x_3' \\ y_3' \\ z_3' \\ x_4' \\ y_4' \\ z_4' \end{pmatrix}$$

$a = 0.979566, b = -0.0662189, c = 0.0140826, t_1 = 9.30086,$   
 $d = 0.0805112, e = 1.0376, f = 0.0222221, t_2 = -11.4966,$   
 $g = -0.01291, h = 0.0261786, i = 1.01348, t_3 = 1.90786,$

$$T_H^H = \begin{pmatrix} 0.979566 & -0.0662189 & 0.0140826 & 9.30086 \\ 0.0805112 & 1.0376 & 0.0222221 & -11.4966 \\ -0.01291 & 0.0261786 & 1.01348 & 1.90786 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (4)$$

$$\begin{pmatrix} x_1 & y_1 & z_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & x_1 & y_1 & z_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & x_1 & y_1 & z_1 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ x_2 & y_2 & z_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & x_2 & y_2 & z_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & x_2 & y_2 & z_2 & 0 & 0 & 1 \\ x_3 & y_3 & z_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & x_3 & y_3 & z_3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & x_3 & y_3 & z_3 & 0 & 0 & 1 \\ x_4 & y_4 & z_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & x_4 & y_4 & z_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & x_4 & y_4 & z_4 & 0 & 0 & 1 \\ x_5 & y_5 & z_5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & x_5 & y_5 & z_5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & x_5 & y_5 & z_5 & 0 & 0 & 1 \\ x_6 & y_6 & z_6 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & x_6 & y_6 & z_6 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & x_6 & y_6 & z_6 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a \\ b \\ c \\ d \\ e \\ f \\ g \\ h \\ i \\ t_1 \\ t_2 \\ t_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_1' \\ y_1' \\ z_1' \\ x_2' \\ y_2' \\ z_2' \\ x_3' \\ y_3' \\ z_3' \\ x_4' \\ y_4' \\ z_4' \\ x_5' \\ y_5' \\ z_5' \\ x_6' \\ y_6' \\ z_6' \end{pmatrix}$$

$a = 1.00302, b = -0.0697208, c = 0.00407731, t_1 = 8.02328,$   
 $d = 0.0599437, e = 0.998913, f = 0.025383, t_2 = -6.24286,$   
 $g = 0.00197905, h = 0.0027124, i = 1.00427, t_3 = 3.19929,$

$$T_H^H = \begin{pmatrix} 1.00302 & -0.0697208 & 0.00407731 & 8.02328 \\ 0.0599437 & 0.998913 & 0.025383 & -6.24286 \\ 0.00197905 & 0.0027124 & 1.00427 & 3.19929 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (5)$$

똑같이 (b) 경우에도  $T_H^H$ 를 결정하기 위해서 MRI 영상의 랜드마크들 위치 10군데 중 여섯 곳의 좌표들  $(x_i, y_i, z_i), (x_i', y_i', z_i')(i = 1, 2, 3, 4, 5, 6)$ 를 이용해서 위와 같은 행렬 표현으로 Eq. (5)식  $T_H^H$ 를 결

정할 수 있다. (a) 경우와 마찬가지로 위 행렬 표현에서 18x12 행렬의 의사역행렬을 구해서 오른쪽 18x1 행렬을 곱하면 Eq. (5)식과 같이  $T_H^H$ 의 성분으로 구성된 12x1 행렬이 구해진다.

Eq. (4), Eq. (5)식을 이용해서 4개, 6개의 테스트 점들에 대한 정확도를 평가하였다. 위 과정에서 사용한 MRI 영상 자료는 본원에서 감마나이프 퍼펙션 모델을 이용해서 감마나이프 방사선수술을 받은 환자의 MRI T1 조영증강 축상 영상(slice thickness 1 mm)이며 이 영상들에서 해부학적 랜드마크들 10 군데를 선택하였다.

### 2. 다단계 분할치료 과정에서 처방선량의 결정

큰 병변 전체 체적  $V_T$ 에 대한 치료계획을 다음과 같이 설계한다. 병변 경계부(50 % 등선량면)에 처방선량  $D_p$ 를 처방하고  $n_N$ 개의 샷(shot)으로 치료를 설계한다. 그리고 병변  $V_T$ 를 여러 부분 체적들  $V_i(i = 1, 2, \dots, N; V_T = \sum_{i=1}^N V_i)$ 로 나누고 각 목표물에 속하는 샷들로 각 단계별 치료계획을 구성하여 다단계 전체의 누적 선량분포가 처음에 전체 병변에 대해 설계한 치료계획의 치료선량분포와 같아지도록 한다. 다단계 분할치료 계획을 아래 Table 1과 같이 설정했을 때 각 단계별 처방선량은 아래와 같은 과정으로 결정된다.

Table 1. Plan for multistage GKRS.

	Volume	Prescription dose(Gy)	Shots
Total target	$V_T$	$D_p$	$S_i(i = 1, 2, \dots, n_N)$
Subtarget 1	$V_1$	$D_p^1$	$S_i(i = 1, 2, \dots, n_1)$
Subtarget 2	$V_2$	$D_p^2$	$S_i(i = n_1 + 1, \dots, n_2)$
⋮	⋮	⋮	⋮
Subtarget N	$V_N$	$D_p^N$	$S_i(i = n_{N-1} + 1, \dots, n_N)$

위 도표에서 Subtarget  $\alpha(= 1, 2, \dots, N)$ 는 단계  $\alpha$ 에서 샷  $S_i(i = n_{\alpha-1} + 1, \dots, n_\alpha)$ 가 조사된 병변을 나타낸다.

Eq. (6)식에서  $\omega_i$ 는 샷  $S_i$ 의 상대적 가중치를 나타내고,  $c_i$ 는 기준점에 샷  $S_i$ 의 기여정도를 나타내는데 목표물 가중치(target weight: TW)와 최대 선량

(maximum dose: MD)이 주어지면 통상 기준점으로 선택하는 최대선량 지점에 샷  $S_i$ 에 대한 비 차원적 분포  $a_i(\max^T)$ 는 다음과 같이 주어진다.

$$N_b = N_a \cdot \sum_{i=1}^{n_N} \omega_i \cdot a_i(\max^T), \quad (i=1,2,\dots,n_N),$$

$$\frac{N_a}{N_b} \times MD(\text{maximum dose}) = TW(\text{target weight}), \quad (6)$$

$$N_a \cdot \omega_i \cdot a_i(\max^T) = c_i \cdot N_b$$

$$a_i(\max^T) = \frac{c_i \cdot N_b}{N_a \cdot \omega_i}, \quad (i=1, 2, \dots, n_N) \quad (7)$$

그래서 단계  $\alpha$ 에서 설계된 치료계획의 처방선량은 다음의 과정을 통해 결정된다.

$$\frac{N_a}{N_b^\alpha} \times MD^\alpha = TW^\alpha,$$

$$N_b^\alpha = N_a \cdot \sum_{i=n_{\alpha-1}+1}^{n_\alpha} \omega_i \cdot a_i^\alpha(\max^\alpha), \quad (8)$$

$$A^\alpha(\vec{r}) = TW \cdot \sum_{i=n_{\alpha-1}+1}^{n_\alpha} \omega_i \cdot a_i(\vec{r})$$

위 식에서  $\sum_{i=n_{\alpha-1}+1}^{n_\alpha} \omega_i \cdot a_i^\alpha(\max^\alpha)$ 는 전체 병변에 대한 처방선량에 대한 각 단계에서의 목표물 가중치로부터 다음과 같이 결정된다.

$$TW^\alpha = \frac{N_a}{N_b^\alpha} \cdot D_P$$

$$= \frac{N_a}{N_a \cdot \sum_{i=n_{\alpha-1}+1}^{n_\alpha} \omega_i \cdot a_i^\alpha(\max^\alpha)} \cdot D_P \quad (9)$$

Eq. (7), Eq. (8), Eq. (9)식들로부터 다음과 같은 관계식을 얻는다.

$$A^\alpha(\max^T) = TW \cdot \sum_{i=n_{\alpha-1}+1}^{n_\alpha} \omega_i \cdot a_i(\max^T)$$

$$= TW^\alpha \cdot \sum_{i=n_{\alpha-1}+1}^{n_\alpha} \omega_i \cdot a_i(\max^T) \quad (10)$$

$$= \frac{N_a}{N_b^\alpha} \times MD^\alpha \cdot \sum_{i=n_{\alpha-1}+1}^{n_\alpha} \omega_i \cdot a_i(\max^T)$$

그래서 결론적으로 Eq. (10)식으로부터 전체 체적에 대해서 계획된 치료 결과와 동일한 누적 선량분포(cumulative dose distribution)를 구현할 수 있는 다단계 분할치료 시 각 단계별 처방선량  $D_P^\alpha = MD^\alpha/2$ 는 다음과 같이 주어진다.

$$D_P^\alpha = \frac{MD^\alpha}{2}$$

$$= A^\alpha(\max^T) \cdot \sum_{i=n_{\alpha-1}+1}^{n_\alpha} \omega_i \cdot a_i^\alpha(\max^\alpha) / \sum_{i=n_{\alpha-1}+1}^{n_\alpha} \omega_i \cdot a_i(\max^T), \quad (11)$$

( $\alpha=1,2,\dots,N; n_0=0$ )

### 2.1 두 단계 치료에서 처방선량의 결정 예

위에서 제안한 다단계 분할치료 방법의 예로서 두 단계(two stages) 분할치료를 다음과 같이 예시한다.

$$MD = 40 \text{ Gy}, \quad TW = 19.12 \quad \therefore N_b = 209.2$$

$$\Rightarrow$$

$$\therefore a_1(\max^T) = 0.15, \quad a_2(\max^T) = 0.18, \quad a_3(\max^T) = 0.88,$$

$$a_4(\max^T) = 0.72, \quad a_5(\max^T) = 0.77$$

Stage 1 :

$$\sum_{i=1}^2 \omega_i \cdot a_i^1(\max^1) \simeq 1.19 \quad \therefore D_P^1 \simeq 11.4 \text{ Gy}$$

Stage 2 :

$$\sum_{i=3}^5 \omega_i \cdot a_i^2(\max^2) \simeq 1.85 \quad \therefore D_P^2 \simeq 17.7 \text{ Gy}$$

Table 2. Determination of prescription dose for two stages.

	Volume	Prescription dose(Gy)	Shots
Total target	$V_T$	$D_P = 20$	$S_i (i=1, 2, 3, 4, 5)$
Subtarget 1	$V_1$	$D_P^1 = 11.4$	$S_i (i=1, 2)$
Subtarget 2	$V_2$	$D_P^2 = 17.7$	$S_i (i=3, 4, 5)$

위 Table 2에서  $D_P^1 = 11.4$ 와  $D_P^2 = 17.7$ 는 제안된 처방선량 결정법으로 구한 각 단계에서의 처방선량이다. 두 단계로 이루어진 누적 선량분포가 전체 체적  $V_T$ 에 대한 선량분포와의 일치성을 임의의 세 점 A, B, C에서의 선량으로 평가하였는데 결과는 아래 도표와 Fig. 1-3에서 보인 바와 같다.

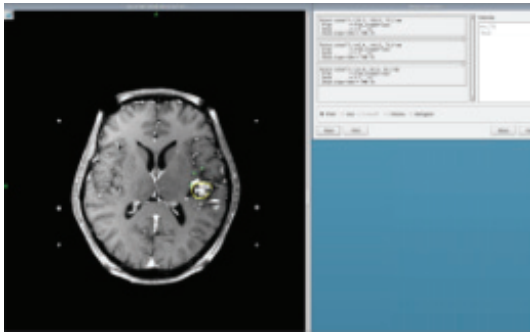


Fig. 1. Plan for total target.

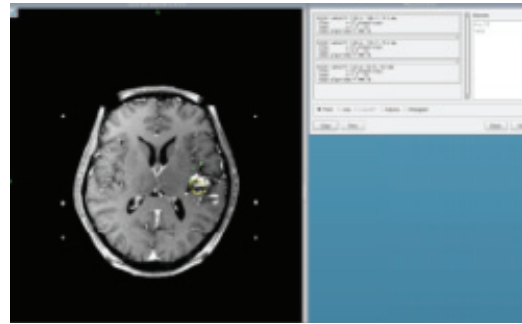


Fig. 3. Stage2 plan for Subtarget 2.

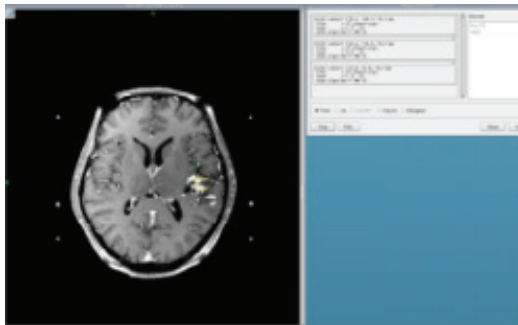


Fig. 2. Stage 1 plan for Subtarget 1.

Table 3. Accuracy of the cumulative dose at three points A, B and C.

	A	B	C
Total target( $V_T$ )	2.5 Gy	1.4 Gy	9.1 Gy
Subtarget 1( $V_1$ )	1.2 Gy	0.9 Gy	1.9 Gy
Subtarget 2( $V_2$ )	1.3 Gy	0.5 Gy	7.2 Gy

Table 4. Summary showing the accuracy of coordinate transformation in calculating the coordinates of various test points in serial stereotactic spaces.

Test points(Set A)	Calculated coordinates: ( $x_c', y_c', z_c'$ )	Measured coordinates: ( $x_m', y_m', z_m'$ )	Difference(mm): $\Delta r = \sqrt{(x_c' - x_m')^2 + (y_c' - y_m')^2 + (z_c' - z_m')^2}$
1	(104.13, 72.86, 77.99)	(104, 73.4, 78.4)	0.6859
2	(62.59, 94.28, 79.45)	(61.7, 94.5, 78.6)	1.2536
3	(99.42, 143.78, 67.63)	(99.4, 141.6, 66.5)	2.4509
4	(56.02, 97.93, 70.52)	(54.9, 98.5, 69.6)	1.5565
5	(92.22, 110.82, 95.81)	(92.3, 110.5, 95)	0.8800
6	(83.52, 96.19, 103.29)	(82.8, 96.5, 102.5)	1.1151
Average(mm) $\pm$ SD			1.3237 $\pm$ 0.6287

Test points(Set B)	Calculated coordinates: ( $x_c', y_c', z_c'$ )	Measured coordinates: ( $x_m', y_m', z_m'$ )	Difference(mm): $\Delta r = \sqrt{(x_c' - x_m')^2 + (y_c' - y_m')^2 + (z_c' - z_m')^2}$
1	(104.22, 73.50, 78.41)	(104, 73.4, 78.4)	0.2402
2	(61.64, 94.84, 78.69)	(61.7, 94.5, 78.6)	0.3557
5	(91.78, 110.29, 95.06)	(92.3, 110.5, 95)	0.5703
6	(82.82, 96.40, 102.64)	(82.8, 96.5, 102.5)	0.1723
Average(mm) $\pm$ SD			0.3346 $\pm$ 0.1743

### III. RESULT

Table 4에 보인 바와 같이 10개의 해부학적 랜드마크들 중 4개의 해부학적 랜드마크들을 좌표 변환 결정하는데 사용하고 나머지 6개의 랜드마크들로 변환 관계의 정확도를 평가한 경우 계산된 좌표와 측정된 좌표사이의 차이는 0.6 mm에서 2.5 mm까지 범위의 값을 가졌고, 10개의 랜드마크들 중 6개를 좌표 변환식의 결정에 이용하고 나머지 4개를 테스트 점으로 변환의 정확도를 검토한 경우에 계산된 좌표와 실제 좌표 사이의 차이가 0.17 mm에서 0.58 mm까지 범위의 값을 가졌다.

두 접근 방법에 있어서 좌표간의 차이  $\Delta r$ 의 표준편차는 0.63 mm와 0.17 mm 이었다.

단계적 분할치료 감마나이프 방사선수술에서 좌표 변환 정확성을 평가하기 위해서 해부학적 랜드마크들의 개수를 달리한 두 접근법에 대한  $\Delta r$ 의 평균값은 0.9 mm 이었다. 다단계 체적 분할치료(전체 병변에 대한 치료계획 샷들의 분할)에서 제안한 각 단계별 처방선량 결정 방법은 앞 절에 제시한 예시를 통해서 Table 3에 나타낸 결과와 같이 정확히 전체 병변에 대한 치료계획의 선량분포를 구현하는 다단계 전체 누적선량분포를 보여주었다. 그래서 Eq. (11)식으로 주어진 처방선량 결정 관계식의 정당성을 입증할 수 있음을 알 수 있었다.

### IV. DISCUSSION & CONCLUSION

일반적으로 감마나이프 방사선수술의 좋은 적응증은 지름이 3 cm 이하인 병변이다. 그러나 지름이 3 cm 이상인 큰 병변에 대한 한 번의 세션에 감마나이프 치료는 병변 주변부 정상조직에 대한 방사선 영향을 최소화하기 힘들어 후유장애를 야기할 수 있기 때문에 충분한 처방선량을 조사할 수가 없어 효과적인 치료 결과를 기대하기 힘들다. 그래서 임상적 상황에 맞추어 다단계 분할치료를 종종 시행할 수가 있다. 도전적인 임상 상황인 큰 병변에 대한 치료 방법으로서 동일한 정위 틀 하에서 하루나 이틀 시간 간격을 두고 선량을 분할하여 조사하는 분할치료 접근 방법을 고려할 수 있는데 이 경우는 코발트 방사선원의 감쇠 만을 감안하여 동일

한 치료계획을 적용하는 방법이다. 또 하나의 방법은 수주 또는 3~6개월의 시간 간격을 두고 큰 병변 체적을 분할하여 치료하는 단계적 분할치료 방법을 시행할 수 있다. 그러나 기존의 감마나이프 플랫폼으로는 단계적 치료 시마다 새로운 정위 공간에서 치료계획을 설계하여 치료가 이루어지는 관계로 이전 치료 정보를 반영하기가 현실적으로 어려워 기존의 선량분포를 구현할 수가 없었다. 본 연구는 기존의 감마나이프 플랫폼에서 힘들었던 단계적 감마나이프 방사선수술을 CBCT가 탑재된 최신의 감마나이프 장비와 선량 평가(dose evaluation) 기능을 탑재한 렉셀 감마플랜으로 기존의 문제점을 극복할 수 있게 됨으로써 다단계 치료 세션 간의 치료계획 정보의 교환을 용이하게 할 수 있게 되었다. 기존 시스템에서 이루어져 왔던 체적 분할의 경우에도 새로이 제안한 각 단계별 처방선량을 결정하는 Eq. (11)식 방법을 정위 틀 없는 수술 시스템에 적용하고 기존 CBCT 영상을 토대로 활용 가능한 MRI, CT/CBCT 영상들을 영상 정합하여 치료계획의 유연성을 확보할 수 있게 되었다. 본 연구에서 비 침습적인 해부학적 랜드마크들을 이용한 영상 정합 방법의 정확도를 평가하여 감마나이프 다단계 분할치료를 적용 가능성을 확인할 수 있었다. 연속적인 영상 사이의 좌표 변환 관계를 결정하기 위해서 가능한 한 많은 해부학적 랜드마크들을 사용하는 것이 적은 수의 랜드마크들을 사용하는 것보다 좀 더 정확한 결과를 얻을 수 있음을 보였다. 경우에 따라 해부학적 랜드마크들 대신에 머리에 네 개 이상의 티타늄 나사들(titanium screws)을 심어 좌표 변환 관계를 결정하기 위한 기준점들(fiducials)로 활용하는 경우가 간혹 있으나 이는 환자에게 많은 불편함을 야기시킬 수 있는 침습적 방법이고 정확도 또한 기대 이하이다. 최신의 감마나이프 플랫폼으로 다단계 분할치료가 용이해짐으로써 전체 큰 병변에 대한 선량 분할치료보다는 저자가 제안한 체적 분할(전체 병변에 대한 치료계획 샷들의 분할)을 하여 각 단계별 처방선량의 결정법에 따라 다단계 누적선량분포가 한 번의 치료계획의 선량분포를 구현할 수 있는 다단계 분할치료가 여러 감마나이프 센터에서 손쉽게 활용될 수 있을 거라 사료된다.

## Reference

- [1] M. Ruschin, P. T. Komljenovic, S. Ansell, C. Menard, G. Bootsma, Y. B. Cho, C. Chung, D. Jaffray, "Cone Beam Computed Tomography Image Guidance System for a Dedicated Intracranial Radiosurgery Treatment Unit," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol. 85, pp. 243-250, 2013.
- [2] V. Smith, P. L. Petti, L. Verhey, "Re-establishment of Stereotactic Coordinates for Fractionated Radiosurgery Treatments," *Medical Physics*, Vol. 21, pp. 919, 1994.
- [3] G. Cernica, S. F. de Boer, A. Diaz, R. A. Fenstermaker, M. B. Podgorsak, "Dosimetric accuracy of a staged radiosurgery treatment," *Physics in Medicine Biology*, Vol. 50, pp. 1991-2002, 2005.
- [4] C. Ding, B. Hrycushko, L. Whitworth, X. Li, L. Nedzi, B. Weprin, R. Abdulrahman, B. Welch, S. B. Jiang, Z. Wardak, R. D. Timmerman, "Multistage stereotactic radiosurgery for large cerebral arteriovenous malformations using the Gamma Knife platform," *Medical Physics*, Vol. 44, pp. 5010, 2017.
- [5] J. P. S. Knisely, J. E. Bond, N. J. Yue, C. Studholme, A. C. J. de Lotbiniere, "Image registration and calculation of a biologically effective dose for multisession radiosurgical treatments," *Journal of Neurosurgery(Suppl 3)*, Vol. 93, pp. 208-218, 2000.
- [6] J. E. Bond, V. Smith, N. J. Yue, J. P. S. Knisely, "Comparison of an image registration technique based on normalized mutual information with a standard method utilizing implanted markers in the staged radiosurgical treatment of large arteriovenous malformations," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol. 57, pp. 1150-1158, 2003.
- [7] P. L. Petti, J. Coleman, M. McDermott, D. A. Larson, "Anatomic Landmarks vs Fiducials for Staged Gamma Knife Radiosurgery for Large Arteriovenous Malformations," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol. 63, pp. S90, 2005.
- [8] P. L. Petti, J. Coleman, M. McDermott, V. Smith, D. A. Larson, "Anatomic Landmarks versus Fiducials for Volume-Staged Gamma Knife Radiosurgery for Large Arteriovenous Malformations," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol. 67, pp. 1578-1585, 2007.



# 큰 병변에 대한 다단계 감마나이프 방사선수술의 전략

허병익

부산대학교병원 신경외과

## 요 약

큰 병변에 대한 기존 감마나이프 방사선수술은 종종 체적 또는 선량 분할 단계들로 수행된다. 체적 분할의 경우, 병변은 처방된 선량 하에서 하루 또는 이틀, 3 ~ 6개월로 분할된 다중 세션에서 조사되는 하위 체적들로 분할되곤 한다. 치료의 전체 과정 동안, 이전 단계의 치료 정보는 세션 사이의 좌표 변환을 통해 새로 장착된 정위 프레임 상의 후속 세션에 반영될 필요가 있다. 그러나 동일한 정위 공간을 제외하고 기존 감마나이프 시스템으로는 이전 선량 분포를 구현하는 것은 실제로 어렵다. 최신 감마나이프 플랫폼을 사용하여 다단계 치료를 수행할 수 있기 때문에 치료 영역이 확장되고 있다. 이 연구의 목적은 정위적 공간에 기초한 영상 정합과 새로운 감마나이프 플랫폼을 사용하여 각 단계에서 처방 선량 결정과 같은 다단계 감마나이프 방사선수술 전략을 소개하는 것이다. 일반적으로 영상 정합에서 수술적으로 내장된 기준점 또는 내부 해부학적 랜드마크들이 변환 관계를 결정하는데 사용된다. 저자는 내부 해부학적 랜드마크들을 사용하는 예로서 4개 또는 6개의 해부학적 랜드마크를 사용하는 다중 세션 간의 좌표 변환 정확도를 비교하였다. 측정된 좌표들과 계산된 좌표들 사이의 불일치를 최소화하기 위해서 PseudoInverse 또는 Singular Value Decomposition을 사용하여 두 정위 공간 사이의 변환 행렬이 결정되었다. 변환 정확도를 평가하기 위해 측정된 좌표와 변환된 좌표들 사이의 차이, 즉  $\Delta r$  이 10개의 랜드마크들을 사용하여 계산되었다. 10개의 랜드마크들 중 4개 또는 6개의 점들을 사용하여 좌표 변환을 결정하고 나머지는 접근 방법을 평가하는데 사용되었다. 두 가지 접근 방법에서 각각의  $\Delta r$  값은 0.6 ~ 2.4 mm, 0.17 ~ 0.57 mm 범위이었다. 게다가 병변 분할의 경우 한 번에 전체 병변의 치료와 동일한 효과를 제공하는 처방 선량을 결정하는 방법이 제안되었다. 동일한 정위 공간에서의 다단계 치료 전략은 전체 병변에 대한 치료를 먼저 디자인하는 것이며, 전체 치료 디자인 샷들은 각 단계 치료의 샷들로 나누어 각 단계별 샷들을 구성하고 각 단계에서 적절한 처방 선량을 결정한다. 결론적으로 저자는 다단계 치료 전략으로서 처방 선량 결정의 정확성을 확인하였고, 다중 세션 간의 좌표 변환을 결정하기 위해 적은 랜드마크들을 사용하는 것보다 가능한 많은 내부 랜드마크들을 사용하는 것이 더 나은 결과를 산출함을 보았다. 향후 제안된 다단계 치료 전략은 여러 감마나이프 센터들의 틀 없는 분할 치료에 크게 기여할 것이라 사료된다.

중심단어: 다단계 감마나이프 방사선수술, 렉셀 감마플랜(LGP), 해부학적 랜드마크, 의사역행렬, 특이값 분해(SVD).

## 연구자 정보 이력

	성명	소속	직위
(단독저자)	허병익	부산대학교병원 신경외과	교수