

A Study on the Probability of Secondary Carcinogenesis during Gamma Knife Radiosurgery

Joo-Ah Lee^{1*}, Gi-Hong Kim²

¹Department of Radiation Oncology, Catholic University, Incheon St.Mary's Hospital,

²Yonsei University Health System, Severance Hospital Gamma Knife Center

Received: November 12, 2022. Revised: December 22, 2022. Accepted: December 31, 2022.

ABSTRACT

In this study, the probability of secondary carcinogenesis was analyzed by measuring the exposure dose of surrounding normal organs during radiosurgery using a gamma knife. A pediatric phantom (Model 706-G, CIRS, USA) composed of human tissue-equivalent material was set to four tumor volumes of 0.25 cm³, 0.51 cm³, 1.01 cm³, and 2.03 cm³, and the average dose was 18.4 ± 3.4 Gy. After installing the Rando phantom on the table of the gamma knife surgical equipment, the OSLD nanoDot dosimeters were placed in the right eye, left eye, thyroid, thymus gland, right lung, and left lung to measure each exposure dose. The probability of cancer occurrence due to radiation exposure of surrounding normal organs during gamma knife radiosurgery for acoustic schwannoma disease was 4.08 cancers per 100,000 at a tumor volume of 2.03 cm³. This study is expected to be used as useful data in relation to stochastic effects in the future by studying the risk of secondary radiation exposure that can occur during stereotactic radiosurgery.

Keywords: Gamma Knife, OSLD nanoDot, Radiosurgery, Organs at risk, Target volume

I. INTRODUCTION

정위적 방사선 수술의 개념은 1952년 스웨덴의 Lars Leksell 이라는 신경외과 의사에 의하여 개발되었다^[1]. 초기에는 뇌의 기능성 질환 환자들을 대상으로 하였으나 양성 및 악성 종양, 동정맥 기형 등으로 점차 그 적용 질환이 확대되었다^[2].

특히 감마나이프를 이용한 방사선 수술은 그 과정이 간편하고 무혈 시술로 1회에 고 선량의 방사선을 조사하는 수술방법이다^[3]. 방사선 수술은 주변의 정상 장기나 조직들이 방사선에 피폭되어 위험성을 초래한다. 방사선 수술의 최적의 목표는 종양 조절 확률을 높이고 정상 조직의 부작용을 줄이는 데 있다^[4,5]. 하지만, 최근 방사선 수술을 받는 환자가 증가하면서 2차성 종양의 발생이 보고되어지

고 있다^[6]. 의료행위로 인하여 발생하는 방사선 피폭 선량은 환자의 치료 목적에 의한 것으로 정당화되기 때문에 선량한도를 정하지 않았다^[7]. 하지만, 방사선에 의한 피폭을 줄이기 위하여 국제 방사선 방어위원회 (International Commission on Radiological Protection; ICRP)에서는 가능한 한 낮게 (As Low As Reasonable Achievable; ALARA) 최소화하도록 권고하였다^[8]. 암의 방사선치료가 발전함에 따라 소아암 치료 후 5년 이상 장기 생존하는 환자수가 미국 통계에 의하면 67 %에 달하고 있다^[9,10]. 이 소아암 치료 후 장기 생존자들의 2차암 발생율이 정상인에서 암 발생율보다 더 높아 대조군에 비하여 10~20 배 높다고 알려져 있다^[11]. 특히 영유아, 소아를 대상으로 하는 방사선 수술은 더욱 세심한 주의를 해야 하는데 이는 성인에 비하여 방사선 내성 (radiation sensitivity)이 상대적으로 낮아서 방사선

* Corresponding Author: Joo-Ah Lee

E-mail: rtorange@naver.com

Tel:+82-32-280-6786

수술로 인한 부작용 발생 시 성인이 될 때까지 후유증이 지속될 수 있다^[12]. 이에 본 연구에서는 감마나이프를 이용한 방사선 수술 시 주변 정상 장기들의 피폭선량을 측정하여 2차 발암 확률을 분석하고자 한다.

II. MATERIAL AND METHODS

1. 실험기기 및 대상

방사선 수술의 치료계획은 6세대 ICON™ (Elekta Instruments AB, Stockholm, Sweden), GE Light-Speed 방사선 치료 계획용 CT (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) simulator를 사용하여, CT slice thickness 1 mm의 영상을 촬영하였다.



Fig. 1. Sixth-generation ICON™ model. (Elekta Instruments AB, Stockholm, Sweden)

실험에 사용한 인체 조직 팬텀 (anthropomorphic phantom: CIRS, Norfolk, VA, Model 706-G)은 10세 소아로 신장은 140 cm, 몸무게는 32 kg이다.

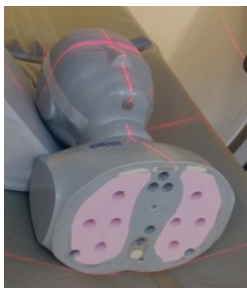


Fig. 2. Placement of GD over the areas the measurement for radiation exposure.

광자극발광선량계(Optically stimulated luminescence dosimeter: OSLD) 소자로는 OSLD nanoDot (nanoDot™,

Landauer Co., USA)를 사용하였다. 판독기는 OSL Microstar Reading System (Microstar™, Landauer Co., USA), 소거기는 OSL ANNEALING (Serial NO: HA-ONH001, Hanil Nuclear Co., Korea)을 사용하였다.

2. 실험방법

인체 조직 등가 물질로 구성된 소아 팬텀(Model 706-G, CIRS, USA)에 종양 볼륨은 각각 0.25 cm³, 0.51 cm³, 1.01 cm³, 2.03 cm³ 총 4개의 볼륨으로 설정하였으며 평균 선량은 18.4 ± 3.4 Gy로 하였다. 본원 청신경초종 질환의 총 5년간의 수술 중 종양 볼륨 별 최소볼륨과 최대볼륨 기준으로 위와 같이 설정하였다^[13,14]. 그리고, 평균선량은 국내외 감마나이프 방사선 수술 관련 논문들을 참고하여 본 연구의 가상 Tumor Target에 맞게 방사선 수술계획을 설계하였다^[10,15-17]. 감마나이프 수술 장비의 테이블 위에 Rando phantom을 설치한 후에 OSLD nanoDot 선량계를 Right eye, Left eye, Thyroid, Thymus gland, Right lung, Left lung 에 위치시켜 각각의 피폭선량을 측정하였다. 각 5회씩 방사선을 조사하여 선량계를 판독하고 Background 값을 뺀 데이터를 5로 나누어 평균값을 얻었다.

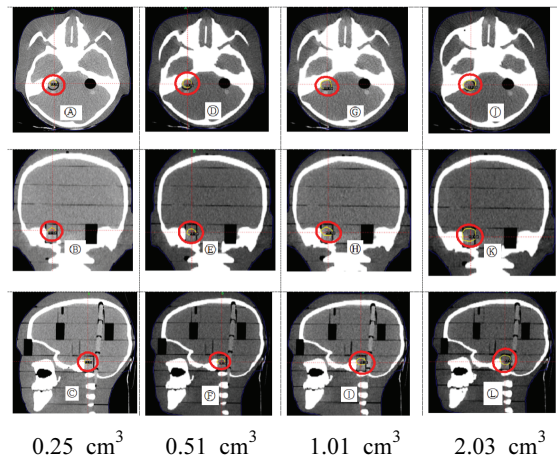


Fig. 3. Tumor volume contouring on the human phantom for Gamma knife radiosurgery planning.

측정기는 예열기(microStar Dosimetry Reader, USA)에서 3시간 동안 예열(annealing) 한 후, 방사선 수술을 시행하여 측정하였다. 그리고 전용판독기(microStar Dosimetry Reader, USA)를 사용하여 각 5회씩 조사

하여 선량을 판독하였다.

3. 방사선 수술 계획 설계

인체 팬텀 내의 종양 볼륨 0.25 cm³에서 18.2±3.3 Gy, 0.51 cm³에서 18.4±3.3 Gy, 1.01 cm³에서 18.9 ± 3.3 Gy, 2.03 cm³에서 18.4±3.4 Gy로 target의 방사선 수술 계획을 수립하였다. 청신경초종 질환의 감마나이프를 이용한 방사선 수술 설계 수립은 뇌간(Brain stem), 달팽이관(Cochlea), 척수(Spinal cord), 시신경(Optic nerve)으로 Table 1과 같이 설정하였다.

Table 1. Exposure doses of four critical organs at risk(OAR) during Gamma Knife plan (unit: Gy)

OAR	OAR Volume (cm ³)	Target Volume (cm ³)			
		0.25 cm ³	0.51 cm ³	1.01 cm ³	2.03 cm ³
Brain stem	12.8 cm ³	0.3 Gy	1 Gy	1.3 Gy	2 Gy
Cochlea	0.58 cm ³	1.2 Gy	3.4 Gy	6.5 Gy	10.7 Gy
Spinal cord	2.81 cm ³	0 Gy	0 Gy	0 Gy	0.1 Gy
Optic nerve	0.65 cm ³	0.2 Gy	0.2 Gy	0.2 Gy	0.4 Gy

방사선 수술 전 콘빔 CT로 촬영한 영상의 자세 오차율은 Table 2와 같이 Rotation error 0.5° 미만이었으며, Translation error 0.6 mm 미만으로 실제 방사선 수술 시 오차만큼 정확하였다.

Table 2. Analysis of position accuracy and three-dimensional error through Cone Beam CT images before radiosurgery

Error	Tumor Volume	Three-dimensional error		
		X direction	Y direction	Z direction
Rotation error (°)	0.25 cm ³	0.00°	0.02°	0.01°
	0.51 cm ³	0.11°	-0.08°	0.06°
	1.01 cm ³	-0.03°	0.01°	0.03°
	2.03 cm ³	-0.01°	0.34°	-0.34°
Translation error (mm)	0.25 cm ³	0.00 mm	0.02 mm	0.02 mm
	0.51 cm ³	-0.10 mm	-0.01 mm	0.04 mm
	1.01 cm ³	-0.01 mm	0.01 mm	0.01 mm
	2.03 cm ³	0.58 mm	0.20 mm	-0.03 mm

III. RESULT

감마나이프 방사선 수술 중 받는 주변 정상 장기

들의 피폭선량은 Table 3과 같이 양쪽 눈, 갑상샘, 흉선, 양쪽 폐에서 각각 측정을 하였다.

Table 3. Measured dose to normal organs (unit: mGy)

Normal Organs	Target Volume (cm ³)			
	0.25cm ³	0.51cm ³	1.01cm ³	2.03cm ³
Right Eye	22.8 ± 0.15	24.3 ± 0.18	31.9 ± 0.19	35.1 ± 0.21
Left Eye	3.7 ± 0.04	6.5 ± 0.71	10.6 ± 0.95	25.9 ± 0.15
Thyroid	1.5 ± 0.01	2.1 ± 0.02	3.1 ± 0.03	4.4 ± 0.04
Thymus gland	0.7 ± 0.01	1.0 ± 0.01	1.3 ± 0.01	1.9 ± 0.02
Right Lung	0.5 ± 0.01	0.6 ± 0.01	0.9 ± 0.01	1.3 ± 0.01
Left Lung	0.5 ± 0.01	0.6 ± 0.01	0.9 ± 0.01	1.3 ± 0.01

측정된 선량을 이용하여 발암률을 계산하기 위하여 명목위험계수(Nominal risk factor)를 사용하였다. 방사선에 대한 명목 위험 계수는 ICRP 103에 의거하여, 전체 인구에 대해 Sv 당 5.7 % 이다. 갑상샘의 조직가중치는 0.04, 흉선은 0.12, 폐는 0.12로 값을 산출하였다^[8]. 감마나이프를 이용한 방사선 수술 시 주변 정상 장기들의 피폭선량으로 인한 2차 발암 확률은 Eq. (1)과 같다.

$$Sp = Ds \times W_T \times C \quad (1)$$

- Sp : Secondary carcinogenesis probability
- Ds : Secondary exposure dose
- W_T : Tissue weighting factor
- C : Nominal risk coefficient (0.057 /Sv)

본 실험의 결과로 갑상샘, 흉선, 양쪽 폐의 흡수 선량과 명목위험계수에 의거한 2차 발암 확률은 Eq. (2)와 같다.

$$Sp = \{(Thyroid Ds \times Thyroid W_T) + (Thymus Ds \times Thymus W_T) + (Both lung Ds \times Lung W_T)\} \times C \quad (2)$$

- Sp : Secondary carcinogenesis probability
- Thyroid Ds : Thyroid gland absorbed dose
- Thyroid W_T : Thyroid gland weighting factor
- Thymus Ds : Thymus gland absorbed dose
- Thymus W_T : Thymus gland weighting factor
- Both lung Ds : Right & Left absorbed dose
- Lung W_T : Lung weighting factor
- C : Nominal risk coefficient (0.057 /Sv)

위의 식에 근거하여, 본 실험의 볼륨 중 가장 큰 2.03 cm³의 종양의 청신경초종 질환의 감마나이프 방사선 수술 시 주변 정상 장기들의 방사선 피폭으로 인한 암 발생 확률은 Table 4와 같이 100,000명당 4.08명의 암이 발생함을 알 수 있다.

Table 4. Secondary carcinogenesis probability (unit: Gy)
(Tumor volume 2.03 cm³)

Calculation	Value	
Thyroid Ds × Thyroid WT 0.0044 × 0.04	1.76 × 10 ⁻⁴	A
Thymus Ds × Thymus WT 0.0019 × 0.12	2.28 × 10 ⁻⁴	B
Both lung Ds × Lung WT (0.0013 + 0.0013) × 0.12	3.12 × 10 ⁻⁴	C
Nominal risk coefficient 0.057 / Sv		0.057
(A+B+C) × 0.057 4.08 × 10 ⁻⁵	∴ 4.08 per 100,000 people	

IV. DISCUSSION

방사선 수술은 비 침습적이며 기술의 진보로 적용 범위는 점차 확대 되고 있다^[18]. 특히 감마나이프를 이용한 정위적 방사선 수술은 고 선량의 감마선을 이용하기 때문에, 주위 중요 장기들의 방사선에 의한 손상을 최소한으로 줄일 수 있도록 선량계획 (dose planning)에 상당한 주의가 필요하다. 암 발생에 귀속 위험에 의거하여 방사선 수술 시 남아와 여아를 분석하여, 2차 암 발생의 위험도를 연구하였다^[6]. 가장 높은 위험도는 여아는 유방, 갑상샘, 폐, 남아는 갑상샘, 결장 이었다.

두부 CT 검사 1회시 눈에 받는 피폭 선량은 약 50 mGy의 피폭 선량을 받는 것으로 보고되어 있다^[19]. 본 연구의 결과에 의하면 양쪽 눈의 선량은 61 mGy로, 두부 CT 1회 검사 시 받는 선량 보다 더 초과하는 값이다. 실험을 10세 아동 팬텀을 대상으로 하였기 때문에, 성인보다 방사선에 더 취약한 어린이들의 방사선 수술시 받는 피폭선량에 위해에 더욱 경종을 울린다. 방사선 민감도가 높은 안구와 갑상샘에 관한 연구 중 흉부 CT검사 시 안구 선량은 3.01 mSv로 본 실험 안구 선량 측정값이 20 배 이상 높은 결과를 나타내었다^[20]. 이는 뇌 방사선수술이 안구 주위에 위치하며 특히, 대선량을 1

회에 조사하는 특징 때문이다. 방사선 피폭의 위험성에 관한 연구로 100 mSv 이상의 방사선에 피폭되었을 시, 불과 몇 분 안에 비정상적인 혈액 검사 소견이 나타남을 발표하였다^[21]. 본 연구결과에 따르면, 정상장기들의 총 피폭선량이 69.9 mGy로 그 기준에는 못 미치지만, 환자가 추가적으로 다른 영상의학 검사 및 치료를 수행할 경우 이 기준을 초과하여 비정상적인 혈액 소견이 나올 수 있다. 본 연구는 OSLD nanoDot선량계를 사용하여 정량적인 값을 측정하였으며, 방사선 수술계획 수립 시 간과할 수 있는 정상조직의 피폭선량으로 암 발생확률을 연구하였다는 점에서 진일보한 연구라고 할 수 있다. 즉, 정상조직 피폭선량으로 2차 다른 원발부위에 추가로 암이 발생할 수 있음을 시사한다. 본 연구의 제한점은 실험에 사용한 팬텀이 10세 소아 팬텀을 사용하였다는 점에서, 실제 성인들의 연구는 하지 못하였다는 아쉬운 점이 있다. 하지만, 감마나이프를 이용한 방사선 수술시 주변 정상 장기들의 피폭으로 인한 암 발생확률을 분석하여, 확률적 영향과 관련하여 유용한 자료로 활용될 것이라 사료된다.

V. CONCLUSION

감마나이프를 이용한 방사선 수술 시 주변 정상 장기들의 피폭선량을 측정하여 2차 발암 확률을 분석하고자 한다. 청신경초종 질환의 감마나이프 방사선 수술 시 주변 정상 장기들의 방사선 피폭으로 인한 암 발생확률은 아래의 식과 같이 100,000명당 4.08명의 암이 발생함을 알 수 있다. 본 연구는 정위적 방사선 수술 시 발생할 수 있는 2차 방사선 피폭 선량의 위험성을 연구하여 향후 확률적 영향과 관련하여 유용한 자료로 활용될 것으로 사료된다.

Reference

- [1] J. A. Lee, S. R. Kim, S. H. Yoon, J. S. Kim, H. J. Yang, G. H. Kim, "Evaluation and analysis of radiation exposure to normal tissues during gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma", *International Journal of Radiation Research*, Vol. 20, No. 3, pp. 571-578, 2022.
<http://dx.doi.org/10.52547/ijrr.20.3.8>
- [2] S. J. Jin, J. Y. Je, C. W. Park, "Clinical Analysis of

- Inverse Planning for Radiosurgery ; Gamma Knife Treatment Plan Study", *Journal of the Korean Society of Radiology*, Vol. 9, No. 6, pp. 343-348, 2015. <https://doi.org/10.7742/jksr.2015.9.6.343>
- [3] B. I. Hur, "Analyses of the indispensable Indices in Evaluating Gamma Knife Radiosurgery Treatment Plans", *Journal of the Korean Society of Radiology*, Vol. 11, No. 5, pp. 303-312, 2017. <https://doi.org/10.7742/jksr.2017.11.5.303>
- [4] J. Y. Je, "Evaluation of Depth Dose and Surface Dose According to Treatment Room Wall Distance", *Journal of the Korean Society of Radiology*, Vol. 5, No. 3, pp. 121-125, 2011. <http://dx.doi.org/10.7742/jksr.2011.5.3.121>
- [5] H. S. Won, J. W. Hong, S. Y. Kim, J. H. Choi, J. H. Cho, H. J. Yang, J. Lee, S. Y. Lee, C. S. Park, "Evaluation of Metal Artifact Reduction for Orthopedic Implants (O-MAR)", *Journal of the Korean Society of Radiology*, Vol. 8, No. 5, pp. 217-223, 2014. <https://doi.org/10.7742/jksr.2014.8.5.217>
- [6] Miljanic S, Hrsak H, Knezevic Z, MaJer M, Heinrich Z, "Peripheral doses in children undergoing Gamma Knife radiosurgery and second cancer risk", *Radiation Measurements*, Vol. 55, pp. 38-42, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2012.09.013>
- [7] S. Y. Lee, Y. H. Seoung, "Evaluation of Effective Dose with National Diagnostic Reference Level using Monte-Carlo Simulation", *Journal of the Korean Society of Radiology*, Vol. 15, No. 7, pp. 1041-1047, 2021. <http://dx.doi.org/10.7742/jksr.2021.15.7.1041>
- [8] ICRP Publication 103, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection ICRP Publication 103, Ann. ICRP 37, Vol. 2-4, 2007.
- [9] S. Y. Choi, S. C. Won, C. J. Lyu, S. H. Oh, C. H. Yang, C. O. Suh, J. U. Choi, B. S. Kim, "Results of treatments for children with primary brain tumors : Long-term follow up results of a single institute", *Journal of the Korean Pediatric Society*, Vol. 45, No. 8, pp. 1016-1023, 2002.
- [10] C. P. Yen, S. J. Monteith, J. H. Nguyen, J. Rainey, D. J. Schlesinger, J. P. Sheehan, "Gamma knife surgery for arteriovenous malformations in children", *Journal of neurosurgery*, Vol 6, No. 5, pp. 426-434, 2010. <https://doi.org/10.3171/2010.8.peds10138>
- [11] E. J. Chung, C. O. Suh, G. E. Kim, C. J. Lyu, B. S. Kim, "Second malignant solid neoplasms in children treated with radiotherapy", *Journal of the Korean society for therapeutic radiology and oncology*, Vol. 13, No. 3, pp. 267-275, 1995.
- [12] D. H. Lim, "Radiation therapy for pediatric brain tumors", *Journal of the Korean Medical Association*, Vol. 55, No. 5, pp. 447-453, 2012. <https://doi.org/10.5124/jkma.2012.55.5.447>
- [13] J. H. Chang, J. W. Chang, Y. G. Park, S. S. Chung, "Gamma Knife Radiosurgery for Juxtacellular Tumors", *Journal of Korean Neurosurgical Society*, Vol. 29, No. 10, pp. 1345-1351, 2000.
- [14] J. C. Ganz, E. O. Backlund, F. A. Thorsen, "The results of Gamma Knife surgery of meningiomas, related to size of tumor and dose", *Stereotactic and functional neurosurgery*, Vol. 61, No. 1, pp. 23-29, 1993. <https://doi.org/10.1159/000100656>
- [15] Y. S. Lee, "Gamma Knife Radiosurgery for Pineal gland tumors", Inje University, Master of Sciences in Medicine, pp. 1-22, 2017.
- [16] Y. J. Choi, J. I. Lee, Y. D. Kim, "Gamma Knife radiosurgery for orbital lesions", *Journal of the Korean ophthalmological society*, Vol. 49, No. 4. pp 555-561, 2008. <https://doi.org/10.3341/jkos.2008.49.4.555>
- [17] Th. Flannery, H. Kano, J. J. Martin, A. Niranjana, J. C. Flickinger, L. D. Lunsford, D. Kondziolka, "Boost radiosurgery as a strategy after failure of initial management of pediatric primitive neuroectodermal tumors", *Journal of Neurosurgery*, Vol. 3, No. 3, pp. 205-210, 2009. <https://doi.org/10.3171/2008.11.peds08268>
- [18] Y. G. Kim, "Stereotactic Radiosurgery for Metastatic Brain Tumor", *The Ewha Medical Journal*, Vol. 44, No. 4, pp. 103-110, 2021. <http://dx.doi.org/10.12771/emj.2021.44.4.103>
- [19] S. M. Kwon, J. S. Kim, "The Evaluation of Eye Dose and Image Quality According to The New Tube Current Modulation and Shielding Techniques in Brain CT", *Journal of the Korean Society of Radiology*, Vol. 9, No. 5, pp. 279-285, 2015. <http://dx.doi.org/10.7742/jksr.2015.9.5.279>
- [20] J. S. Lee, K. S. Chon, "Reduction of Radiation

Exposure Dose of Eyeball and Thyroid for Chest and Abdomen CT Scan", *Journal of the Korean Society of Radiology*, Vol. 13, No. 2, pp. 147-151, 2019. <http://dx.doi.org/10.7742/jksr.2019.13.2.147>

- [21] M. N. Ha, "Radiation exposure and cancer", *Journal of Clinical Otolaryngology Head and Neck Surgery*, Vol. 22, No. 2, pp. 275-281, 2011.

감마나이프 방사선 수술시 2차 발암 확률에 관한 연구

이주아^{1,*}, 김기홍²

¹가톨릭대학교 인천성모병원 방사선종양학과

²연세대학교 세브란스병원 감마나이프센터

요 약

본 연구에서는 감마나이프를 이용한 방사선 수술 시 주변 정상 장기들의 피폭선량을 측정하여 2차 발암 확률을 분석하고자 한다. 인체 조직 등가 물질로 구성된 소아 팬텀(Model 706-G, CIRS, USA)에 종양 볼륨은 0.25 cm³, 0.51 cm³, 1.01 cm³, 2.03 cm³ 총 4개로 설정하였으며, 평균 선량은 18.4 ± 3.4 Gy로 하였다. 감마나이프 수술 장비의 테이블위에 Rando phantom을 설치한 후에 OSLD nanoDot 선량계를 Right eye, Left eye, Thyroid, Thymus gland, Right lung, Left lung 에 위치시켜 각각의 피폭선량을 측정하였다. 청신경초종 질환의 감마나이프 방사선 수술 시 주변 정상 장기들의 방사선 피폭으로 인한 암 발생확률은 종양 볼륨 2.03 cm³에서 100,000명 당 4.08명의 암이 발생함을 알 수 있다. 본 연구는 정위적 방사선 수술 시 발생할 수 있는 2차 방사선 피폭선량의 위험성을 연구하여 향후 확률적 영향과 관련하여 유용한 자료로 활용될 것으로 사료된다.

중심단어: 감마나이프, 광자극형광나노닷선량계, 방사선수술, 손상위험장기, 종양볼륨

연구자 정보 이력

	성명	소속	직위
(제1저자, 교신저자)	이주아	가톨릭대학교 인천성모병원 방사선종양학과	방사선사
(공동저자)	김기홍	연세대학교 세브란스병원 감마나이프센터	방사선사