

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2021.11.003

医学放射物理

基于放射性药物¹⁸F-AV45的PET-CT图像的脑组织内照射吸收剂量蒙特卡罗计算

李永哲¹, 卢昱¹, 彭昭¹, 倪明², 谢强², 汪世存², 裴曦¹, 徐榭¹, 陈志¹

1. 中国科学技术大学核科学技术学院, 安徽 合肥 230026; 2. 中国科学技术大学附属第一医院核医学科, 安徽 合肥 230001

【摘要】目的:计算放射性药物¹⁸F-AV45在人体头部时, 头部及其各组织和器官的吸收剂量。**方法:**采集5名患者的PET-CT图像, 首先利用蒙特卡罗软件GATE计算头部区域单位衰变数的吸收剂量, 然后利用生物动力学模型计算出头部区域的累积衰变数并求得头部吸收剂量, 最后分割头部CT图像各组织和器官并计算其吸收剂量。**结果:**5名患者头部单位衰变数的吸收剂量分别为 4.29×10^{-6} 、 4.48×10^{-6} 、 4.39×10^{-6} 、 4.49×10^{-6} 、 4.29×10^{-6} mGy/(MBq·s), 蒙特卡罗模拟平均统计误差为2.6%, 头部累积的吸收剂量分别为0.39、0.59、1.17、1.01、0.71 mGy, 计算了4号患者头部的12个组织和器官的平均吸收剂量。**结论:**实现了放射性药物¹⁸F-AV45在人体头部时, 头部及各组织和器官的吸收剂量的计算。

【关键词】PET-CT; 蒙特卡罗; 内照射吸收剂量; 生物动力学模型

【中图分类号】R318; R811.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2021)11-1333-05

Monte Carlo calculation of internal radiation absorbed dose of radiopharmaceutical ¹⁸F-AV45 in brain tissues based on PET-CT image

LI Yongzhe¹, LU Yu¹, PENG Zhao¹, NI Ming², XIE Qiang², WANG Shicun², PEI Xi¹, XU Xie¹, CHEN Zhi¹

1. School of Nuclear Science and Technology, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China; 2. Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China

Abstract: Objective To calculate the absorbed dose of radiopharmaceutical ¹⁸F-AV45 in the head and various organs and tissues of the head. **Methods** After collecting the PET-CT images of 5 patients, Monte Carlo software GATE was used to calculate the absorbed dose per unit decay number in the head, and a biokinetic model was utilized to calculate the cumulative decay number of the head, thereby obtaining the total absorbed dose in the head. Finally, various organs and tissues of the head were segmented in the CT images, and their absorbed doses were also calculated. **Results** The average absorbed dose per unit decay number in the heads of 5 patients was found to be 4.29×10^{-6} , 4.48×10^{-6} , 4.39×10^{-6} , 4.49×10^{-6} and 4.29×10^{-6} mGy/(MBq·s), respectively, and the average statistical uncertainty of Monte Carlo simulation was 2.6%. The absorbed dose accumulated in the heads of 5 patients was 0.39, 0.59, 1.17, 1.01 and 0.71 mGy, respectively. The average absorbed doses in 12 organs and tissues of the head of patient 4 were calculated. **Conclusion** The calculation of the absorbed dose of radiopharmaceutical ¹⁸F-AV45 in the human head and various organs and tissues of the head is realized in the study.

Keywords: positron emission tomography-computed tomography; Monte Carlo; internal radiation absorbed dose; biokinetic model

前言

正电子发射断层扫描(Positron Emission Tomography, PET)是一种强大的功能成像方式, 可以通过特定的放射性药物来检测组织中分子水平的活

性^[1-3], 在肿瘤检测、癌症和神经疾病的早期诊断中具有广泛应用^[4-7]。近年来, 放射性标记物¹⁸F-AV45在阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)的PET医学影像诊断中表现出越来越好的效果^[8]。人体组织和器官的吸收剂量与诱发癌症的风险息息相关, 因此内照射剂量计算对于在核医学影像诊断和放射性核素靶向治疗过程中的风险评估至关重要^[9-10]。但是对于在人体内特别是脑部的放射性标记物, 接受放射性药物注射患者的内照射辐射剂量的测定还有较大的误差。与此同时, 放射性标记物¹⁸F-AV45在人体

【收稿日期】2021-07-19

【基金项目】中国科学院B类先导项目四课题6(XDB390406000)

【作者简介】李永哲, 硕士, 主要研究方向: 蒙特卡罗方法计算内照射吸收剂量, E-mail: lyz1144@mail.ustc.edu.cn

脑部的内照射辐射剂量也鲜有人研究。因此准确计算¹⁸F-AV45在人体脑部的内照射辐射剂量十分重要。

蒙特卡罗(Monte Carlo, MC)模拟是在临床环境中内照射剂量计算的金标准,可以准确地计算全身剂量图^[11-12]。李玉豪等^[13]直接使用国际辐射防护委员会(ICRP)在2008年发布的第106号报告中的患者有效剂量与放射性药物之间的换算系数来求解患者所受内照射的有效剂量。李宁等^[14]利用基于医学内照射剂量(MIRD)计算方法的OLINDA/EXM(Version 1.1)软件,用标准成年男性模型来计算剂量的转换因子。以上两种方法均基于第一代人体模型,较真实的人体模型有很大差异,因此在内照射计算时会产生较大误差。Neira等^[15]在PET-CT图像和生物动力学模型基础上,使用MC模拟软件GATE来计算人体的吸收剂量,但该工作计算的是放射性药物¹⁸F-FDG,不同的放射性药物在人体的分布有较大差异,因此不适用于放射性药物¹⁸F-AV45在人体内吸收剂量的计算。Gupta等^[16]使用真实小鼠的PET-CT图像在体素水平上估计敏感器官中的吸收剂量,评估MC模拟软件GATE在临床前剂量测定中的适用性,验证MC模拟软件GATE在计算内照射剂量方面的可靠性。但该论文只在小鼠身上计算内照射剂量,并未应用到真实的人体模型上。

本研究首先使用MC软件MCNP验证GATE计算的准确性,然后提出一种使用PET和CT图像以及生物动力学模型,并在MC模拟软件GATE上模拟的方法,用来计算放射性药物¹⁸F-AV45在人体头部时,头部及各组织和器官的吸收剂量。

1 资料与方法

本方法包括以下3个步骤:一是将患者的PET图像作为剂量计算的放射性核素分布的初始条件,用MC软件GATE计算患者头部的体素辐射吸收剂量;二是利用简化后的生物动力学模型,计算出患者头部放射性核素的累积衰变数,从而求得患者头部的总吸收剂量;三是基于CT对头部各组织和器官图像进行分割,并计算其吸收剂量。

1.1 数据来源

本试验使用来自中国科学技术大学附属第一医院核医学科5名有认知障碍并怀疑AD患者的¹⁸F-AV45 PET-CT显像数据(表1),包括男性2名,女性3名;年龄55~70岁,平均年龄63岁;最高162 cm,最矮150 cm,平均身高158 cm;最大体质量67 kg,最小体质量55 kg,平均体质量62.25 kg。放射性药物为¹⁸F-AV45,注射部位均为右手手背,平均初始活度为(10.275±0.325) mCi。采集5名患者头部PET-CT数据,其中PET扫描时间均

为注射放射性药物之后50 min开始扫描,动态扫描20 min。每套CT图像尺寸为512×512×174,单个体素大小为0.488 mm×0.488 mm×1.000 mm;每套PET图像尺寸为336×336×163,单个体素大小为1.016 mm×1.016 mm×1.000 mm。本试验仅考虑PET内照射的剂量,而不考虑CT扫描所致的辐射剂量。

表1 患者信息
Tab.1 General information of patients

患者	性别	年龄/岁	身高/cm	体质量/kg	注射活度/mCi
1	男	70	162	67	10.6
2	女	58	160	65	10.1
3	男	59	160	60	10.0
4	女	66	150	57	10.4
5	女	55	160	55	10.4

1.2 MC模拟

采用MC软件GATE v9.0来进行吸收剂量的计算。GATE在OpenGATE协作组织内开发并采用了GEANT4截面库,以实现适用于核医学领域的模块化、多功能、脚本化仿真的工具软件^[12,17]。该软件计算基于如下设置:第一,定义一个80 cm×100 cm×100 cm充满空气的仿真几何世界,所有的物理过程均发生在这个几何世界中;第二,输入病人的CT图像作为体模的参数,CT的HU值与电子密度具有很强的相关性,因此与介质的质量密度也具有很强的相关性,我们使用Schneider等^[18]提出的将HU值转换为质量密度的方法;第三,所采用的物理软件包为emstandard_opt3^[17],为提高计算效率, γ 光子能量低于1 keV时停止MC计算;第四,程序初始化,使得无法再修改物理列表,也无法将新体模插入几何世界中;第五,使用病人的PET图像设置放射源,PET图像上的每一个像素代表一个点源,GATE使用PET图像上的像素分布作为放射源的分布来进行MC模拟;第六,输出吸收剂量(单位为Gy),同时输出剂量计算的统计误差。

MC数值模拟中采用的计算机配置为Intel(R) Xeon(R) Gold 5120T CPU(56个逻辑核心,64 G内存)。对每个患者共模拟 2×10^8 个粒子,约需4~5 h。输出的剂量图像尺寸为168×168×172,输出的统计误差图像尺寸也为168×168×172。最终可以得到单位衰变数的吸收剂量,用 d 表示,单位是Gy/(MBq·s)。

1.3 生物动力学模型

若 $A_s(t)$ 为该器官在 t 时刻的活度, A_0 为人体注射活度,使用ICRP的2008年第128号^[19]报告中提出的生物动力学一阶方程:

$$\frac{A_s(t)}{A_0} = F_s \sum_{j=n+1}^{n+m} a_j \sum_{i=1}^n \{ a_i \frac{T_i}{T_i - T_j} [\exp \left(-\frac{\ln 2}{T_{i,\text{eff}}} t \right) - \exp \left(-\frac{\ln 2}{T_{j,\text{eff}}} t \right)] \}$$

(1)

其中, F_s 是在器官或组织 S 中的分数分布 (即如果没有放射性衰变, 则在整个时间内都会到达源器官或组织 S 中的放射性药物的分数), 该参数可用某时刻头部放射性活度与全身总活度之比, 即 $A_s(t)/A_0(t)$ 来表示。 a_i 是生物半衰期为 T_i 组分的分数 ($\sum a_i = 1$), a_j 是生物半衰期为 T_j 组分的分数 ($\sum a_j = 1$), n 是消除成分的数量, m 是摄取成分的数量, $T_{j,\text{eff}}$ 和 $T_{i,\text{eff}}$ 分别是消除和摄取有效半减期。

将患者头部整体看作只从一个方向摄取且只向一个方向消除, 即 $n=1, m=1$, 且消除的生物半衰期等于摄取的生物半衰期, 即 $T_i = T_j$, 原方程简化为:

$$A_s(t) = A_0 F_s \exp \left(-\frac{\ln 2}{T_{j,\text{eff}}} t \right)$$

(2)

因此, 我们只需要一个时间点的头部 PET 数据, 就可以画出患者头部的活度-时间曲线, 从而通过积分计算得到头部在注射放射性药物后到时间无穷大时的累积衰变数 (MBq·s):

$$A_s = \int_0^\infty A_s(t) dt$$

(3)

通过 MC 模拟的单位衰变数的平均吸收剂量进而求得剂量矩阵, 获得头部 (包含空气区域) 的平均吸收剂量 (Gy):

$$D = d \times A_s$$

(4)

1.4 计算组织和器官的平均吸收剂量

用基于深度学习的器官勾画软件 Deepviewer^[20]

(安徽慧软科技有限公司) 在 CT 图像上勾画出大脑区域以及周围 11 个组织器官, 并将该区域的标签配准到剂量矩阵上, 以此计算大脑和其他组织器官的平均吸收剂量。

2 结果

分别用 MC 软件 GATE 和 MCNP 计算单个粒子在水箱内部的辐射剂量, 两者计算结果一致, 证明本工作中 MC 模拟的结果是可信的。

2.1 单位衰变数的平均吸收剂量

使用 MC 软件 GATE 模拟 2×10^8 个粒子得到 5 名患者的头部平均吸收剂量, 分别为 8.59×10^{-4} 、 8.96×10^{-4} 、 8.79×10^{-4} 、 9.00×10^{-4} 、 8.58×10^{-4} mGy, 将该结果除以 200 (MBq·s), 得到单位衰变数的平均吸收剂量为 4.29×10^{-6} 、 4.48×10^{-6} 、 4.39×10^{-6} 、 4.49×10^{-6} 、 4.29×10^{-6} mGy/(MBq·s)。平均统计误差为 2.6%, 在可接受范围之内。

2.2 累积衰变数与平均吸收剂量

表 2 为生物动力学模型的计算结果, 分别为 5 名患者的注射活度 A_0 、当前头部活度 $A_s(t)$ 、当前总活度 $A_0(t)$ 、分布分数 F_s 以及有效消除半衰期 $T_{j,\text{eff}}$, 利用表 2 的结果可分别获得 5 名患者头部放射性药物活度-时间曲线, 如图 1 所示。对活度-时间曲线进行无穷积分, 分别得到 5 名患者头部的累积衰变数 9.11×10^4 、 1.33×10^5 、 2.66×10^5 、 2.24×10^5 、 1.65×10^5 MBq·s, 并通过 MC 方法计算得到的头部单位衰变数的平均吸收剂量求得头部累积的平均吸收剂量, 分别为 0.39、0.59、1.17、1.01、0.71 mGy。图 2 展示了 4 号患者吸收剂量图的切面图。

表 2 生物动力学模型参数
Tab.2 Biokinetic model parameters

患者	注射活度 A_0 /MBq	当前时刻 t/s	当前头部活度 $A_s(t)$ /MBq	当前总活度 $A_0(t)$ /MBq	F_s	$T_{i,\text{eff}}$ /s
1	392.2	3 000	0.71	286.04	2.50×10^{-3}	6 442
2	373.7	3 000	1.03	272.55	3.80×10^{-3}	6 475
3	370.0	3 000	2.04	269.85	7.56×10^{-3}	6 587
4	384.8	3 000	1.72	280.64	6.13×10^{-3}	6 584
5	384.8	3 000	1.27	280.64	4.53×10^{-3}	6 566

2.3 组织和器官的平均吸收剂量

使用自动分割软件 DeepViewer 在 CT 图像上勾画出大脑、脑干、左右眼球、左右视神经、左右晶状体、左右腮腺、下颌骨和脊髓共 12 个组织和器官, 图 3 是 4 号患者 CT 分割结果的截面图。将各组织和器官

的标签配准到剂量矩阵上, 计算其平均吸收剂量, 结果如表 3 所示。

3 讨论

本研究提出的使用 PET 和 CT 图像以及生物动

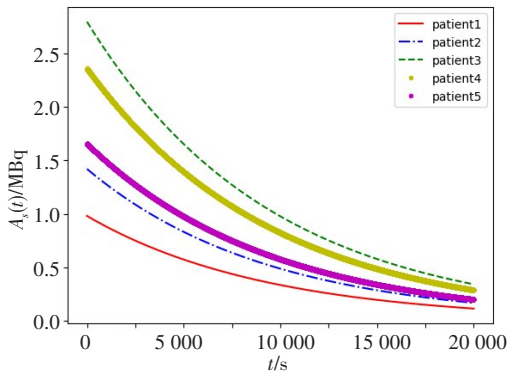


图1 不同患者的活度-时间曲线
Fig.1 Activity-time curve of different patients

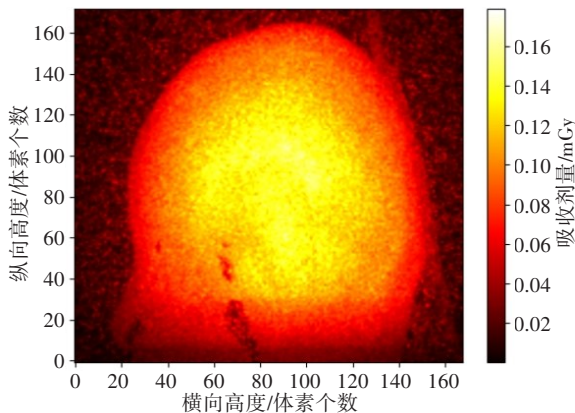


图2 患者4头部吸收剂量图
Fig.2 Absorbed dose in the head of patient 4



图3 头部器官分割(包含大脑、眼球及头部轮廓)
Fig.3 Head organs segmentation (including brain, eyes and head profile)

力学模型,并在MC软件GATE上模拟的方法,准确地计算了放射性药物¹⁸F-AV45在人体头部时,头部及各组织和器官的吸收剂量。结果显示,不同的患者所求得单位衰变数的吸收剂量结果差距不到5%,这是因为本研究选取的患者体质量差距不大,其头部体积大小和脑部结构相似度很高。使用简化的生物动力学模型计算放射性药物在头部的累积衰变数,不同的患者所得结果差异很大,这是因为不同患者

表3 4号患者头部组织和器官的平均吸收剂量
Tab.3 Average absorbed dose in the organs and tissues of the head of patient 4

组织和器官	平均吸收剂量/mGy
大脑	2.93
脑干	2.53
左眼球	1.78
右眼球	1.56
左视神经	2.49
右视神经	1.79
左晶状体	1.65
右晶状体	1.76
左腮腺	1.54
右腮腺	2.48
下颌骨	1.43
脊髓	1.77

因其年龄、体质量等生理因素差别大,其头部代谢活跃程度和身体代谢能力都有较大差异,因此导致进入头部的放射性药物的分数不同,进而导致放射性药物的累计衰变数差别较大。此外,计算患者头部内照射吸收剂量时可以看出,主要影响因素是进入患者头部的放射性药物的累积活度,而不同患者单位衰变数的平均吸收剂量影响不大。在头部各组织和器官的吸收剂量结果中可以发现,脑部的平均吸收剂量要超过整个头部的平均吸收剂量,这是因为大部分放射性药物富集在大脑中。本研究不考虑注射药物后还未达到稳定分布的时段,不考虑头部以下人体所含的放射性药物对头部的影响,但本研究基于MC方法在计算吸收剂量方面较MIRD方法更为准确,并且可以定量到头部的组织和器官。本研究提出的方法为采集PET图像时评估¹⁸F-AV45在人体内照射产生的吸收剂量提供更加准确的参考,同时该方法可普及到任意放射性药物或任意人体部位,还可以为放射性核素治疗提供剂量学参考。未来,随着人们对医疗水平要求越来越高,以及放射性药物治疗的广泛应用,内照射剂量计算不可避免地越来越受到人们重视,后续将会向开发新的更加快速和准确的剂量计算方法的方向努力。

【参考文献】

[1] ZAIDI H, ABDOLI M, FUENTES C L, et al. Comparative methods for PET image segmentation in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol I, 2012, 39(5): 881-891.
[2] 贾红梅, 刘伯里. 中国放射性药物的现状与展望[J]. 同位素, 2011, 24(3): 129-139.
JIA H M, LIU B L. Current status and prospects of

- radiopharmaceuticals in China[J]. *Isotope*, 2011, 24(3): 129-139.
- [3] PETRONI D, MENICHETTI L, POLI M. Historical and radiopharmaceutical relevance of [^{18}F] FDG[J]. *J Radioanal Nucl Ch*, 2020, 323(1): 1017-1031.
- [4] 李广义, 李军, 刘松涛, 等. PET/CT 成像原理概述[J]. *医学影像学杂志*, 2004, 14(8): 681-684.
- LI G Y, LI J, LIU S T, et al. Overview of PET/CT imaging principles[J]. *J Med Imaging*, 2004, 14(8): 681-684.
- [5] HIGASHI K, UEDA Y, YAGISHITA M, et al. FDG PET measurement of the proliferative potential of non-small cell lung cancer[J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(1): 85.
- [6] HERHOLZ K, SALMON E, PERANI D, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET[J]. *Neuroimage*, 2002, 17(1): 302-316.
- [7] ONO K, OCHIAI R, YOSHIDA T, et al. The detection rates and tumor clinical/pathological stages of whole-body FDG-PET cancer screening[J]. *Ann Nucl Med*, 2007, 21(1): 65-72.
- [8] POISNEL G, DHILLY M, MOUSTIE O, et al. PET imaging with [^{18}F] AV-45 in an APP/PS1-21 murine model of amyloid plaque deposition[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(1): 2561-2571.
- [9] SARRUT D, BARDIES M, BOUSSION N, et al. A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications[J]. *Med Phys*, 2014, 41(6): 064301(1)-064301(14).
- [10] GARDIN I, BOUCHET L G, KARINE A, et al. Voxeldose: a computer program for 3-D dose calculation in therapeutic nuclear medicine[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2003, 18(1): 109-115.
- [11] ZAIDI H. Relevance of accurate Monte Carlo modeling in nuclear medical imaging[J]. *Med Phys*, 2000, 27(7): 816-817.
- [12] VALENTIN J. The 2007 recommendations of the international commission on radiological protection[J]. *Ann ICRP*, 2007, 37(2): 1-332.
- [13] 李玉豪, 戚忠智, 蒋丽莎, 等. PET/CT 所致有效剂量[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(8): 568-572.
- LI Y H, QI Z Z, JIANG L S, et al. Effective dose induced by PET/CT[J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018, 38(8): 568-572.
- [14] 李宁, 姚忠强, 杨志, 等. PET-CT 检查致前列腺癌患者辐射剂量研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2019, 39(6): 465-470.
- LI N, YAO Z Q, YANG Z, et al. Radiation dose study of patients with prostate cancer caused by PET-CT examination[J]. *Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*, 2019, 39(6): 465-470.
- [15] NEIRA S, GUIU-SOUTO J, DÍAZ-BOTANA P, et al. Quantification of internal dosimetry in PET patients: individualized Monte Carlo vs generic phantom-based calculations[J]. *Med Phys*, 2020, 47(1): 4574-4588.
- [16] GUPTA A, LEE M S, KIM J H, et al. Preclinical voxel-based dosimetry through GATE Monte Carlo simulation using PET-CT imaging of mice[J]. *Phys Med Biol*, 2019, 64(9): 095007.
- [17] JAN S, SANTIN G, STRUL D, et al. GATE-Geant4 application for Tomographic emission: a simulation toolkit for PET and SPECT[J]. *Phys Med Biol*, 2004, 49(19): 4543-4561.
- [18] SCHNEIDER W, BORTFELD T, SCHLEGEL W. Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions[J]. *Phys Med Biol*, 2000, 45(2): 459-478.
- [19] ICRP. ICRP Publication 128: radiation dose to patients from radiopharmaceuticals-a compendium of current information related to frequently used substances[J]. *Ann ICRP*, 2015, 44: 1-321.
- [20] 汪志, 常艳奎, 吴昊天, 等. 基于深度学习的危及器官自动勾画软件 Viewer 在放疗中的应用及评估[J]. *中国医学物理学杂志*, 2020, 37(8): 1071-1075.
- WANG Z, CHANG Y K, WU H T, et al. Application and evaluation of Viewer, an automatic delineation software for organs at risk based on deep learning in radiotherapy[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2020, 37(8): 1071-1075.

(编辑:陈丽霞)