

✧ 医学物理与工程学

A pixel based parameters estimation method for ^{11}C -acetate applied in liver with dynamic PET

ZOU Jian¹, HE Xiaodong¹, ZHU Wenjia², DANG Yonghong², HUO Li², LI Fang², ZHANG Hui^{1*}

(1. Biomedical Engineering, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

[Abstract] **Objective** To propose a pixel based parameters estimation method for ^{11}C -acetate applied in the liver with dynamic PET. **Methods** The dynamic PET images of ^{11}C -acetate was divided into blocks. The three-compartment model for every image blocks were built, and the graphed nonlinear least squares algorithm (GNLS) to estimate the kinetic parameters was used. Then the size of image blocks were reduced, and the constraint condition according to the estimated kinetic parameters was updated. The process above was repeated and the algorithm was stopped when the size of image blocks was the same as a single pixel. Simulation and clinical experiment was conducted to evaluate this algorithm. **Results** The simulation results showed that the pixel based GNLS algorithm ensured the accuracy of the estimated kinetic parameters and improved the estimation reliability when compared with the conventional GNLS algorithm. In clinical data test, the proposed method substantially improved the contrast between tumor and normal tissue. **Conclusion** The proposed method can generate a more accurate and reliable parameter maps which can show the detail information of tumor and contribute to the diagnose and evaluate of liver tumor.

[Key words] Liver neoplasms; Acetate; Tomography, emission-computed; Compartment model

DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.07.035

一种 ^{11}C -acetate 肝脏 PET 动态成像的逐像素参数估计算法

邹建¹, 何校栋¹, 朱文佳², 党永红², 霍力², 李方², 张辉^{1*}

(1. 清华大学医学院生物医学工程系, 北京 100084; 2. 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院核医学科, 北京 100730)

[摘要] **目的** 针对 ^{11}C -acetate 在肝脏中的 PET 动态图像, 提出逐像素的动力学参数估计方法。 **方法** 对 ^{11}C -acetate 在肝脏中的 PET 动态图像进行分块; 针对每一图像分块, 使用三房室模型建模, 并采用图形化非线性最小二乘法 (GNLS) 方法估计动力学参数; 缩小肝脏中 PET 动态图像分块的大小, 以三房室模型估计的参数值为基准设定新的参数约束条件。重复以上步骤, 当 PET 图像分块大小为单个像素时, 终止算法。将以上方法用于仿真及临床验证, 评价效果。 **结果** 仿真结果表明, 相对于传统的 GNLS 方法, 逐像素参数估计方法在保证参数估计准确度的同时, 提升了参数估计的可靠性。临床研究显示, 通过该方法获得的肿瘤组织与正常组织的对比度相对于静态 PET 图像有显著提升。 **结论** 采用逐像素参数估计方法可获得更加准确、可靠的参数图谱, 可显示肿瘤的细节信息, 有助于临床对肝癌的诊断与评估。

[关键词] 肝肿瘤; 醋酸盐; 体层摄影术, 发射型计算机; 房室模型

[中图分类号] R735.7; R445 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2016)07-1124-06

[第一作者] 邹建(1992—), 男, 湖北秭归人, 在读硕士。研究方向: 动态 PET 成像。E-mail: jianzou212@qq.com

[通信作者] 张辉, 清华大学医学院生物医学工程系, 100084。E-mail: hzhang@tsinghua.edu.cn

[收稿日期] 2016-01-04 **[修回日期]** 2016-03-31

目前,¹⁸F-FDG PET/CT 被广泛用于肝癌的诊断与评估^[1-2]。但有研究^[3-4]发现,示踪剂¹¹C-acetate 在肝癌诊断过程中较¹⁸F-FDG 更有优势。因此,采用¹¹C-acetate 对肝脏行 PET/CT 动态成像的研究^[5-6]越来越多。¹¹C-acetate 在肝脏内代谢过程的量化分析主要采用三房室模型。Patlak 等^[7]提出一种计算简单的图形法,在实际数据处理中应用广泛。Feng 等^[8]提出的广义线性最小二乘法(general linear least square, GLLS)实现了参数的无偏估计。Chen 等^[9]结合 Patlak 等^[7]的方法和非线性最小二乘法(nonlinear least square, NLS),提出了更适用于肝脏的图形化非线性最小二乘法(graphed nonlinear least square, GNLS)。

由于 PET 图像本身噪声水平的限制,上述房室模型的参数解析方法,多需在 PET 图像中勾画一定大小的 ROI,计算出该区域参数的平均值。本文针对这一局限,在 GNLS 的基础上提出一种逐像素的参数解析方法,以更好地辅助肝癌的诊断与评估。

1 方法

1.1 房室模型 图 1 是¹¹C-acetate 在肝脏中代谢的三房室模型,从左至右依次为¹¹C-acetate 在血液中、细胞内及其在细胞内代谢物的浓度随时间的变化值,分别用 $C_b(t)$ 、 $C_e(t)$ 及 $C_m(t)$ 表示。 $k_1 \sim k_4$ 为各房室之间的速率常数,由于¹¹C-acetate 代谢物在肝脏内的不可逆性, k_4 可以近似为 0^[10]。

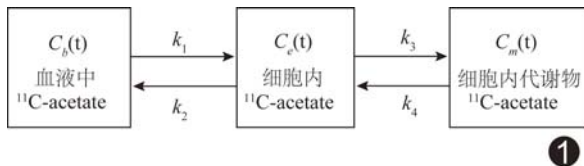


图 1 ¹¹C-acetate 在肝脏中代谢的三房室模型

上述房室模型,可由以下微分方程描述:

$$\frac{d}{dt}C_e(t) = k_1 C_b(t) - (k_2 + k_3) C_e(t) \quad (1)$$

$$\frac{d}{dt}C_m(t) = k_3 C_e(t) \quad (2)$$

$$C_T(t) = C_e(t) + C_m(t) + HBV \times C_b(t) \quad (3)$$

其中 $C_T(t)$ 为模型的输出函数,包含细胞内、细胞外以及血管内 3 个部分的放射性浓度之和。HBV 是血管容积的比例因子,衡量肝脏内分布的血管对 ROI 内放射性浓度 $C_T(t)$ 的影响。

上述 3 个方程联立后进行 Laplace 变换可解得:

$$C_T(t) = (B_1 + B_2 e^{-L_1 t}) \otimes C_b(t) + HBV \times C_b(t) \quad (4)$$

$$\text{其中: } B_1 = \frac{k_1 k_3}{k_2 + k_3}, B_2 = \frac{k_1 k_2}{k_2 + k_3}, L_1 = k_2 + k_3;$$

与其他脏器不同,肝脏拥有门静脉和肝动脉的双重供血,因此公式(4)中的 $C_b(t)$ 由门静脉放射性浓度 $C_v(t)$ 和肝动脉放射性浓度 $C_a(t)$ 组成,其中 a_v 是比例因子:

$$C_b(t) = (1 - a_v) C_a(t) + a_v C_v(t) \quad (5)$$

由上述分析可知,¹¹C-acetate 在肝脏中的三房室模型主要由 B_1 、 B_2 、 L_1 、HBV、 a_v 5 个参数共同表征,其中 B_1 表征¹¹C-acetate 在肝脏中的代谢速率,是临床进行肝癌诊断的重要指标^[5]。本研究将 5 个参数合并记为 $K = [B_1, B_2, L_1, HBV, a_v]$ 。

1.2 逐像素 GNLS(pixel based GNLS, PGNLS) 将含肝脏区域的动态 PET 二维图像记为 $I(x)$,其中 x 为像素点坐标。本文的 PGNLS 方法只适用于肝脏区域,因此需由专业临床医师勾画肝脏 ROI(ROI_{liver})。只含肝脏区域的动态 PET 二维图像由公式(6)算出:

$$I_{liver}(x) = I(x) \cdot MASK_{liver}(x) \quad (6)$$

$$\text{其中: } MASK_{liver}(x) = \begin{cases} 1, & x \in ROI_{liver} \\ 0, & x \notin ROI_{liver} \end{cases}$$

将肝脏区域图像 $I_{liver}(x)$ 分割成大小为 $2^i \times 2^i$ 的图像块,其中 $i = 0, 1, \dots, N, N+1$ 为分割次数。对于 I_{liver} 中的每一个像素点 x ,都有 $N+1$ 个图像块区域与之对应,其大小为 $2^0 \times 2^0, 2^1 \times 2^1, \dots, 2^N \times 2^N$,分别记为 $ROI_x^0, ROI_x^1, \dots, ROI_x^N$ 。PGNLS 由以下算法算出:

for $x' \in ROI_{liver}$ do

for $i = N; 0$ do

if $i = N$ then

$$K(x') = K^*, lb = lb^*, ub = ub^*;$$

else then

$$K(x') = K(x')^{i+1}; \quad (7)$$

$$lb = \max[K(x')^{i+1} - \frac{ub^* - lb^*}{2(N+1)} \cdot (i+1), lb^*]; \quad (8)$$

$$ub = \min[K(x')^{i+1} + \frac{ub^* - lb^*}{2(N+1)} \cdot (i+1), ub^*]; \quad (9)$$

end if

$$K(x')^i = GNLS(I_{liver} \cdot MASK_{x'}^i, K(x'), lb, ub); \quad (10)$$

end

end

其中, K^* , ub^* , lb^* 分别是待求参数 $K(x)$ 的初始值及上下限范围。

$$MASK_x^i(x) = \begin{cases} 1, & x \in ROI_x^i \\ 0, & x \notin ROI_x^i \end{cases}$$

语句(10)中的 GNLS 算法是基于 NLS 方法发展出的一种更加稳定的参数估计方法^[9], 图 2 是该方法的程序流程图。

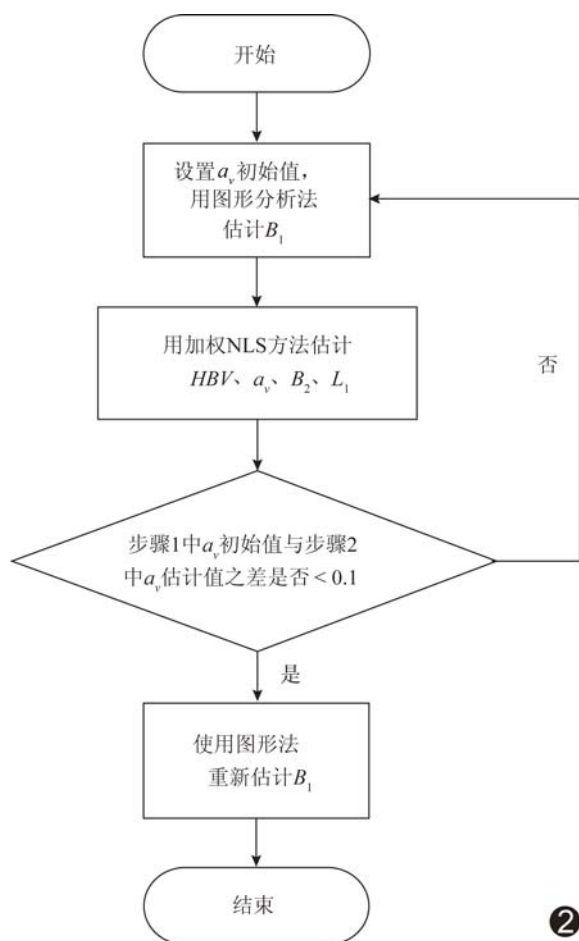


图 2 GNLS 算法流程图

在利用 PGNLS 算法进行参数估计时, 对肝脏内每一个像素点需进行 $N+1$ 次估计, 语句(7)~(9)给出了每次参数估计时的初值及上下限范围, 其中初值为上一次估计的参数值, 上下限范围大小则由初值及估计次数共同决定, 并随估计次数而不断缩减。像素点 x 处最终的模型参数值为 $K(x)^0$ 。

1.3 仿真实验及临床研究

1.3.1 仿真实验 对于肝动脉输入函数 $C_a(t)$ 及门静脉输入函数 $C_v(t)$, 分别采用以下参数模型进行模拟^[11]:

$$C_a(t) = (a_1 t - a_2 - a_3) e^{\lambda_1} + a_2 e^{\lambda_2} + a_3 e^{\lambda_3} \quad (11)$$

$$C_v(t) = p e^{-(p+E)t} \otimes C_a(t) \quad (12)$$

其中 a_1 、 a_2 、 a_3 、 λ_1 、 λ_2 、 λ_3 、 p 、 E 为模型参数, 通过对实测试验数据进行分析, 获得一组典型的参数值: $a_1 = 138.94$, $a_2 = 0.41$, $a_3 = 0.89$ ($\mu\text{Ci/ml}$); $\lambda_1 = -8.41$, $\lambda_2 = -0.12$, $\lambda_3 = -0.12$ ($1/\text{min}$); $p = 0.47$, $E = 0$ 。

根据实验数据, 选取 3 组典型的参数值 K_1 、 K_2 、 K_3 (表 1), 反应不同肝脏组织对 ^{11}C -acetate 的代谢特点。由 3 组参数值生成两组动态 PET 图像序列 (图 3), 图像大小为 64×64 。第一组图像序列包含正常肝组织及一种肿瘤组织 (正常组织, 肿瘤 1), 用以模拟肝脏肿瘤的早期阶段, 肿瘤形态呈现出均质性, 未出现坏死现象。第二组图像序列包含正常肝组织及参数特征不同的两种肿瘤组织 (正常组织, 肿瘤 1, 肿瘤 2), 用以模拟肝脏肿瘤的中晚期阶段, 肿瘤出现异质化, 在形态上近似呈圆环状。两组图像序列均为 25 帧, 包含 12 帧 10 s、6 帧 20 s、4 帧 30 s、2 帧 60 s、1 帧 120 s, 共 10 min。对每一帧图像加入高斯噪声, 其均值为 0, 方差由以下方程定义^[12]:

$$\delta^2(x, f) = \frac{\alpha \times \text{SUV}(x, f)}{t_f}, f = 1, 2, \dots, 25 \quad (13)$$

其中, f 为帧数, x 为像素点坐标, t_f 为第 f 帧图像的时间长度, $\text{SUV}(x, f)$ 及 $\delta^2(x, f)$ 分别为像素点 x 在第 f 帧图像中的标准摄取值及噪声方差。 α 为衡量噪声水平的比例因子, 本研究将其设为 0.1、0.5、1.0。

表 1 ^{11}C -acetate 肝脏动态 PET 成像中的典型动力学参数值

项目	B_1	B_2	L_2	HBV	a_v
正常组织 (K_1)	0.13	0.37	0.95	0.20	0.80
肿瘤 1 (K_2)	0.22	0.78	0.90	0.20	0.80
肿瘤 2 (K_3)	0.36	1.24	0.90	0.20	0.30

从两组动态 PET 图像序列上选取 4 个 ROI 区域 (图 3 中虚线圆形区域标出), 分别使用 PGNLS 和 GNLS 两种方法计算 ROI 的特征参数, 仿真实验共进行 50 次。将仿真实验估计的模型参数值代入 1.1 中的房室模型可获得拟合输出函数。

本研究用变异系数 (coefficient of variation, CV) 来衡量参数估计算法的稳定性^[13], CV 由以下方程定义:

$$CV = \frac{SD}{\bar{P}} \quad (14)$$

其中 $\bar{P}$ 为估计参数的平均值, SD 为估计参数的方差。

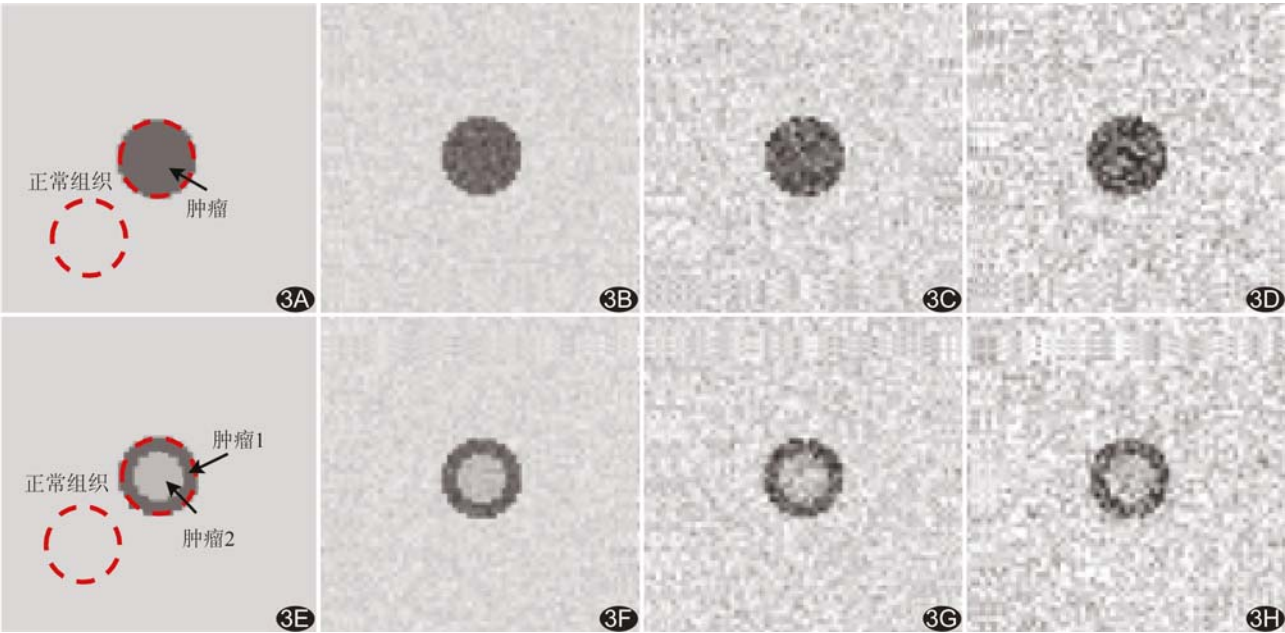


图 3 动态 PET 图像序列,选取第 25 帧图像 A~D. 依次为序列 1 的原始图像以及加入噪声水平为 0.1、0.5、1.0 后的噪声图像; E~H. 依次为序列 2 的原始图像及以加入噪声水平为 0.1、0.5、1.0 后的噪声图像

1.3.2 临床研究 采用 Siemens Biograph 64 层 PET/CT 对 5 例肝癌患者进行动态 PET 扫描,示踪剂为¹¹C-acetate,扫描时间为 10 min,扫描的数据分为 25 帧,其中包含 12 帧 10 s、6 帧 20 s、4 帧 30 s、2 帧 60 s、1 帧 120 s。使用有序子集期望最大值法^[14](ordered subsets expectation maximization, OSEM)对 25 帧数据进行图像重建,图像大小为 168×168×109(像素大小 4.07 mm×4.07 mm×2.00 mm)。由经验丰富的临床医师结合 PET/CT 图像勾画出肝脏、腹主动脉及肝门静脉区域,提取两个血管区域的放射性活度时间曲线(time activity curve, TAC)作为模型的输入函数,使用本文提出的方法估计肝脏区域的参数图谱,并与 PET 静态图像对比。在两种方法生成的对应图像中分别选取 1~2 块非坏死肿瘤区域(视肿瘤大小而定)及 1 块正常组织,计算区域内的平均值,比较肿瘤区域与正常组织的对比度(肿瘤区域与正常组织区域内平均值的比值)。

2 结果

2.1 仿真结果 图 4 为仿真实验中拟合输出函数的结果。对于早期肿瘤,两种方法获得的输出函数曲线与真实输出函数曲线较接近,两者的估计准确度相当。对于中晚期肿瘤,由于存在异质性^[15],传统的 GNLS 方法获得的肿瘤输出函数与真实输出函数差别较大。通过对 PGNLS 估计的参数图谱进行阈值分割后,可获得两种肿瘤组织的拟合输出函数,可较好地拟合其

真实输出函数。
表 2、3 是由序列 1 图像估计参数的 CV 比较结果。在不同噪声水平下,由 PGNLS 估计获得的各参数的 CV 均低于 GNLS,且在肿瘤区域更为明显。
2.2 临床结果 图 5A 是采用 10 min 扫描数据重建的静态 PET 图像;图 5B 为 1 例患者(肝血管平滑肌脂肪瘤)B₁ 参数在肝脏的分布;在肿瘤区域内部, B₁ 参数图谱相对于静态图像显示了更多的细节特征,另

表 2 序列 1 中肿瘤 1 的 5 个参数在不同噪声水平、不同算法时的 CV(%)

参数	a=0.1		a=0.5		a=1.0	
	GNLS	PGNLS	GNLS	PGNLS	GNLS	PGNLS
B ₁	0.49	0.67	1.80	1.75	2.80	2.48
B ₂	5.30	3.54	14.86	8.08	17.14	10.37
L ₂	5.77	4.16	17.01	9.84	19.68	12.43
HBV	9.41	5.92	17.94	2.87	21.24	2.55
a _v	18.86	10.12	40.85	14.32	58.81	16.44

表 3 序列 1 中正常组织的 5 个参数在不同噪声水平、不同算法时的 CV(%)

参数	a=0.1		a=0.5		a=1.0	
	GNLS	PGNLS	GNLS	PGNLS	GNLS	PGNLS
B ₁	2.36	2.61	7.79	5.94	7.48	7.98
B ₂	8.50	7.90	24.64	19.05	29.09	26.39
L ₂	8.49	7.09	33.46	25.64	36.32	34.04
HBV	19.58	18.14	20.91	7.82	19.17	7.16
a _v	8.27	9.64	7.24	5.63	7.92	7.34

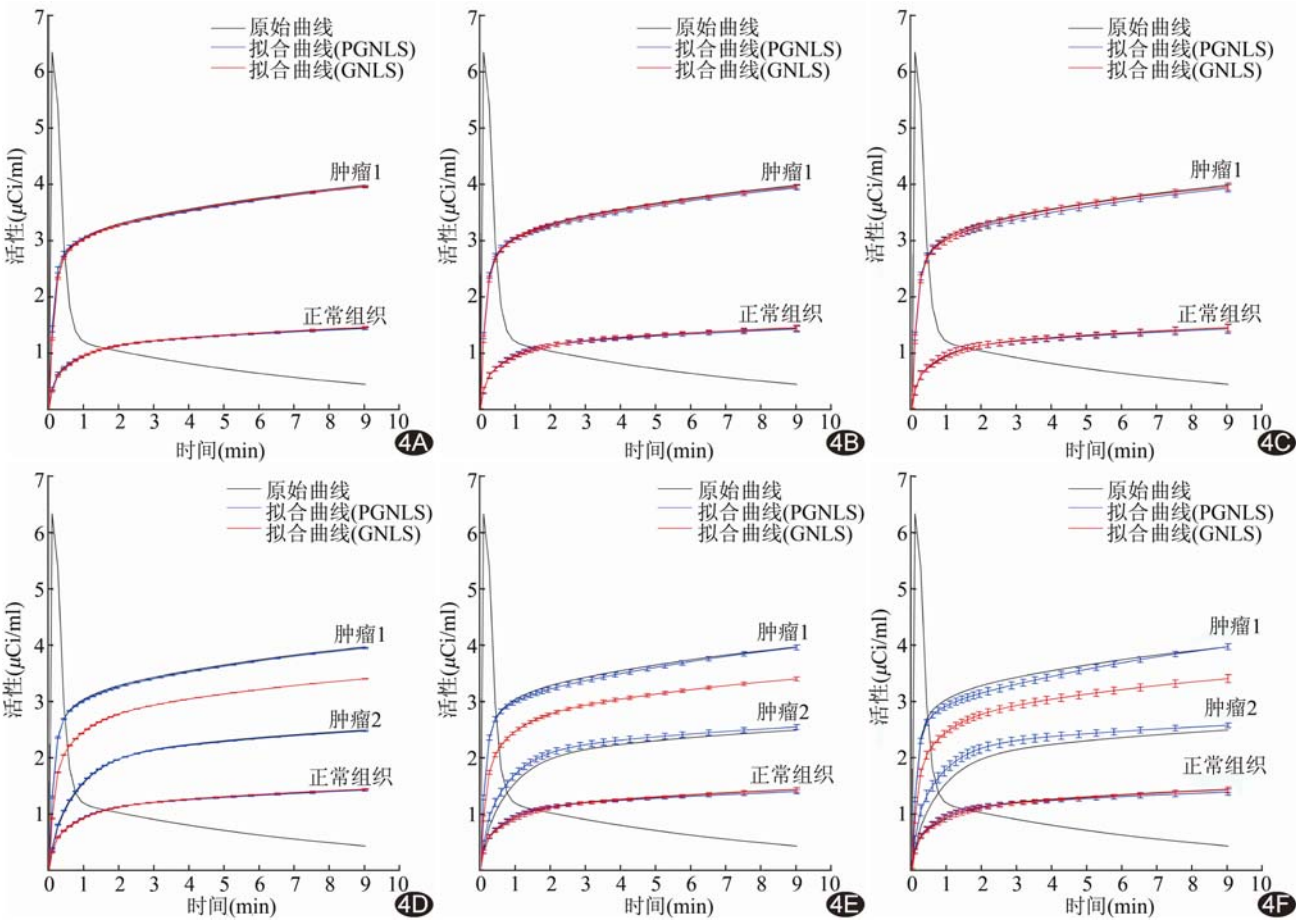


图 4 拟合输出函数 A~C. 由序列 1 生成的拟合输出函数, 噪声水平依次为 0.1、0.5、1.0; D~F. 由序列 2 生成的拟合输出函数, 噪声水平依次为 0.1、0.5、1.0

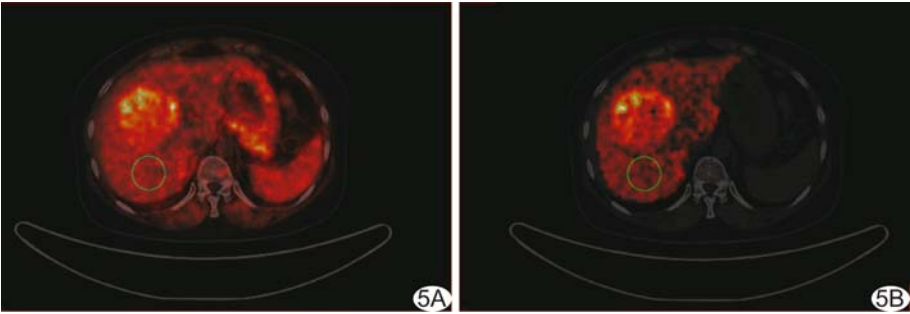


图 5 静态 PET 图像(A)与 B_1 参数图谱(B)比较

表 4 静态 PET 图像与 B_1 参数图谱对比度比较

患者编号	静态 PET	PGNLS	增加率(%)
病例 1a	2.56	4.10	60.16
病例 1b	2.43	3.85	59.43
病例 2	2.60	3.67	41.15
病例 3	1.80	2.24	24.44
病例 4	2.88	6.02	109.03
病例 5	3.51	4.62	31.62

注: 病例 1 肿瘤区域较大, 选取了 2 处肿瘤组织, 其他病例均只选取 1 处肿瘤组织

外 B_1 参数图谱中肿瘤区域与正常组织区域的对比度也得到增强。表 4 为 5 例患者的肿瘤区域与正常组织对比度数值, B_1 参数图谱的对比度显著高于静态 PET 图像。

3 小结

本文提出的 PGNLS 方法, 实现了 ^{11}C -acetate 肝脏代谢模型参数的逐像素估计。仿真实验结果表明, 对于早期肝癌, PGNLS 方法的参数估计准确度与传统 GNLS 相当, 而对于具有异质性特征的中晚期肝癌, PGNLS 方法可有效区分具有不同特征参数的肿瘤组织; 此外, PGNLS 方法所估计参数的 CV 普遍低于传统 GNLS 方法, 提示采用 PGNLS

方法估计参数的稳定性更好;临床研究结果表明,PGNLS 方法显著提高了肿瘤组织与正常组织的对比度,可显示肿瘤内部更多的细节特征,为临床对肝癌的诊断提供更多信息。

[参考文献]

- [1] 王洋洋,王振光,李大成,等.¹⁸F-FDG PET/CT 诊断原发性肝癌和肝转移瘤的价值.中国医学影像技术,2015,31(1):77-81.
- [2] 梁英魁,川玲,赵文锐,等.介入治疗后 AFP 升高的肝癌患者¹⁸F-FDG PET/CT 显像与增强 CT 的对比.中国介入影像与治疗学,2010,7(5):515-519.
- [3] Delbeke D, Pinson CW. ¹¹C-acetate: A new tracer for the evaluation of hepatocellular carcinoma. J Nucl Med, 2003, 44(2): 222-223.
- [4] Lindhe O, Sun A, Ulin J, et al. ¹⁸F Fluoroacetate is not a functional analogue of ¹¹C acetate in normal physiology. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 36(9):1453-1459.
- [5] Huo L, Guo J, Dang Y, et al. Kinetic analysis of dynamic ¹¹C-acetate PET/CT imaging as a potential method for differentiation of hepatocellular carcinoma and benign liver lesions. Theranostics, 2015, 5(4):371-377.
- [6] Ilaria G, Cristina N, Vincenzo A, et al. The clinical use of PET with (11)C-acetate. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 2(1): 33-47.
- [7] Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. J Cereb Blood Flow Metab, 1983, 3(1):1-7.
- [8] Feng D, Huang SC, Wang ZZ, et al. An unbiased parametric imaging algorithm for nonuniformly sampled biomedical system parameter estimation. IEEE Trans Med Imaging, 1996, 15(4): 512-518.
- [9] Chen S, Feng D. Novel parameter estimation methods for ¹¹C-acetate dual-input liver model with dynamic PET. IEEE Trans Biomed Eng, 2006, 53(5):967-973.
- [10] Chen S, Ho C, Feng D, et al. Tracer kinetic modeling of ¹¹C-acetate applied in the liver with positron emission tomography. IEEE Trans Med Imaging, 2004, 23(4):426-432.
- [11] Feng D, Wang ZZ, Huang SC. A study on statistically reliable and computationally efficient algorithms for generating local cerebral blood flow parametric images with positron emission tomography. IEEE Trans Med Imaging, 1993, 12(2):182-188.
- [12] Chen S, Feng D. Evaluation of hepatocellular carcinoma with dynamic-acetate PET: A dual-modeling method. IEEE Trans Med Imaging, 2008, 55(3):999-1007.
- [13] Feng D, Wong KP, Wu CM, et al. A technique for extracting physiological parameters and the required input function simultaneously from PET image measurements: Theory and simulation study. IEEE Trans Inf Technol Biomed, 1997, 1(4):243-254.
- [14] Hudson HM, Larkin RS. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. IEEE Trans Med Imaging, 1994, 13(4):601-609.
- [15] Eary JF, O'Sullivan F, O'Sullivan J, et al. Spatial heterogeneity in sarcoma ¹⁸F-FDG uptake as a predictor of patient outcome. J Nucl Med, 2008, 49(12):1973-1979.

2016 年国家级继续医学教育项目 第二期《全国血管疾病超声诊断及治疗提高班》通知

由第四军医大学唐都医院超声科主办的第二期国家级继续教育项目《全国血管疾病超声诊断及治疗提高班》将于 2016 年 10 月 13 日—15 日在西安举行。除理论授课外还将进行实践操作指导。学习班结束后将授予国家级继续教育项目 I 类学分 6 分。欢迎相关人员积极报名参加!

- 一、报名截止时间:2016 年 9 月 30 日
- 二、授课时间:2016 年 10 月 13 日—15 日
- 三、拟招生人数:50 人
- 四、注册费:500 元/人
- 五、联系人:杨琳昭(15829656571) 袁丽君(18710726881)