

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2017.3.1.18>

## Evaluation of absorbed dose in monkey and mouse using $^{18}\text{F}$ -FDG PET and CT density information

Wook Kim<sup>1</sup>, Yong Jin Lee<sup>1</sup>, Yong Sung Park<sup>1</sup>, Doo-Wan Cho<sup>2</sup>, Hong-Soo Lee<sup>2</sup>, Su-Cheol Han<sup>2</sup>, Joo Hyun Kang<sup>1</sup>, Sang-Keun Woo<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Division of RI-convergence Research, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Jeonbuk Department of Inhalation Research, Korea Institute of Toxicology, KRICT, Jeonbuk, Korea

### ABSTRACT

Patient-specific image-based internal dosimetry involves using the patient's individual anatomy and spatial distribution of radioactivity over time to obtain an absorbed dose calculation. Individual absorbed dose was calculated by accumulated activity multiply S-value of each organs. The aim of this study was to calculate the S-values using Monte Carlo simulation in monkey and mouse and evaluation of absorbed dose in each organ. Self-irradiation S-value of monkey heart self-irradiation was  $3.15\text{E-}03$  mGy-g/MBq-s, lung self-irradiation was  $8.94\text{E-}04$  mGy-g/MBq-s and liver self-irradiation S-value was  $2.23\text{E-}03$  mGy-g/MBq-s. Mouse heart self-irradiation S-value was  $1.95\text{E-}01$  mGy-g/MBq-s, lung was  $9.59\text{E-}02$  mGy-g/MBq-s, and liver was  $1.40\text{E-}03$  mGy-g/MBq-s. The results of this study show that the calculation protocol of image based individual absorbed dose of each organ using Monte Carlo simulation. Therefore, this study may be applied to calculate human specific absorbed dose.

*J Radiopharm Mol Probes 3(1):18-24, 2017*

**Key Word:** Image--based internal dosimetry, Monte Carlo simulation, S-value, Monkey

### Introduction

방사선흡수선량(Radiation Dosimetry)은 체내 투여된 방사성의약품에서 발생하는 방사선의 시간상(Temporal) 및 공간상(Spatial)의 에너지의 누적 정도를 의미한다(1). 이러한 흡수 선량 평가는 진단용 방사성의약품을 이용한 정확한 진단 및 치료용 방사선 의약품을 이용한 효과적인 치료를 위하여 적정 용량 결정을 위해서 반드시 수행되어야 한다.

체내 흡수선량 평가는 의료영상 기술 발전과 더불어 환자 맞춤 치료의 필요성이 증가함에 따라 개인별 선량평가에 더욱더 많은 관심을 끌게 되었다(2). 흡수선량에 대한 평

가는 OLINDA/EXM과 같은 디지털화된 표준 장기 모델을 이용한 흡수 선량 평가 방법과 몬테카를로 시뮬레이션(Monte Carlo Simulation)을 이용한 영상기반 흡수선량 평가 방법이 존재한다. OLINDA/EXM의 경우 Medical Internal Radiation Dose (MIRD)에서 정의한 표준 팬텀 기반으로 장기 별 흡수선량을 평가한다(3-5). 디지털화된 흡수선량 평가 방법은 인체의 장기를 표준화하여 해당 영역의 흡수선량을 평가하는 방식이다(6). 하지만 OLINDA/EXM 방법은 환자 맞춤 흡수 선량 평가가 아닌 표준 장기 모델을 이용한 추정 값을 의미하기 때문에 실제 값과 오차가 발생하게 된다. 또한 종양(Tumor)과 같은 미리 정의되지 않은 특이적인 영역에 관

Received: November 14, 2016 / Revised: June 02, 2017 / Accepted: June 08, 2017

**Corresponding Author :** Sang-Keun Woo, Division of RI-convergence Research, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences (KIRAMS), 75, Nowon-ro, Nowon-gu, Seoul, Korea  
Tel) 02-970-1659, Fax) 02-970-1341, E-mail: skwoo@kirams.re.kr

Copyright©2017 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

해서는 흡수 선량 평가가 불가능하다는 제한 점이 존재한다. 이러한 오차를 줄이려는 방법이 몬테카를로 시뮬레이션을 이용한 영상기반 흡수선량 평가 방법이다(7). 영상 기반 흡수선량 평가 방법은 컴퓨터 단층촬영(Computed Tomography, CT)과 같은 개인별 장기 영역 정보를 제공해주는 영상을 이용하기 때문에 정확한 장기별 흡수선량 평가가 가능하며, 종양과 같은 특이적인 영역에 대해서도 선량 평가가 가능하다는 장점이 존재한다.

몬테카를로 시뮬레이션을 이용한 영상 기반 선량 평가 방법은 Berger's e-r code를 기반으로 1968년 ETRAN이름으로 발전되었다(8). 이후 몬테카를로 시뮬레이션을 이용한 선량평가는 1990년에 MCNP (Monte Carlo N-Particle) code Version 4로 개발되어 이용되고 있다(9). MCNP code는 Los Alamos National Laboratory (LANL)에서 개발되어 2016년 현재 version 6까지 출시되어 체내 방사선 선량평가에 이용되고 있다.

영상 기반 선량 평가를 위해서는 단일 광자 단층촬영(Single photon emission computed tomography, SPECT) 또는 양전자 단층촬영(Positron emission tomography, PET) 영상을 통해 얻어지는 방사성의약품의 누적량(Accumulated activity)과 장기 영역에 대한 정보를 제공하는 자기공명영상(Magnetic resonance imaging, MRI) 또는 CT 영상을 이용한다. CT 데이터를 바탕으로 장기별 단위 질량 당 에너지 흡수 누적량을 나타내는 영향계수(Effective coefficient, S-value)에 대한 값을 얻게 된다(10, 11).

S-value는 장기 내 분포하는 방사성의약품의 핵종에 대한 정보를 반영하여 몬테카를로 시뮬레이션을 이용하여 계산된다. 이외에도 S-value는 장기를 구성하는 물질의 밀도 정보와

위치 정보가 달라짐에 따라 서로 다른 값을 갖게 된다. 장기별 S-value와 PET 또는 SPECT 영상을 바탕으로 각 장기의 잔류시간(Residence time)을 곱하여 주면 각 장기의 흡수선량 값을 평가할 수 있다(12).

이러한 내용을 바탕으로 본 연구에서는 이후 진행될 환자 개인별 흡수선량 평가를 위하여 원숭이와 마우스 CT 영상을 기반으로 몬테카를로 시뮬레이션을 이용하여 장기별 에너지 누적량을 나타내는 S-value에 대한 값을 얻고, 방사성의약품의 잔류시간을 이용하여 장기별 흡수선량을 평가하였다.

## Materials and Methods

### 1. F-18 FDG PET/CT 영상 획득 및 장기 영역 설정

각 개체의 장기별 에너지 누적량 계산을 위하여 CT 영상을 획득하였다. 원숭이(Cynomolgus monkey, n = 1) CT 영상은 임상 CT 영상 기기(SOMATOM Emotion, Siemens Healthcare, Malvern, PA)를 이용하여 영상획득 하였고, CT 영상획득 조건은 110 kV, 120 mAs, 1 mm 두께(Thickness)로 획득 하였다. 복셀값은 512 X 521 X 439 mm<sup>3</sup>의 조건으로 획득하였다(Figure 1A). 획득된 CT 영상을 기반으로 장기별 영역 설정은 AMIDE (Amide's a Medical Image Data Examiner, UCLA School of medicine, Los Angeles, CA) 프로그램을 이용하였다(Figure 1B). 마우스(ICR mouse, n = 1)의 흡수 선량 평가를 위한 CT 영상은 소동물 전용 PET/CT scanner (INVEONTM, Siemens Healthcare, Malvern, PA)를 이용하여 PET과 CT영상을 획득 하였다. 마우스 CT 영

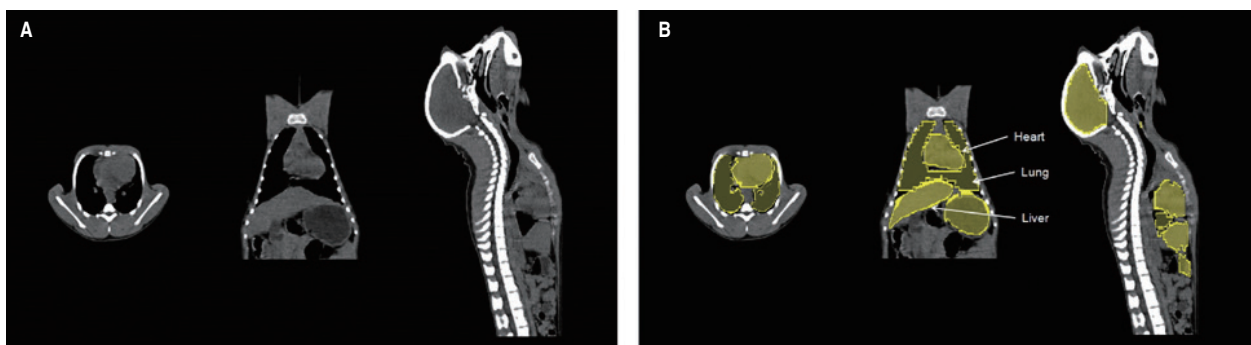


Figure 1. Acquired monkey CT image and organ region definition. (A) monkey CT image, (B) monkey organ definition.

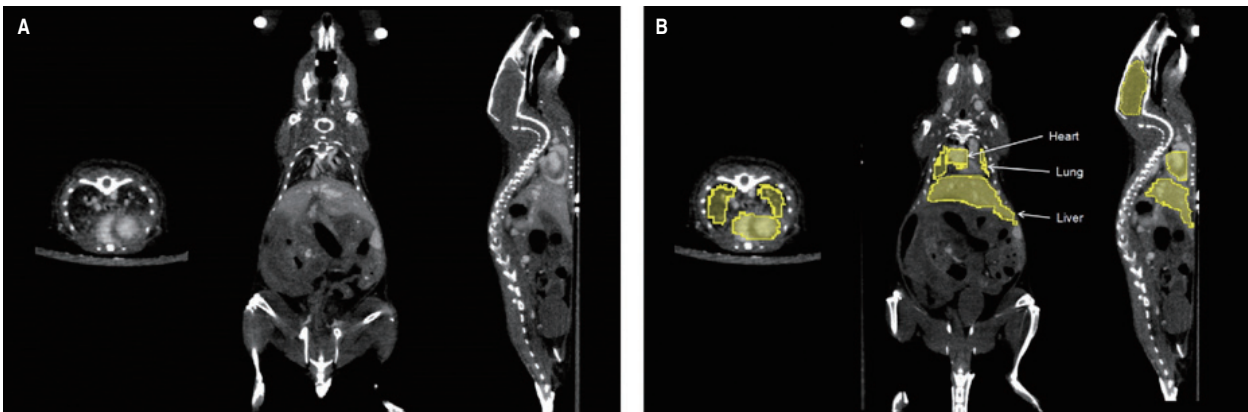


Figure 2. Acquired monkey CT image and organ region definition. (A) mouse CT image, (B) mouse organ definition.

상은 256 X 256 X 463 mm<sup>3</sup>의 조건으로 획득했다(Figure 2A). 획득된 영상을 바탕으로 AMIDE 프로그램을 이용하여 장기별 영역 설정을 수행하였다(Figure 2B).

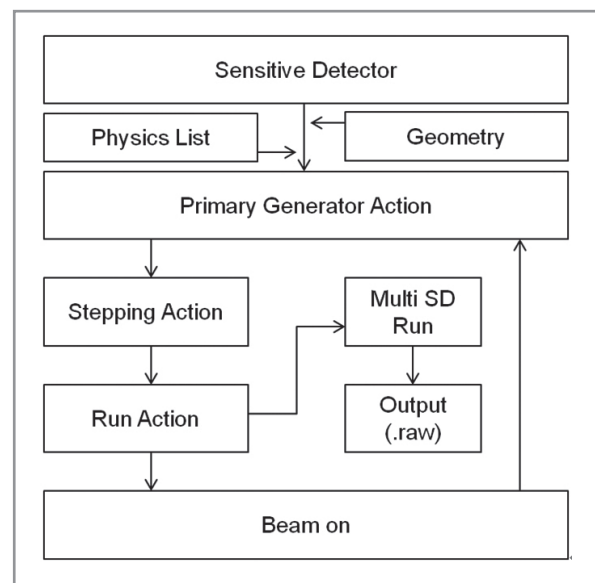
장기별 흡수선량 평가를 위하여 마우스에서 F-18 FDG 영상 획득 하였다. PET 영상은 F-18 FDG가 투여된 후 70분 동안 동적 영상(Dynamic scan) 방법을 이용하여 영상획득 하였다. 장기별 잔류시간 평가를 위하여 OLINDA/EXM 프로그램에 포함된 model exponential curve fitting을 이용하여 각 영역에서의 잔류시간을 계산하였다.

## 2. 원숭이와 마우스에서의 F-18 에너지 지도 생성

장기별 에너지 누적량의 총합을 나타내는 S-value는 MCNP 코드를 이용하여 아래 식을 사용하여 계산하였다(13, 14). 영상기반 흡수선량 평가를 위한 몬테카를로 시뮬레이션은 해당 장기의 기하학적 정보와 물리적 특성을 고려하여 설계하고, primary generator에서 선원에 대한 위치(Position) 정보와 질량(Mass)를 얻어 전자(Electron)와 광자(Photon)의 정보를 기록하여 원숭이와 마우스 각각에 대한 장기별 에너지 섭취 정보를 획득하여 에너지 지도(Energy map)를 생성하였다(Scheme 1). 장기별 밀도 정보 및 질량 정보는 CT 영상의 Hounsfield unit을 기반으로 정의하였다(공기: -1100 ~ 0, 연조직: 0 ~ 100, 뼈: 100 ~ 100 ~ 1500, 치아: 1500 ~ 3000). 특히, Hounsfield unit으로 정의가 어려운 연조

직의 경우 AMIDE를 통해 영상내 설정된 VOI를 기반으로 정의하였다. 각 개체별 장기 정보를 기반으로 몬테카를로 시뮬레이션을 진행하기 위하여 개체별 CT영상을 MCNP 코드에 입력하여 시뮬레이션을 진행하였다. 선원은 모든 복셀에 동일하게 적용하여 S-value를 계산하게 된다.

본 연구에서는 몬테카를로 시뮬레이션을 위한 방사성 핵종은 Fluorine-18에 대하여 계산하였다. F-18의 disintegration 값은 100000으로 설정하여 S-value를 계산하였다.



Scheme 1. Scheme of Monte Carlo simulation

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \frac{k \sum_j y_j E_i \phi(r_T \leftarrow r_S)}{m_{r_T}} \quad (1)$$

$y_j$  값은 방사선 개수를 나타내며,  $E_i$ 는 원자핵의 전이당 에너지 방출 정도를 나타내는 값을 갖는다.  $\phi(r_T \leftarrow r_S)$ 는 에너지 방출 변화를 의미한다. 이러한 S-value는 mGy-g/MBq-s의 단위를 갖는다.

### 3. 장기별 흡수선량 평가

장기별 흡수선량의 평가는 마우스 F-18 FDG PET 영상을 기반으로 획득된 잔류시간(MBq-hr/MBq)을 이용하여 계산하였다. 원숭이의 흡수선량 평가는 마우스의 F-18 FDG 잔류시간을 이용하여 평가하였다. 평가에 이용되는 수식은 MIRD committee에서 정의한 수식을 이용하여 흡수선량을 평가 하였다(4). 수식의 정의는 아래와 같다.

$$D = \frac{\tilde{A}}{A_0} \times S \quad (2)$$

$\tilde{A}/A_0$ 는 투여된 방사성의약품의 잔류시간(Residence time)을 의미하며 단위는 MBq-hr/MBq를 나타낸다. S는 몬테카를로 시뮬레이션을 이용한 장기별 S-value 값을 의미한다.

## Results and Discussion

본 연구는 체내 투여된 방사성동위원소의 흡수선량의 평가를 위하여 획득된 CT 영상을 기반으로 몬테카를로 시뮬레이션을 이용하여 장기별 S-value를 계산하였다. 얻어진 S-value는 투여된 방사성의약품의 핵종에서 방출되는 에너지 누적량의 총합을 의미한다. 흡수 선량 평가는 S-value와 투여된 방사성의약품의 누적량을 의미하는 잔류 시간을 곱해주면 계산할 수 있게 된다.

투여된 방사성의약품의 핵종은 Fluorine-18로 설정하여 몬테카를로 시뮬레이션을 수행하였다. 본 연구에서

는 장기별 에너지 누적 정도에 대한 S-value를 계산하였고, S-value는 자기 조사(Self-irradiation)와 교차 조사(Cross-irradiation) 모두 계산하였다(Table 1, Table 2). 자기 조사의 경우 해당 영역에 분포하는 핵종에 의한 에너지 누적값을 나타내며, 교차 조사의 경우 해당 영역 이외의 다른 영역으로부터 받게 되는 에너지에 대한 값을 포함한다. 이렇게 장기별 위치 및 질량 정보를 바탕으로 몬테카를로 시뮬레이션을 이용하여 핵종에 의한 에너지 흡수 정도를 나타내는 에너지 지도를 생성하였다(Figure 4). 이러한 장기별 S-value 결과는 몬테카를로 시뮬레이션으로 생성된 에너지 지도 결과를 바탕으로 생성된다. 결국 에너지 지도 결과를 통해서도 상대적인 에너지 흡수량 정도를 확인할 수 있다. 결과를 통해 알 수 있듯이 마우스에서의 에너지 흡수량이 원숭이 에너지 흡수량보다 전반적으로 높은 값을 나타냈다.

원숭이 CT 영상을 기반으로 F-18 핵종에 대한 심장에서 자기조사의 경우 3.15E-03 mGy-g/MBq-s, 교차조사의 경우 심장(heart) 영역에서 폐 영역에 미치는 영향은 7.07E-05 mGy-g/MBq-s, 심장 영역에서 간에 미치는 영향은 2.73E-05 mGy-g/MBq-s (Table 1). 마우스 CT 영상을 기반으로 F-18 핵종에 대한 심장에서 자기조사의 경우 1.95E-01 mGy-g/MBq-s, 교차조사의 경우 심장 영역에서 폐 영역에 미치는 교차조사는 3.89E-03 mGy-g/

Table 1. F-18 labeled radiopharmaceuticals S-value in monkey

S-value (mGy-g/MBq-s)	Heart	Lung	Liver
Heart	3.15E-03	6.66E-05	2.75E-05
Lung	7.07E-05	8.94E-04	3.50E-05
Liver	2.73E-05	3.37E-05	2.23E-03

Table 2. F-18 labeled radiopharmaceuticals S-value in mouse

S-value (mGy-g/MBq-s)	Heart	Lung	Liver
Heart	1.95E-01	3.82E-3	1.40E-03
Lung	3.89E-03	9.59E-02	2.79E-03
Liver	1.95E-01	3.82E-03	1.40E-03



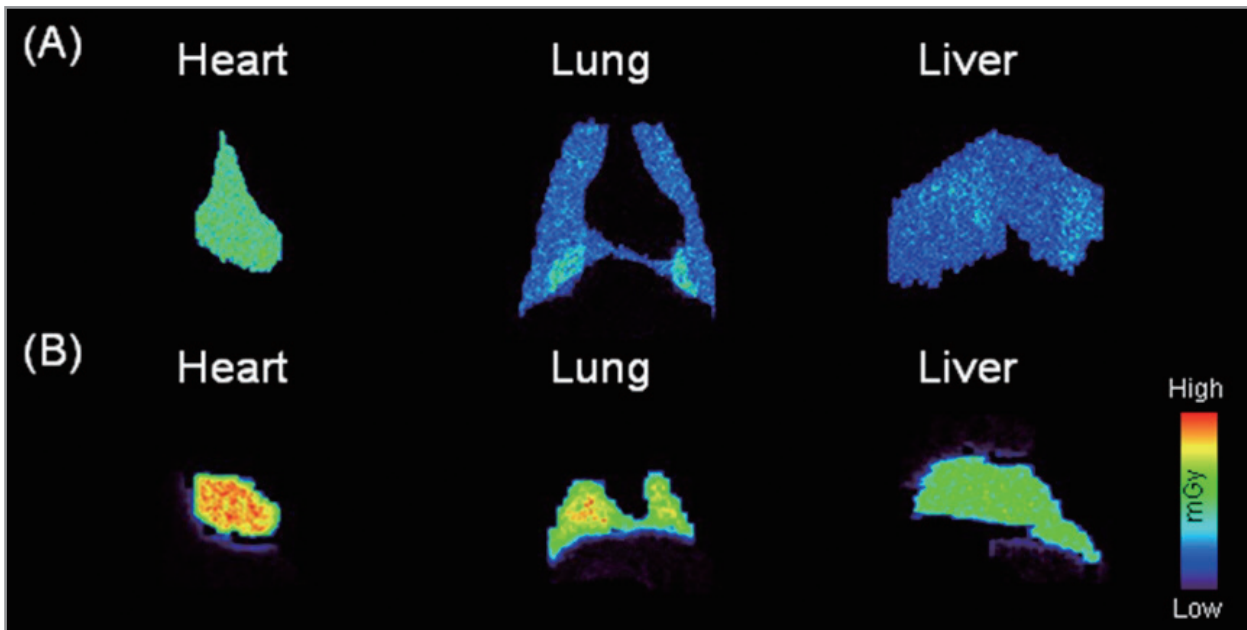


Figure 3. Simulated energy map using Monte Carlo simulation. (A) monkey energy map in each organ, (B) mouse energy map in each organ.

MBq-s, 심장에서 간에 미치는 교차조사의 경우  $1.95E-10$  mGy-g/MBq-s 로 나타났다(Table 2).

흡수선량 평가는 장기별 잔류시간과 S-value를 이용하여 평가하였다. 원숭이의 뇌 영역에서 F-18 FDG의 흡수선량은  $3.05E-04$  mGy/MBq, 심장 영역은  $1.71E-04$  mGy/MBq, 폐 영역은  $6.17E-05$  mGy/MBq, 간 영역은  $7.57E-05$  mGy/MBq로 평가되었다(Figure 3(A)). 마우스 뇌 영역의 흡수선량은  $1.10E-01$  mGy/MBq, 심장 영역은  $1.06E-02$  mGy/MBq, 폐 영역은  $5.00E-04$  mGy/MBq, 간 영역은  $1.06E-02$  mGy/MBq로 평가되었다(Figure 3(B)). 영역별 흡수선량 값을 비교하면 심장 영역에서 마우스의 흡수선량 값이 원숭이의 흡수선량 값보다  $6.18E+01$ 배 높게 나왔으며, 마찬가지로 폐, 간 영역 각각  $1.07E+02$ ,  $6.29E-01$ 배 마우스 영역에서 높게 나타났다. 이러한 각 개체의 흡수선량의 차이는 마우스의 S-value가 원숭이 장기별 S-value보다 높은 값을 갖기 때문에 모든 장기 영역에서 마우스의 흡수선량이 높게 나타난 것으로 생각된다. 이는 각 마우스의 장기간 거리가 원숭이의 장기별 거리보다 짧아 장기들이 서로 미치는 영향이 크기 때문이며 또한 원숭이의 장기의 크

기와 마우스 장기의 크기가 다르기 때문이다. 결국 이러한 결과는 개체에 따라서 체내 투여된 방사성의약품이 장기에 미치는 영향이 서로 다를 수 있다. 기존의 방사성의약품 평가를 위한 연구에서는 투여될 용량 결정에 있어서 이러한 장기별 영향계수인 S-value를 고려함에 있어서 개인별 장기 정보가 아닌 디지털화된 표준 장기 모델을 이용하여 평가하였고, 얻어진 결과를 바탕으로 체내 투여될 방사성의약품의 양을 결정하였다. 이러한 내용은 환자 개인별 흡수선량이 아닌 표준화된 장기 위치 정보를 이용한 추정값임을 의미하며 결국 개인별 흡수선량 값과는 차이가 발생하게 됨을 의미한다.

이러한 내용을 바탕으로 본 연구에서는 주요 장기 부위인 뇌, 심장, 폐, 간 영역의 S-value값을 얻고 이에 따른 F-18 FDG의 흡수선량 값을 계산하였다. 영상 기반 흡수선량 평가는 개인 CT영상을 바탕으로 특정 부위 흡수선량을 평가할 수 있으므로 기존의 선량평가 방법의 단점인 표준화 모델을 이용에 의한 오차를 극복할 수 있게 된다. 즉, 심장이나 뇌와 같은 장기 영역 이외에도 개인의 영상을 기반으로 특이적인 영역의 흡수

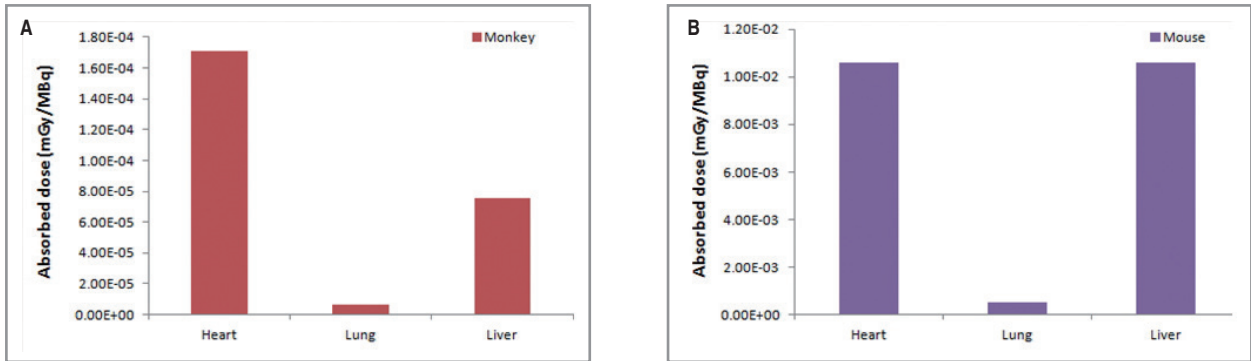


Figure 4. Calculated F-18 labeled radiopharmaceuticals absorbed dose. (A) Simulated monkey absorbed dose in each organ, (B) mouse absorbed dose in each organ.

선량을 평가할 수 있게 됨을 의미한다. 특히, 영상기반 흡수선량 평가 방법은 표준 장기 모델은 정의하지 못하는 종양과 같은 특이적인 영역의 흡수선량 평가가 가능하게 된다.

이후 연구에서는 기존의 선량평가 소프트웨어에서는 측정할 수 없었던, 종양 영역에 관한 흡수 선량평가를 위해서 종양 모델 제작하여 영상기반 선량평가를 수행하고자 한다. 이러한 실험 방법은 영상 및 진단용 방사성의약품을 이용하여 환자별 영상을 획득하고 이를 바탕으로 종양 부위에 작용하는 치료용 방사성의약품의 투여량을 결정하는 데 크게 기여할 것이라 생각된다 (15). 이는 곧 기존의 선량 평가 방법의 한계점을 극복하고 환자 맞춤 치료 및 잘못된 선량평가로 인한 무분별한 방사선 피폭의 피해를 줄여줄 것이라 기대된다.

## Conclusion

본 연구에서는 기존의 선량평가 방법인 디지털화된 표준 장기 모델을 이용한 방법의 오차를 극복하기 위하여 몬테카를로 시뮬레이션을 이용한 영상 기반 흡수선량 평가를 수행하였다. 이를 위하여 장기별 S-value와 잔류시간을 바탕으로 각 영역의 흡수선량을 평가하였다. 원숭이와 마우스에서의 S-value와 흡수선량 값을 각각 비교 분석하였으며, 결과는 개체의 질량 및 크기가 작은 마우스에서 모든 장기 영역에서 높은 값을 나타냈다. 이러한 결과는 이후 환자의 개인별 장기 정보를 바탕으로 맞춤

형 흡수선량 평가에 적용될 수 있을 것이라 기대된다. 무엇보다도 본 연구의 선량평가 방법은 기존의 평가 소프트웨어에서는 평가가 불가능하였던 종양과 같은 비표준 영역에서도 방사성의약품의 선량평가가 가능할 것으로 생각한다.

## Acknowledgments

이 연구는 한국원자력의학원 연구운영지원사업 (No. 1711045543, 1711045539)과 미래창조 과학부 기초연구사업 (NRF-2011-0012830) 그리고 민·군기술협력사업(Civil-Military Technology Cooperation Program, No. 14-CM-EB-09)의 지원을 받아 수행하였음.

## References

1. Zanzonico PB. Internal Radionuclide Radiation Dosimetry: A Review of Basic Concepts and Recent. *J Nucl Med* 2000; 41: 297-308.
2. Sgouros G, Frey E, Wahl R, He B, Prideaux A, Hobbs R. Three-dimensional imaging-based radiobiological dosimetry. In *Seminars in nuclear medicine WB Saunders* 2008; 38: 321-334.
3. Stabin MG. MIRDOSE: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *Journal of Nuclear Medicine* 1996; 37: 538-546.
4. Snyder WS, Ford MR, Warner GG, Watson SB. S absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. *MIRD pamphlet* 1975; 11: 5-257.
5. Stabin MG, Tagesson M, Thomas SR, Ljungberg M, Strand SE. Radiation dosimetry in nuclear medicine.

- Applied Radiation and Isotopes* 1999; 50: 73-87.
6. Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A, Pentlow KS, Mun EF, Barth A, Robin RJ, Larson SM. Patient-specific dosimetry for <sup>131</sup>I thyroid cancer therapy using <sup>124</sup>I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *Journal of Nuclear Medicine* 2004; 45: 1366-1372.
  7. Rogers DWO. Fifty years of Monte Carlo simulations for medical physics This paper is dedicated to W Ralph Nelson and to the memory of Martin J Berger, two men who have left indelible marks on the field of Monte Carlo simulation of electron-photon transport. *Physics in medicine and biology* 2006; 51: 287-301.
  8. Hendricks JS, Briesmeister JF. Recent MCNP developments. *IEEE transactions on nuclear science* 1992; 39: 1035-1040.
  9. Furhang EE, Chui CS, Kolbert KS, Larson SM, Sgouros G. Implementation of a Monte Carlo dosimetry method for patient-specific internal emitter therapy. *Medical physics* 1997; 24: 1163-1172.
  10. Clairand I, Ricard M, Gouriou J, Di Paola M, Aubert B. DOSE3D: EGS4 Monte Carlo code-based software for internal radionuclide dosimetry. *The Journal of Nuclear Medicine* 1999; 40: 1517-1523.
  11. Park YS, Lee YJ, Kim W, Ji YH, Kim KB, Kang JH, Lim SM, Woo SK. Image-based Absorbed Dosimetry of Radioisotope. *Prog Med Phys* 2016; 27: 86-91.
  12. Huang SY, Bolch WE, Lee C, Van Brocklin HF, Pampaloni MH, Hawkins RA, Szniewajs A, Dubois SG, Matthay KK, Seo Y. Patient-specific dosimetry using pretherapy [<sup>124</sup>I] m-iodobenzylguanidine ([<sup>124</sup>I] mIBG) dynamic PET/CT imaging before [<sup>131</sup>I] mIBG targeted radionuclide therapy for neuroblastoma. *Molecular Imaging and Biology* 2015; 17: 284-294.
  13. Stabin MG, Yoriyaz H. Photon specific absorbed fractions calculated in the trunk of an adult male voxel-based phantom. *Health physics* 2002; 82: 21-44.
  14. Bardiès, M. Patient-specific dosimetry in molecular radiotherapy: Why and how. *Physica Medica* 2016; 32: 192-193.