

重离子肿瘤治疗中的 PET 设计

郭忠言, 祁辉荣, 肖国青, 詹文龙, 徐珊珊, 胡正国,
毛瑞士, 丁先利, 王金川, 徐治国, 赵铁成, 张金霞

(中国科学院近代物理研究所, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 文章简单描述 HIRFL 重离子肿瘤治疗装置布局和 PET(正电子断层影像)的总体设计。详细叙述组成 PET 探测单元的结构, 晶体、光纤、MAPMT 的选择, 读出线路的研制及一些初步测试结果。

关键词: 重离子肿瘤治疗; Bragg 峰; 正电子断层影像

中图分类号: TL503.5; TL503.6

文献标识码: A

文章编号: 1000-6931(2006)S0-0164-06

Design on PET in Heavy Ion Cancer Therapy

GUO Zhong-yan, QI Hui-rong, XIAO Guo-qing, ZHAN Wen-long, XU Hu-shan,
HU Zheng-guo, MAO Rui-shi, DING Xian-li, WANG Jin-chuan, XU Zhi-guo,
ZHAO Tie-Cheng, ZHANG Jin-xia

(*Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China*)

Abstract: The layout of HIRFL heavy ion cancer therapy terminal and the PET (Positron Emission Tomography) project were described simply. The prototype of the PET detector unit and results were reported in detail.

Key words: heavy ion cancer therapy; Bragg peak; positron emission tomography

1895年,伦琴发现X射线。不久,X射线就被应用于肿瘤临床诊断和放射性治疗,至今已有100多年历史,传统放射性治疗(X、 γ 射线)取得了长足的发展。现在,在发达国家,每年近2%的人在接受传统放射性治疗。1946年,Wilson建议使用质子和C离子治疗。1954年在Berkeley首先开展质子放射性治疗。上世纪90年代,重离子治疗在德国、日本等发达国家开展起来。带电粒子治疗装置可以分为质子治疗装置和重离子治疗装置。质子治癌设备

相对规模较小,成本较低易于普及。重离子治疗装置设备复杂,成本高,如今只是在各国大型的实验室才能得以开展。不过,重离子的物理和生物效应远高于质子,因此,治疗效果更好^[1]。

目前,接受质子治疗的人数累计约40000人,接受C离子治疗的近3000人。由于重离子治疗在物理和生物效应上具有明显优点,特别是由于加速器、计算机和正电子断层影像(Positron Emission Tomography, PET)技术的成熟发展,许多重离子治疗中心将在世界各

收稿日期:2006-05-31;修回日期:2006-06-28

基金项目:国家自然科学基金资助项目(10221003);国家自然科学基金创新研究群体基金资助项目(10475098);科技部重离子治疗前期研究专项基金资助项目(2003CCB00200);中国科学院西部之光人才培养基金资助项目

作者简介:郭忠言(1940—),男,辽宁辽阳人,研究员,实验原子核物理专业

地投入运行,接受重离子治疗的人数会迅速增加。

图 1^[2]示出 X 射线、 γ 光子和 C 离子的剂量-射程曲线。由图 1 可见,X、 γ 射线通过物质时,初始几厘米剂量沉积达到极大值,后指数下降。因此,辐照较深度的肿瘤时,肿瘤前后路径上的健康组织都受到大剂量辐射。为有效治疗肿瘤并保护健康组织,通常采用严格成形的射线束多方向交叉辐照,交叉点是肿瘤体积。

重离子通过物质的剂量-射程曲线与 X、 γ 射线完全不同。它们在路径上很少散射,剂量沉积较少,只是在接近路径末端沉积剂量急剧上升,达到极大值——Bragg 峰,因此,定位 Bragg 峰于肿瘤体积,可以有效杀死肿瘤细胞,路径上健康组织接受剂量较小,较肿瘤深的部位几乎不受辐照。此外,由于重离子带有电荷,很容易控制,聚焦成“铅笔”束流,mm 量级准确定位,治疗精度高。

利用能量直到 400 MeV/u C 离子的肿瘤治疗是目前放射性治疗的前沿。理论分析和实验证实 C 离子是首选肿瘤治疗的重离子:它较质子和电磁辐射(X、 γ 射线)有高的生物效应

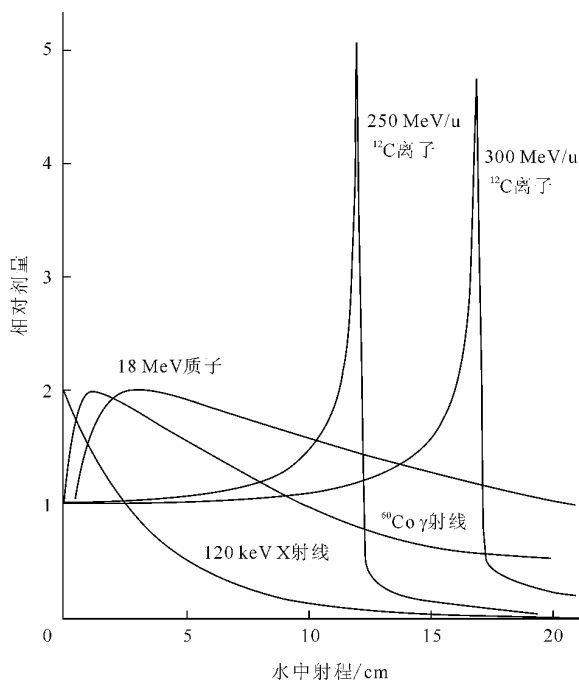


图 1 X 射线、 ^{60}Co γ 射线

伦琴-韧致辐射与 250 和 300 MeV/u C 离子在水中的剂量-射程曲线比较

Fig. 1 Comparison of dose-flight distribution of X-ray, γ -photons and ^{12}C ions in water

(RBE);它的高 RBE Bragg 峰区域对肿瘤细胞 DNA 的损伤是不可修复的,而入射路径上低剂量沉积对健康细胞的损伤是可以修复的;少量碎裂产生 $^{10,11}\text{C}$ 等正电子衰变碎片,可以用 PET 监测 C 离子的分布。

重离子(p、C 离子等)肿瘤治疗装置主要包括重离子束流产生、传输、辐照系统,剂量测量系统,PET 监测系统和治疗控制显示系统。直线加速器,回旋加速器和同步加速器都可以提供质子和 C 离子,但是,同步加速器可以提供能量有源调制的 200 MeV 质子和 400 MeV/u C 离子束流。1997 年首先在 PSI 质子治疗装置和 GSI-SIS C 离子治疗装置上采用能量有源调制铅笔扫描束流辐照技术,使得重离子肿瘤治疗更准确、高效和快捷。

现在,世界上正在运行的重离子治疗装置几乎全是质子治疗装置,C 离子治疗装置仅有 2 个:GSI^[2]和 HIMAC^[3]。GSI 治疗了约 300 个病人,HIMAC 治疗了约 2 500 个病人。德国、日本、美国、意大利、法国等国正在建造或计划建造重离子治疗装置,中国科学院近代物理研究所(IMP)在兰州重离子加速器国家实验室(HIRFL)研建了一个最大能量 100 MeV/u C 离子的浅层肿瘤治疗终端。CSR 上能量直到 400 MeV/u C 离子治疗装置正在研究建造之中。

1 HIRFL 的重离子治疗装置

HIRFL 能够提供最大能量 100 MeV/u ^{12}C 离子,在此基础上,研建了浅层肿瘤治疗终端。图 2 示出该终端布局图。图 2 中主要示出可变厚度降能器、x-y 扫描磁铁(Dx、Dy)、聚焦磁铁(Q1、Q2)构成的离子扫描系统,PPAC1、PPAC2、IC1、IC2 组成的 3D 剂量测量系统和 PET 3D 监测系统^[4]。

HIRFL 根据肿瘤治疗计划的要求提供射程大于肿瘤深度的固定能量 ^{12}C 离子束流,根据辐照肿瘤部位的位置和深度,设置降能器、Dx、Dy 参数,PPAC1 和 PPAC2 测量离子的方位,IC1 和 IC2 测量剂量和深度^[2]。PET 通过符合测量 ^{12}C 碎裂产生的少量 ^{11}C 、 ^{10}C 和 ^{15}O 的正电子湮没发射的 2 个 511 keV γ 光子,推算出湮没位置,检验辐照的结果。目前,PET 正在研制,其余部分均已完成安装调试。

2 PET 结构

PET 是一种符合测量正电子湮没,180°发射的 2 个 511 keV γ 光子的放射性影像技术。主要是在分子水平上提供有关脏器及其病变的功能信息。PET 所用的示踪药物主要是含有微量短寿命正电子核素的葡萄糖溶液,如¹⁸F-FDG,它们是组成有机体组织的基本成分并能参与代谢过程。大多数疾病的生化变化先于解剖学的变化,并且 PET 对于示踪剂浓度的灵敏度非常高,能高精度地定量检测出代谢过程的非正常增加并给出清晰的图像,因此, PET 能提供很多疾病在发展过程中的早期信息,可以进行超前诊断,尤其适合于肿瘤的早期诊断。传统的 PET 是由多环分布 γ 探测器,前端电子学、计算机系统以及检测床构成。

重离子治疗监测 PET 与传统 PET 结构不同,图 3 是为 HIRFL 重离子治疗终端设计的 PET 3D 图和单元结构图。它由 2 个 PET 探测矩阵构成。每个矩阵由 153 个探测单元排列成 17 \times 9 矩阵,每个单元前端中心 BGO 晶体前表面位于半径 30 cm 球面上,覆盖 37.6°(θ) \times 71.3°(φ)角度。2 个矩阵 306 个单元以球心中心对称分布。设计空间位置分辨好于 2.5 mm (FWHM)。每个 PET 单元由 64 块 BGO 晶体

排成 8 \times 8 矩阵,晶体截面 2 mm \times 2 mm,长度 10 mm,中心相距 2.3 mm。它们分别被 8 \times 8 矩阵截面相同、长度 150 mm 光纤(BCF-98)耦合到一个 64 路阳极光电倍增管(MAPMT)上。MAPMT(H7546B)读出线路是专门设计的电阻网络。

闪烁晶体是 PET 核心和关键部件,表 1 列出了一些常用的闪烁晶体的主要性能指标。

从表 1 可见,LSO 密度和光输出高,衰变时间短,波长 420 nm,是较理想的制作 PET 的晶体,目前,LSO-PET 位置分辨已经达到了 1 mm(FWHM),但价格高。BGO 晶体性能上优于 CsI(Tl)、BaF₂ 和 NaI(Tl),光输出、时间性能和波长次于 LSO;BGO 较便宜,且国内可生产。本工作选择 BGO 是成本和性能的折中。

每个 BGO 单元直接耦合到 PMT 是简单和理想的情况,这样光损失最少。对于本工作的 PET,由于 PMT 及读出线路横向尺寸较大,必须插入一定长度的光导,将 8 \times 8 阵列 BGO 耦合到 PMT。该 PET 单元光导由截面 2 mm \times 2 mm,长度 150 mm 光纤 BCF-98 的 8 \times 8 矩阵构成。光纤截面刚好与 BGO 晶体截面和 MAPMT 阳极截面相同。

位置灵敏光电倍增管以其紧密的空间结

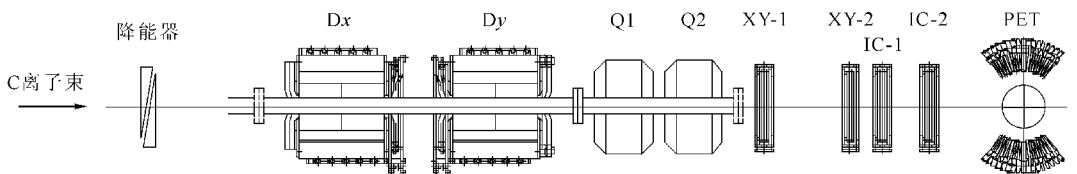


图 2 HIRFL 重离子肿瘤治疗装置图

Fig. 2 Heavy ion cancer therapy facility of HIRFL

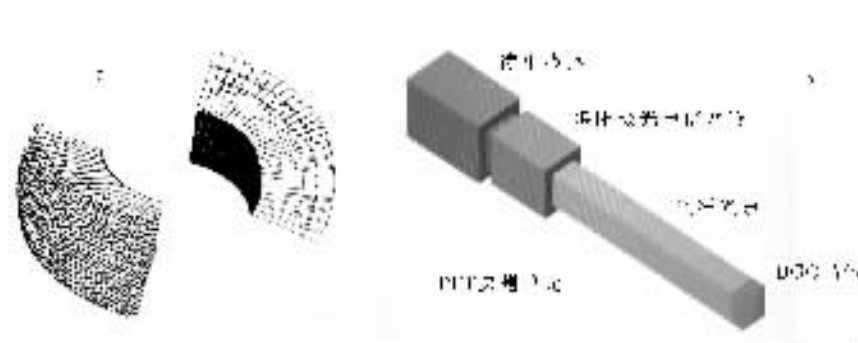


图 3 PET 总体(a)和探测单元(b)结构图

Fig. 3 Layout of HIRFL-PET(a) and prototype of detector unit(b)

构、各路良好的均匀性、高增益、低噪声等特性,在粒子物理、核物理和生命科学的位置探测和成像技术中有着广泛的应用。位置灵敏型光电倍增管一般分两种类型:栅网型倍增极加正交金属丝阳极双维位置灵敏光电倍增管(PSPMT)和细网型倍增极加分离阳极的多阳极光电倍增管(MAPMT)。现在采用的平板型金属通道倍增极结构使其性能改善很多,每个灵敏单元之间的串扰(cross-talk)小于2%。表2列出几种光电倍增管的主要性能指标。

PSPMT 阳极由 2 组相互垂直金属丝构成,信号读出简单, X 组丝由电阻串连,两端分别输出信号 X_a 、 X_b , Y 组丝也由电阻串连,两端输出信号 Y_c 、 Y_d 。入射 γ 光子位置由公式 $X = (X_a - X_b) / (X_a + X_b)$, $Y = (Y_c - Y_d) / (Y_c + Y_d)$ 计算。

MAPMT 阳极信号读出比较灵活,逐个阳极读出是最佳方式,读出位置分辨最好,但每个阳极配备一套电子学,结构复杂,价格昂贵,对数据获取系统要求高。基于电荷除法设计的电阻网络读出方式将所有阳极按一定规律连接到电阻网络上,网络输出 4 路位置相关信号 A、B、C、D。显然,读出电子学简单,参数大减,数

据获取和分析数据量减少。入射 γ 光子几何位置可由公式 $X = (A + B) / (A + B + C + D)$, $Y = (A + D) / (A + B + C + D)$ 计算,这种读出方式对探测器系统整体位置分辨带来一定影响。

多阳极光电倍增管 H7546B 灵敏面积 $18.1 \text{ mm} \times 18.1 \text{ mm}$, 64 个分立阳极,每个阳极 $2 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$,按 8×8 矩阵排列,阳极中心相距 2.3 mm。光谱响应与 BGO 和 BCF-98 很好匹配。

3 PET 单元初步测试

在研制 HIRFL PET 过程中,对 2 种尺寸 BGO 晶体+H8500 单元进行一些模拟计算和实验测试。1 个 8×8 BGO 矩阵,晶体尺寸为 $6 \text{ mm} \times 6 \text{ mm} \times 14 \text{ mm}$,另一种是 19×19 矩阵,晶体尺寸为 $2 \text{ mm} \times 2 \text{ mm} \times 10 \text{ mm}$,它们被直接耦合的 H7546B。测试目的是检验设计的电阻读出网络和 BGO-H7546B 的本征位置分辨。在探测单元前 150 mm 处探测灵敏面积的中心平面上放置一 $\phi 3 \text{ m } ^{22}\text{Na } \gamma$ 源, H8500 读出网络提供 4 个位置相关信号 A、B、C、D,它们被线性扇出 2 路,一路经过放大、成形、线性延迟,送到 ADC(或 QDC),另一路经过甄别器,

表 1 常用一些闪烁晶体主要性能指标

Table 1 Properties of NaI(Tl), CsI(Tl), BaF₂, BGO, GSO, LSO and YSO

主要参数	闪烁晶体						
	NaI(Tl)	CsI(Tl)	BaF ₂	BGO	GSO	LSO	YSO
密度(g/cm ³)	3.67	4.51	4.89	7.13	6.71	7.4	4.54
Z _{eff}	50	54	54	78	58.9	65.5	54
相对光输出	100	45	5/20	15	25	75	120
折射系数	1.85	1.79	2.06	2.15	1.85	1.82	1.80
波长(nm)	410	565	220/310	480	430	420	420
衰变时间(ns)	230	1 000/7 000	0.60/630	60/300	60/600	40	70
			(1/5)	(1/10)	(7/1)		
潮解性	容易	稍微	不	不	不	不	不
价格(US\$/cm ³)	2	2.3	3~4	6~7	>25	20~25	>25

注:括号内数据为衰变时间快慢比

表 2 PSPMT 和 MAPMT 的性能指标

Table 2 Properties of PSPMT and MAPMT

型号	灵敏面积	倍增级数	阳极结构	增益	光谱响应(峰)/nm
R8520-00-C12	22 mm×22 mm	11	6(x)+6(y)	5.0×10 ⁵	300~650(420)
R2487	55 mm×55 mm	12	18(x)+16(y)	1.0×10 ⁵	300~600(420)
H7546B	18.1 mm×18.1 mm	12	8×8	3.0×10 ⁵	300~650(420)
H8500	49 mm×49 mm	12	8×8	1.0×10 ⁶	300~650(420)
H9500	49 mm×49 mm	12	16×16	1.0×10 ⁶	300~650(420)

成形,延迟进入符合单元,符合输出送入ADC的门,控制数据获取。图4是测试的入射到BGO晶体阵列的 ^{22}Na γ 光子散布图^[5]。图4中X、Y坐标都对应着实际尺寸。图4a为 8×8 BGO矩阵测试图,一维投影处理后每个峰位进行高斯拟合,峰位的平均半高宽为1.02mm(FWHM);图4b是 19×19 BGO矩阵测试的散布图,对测试结果一维投影后得到的361个峰位进行高斯拟合,峰位的平均半高宽为0.97 m(FWHM)。

由测试结果可见,设计的电阻读出网络真实再现了晶体位置,均匀性和线性很好。探测器系统本征位置分辨约1 mm(FWHM)。考虑到晶体几何尺寸对位置分辨的贡献,即1/2边长,对截面 $6\text{ mm}\times 6\text{ mm}$ 晶体组成的探测单元,位置分辨约3.2 mm(FWHM),对 $2\text{ mm}\times 2\text{ mm}$ 晶体的探测单元,位置分辨约1.4 mm(FWHM)。显然,晶体尺寸越小,位置分辨越好。目前,截面小于 1 mm^2 的LSO晶体组成的PET的位置分辨好于1 mm(FWHM)。

4 ^{12}C 离子 Bragg 峰的监测

2套直接耦合到灵敏面积 $49\text{ mm}\times 49\text{ mm}$ 多阳极光电倍增管H8500的 19×19 BGO晶体矩阵,以 ^{12}C 离子束流轴线为对称轴水平放

置,两BGO矩阵前表面相距200 mm构成一套简单PET测试装置。

实验分为2步,首先,用气体电离室测量 ^{12}C 的Bragg曲线。在气体电离室前面,放置不同厚度PMMA改变入射电离室 ^{12}C 离子的能量,得到1条射程-能量损失的Bragg曲线。然后,选择厚度20 mm的PMMA作为靶,PMMA靶中心位于两BGO矩阵中心连线与束流轴线的交点,PMMA平面与束流轴线成 45° 。 80.6 MeV/u ^{12}C 离子在PMMA中射程约14 mm。入射的 ^{12}C 离子阻滞在PMMA内。少量 ^{12}C 离子在其入射路径上碎裂产生 ^{11}C 碎片,它们都是 β^+ 衰变的放射性核, ^{11}C 寿命20.39 min, ^{10}C 寿命19.255 s。正电子在行进中遇到电子,发生湮没, 180° 发射2个能量511 keV光子。PET符合测量这些 γ 光子,通过影像程序,再现正电子发射位置3维分布图像。在垂直束流轴线方向切片求和,得到射程-离子数分布曲线。

实验时先由能量 80.6 MeV/u ^{12}C 离子束辐照PMMA靶1 min,然后,PET数据获取3 000 s。如此重复,积累数据。数据处理时分析阈设置在各单路 γ 能谱全能峰上,以此为条件作出入射深度的影像谱。以1 mm作为单位求和每个步长上的沉积量,最后将计数与入射

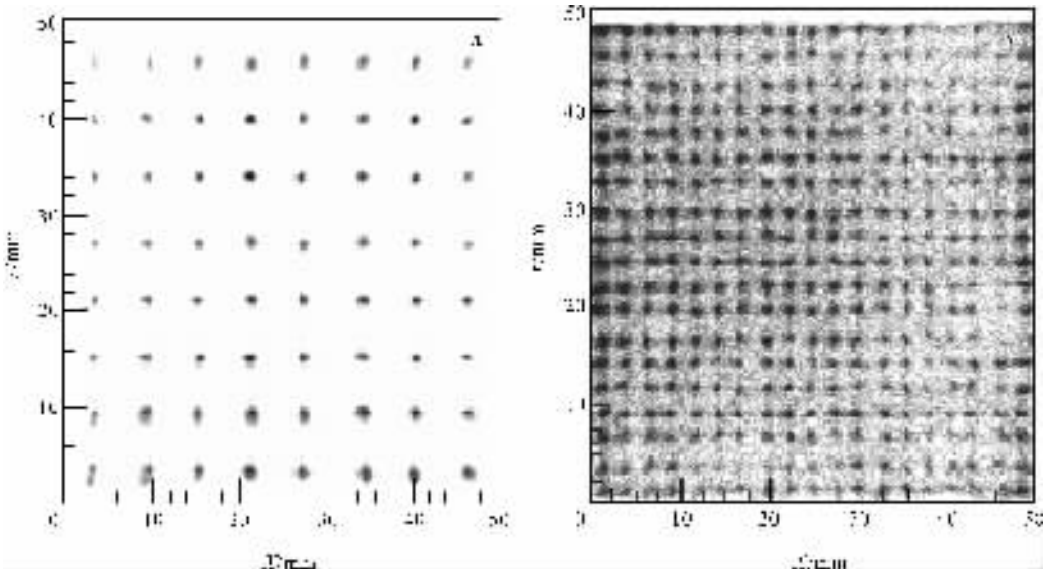


图4 BGO晶体矩阵测试的 ^{22}Na γ 光子散布图

Fig. 4 Scatter of ^{22}Na γ source were measured by BGO matrix

a—— 8×8 矩阵, $6\text{ mm}\times 6\text{ mm}\times 14\text{ mm}$ BGO晶体;b—— 19×19 矩阵, $2\text{ mm}\times 2\text{ mm}\times 10\text{ mm}$ BGO晶体

深度关联作出正电子核素在入射深度上的一维图谱。图 5 示出了电离室(IC)测量的 ^{12}C Bragg 曲线和 PET 测出的 $^{11}\text{C}+^{10}\text{C}$ Bragg 曲线。由图 5 可见,由于电荷和能量的差异, ^{12}C 碎裂产生的正电子衰变核 $^{11,10}\text{C}$ 的 Bragg 峰低于 ^{12}C 的 Bragg 峰。数据分析也可以提取 ^{11}C 和 ^{10}C 各自的 Bragg 曲线,再由反应运动学推出 ^{12}C 的 Bragg 峰位置,实现 ^{12}C 辐照深度的准确在线监测。

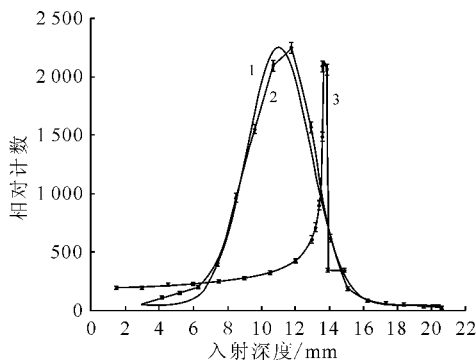


图 5 IC 测试的 ^{12}C Bragg 峰与
PET 测试的 $^{11,10}\text{C}$ Bragg 峰

Fig. 5 Bragg peak of ^{12}C measured by IC and
Bragg peak of $^{11,10}\text{C}$ by PET

1——高斯拟合;2——总产物分布;3——测试 Bragg 峰

5 讨论

在设计 HIRFL-PET 过程中,对 2 种尺寸 BGO 晶体构建的 PET 单元进行了测试。对于 $6\text{ mm} \times 6\text{ mm} \times 14\text{ mm}$ 矩阵,直接耦合到 H8500 多阳极光电倍增管,由基于电荷分除法原理设计的电阻网络读出,得到探测器本征位置分辨约 1 mm (FWHM)。对于 $2\text{ mm} \times 2\text{ mm} \times 10\text{ mm}$ 矩阵,采用相同的 PMT 和读出线路,测得本征分辨也约 1 mm (FWHM)。PET 的影像分辨可以由下式计算^[6]:

$$\delta(\text{FWHM}) = a \sqrt{\left(\frac{d}{2}\right)^2 + b^2 + r^2 + (0.002 \ 2D)^2}$$

其中: d 为晶体边长; b 为探测器本征分辨; r 为正电子射程; D 为 PET 单元前表面距离;一般 $a=1.2$ 。对于 $6\text{ mm} \times 6\text{ mm} \times 14\text{ mm}$ 矩阵, $d/2=3\text{ mm}$, $b=1\text{ mm}$,对于 ^{11}C 的正电子, $r=0.92\text{ mm}$, $D=200\text{ mm}$, $\delta(\text{FWHM}) \approx$

3.99 mm 。对于 $2\text{ mm} \times 2\text{ mm} \times 10\text{ mm}$ 矩阵, $d/2=1\text{ mm}$, $b=1\text{ mm}$, $\delta(\text{FWHM}) \approx 2.1\text{ mm}$ 。由此可见,晶体越尺寸小,PET 影像分辨越高。按照该公式计算,本工作设计的 PET, $D=600\text{ mm}$, $\delta(\text{FWHM}) \approx 2.25\text{ mm}$ 。

测试的 PET 单元与实际研制的 PET 单元有些差别,测试用 PMT 是 H8500,增益 1×10^6 ,暗电流 32 nA ,上升时间 0.8 ns ,渡越时间 6 ns ,交叉对话 3% 。PET 实际使用的是 H8546B,增益 3×10^5 ,暗电流 1 nA ,上升时间 0.3 ns ,渡越时间 0.6 ns ,交叉对话 2% 。H7546B 除增益略小,其它性能都好于 H8500。测试的 PET 单元没有光纤光导的影响,如果考虑它的影像,实际 PET 单元影像位置分辨还会降级,即 b 会增大一些,但 $\delta(\text{FWHM}) \approx 2.5\text{ mm}$ 的设计指标会达到的。

参考文献:

- [1] AMALDI U. Nuclear physics applications in diagnostics and cancer therapy [J]. Nucl Phys, 2005, A751:409c-428c.
- [2] KRAFT G. Tumor therapy with ion beams [J]. Nucl Instrum Methods, 2000, A454:1-10.
- [3] NODA K, FURUKAWA T, IWATA Y, et al. Design of carbon therapy facility based on 10 years experience at HIMAC [J]. Nucl Instrum Methods, 2006, A562:1 038-1 041.
- [4] 郭忠言,肖国青,詹文龙,等. IMP 质子治癌 3D 剂量测量系统 [J]. 原子能科学技术,2004,38(增刊):219-222.
GUO Zhongyan, XIAO Guoqing, ZHAN Wenlong, et al. A dosimetry system for measurement of 3D depth dose profiles in proton tumor therapy [J]. Atomic Energy Science and Technology, 2004, 38(Suppl):219-222(in Chinese).
- [5] 祁辉荣,肖国青,王金川,等. 肿瘤组织诊断用 DPET 探测器研制 [J]. 原子能科学技术,2005,39(4):345-348.
QI HuiYong, XIAO Guoqing, WANG Jinchuan, et al. Development of double-sector positron emission tomography detector for tumour tissue detection [J]. Atomic Energy Science and Technology, 2005, 39(4):345-348(in Chinese).