



**FAKULTA
JADERNÁ
A FYZIKÁLNĚ
INŽENÝRSKÁ
ČVUT V PRAZE**

**Dozimetrie ^{131}I -mIBG u pacientů
s neuroendokrinním
onemocněním**

**Dosimetry for ^{131}I -mIBG
treatment of neuroendocrine
tumours**

Diplomová práce

Autor: Bc. Alena Keňová
Vedoucí práce: Ing. Tereza Kráčmerová
Akademický rok: 2021/2022



Katedra: KDAIZ

Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Student: Bc. Alena Keňová

Studijní program: Radiologická fyzika

Název práce: Dozimetrie ^{131}I -mIBG u pacientů s neuroendokrinním onemocněním
(česky)

Název práce: Dosimetry for ^{131}I -mIBG treatment of neuroendocrine tumours
(anglicky)

Pokyny pro vypracování:

1. Verifikace kalibračních a korekčních koeficientů.
2. Aplikace kalibračních a korekčních koeficientů na patientská data.
3. Výpočet dávky na játra a primární léze u patientských dat.
4. Voxelová dozimetrie u ^{131}I .

Doporučená literatura:

- [1] DEWARAJA, Y. K., E. C. FREY, G. SGOUROS, A. B. BRILL, P. ROBERSON, P. B. ZANZONICO a M. LJUNGBERG. MIRDPamphlet No. 23: Quantitative SPECT for Patient-Specific 3-Dimensional Dosimetry in Internal Radionuclide Therapy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012, **53**(8), 1310-1325. ISSN 0161-5505. DOI:10.2967/jnumed.111.100123.
- [2] DEWARAJA, Y. K., M. LJUNGBERG, A. J. GREEN, et al. MIRDPamphlet No. 24: Guidelines for Quantitative ¹³¹I SPECT in Dosimetry Applications. *Journal of Nuclear Medicine*. 2013, **54**(12), 2182-2188. ISSN 0161-5505. DOI:10.2967/jnumed.113.122390.
- [3] GEAR, Jonathan, Carlo CHIESA, Michael LASSMANN, Pablo Mínguez GABIÑA, Johannes TRAN-GIA, Caroline STOKKE a Glenn FLUX. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for internal dosimetry for ¹³¹I mIBG treatment of neuroendocrine tumours. *EJNMMI Physics*. 2020, **7**(1). ISSN 2197-7364. DOI:10.1186/s40658-020-0282-7.
- [4] PACILIO, Massimiliano, Ernesto AMATO, Nico LANCONELLI, et al. Differences in 3D dose distributions due to calculation method of voxel S-values and the influence of image blurring in SPECT. *Physics in Medicine and Biology*. 2015, **60**(5), 1945-1964. ISSN 0031-9155. DOI:10.1088/0031-9155/60/5/1945.

Jméno a pracoviště vedoucího diplomové práce:


Ing. Tereza Kráčmerová
Fakultní nemocnice v Motole
Samostatné oddělení lékařské fyziky
V Úvalu 84
150 06 Praha 5

Jméno a pracoviště konzultanta diplomové práce:

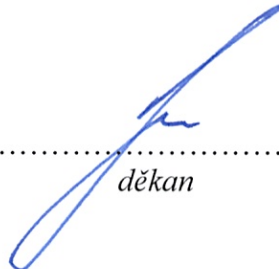
Datum zadání diplomové práce: 14. 10. 2020

Termín odevzdání diplomové práce: 3. 5. 2021

Doba platnosti zadání je dva roky od data zadání.


.....
garant programu


.....
vedoucí katedry


.....
děkan

V Praze dne 14.10.2020



Poděkování:

Chtěla bych zde poděkovat především své školitelce Ing. Tereze Kráčmerové za pečlivost, ochotu, vstřícnost a odborné i lidské zázemí při vedení mé diplomové práce. Dále děkuji Ing. Františku Gašparovi za cenné rady při algoritmickém zpracování dat a za přínosné poznámky k typografické kvalitě práce.

Čestné prohlášení:

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně a uvedla jsem zde všechnu použitou literaturu.

V Praze dne 5. ledna 2022

Název práce: Dozimetrie ^{131}I -mIBG u pacientů s neuroendokrinním onemocněním

Autor: Bc. Alena Keňová

Obor: Radiologická fyzika

Druh práce: Diplomová práce

Vedoucí práce: Ing. Tereza Kráčmerová, Fakultní nemocnice v Motole, Samostatné oddělení lékařské fyziky, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Abstrakt: Práce se věnuje orgánové dozimetrii u pacientů s neuroendokrinním onemocněním, kteří podstupují terapii využívající látku metaiodobenzylguanidin značenou ^{131}I . V rámci práce je provedena kalibrace přístrojů Symbia Intevo Excel a Symbia S od firmy Siemens společně s verifikací. Jsou prezentovány střední absorbované dávky v játrech a v nádorových lézích stanovené pomocí formalismu **MIRD** u celkem 14 pacientů podstupujících terapii na Klinice nukleární medicíny a endokrinologie 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole. Metodami voxelové dozimetrie jsou dále získány prostorové distribuce dávky s využitím voxelového *S*-faktoru za předpokladu lokální depozice energie. Prostorová distribuce absorbované dávky na úrovni voxelů je reprezentována diferenciálními a integrálními dávkově-objemovými histogramy.

Klíčová slova: dozimetrie, kalibrace gamakamery, **mIBG**, **MIRD**, orgánová dozimetrie, **SPECT**, voxelová dozimetrie

Title: **Dosimetry for ^{131}I -mIBG treatment of neuroendocrine tumours**

Author: Bc. Alena Keňová

Abstract: This work describes results of organ dosimetry concerning patients with a neuroendocrine disease who underwent treatment using the radiopharmaceutical metaiodobenzylguanidine labelled with ^{131}I . As part of the work, the calibration of systems Symbia Intevo Excel and Symbia S from Siemens is performed together with verification. The work presents the mean absorbed doses in the liver and tumour lesions determined by the **MIRD** formalism. The used data came from 14 patients after the radionuclide therapy at the Department of Nuclear Medicine and Endocrinology Second Faculty of Medicine of Charles University and Motol University Hospital. Voxel dosimetry methods also provide spatial dose distributions using the voxel *S*-factor, assuming local energy deposition. The spatial distribution of the absorbed dose at the voxel level is described by differential and integral dose-volume histograms.

Key words: dosimetry, gamma camera calibration, **mIBG**, **MIRD**, organ dosimetry, **SPECT**, voxel dosimetry

Obsah

Seznam obrázků	11
Seznam tabulek	13
Seznam zkratek	15
Úvod	17
1 Kalibrace gamakamery	19
1.1 Korekce na rozptyl	21
1.1.1 TEW metoda	21
1.2 Korekce na zeslabení	22
1.3 Objemová citlivost systému	23
1.3.1 Provedené měření	24
1.4 Planární citlivost systému	26
1.4.1 Provedené měření	26
1.5 Korekce efektu částečného objemu	27
1.5.1 Provedené měření	28
1.6 Korekce mrtvé doby	32
1.6.1 Provedené měření	33
1.7 Aplikace kalibračního faktoru a korekčních koeficientů	41
1.7.1 Planární snímky	41
1.7.2 Tomografické snímky	41
1.7.3 Zakreslení cílové oblasti	42
1.8 Verifikace kalibrace	43

2	Dozimetrie dle MIRD	47
2.1	Formalismus MIRD	47
2.1.1	Kumulovaná aktivita	48
2.1.2	<i>S</i> -faktor	51
2.2	Limitace formalismu MIRD	52
2.3	Nejistota stanovení dávky	53
2.3.1	Nejistota kumulované aktivity	53
2.3.2	Nejistota <i>S</i> -faktoru	53
2.4	Stanovení orgánových dávek pacientů	54
2.4.1	Popis dat	54
2.4.2	Vyhodnocení a výsledky	56
3	Voxelová dozimetrie	61
3.1	Metody voxelové dozimetrie	61
3.1.1	Metoda využívající <i>S</i> -faktor na voxelové úrovni	62
3.2	Limitace voxelové dozimetrie	64
3.3	Voxelová dozimetrie na patientských datech	64
3.3.1	Vyhodnocení a výsledky	65
	Diskuze	73
	Závěr	79
	Literatura	81
	A Dozimetrie jater	87
	B Dozimetrie nádorové léze	95

Seznam obrázků

1.1	Schéma nastavení energetických oken pro TEW	21
1.2	Jaszczak SPECT fantom	24
1.3	Zakreslení masky	25
1.4	Fantom krku	26
1.5	Příprava NEMA IEC body fantomu na měření RC koeficientů.	28
1.6	Závislost RC na objemu	31
1.7	Ilustrační znázornění modelů mrtvé doby	33
1.8	Dual source PMMA fantom	33
1.9	Závislost měřené četnosti impulzů PW na aktivitě zdroje	37
1.10	Závislost citlivosti daného detektoru na měřené četnosti impulzů	38
1.11	Závislost R_t na R_m	39
1.12	Závislost korekčního faktoru mrtvé doby na R_m	40
1.13	NEMA IEC body fantom použitý k verifikaci	43
1.14	Zakreslení VOI na planárních snímcích ledviny	44
1.15	Zakreslení VOI na SPECT snímcích ledviny	44
2.1	Ilustrace využití hybridního SPECT-planárního zobrazení	49
2.2	Metody integrace při stanovení kumulované aktivity	50
2.3	Závislost aktivity na čase od ukončení aplikace	57
3.1	Isodosní křivky v oblasti jater	67
3.2	Krabicové grafy pro játra a nádorové léze	67
3.3	Diferenciální DVH pro játra	68
3.4	Direferenciální DVH pro nádorové léze	69
3.5	Integrální DVH pro játra	70
3.6	Integrální DVH pro nádorové léze	71

A.1	Retenční křivka jater pacienta č. 1	87
A.2	Retenční křivka jater pacienta č. 2	88
A.3	Retenční křivka jater pacienta č. 3	88
A.4	Retenční křivka jater pacienta č. 4	89
A.5	Retenční křivka jater pacienta č. 5	89
A.6	Retenční křivka jater pacienta č. 6	90
A.7	Retenční křivka jater pacienta č. 7	90
A.8	Retenční křivka jater pacienta č. 8	91
A.9	Retenční křivka jater pacienta č. 9	91
A.10	Retenční křivka jater pacienta č. 10	92
A.11	Retenční křivka jater pacienta č. 11	92
A.12	Retenční křivka jater pacienta č. 12	93
A.13	Retenční křivka jater pacienta č. 13	93
A.14	Retenční křivka jater pacienta č. 14	94
B.1	Retenční křivka nádorové léze v levé nadledvině pacienta č. 1	95
B.2	Retenční křivka nádorové léze v žeburu pacienta č. 2	96
B.3	Retenční křivka nádorové léze v zadním mediastinu pacienta č. 3	96
B.4	Retenční křivka nádorové léze v levém laloku jater pacienta č. 5	97
B.5	Retenční křivka nádorové léze v levé nadledvině pacienta č. 6	97
B.6	Retenční křivka nádorové léze v žeburu pacienta č. 6	98
B.7	Retenční křivka nádorové léze v retroperitoneu pacienta č. 7	98
B.8	Retenční křivka nádorové léze v retroperitoneu pacienta č. 7	99
B.9	Retenční křivka nádorové léze v retroperitoneu pacienta č. 7	99
B.10	Retenční křivka nádorové léze v retroperitoneu pacienta č. 8	100
B.11	Retenční křivka nádorové léze v páteři pacienta č. 9	100
B.12	Retenční křivka nádorové léze v bazi lební pacienta č. 12	101

Seznam tabulek

1.1	Použité akviziční parametry kalibračních měření	20
1.2	Použité rekonstrukční parametry	20
1.3	Výsledky fantomového měření objemové citlivosti a kalibračního faktoru	25
1.4	Hodnoty planární citlivosti	27
1.5	Parametry prokladu závislosti RC na objemu V	29
1.6	Parametry lineárního prokladu závislosti R_m na aktivitě	34
1.7	Hodnoty mrtvé doby stanovené z non-paralyzabilního modelu	35
1.8	Hodnoty parametrů prokladu závislosti R_t/R_m na R_m	36
1.9	Odchytky stanovené aktivity pro planární snímky	45
1.10	Odchytky stanovené aktivity pro SPECT snímky	46
2.1	Přehled patientských dat	55
2.2	Stanovené hodnoty střední dávky v játrech dle MIRD	58
2.3	Stanovené hodnoty střední dávky v nádorových lézích dle MIRD	59
3.1	Statistiky rozložení absorbované dávky	66
3.2	Srovnání MIRD a voxelové dozimetrie	66

Seznam zkratek

- AC** Korekce na zeslabení, *Attenuation Correction*. 20, 23, 25, 29, 46, 73, 74, 79
- CH** Changova metoda zeslabení. 20, 23, 25, 29, 46, 73
- CT** Výpočetní tomografie, *Computed Tomography*. 16, 19, 20, 22–25, 27, 28, 41–44, 56–59, 64–66, 73–75
- DPK** Jádro dávkového bodu, *Dose-Point Kernel*. 61, 63, 64
- DVH** Dávkově-objemový histogram, *Dose-Volume Histogram*. 61, 67–71, 76
- EU** Evropská unie. 17
- FN** Fakultní nemocnice. 18, 19, 24, 43, 47, 54, 64, 75, 79
- FOV** Zorné pole detektoru, *Field Of View*. 73
- FWHM** Šířka píku v polovině maxima, *Full Width at Half Maximum*. 63, 80
- HE** Vysokoenergetický, *High Energy*. 20, 54
- IAEA** *The International Atomic Energy Agency*. 23
- ICRP** *International Commission on Radiological Protection*. 51, 52
- KNME** Klinika nukleární medicíny a endokrinologie. 18, 19, 24, 43, 47, 54, 64, 75, 79
- LF** Lékařská fakulta. 18, 19, 24, 43, 47, 54, 64, 75, 79
- LSW** Dolní rozptylové okno, *Lower Scatter Window*. 20–22, 44
- mIBG** Metaiodobenzylguanidin. 7, 17, 54, 79
- MIRD** *Medical Internal Radiation Dose*. 7, 10, 18, 19, 21, 23, 27, 42, 47, 48, 51–53, 58, 59, 62–64, 66, 74–77, 79, 80
- NEMA** *National Electrical Manufacturers Association*. 11, 23, 24, 28, 32, 33, 43
- No.** Číslo, *Number*. 19, 21, 23, 27, 42, 47, 51, 62, 63
- NTPC** Pravděpodobnost výskytu komplikací normálních tkání, *Normal Tissue Complication Probability*. 76

- OSEM** *Ordered-subsets expectation maximalization*. 23, 25, 29, 46, 73, 74, 79
- PET** Pozitronová emisní tomografie. 16
- PET/CT** Hybridní systém kombinující PET a CT. 42
- PMMA** Polymethylmethakrylát. 33
- PSF** Rozptylová funkce, *Point Spread Function*. 63, 80
- PVE** Efekt částečného objemu, *Partial Volume Effect*. 27, 74
- PW** Okno fotopíku, *Photopeak Window*. 20–22, 27, 32, 34–36, 44, 45
- PWT** *Physikalisch-Technische Werkstätten*. 24, 28, 33
- RC** *Recovery Coefficient*. 11, 13, 27–31, 41, 42, 56, 74, 79
- ROI** Oblast zájmu, *Region of Interest*. 26, 41, 43, 44, 47, 79
- SC** Korekce rozptýleného záření, *Scatter Correction*. 20, 25, 29, 46, 73, 74, 79
- SPECT** Jednofotonová emisní výpočetní tomografie, *Single Photon Emission Computed Tomography*. 7, 11, 16, 17, 19, 20, 22, 24, 25, 27, 28, 41–44, 46, 47, 49, 55, 56, 63–65, 73, 74, 76, 79, 80
- SPECT/CT** Hybridní systém kombinující SPECT a CT. 19, 23, 27, 42, 43, 46, 47, 49, 73, 80
- TAC** Retenční křivka, *Time Activity Curve*. 50
- TEW** Trojité energetické okno, *Triple Energy Window*. 9, 20, 21, 26, 27, 34–36, 45, 54, 73
- TPC** Pravděpodobnost kontroly tumoru, *Tumor Control Probability*. 76
- UK** Univerzita Karlova. 18, 19, 24, 43, 47, 54, 64, 79
- USW** Horní rozptylové okno, *Upper Scatter Window*. 20–22, 44
- VOI** Objemová oblast zájmu, *Volume of Interest*. 24, 25, 28, 41–44, 47, 58, 59, 66, 67, 76, 79
- WB** Celotělová scintigrafie, *Whole Body Scintigraphy*. 45, 47, 49, 55, 56, 74
- ČMI** Český metrologický institut. 24

Úvod

Neuroendokrinní nádorové onemocnění vzniká nekontrolovaným dělením neuroendokrinních buněk vycházejících z dřene nadledvin. Řadí se do skupiny nádorů s poměrně vzácným výskytem. Zvolená léčba závisí na několika faktorech, například na umístění, stádiu a výskytu metastáz. [1]

Radionuklidová terapie pomocí látky metaiodobenzylguanidin značené ^{131}I , [^{131}I]I-mIBG, je jednou z možností léčby neuroendokrinních nádorů. Toto radiofarmakum je podáváno intravenózně a přirozeně se vychytává v dřeni nadledvin a v neuroendokrinních tumorech. Pomocí [^{131}I]I-mIBG jsou léčeny diagnózy: feochromocytom, karcinoid, paragangliom, metastatický medulární karcinom štítné žlázy a pokročilá stádia neuroblastomu u dětí. K terapii jsou indikováni pacienti, u kterých byla prokázána akumulace a u kterých není možné kompletní chirurgické odstranění. [2]

V současnosti jsou pacientům, kteří podstupující terapii pomocí radiofarmaka [^{131}I]I-mIBG, běžně předepisovány aktivity fixní [3]. Výjimkou jsou pacienti s neuroblastomy, kterým jsou při první terapeutické aplikaci předepisovány aktivity dle tělesné hmotnosti [4].

Předmětem současného výzkumu je prokázání korelace mezi úspěšností léčby a absorbovanou dávkou v nádorových ložiscích [5]. Je snahou předepsané aktivity individualizovat dle dávek absorbovaných tumory, či maximalizovat podané aktivity tak, aby nebyla překročena přípustná hodnota dávky v kritických orgánech a výsledky terapie verifikovat. Nutnost plánování a verifikace radionuklidové terapie se opírá o směrnici rady EU/2013/59/Euratom [6] a o Vyhlášku č. 422/2016 Sb. [7].

Pro úspěšné plánování a verifikaci léčby je vhodné u pacientů provádět dozimetrii. Dozimetrie cílového objemu je doporučena k hodnocení efektivity provedené radionuklidové terapie a dozimetrie kritických orgánů slouží ke stanovení toxicity [5]. Dozimetrii při terapii [^{131}I]I-mIBG lze provádět na základě snímků jednofotonové emisní výpočetní tomografie (*Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT). Pro účely dozimetrie je nutné provést kalibraci systému, na kterém jsou pacienti zobrazováni [8].

U radionuklidové terapie jsou za kritické orgány považovány především orgány, které se podílí na vylučování radiofarmaka z organismu nebo přirozeně vychytávají radiofarmakum. V případě aplikace [^{131}I]I-mIBG jsou za tyto orgány považovány játra, ledviny, nadledviny a kostní dřev [9].

Tato práce si klade za cíl provedení kalibrace přístrojů Siemens Symbia Intevo Excel a Siemens Symbia S na Klinice nukleární medicíny a endokrinologie (KNME) 2. Lékařské fakulty (LF) Univerzity Karlovy (UK) a Fakultní nemocnice (FN) v Motole, včetně jejího ověření. Dalším cílem je stanovení střední absorbované dávky v játrech a nádorových lézích pomocí formalismu MIRD na úrovni oblasti zájmů a na voxelové úrovni. Pro voxelovou dozimetrii jsou použity pouze voxelové S -faktory s lokální depozicí energie uvnitř voxelu. Orgánová dozimetrie je provedena celkem u 14 pacientů ve věkovém rozmezí 2 až 74 let. Jedná se o pět dětských pacientů s neuroblastomem (2 muži, 3 ženy) s průměrným věkem 4 roky (2 až 5 let) a o devět pacientů s ostatními diagnózami (6 mužů, 3 ženy) s průměrným věkem 42 let (14 až 74 let), kteří podstoupili terapii na KNME 2. LF UK a FN v Motole v letech 2017 až 2021.

1 | Kalibrace gamakamery

Individualizace léčby pomocí radionuklidové terapie vyžaduje zavedení dozimetrických metod s dostatečnou přesností, které jsou vhodné pro použití v klinické praxi s využitím dostupného softwarového vybavení na daném pracovišti. Základní předpoklad pro dozimetrii zaměřenou na terapii specifickou pro daného pacienta je absolutní kvantifikace distribuce radiofarmaka. Obecné shrnutí požadavků na kvantitativní zobrazení **SPECT** poskytuje **MIRD Pamphlet No. 23 [8]**, který je následován sérií doporučení zaměřenou na jednotlivé radionuklidy. Doporučení pro kvantitativní zobrazování a dozimetrii při použití ^{131}I obsahuje **MIRD Pamphlet No. 24 [10]**.

Přesnost kvantifikace je u modalit **SPECT** či hybridních systémů kombinujících **SPECT** a výpočetní tomografii (*Computed Tomography, CT*) (**SPECT/CT**) ovlivněna několika faktory. Mezi nejdůležitější efekty mající vliv na přesnost zobrazení patří:

- efekt zeslabení fotonů v pacientovi,
- rozptyl fotonů v pacientovi či kolimátoru,
- mrtvá doba systému,
- efekt částečného objemu.

Vedle pravidelných kontrol pro zajištění dostatečné kvality zobrazovacího řetězce je dle **MIRD Pamphlet No. 23 [8]** důležité provést sérii fantomových měření, na základě kterých jsou stanoveny hodnoty korekčních koeficientů kompenzujících zmíněné efekty. Pro převod impulzů v obraze na aktivitu či objemovou aktivitu je potřeba stanovit kalibrační faktor.

Měření potřebná pro přesnou kalibraci na **KNME 2. LF UK** a **FN Motol** byla v rámci této práce provedena na dvou přístrojích od firmy Siemens. Model hybridního **SPECT/CT** Symbia Intevo Excel má scintilační krystal o tloušťce 3/8 palce (9,53 mm), zatímco **SPECT** systém Symbia S má scintilační krystal s tloušťkou 5/8 palce (15,88 mm). Výhodou silnějšího scintilačního materiálu je vyšší citlivost pro vyšší energie emitovaných fotonů, např. ^{131}I .

Použité akviziční parametry jsou uvedeny v tabulce 1.1. Rekonstrukční parametry jsou uvedeny v tabulce 1.2. Akviziční a rekonstrukční parametry jsou v souladu s doporučením **MIRD Pamphlet No. 24 [10]**.

Tabulka 1.1: Použité akviziční parametry kalibračních měření.

SPECT/planární snímek	
Parametr	Nastavení
Kolimátor	High energy (HE)
E. okno fotopíku (PW)	364 keV \pm 10 %
E. okno dolního rozptylu (LSW)	318 keV \pm 3 %
E. okno horního rozptylu (USW)	413 keV \pm 3 %
Velikost matice	128 \times 128
Počet projekcí	60
Parametr na jednu projekci	100 000 imp nebo 60 s
Vzdálenost od detektoru	Body Contour
CT	
Napětí	110 kV
Efektivní el. množství	18 mAs
Velikost matice	512 \times 512
Šířka řezu	5 mm
Konvoluční kernel	B30s

Tabulka 1.2: Použité rekonstrukční parametry.

Parametr	Nastavení
Počet iterací	4
Počet subsetů	10
Korekce zeslabení	Chang (značeno CH) s parametrem $\mu = 0,11 \text{ cm}^{-1}$ nebo CT (značeno AC)
Korekce rozptylu	TEW (značeno SC)
Dodatečná filtrace	Ne

1.1 Korekce na rozptyl

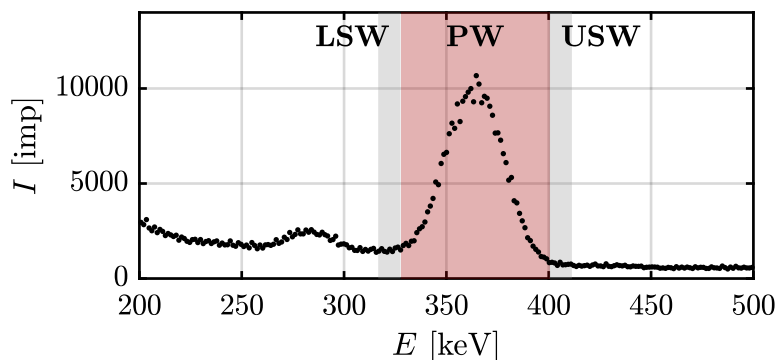
Rozptýlené fotony negativně ovlivňují kontrast obrazu, zvyšují detekované impulzy a tím zvyšují chybovost v kvantifikaci lézí. U rekonstruovaných snímků bez použití korekce na rozptyl dochází k nadhodnocení stanovené aktivity o 20 až 50 % v závislosti na hloubce zdroje v daném materiálu [11]. Korekci na rozptyl lze provádět metodami založenými na odhadu rozptylu pomocí matematických modelů či na základě experimentálních měření s nastaveným snímáním ve více energetických oknech najednou. Standardní a komerčně dostupnou metodou korekce rozptýleného záření je metoda tří energetických oken (*Tripple Energy Window*, **TEW**). Nadhodnocení aktivity při použití metody **TEW** je vhodné kompenzovat pomocí optimálního váhového faktoru, který je specifický pro daného pacienta, a proto je obtížně aplikovatelný v klinické praxi [12]. Chyba kvantifikace při použití nevážené **TEW** korekce rozptylu se snižuje na 15 až 26 % [12].

1.1.1 **TEW** metoda

Metoda tří energetických oken (**TEW**) je metoda korekce rozptýlených fotonů, která je aplikována na jednotlivé pixely získaných snímků [13, 14]. Použití **TEW** u snímání ^{131}I je uvedeno v doporučení **MIRD Pamphlet No. 24** [10]. Akvizice probíhá souběžně ve třech energetických oknech:

- dolní rozptylové okno (*Lower Scatter Window*, **LSW**),
- okno fotopíku (*Photopeak Window*, **PW**),
- horní rozptylové okno (*Upper Scatter Window*, **USW**).

Pro účely dozimetrie po aplikaci ^{131}I je doporučeno následující nastavení energetických oken. Fotopík ^{131}I (**PW**) je nastaven na $364 \text{ keV} \pm 10 \%$, dále jsou nastavena dvě energetická okna pro rozptýlené fotony (**LSW**, **USW**) s šířkou 6 %, která obklopují **PW** [10], viz obrázek 1.1.



Obrázek 1.1: Nastavení energetických oken pro metodu **TEW**. Okna pro rozptýlené fotony (**LSW**, **USW**) obklopují okno pro fotony náležící fotopíku ^{131}I (**PW**).

Nastavení šířky rozptylových oken je kompromisem mezi přesností odhadu rozptýleného záření a výskytem šumu v obraze. Přesnost odhadu rozptýleného záření roste s klesající šířkou okna, šum klesá s rostoucí šířkou okna [15].

Výstupem akvizice při tomto nastavení jsou tři snímky náležící třem energetickým oknům. Rozptýlené fotony v **PW** jsou stanoveny lichoběžníkovou aproximací mezi **LSW** a **USW**. [10]

Dle Dewaraja et al., 1998 [14] je počet impulzů z rozptýlených fotonů C_{scat} určen jako

$$C_{\text{scat}} = \frac{W_{\text{main}}}{2} \left(\frac{C_{\text{lower}}}{W_{\text{lower}}} + \frac{C_{\text{upper}}}{W_{\text{upper}}} \right), \quad (1.1)$$

kde C_{lower} resp. C_{upper} značí počet impulzů náležících do **LSW** a **USW**, W_{main} , W_{lower} , W_{upper} jsou šířky příslušných energetických oken. Počet primárních fotonů je dle Dewaraja et al., 1998 [14] určen pro každý pixel jako rozdíl celkového počtu impulzů náležících fotopíku C_{total} a počtu impulzů z rozptýlených fotonů C_{scat} :

$$C_{\text{prim}} = C_{\text{total}} - C_{\text{scat}}. \quad (1.2)$$

1.2 Korekce na zeslabení

Záření emitované ze zdroje je před detekcí zeslabováno prostředím. V důsledku zeslabení dochází k falešnému vizuálnímu zkreslení povrchových struktur zobrazovaného objektu. Míra zkreslení obrazu v důsledku zeslabení závisí na energii emitovaného záření, zeslabujícím materiálu a na hloubce uložení zdroje v materiálu.

Planární snímky pacientů jsou standardně snímány současně oběma detektory, kdy detektor 1 snímá anterior projekci a detektor 2 projekci posterior. Korekci na zeslabení u planárních snímků lze dle Bailey et al., 2014 [15] provést stanovením geometrického průměru z těchto projekcí

$$I_G = I_0 e^{-\frac{\mu}{2} (d_1 + d_2)}, \quad (1.3)$$

kde I_0 značí počet impulzů bez přítomnosti zeslabujícího materiálu, μ značí lineární součinitel zeslabení daného materiálu, d_1 , resp. d_2 , jsou tloušťky zeslabující vrstvy, kterou musí záření překonat ve směru detektoru 1, resp. detektoru 2. Nedostatkem této korekce je, že hodnota stanovená jako geometrický průměr závisí pouze na celkové tloušťce zeslabujícího materiálu $d_1 + d_2$, nikoliv na jednotlivých tloušťkách d_1 a d_2 .

Ke korekci na zeslabení **SPECT** snímků byla použita Changova metoda a metoda na základě **CT** snímku, které jsou implementovány v rekonstrukčním algoritmu v rámci softwaru dodávaného výrobcem.

Changova metoda je založena na exponenciálním zeslabení fotonu za předpokladu průchodu homogenní zeslabující oblastí. Vstupním parametrem do rekonstrukčního algoritmu je koeficient zeslabení fotonů v daném materiálu μ , který je závislý na energii emitovaných fotonů. Koeficient zeslabení pro fotony s energií 364 keV ve vodě je $0,11 \text{ cm}^{-1}$ [10]. Metoda dále vyžaduje zakreslení eliptické kontury snímaného objektu. V případě válcového fantomu je kontura dobře viditelná, u patientských dat může být přesné zakreslení obtížné. Pro klinické použití je metoda vhodná pro zobrazení homogenní tkáně, např. mozku [16]. Použití této metody v experimentální části této práce je značeno **CH**, např. **OSEM** (*Ordered-subsets expectation maximalization*) 3D **CH**.

Korekce pomocí **CT** snímku nepředpokládá zeslabení na základě průchodu záření homogenní oblastí. Ke korekci je využívána matice lineárních součinitelů zeslabení získaná z provedeného **CT** snímku. Lineární součinitele zeslabení jsou přepočítány dle energie ^{131}I [16]. Použití této metody v experimentální části této práce je značeno **AC** (*Attenuation Correction*), např. **OSEM** 3D **AC**.

1.3 Objemová citlivost systému

Objemová citlivost slouží k převodu impulzů po rekonstrukci na aktivitu nebo na objemovou koncentraci aktivity. Určení citlivosti na základě fantomového měření doporučuje **MIRD Pamphlet No. 23** [8].

Metodiku stanovení objemové citlivosti popisuje např. **NEMA Standard NU 1-2007** [17], nebo **IAEA Atlas kontroly kvality pro SPECT/CT, 2019** [18]. Hodnota citlivosti je závislá na detektorové konfiguraci, typu kolimátoru, použitím radionuklidu a nastavení energetických oken. Měření je nutné provádět pravidelně, jelikož citlivost systému se mění s časem. Dle **NEMA Standard NU 1-2007** [17] je objemová citlivost Q_V stanovena jako

$$Q_V = \frac{I_{[\text{imp}]}}{t_{[\text{s}]}} / \frac{A_{[\text{MBq}]}}{V_{[\text{cm}^3]}}, \quad (1.4)$$

kde I značí součet všech impulzů ve všech projekcích, t značí celkovou dobu akvizice, A značí použitou aktivitu v polovině doby akvizice a V značí objem fantomu.

Dle **MIRD Pamphlet No. 24** [10] lze k převodu impulzů v obraze na aktivitu použít i kalibrační faktor Q , který lze stanovit jako

$$Q = \frac{I_{[\text{imp}]}}{A_{[\text{MBq}]} t_{[\text{s}]}}}, \quad (1.5)$$

kde I značí součet všech impulzů ve všech projekcích, t značí celkovou dobu akvizice a A značí použitou aktivitu v polovině doby akvizice.

1.3.1 Provedené měření

Měření probíhalo dle doporučení **NEMA** Standard NU 1-2007 [17]. Při kalibračním měření byl použit **Jaszczak** fantom, viz obrázek 1.2, po vyjmutí vnitřních struktur. Fantom byl naplněn roztokem vody a radiofarmaka značeného ^{131}I o objemu $V = (6\,963,3 \pm 4,1)$ ml s aktivitou $A = (37,96 \pm 1,14)$ MBq. Referenční měření aktivity proběhlo na studnovém měřidle aktivity Curiementor 3 od firmy **PWT**. Nastavení akvizičních parametrů je uvedeno v tabulce 1.1.



Obrázek 1.2: **Jaszczak SPECT** fantom. Vnitřní struktury byly při měření vyjmuty. Převzato z [19].

Vyhodnocení a výsledky

Použité rekonstrukční parametry jsou uvedeny v tabulce 1.2. Pro každou rekonstrukci byla stanovena objemová citlivost Q_V dle vztahu (1.4) a kalibrační faktor Q byl stanoven dle vztahu (1.5). Výsledky shrnuje tabulka 1.3. Celkový počet impulzů byl stanoven jako součet impulzů uvnitř válcové oblasti zájmu. Objemová oblast zájmu (*Volume Of Interest, VOI*) byla zakreslena na **CT** snímcích a poté přenesena na zrekonstruované **SPECT** snímky. Tento postup byl implementován ve skriptovacím prostředí **MATLAB**, viz obrázek 1.3.

Nejistota $u(Q_V)$ kalibračního faktoru Q_V byla stanovena dle Gear et al., 2018 [20] ze vztahu

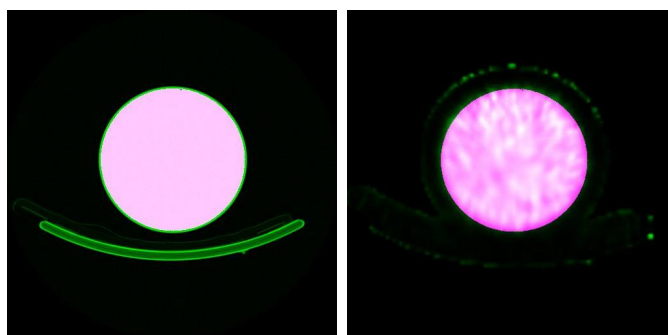
$$\left(\frac{u(Q_V)}{Q_V}\right)^2 = \left(\frac{u(A)}{A}\right)^2 + \left(\frac{u(V)}{V}\right)^2, \quad (1.6)$$

kde $u(V)$ je nejistota objemu fantomu a $u(A)$ je nejistota stanovení referenční aktivity A . Při určení nejistoty referenční aktivity byla uvažována statistická nejistota vyjádřená směrodatnou odchylkou z deseti opakování měření a nejistota uvedená na *Potvrzení o ověření stanoveného měřidla* vydávaného **ČMI**, které je založeno na **KNME 2. LF UK** a **FN Motol**.

Nejistota $u(Q)$ kalibračního faktoru Q byla stanovena dle Gear et al., 2018 [20] ze vztahu

$$\left(\frac{u(Q)}{Q}\right)^2 = \left(\frac{u(A)}{A}\right)^2, \quad (1.7)$$

použité značení je stejné jako ve vztahu (1.6).



Obrázek 1.3: Zakreslení VOI, znázorněno na jednom řezu. Vlevo zakreslení masky (růžově) na kruhový průřez fantomu na CT snímku. Vpravo aplikace masky na snímek SPECT.

Tabulka 1.3: Stanovené hodnoty objemové citlivosti Q_V dle vztahu (1.4) a kalibračního faktoru Q dle vzorce (1.5). Hodnoty jsou stanoveny pro různé rekonstrukce, použité značení je vysvětleno v tabulce 1.2. Nejistoty jsou stanoveny dle vztahů (1.6) a (1.7).

Symbia Intevo Excel					
Rekonstrukce	I/t [$\frac{\text{imp}}{\text{s}}$]	Q_V [$\frac{\text{imp cm}^3}{\text{MBq s}}$]	$u(Q_V)$ [$\frac{\text{imp cm}^3}{\text{MBq s}}$]	Q [$\frac{\text{imp}}{\text{MBq s}}$]	$u(Q)$ [$\frac{\text{imp}}{\text{MBq s}}$]
OSEM 3D CH SC	9 511	605 749	20 608	88	3,0
OSEM 3D CH	10 635	677 374	23 044	98	3,3
OSEM 3D AC SC	7 738	492 883	16 768	72	2,4
OSEM 3D AC	9 379	597 388	20 323	87	3,0
OSEM 3D SC	2 782	177 166	6 027	26	0,9
OSEM 3D	3 484	221 912	7 550	32	1,1
OSEM 2D CH	11 353	723 083	24 600	105	3,6
OSEM 2D AC	9 510	605 714	20 607	88	3,0
OSEM 2D	3 463	220 581	7 504	32	1,1

Symbia S					
Rekonstrukce	I/t [$\frac{\text{imp}}{\text{s}}$]	Q_V [$\frac{\text{imp cm}^3}{\text{MBq s}}$]	$u(Q_V)$ [$\frac{\text{imp cm}^3}{\text{MBq s}}$]	Q [$\frac{\text{imp}}{\text{MBq s}}$]	$u(Q)$ [$\frac{\text{imp}}{\text{MBq s}}$]
OSEM 3D CH SC	16 883	1 161 995	39 531	169	5,7
OSEM 3D CH	19 662	1 353 263	46 038	196	6,7
OSEM 3D AC SC	11 472	789 583	26 862	115	3,9
OSEM 3D AC	13 370	920 193	31 305	134	4,5
OSEM 3D SC	4 156	286 004	9 730	42	1,4
OSEM 3D	5 011	344 850	11 732	50	1,7
OSEM 2D CH	17 302	1 190 830	40 512	173	5,9
OSEM 2D AC	13 479	927 696	31 560	135	4,6
OSEM 2D	4 953	340 865	11 596	49	1,7

1.4 Planární citlivost systému

Planární citlivost slouží k převodu impulzů planárních snímků na aktivitu. Stanovenou planární citlivost lze aplikovat na statické planární snímky i celotělové snímky.

1.4.1 Provedené měření

Planární citlivost Q_P byla stanovena na základě statické akvizice zdroje známé aktivity. Jako zdroj ionizujícího záření byla použita injekční stříkačka naplněná cca 1 ml radiofarmaka značeného ^{131}I s aktivitou $A = 13,14 \pm 0,39$ MBq. Hodnota aktivity byla zvolena tak, aby se neprojevil vliv mrtvé doby. Stříkačka byla umístěna ve fantomu krku, viz obrázek 1.4. Akviziční parametry jsou uvedeny v tabulce 1.1. Korekce na rozptyl byla provedena metodou TEW, korekce na zeslabení byla provedena pomocí geometrického průměru.



Obrázek 1.4: Fantom krku použitý jako rozptylové médium při měření planární citlivosti. Stříkačka byla umístěna v otvoru.

Vyhodnocení a výsledky

Planární citlivost byla stanovena dle

$$Q_P = \frac{I \text{ [imp]}}{A \text{ [MBq]} t \text{ [s]}}, \quad (1.8)$$

kde I značí celkový počet impulzů uvnitř manuálně zakreslené ROI, t značí dobu akvizice a A je aktivita zdroje v čase akvizice.

Stanovené hodnoty planární citlivosti jsou uvedeny v tabulce 1.4. Nejistota planární citlivosti byla určena stejně jako nejistota tomografické citlivosti dle vzorce (1.7).

Tabulka 1.4: Hodnoty planární citlivosti Q_P stanovené pro **PW** a pro použitou **TEW** korekci. Nejistota planární citlivosti $u(Q_P)$ stanovena pomocí vzorce (1.7).

Symbia Intevo Excel				
	PW		TEW	
	Q_P [$\frac{\text{imp}}{\text{MBq s}}$]	$u(Q_P)$ [$\frac{\text{imp}}{\text{MBq s}}$]	Q_P [$\frac{\text{imp}}{\text{MBq s}}$]	$u(Q_P)$ [$\frac{\text{imp}}{\text{MBq s}}$]
Detektor 1	22,51	0,90	20,19	0,81
Detektor 2	4,90	0,20	4,32	0,17
Geom. průměr	10,50	0,42	9,34	0,37
Symbia S				
	PW		TEW	
	Q_P [$\frac{\text{imp}}{\text{MBq s}}$]	$u(Q_P)$ [$\frac{\text{imp}}{\text{MBq s}}$]	Q_P [$\frac{\text{imp}}{\text{MBq s}}$]	$u(Q_P)$ [$\frac{\text{imp}}{\text{MBq s}}$]
Detektor 1	36,83	1,47	33,55	1,34
Detektor 2	9,92	0,40	9,00	0,36
Geom. průměr	19,12	0,76	17,38	0,70

1.5 Korekce efektu částečného objemu

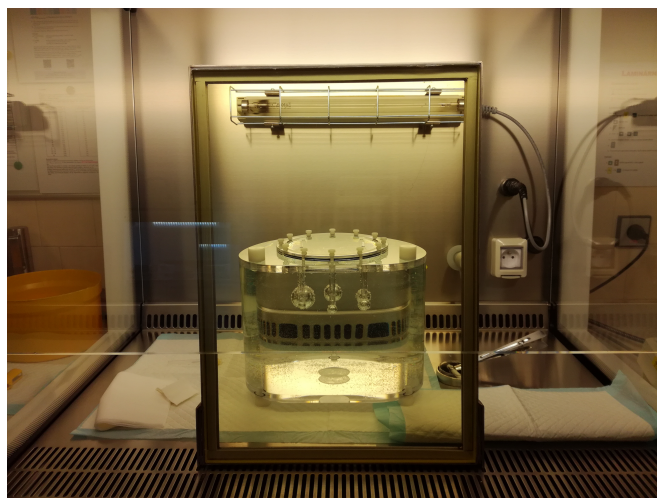
Přesnost absolutní kvantifikace **SPECT** snímků je ovlivněna prostorovým rozlišením přístroje. Při zobrazení objektů menších než trojnásobek prostorového rozlišení dochází ke zkreslení zobrazené aktivity. Tento projev je nazýván efekt částečného objemu (*Partial Volume Effect*, **PVE**). **PVE** se projevuje zdánlivým zvětšením (tzv. *spill-out*) či zmenšením (tzv. *spill-in*) aktivních objemů na zrekonstruovaných snímcích. [8]

Nutnost korekce **PVE** zvláště při použití ^{131}I zdůrazňuje **MIRD Pamphlet No. 23** [8]. Doporučená metoda korekce pro klinickou praxi je dle **MIRD Pamphlet No. 24** [10] korekce pomocí tzv. **RC** koeficientů (*Recovery Coefficients*) stanovených experimentálně či s využitím Monte Carlo simulací.

RC jsou v rámci této práce stanoveny na základě fantomového měření. Výhodou je dostupnost hybridních **SPECT/CT** přístrojů, kde je registrovaný **CT** snímek využíván k relativně přesnému zakreslení objemu cílové léze. Akvizice i rekonstrukce obrazu fantomu je vždy třeba provádět na stejném přístroji a se stejným nastavením jako patientská data [8].

1.5.1 Provedené měření

Při měření byl použit **NEMA IEC** body fantom, viz obrázek 1.5, s plnitelnými sférami různých objemů. Sféry byly naplněny roztokem ^{131}I se známou objemovou aktivitou $A_V = (0,325 \pm 0,012) \text{ MBq ml}^{-1}$. Objem fantomu byl naplněn vodou. Referenční měření aktivity proběhlo na studnovém měřidle aktivity Curiementor 4 od firmy **PWT**. Použité akviziční parametry jsou uvedeny v tabulce 1.1. Rekonstrukční parametry uvádí tabulka 1.2.



Obrázek 1.5: Příprava **NEMA IEC** body fantomu na měření **RC** koeficientů.

Vyhodnocení a výsledky

Na **CT** snímcích byly zakresleny **VOI** jednotlivých sfér, které byly přeneseny na rekonstruované **SPECT** snímky po koregistraci. Na snímcích **SPECT** byl určen počet impulzů I_V uvnitř dané **VOI**. **RC** pro každou sféru byl určen jako poměr aktivity stanovené převodem impulzů pomocí kalibračního faktoru Q a skutečné aktivity sféry

$$\text{RC}(V) = \frac{A_{\text{stanovená}}}{A_{\text{skutečná}}} = \frac{I_V}{A_{\text{skutečná}} Q t}. \quad (1.9)$$

Získanou závislost **RC** na objemu V znázorňuje obrázek 1.6. Data jsou dle Taprogge et al., 2019 [21] proložena funkcí

$$\text{RC}(V) = R - \frac{R}{1 + \left(\frac{V}{\beta}\right)^\gamma}. \quad (1.10)$$

Hodnoty parametrů prokladu R, β, γ jsou uvedeny v tabulce 1.5.

Tabulka 1.5: Parametry prokladu závislosti RC na objemu V , dle funkce (1.10).

Symbia Intevo Excel						
	R [-]	$u(R)$ [-]	β [-]	$u(\beta)$	γ [-]	$u(\gamma)$ [-]
OSEM 2D	0,378	0,019	2,233	0,245	2,591	0,633
OSEM 2D AC	0,493	0,010	2,285	0,115	1,983	0,161
OSEM 2D CH	0,432	0,015	2,747	0,225	1,612	0,167
OSEM 3D	0,378	0,020	2,000	0,253	2,493	0,624
OSEM 3D AC	0,485	0,012	2,104	0,123	1,917	0,173
OSEM 3D AC SC	0,573	0,012	2,066	0,110	1,966	0,166
OSEM 3D CH	0,337	0,100	2,269	0,171	0,713	0,178
OSEM 3D CH SC	0,700	0,023	2,180	0,177	1,792	0,210
OSEM 3D SC	0,432	0,023	1,959	0,249	2,590	0,661
Symbia S						
	R [-]	$u(R)$ [-]	β [-]	$u(\beta)$ [-]	γ [-]	$u(\gamma)$ [-]
OSEM 2D	0,334	0,028	2,021	0,443	1,440	0,371
OSEM 2D AC	0,491	0,074	2,917	1,270	0,942	0,261
OSEM 2D CH	0,469	0,032	2,173	0,381	1,402	0,277
OSEM 3D	0,326	0,030	1,648	0,417	1,359	0,410
OSEM 3D AC	0,559	0,098	2,479	1,323	0,877	0,295
OSEM 3D AC SC	0,554	0,099	2,465	1,319	0,892	0,307
OSEM 3D CH	0,277	0,019	1,822	0,341	1,278	0,260
OSEM 3D CH SC	0,361	0,027	1,790	0,358	1,400	0,332
OSEM 3D SC	0,370	0,032	1,648	0,389	1,442	0,427

Nejistoty $\text{RC}(V)$ stanovených z experimentálního měření pro jednotlivé sféry byly určeny pomocí vztahu

$$\left(\frac{u(\text{RC})}{\text{RC}}\right)^2 = \left(\frac{u(A_{\text{stanovená}})}{A_{\text{stanovená}}}\right)^2 + \left(\frac{u(A_{\text{skutečná}})}{A_{\text{skutečná}}}\right)^2, \quad (1.11)$$

kde při určení nejistoty skutečné aktivity $u(A_{\text{skutečná}})$ byla uvažována statistická nejistota vyjádřená směrodatnou odchylkou z deseti opakování měření a nejistota uvedená na *Potvrzení o ověření stanoveného měřidla*. Nejistota stanovené aktivity $u(A_{\text{stanovená}})$ byla určena ze zákona šíření nejistot ze vztahu

$$u(A_{\text{stanovená}}) = \frac{u(I_V)}{u(Q)}, \quad (1.12)$$

kde $u(I_V)$ značí nejistotu měření impulzů a $u(Q)$ představuje nejistotu stanovení kalibračního faktoru Q , viz tabulka 1.3.

RC pro daný objem lze stanovit ze vztahu (1.10) po dosazení příslušných parametrů prokladu. Nejistotu RC stanoveného výpočtem lze odhadnout dosazením do vztahu určeného ze zákona šíření nejistot

$$\begin{aligned} u(\text{RC})^2 = & \left(\frac{\partial \text{RC}}{\partial R}\right)^2 u(R)^2 + \left(\frac{\partial \text{RC}}{\partial V}\right)^2 u(V)^2 + \\ & + \left(\frac{\partial \text{RC}}{\partial \beta}\right)^2 u(\beta)^2 + \left(\frac{\partial \text{RC}}{\partial \gamma}\right)^2 u(\gamma)^2, \end{aligned} \quad (1.13)$$

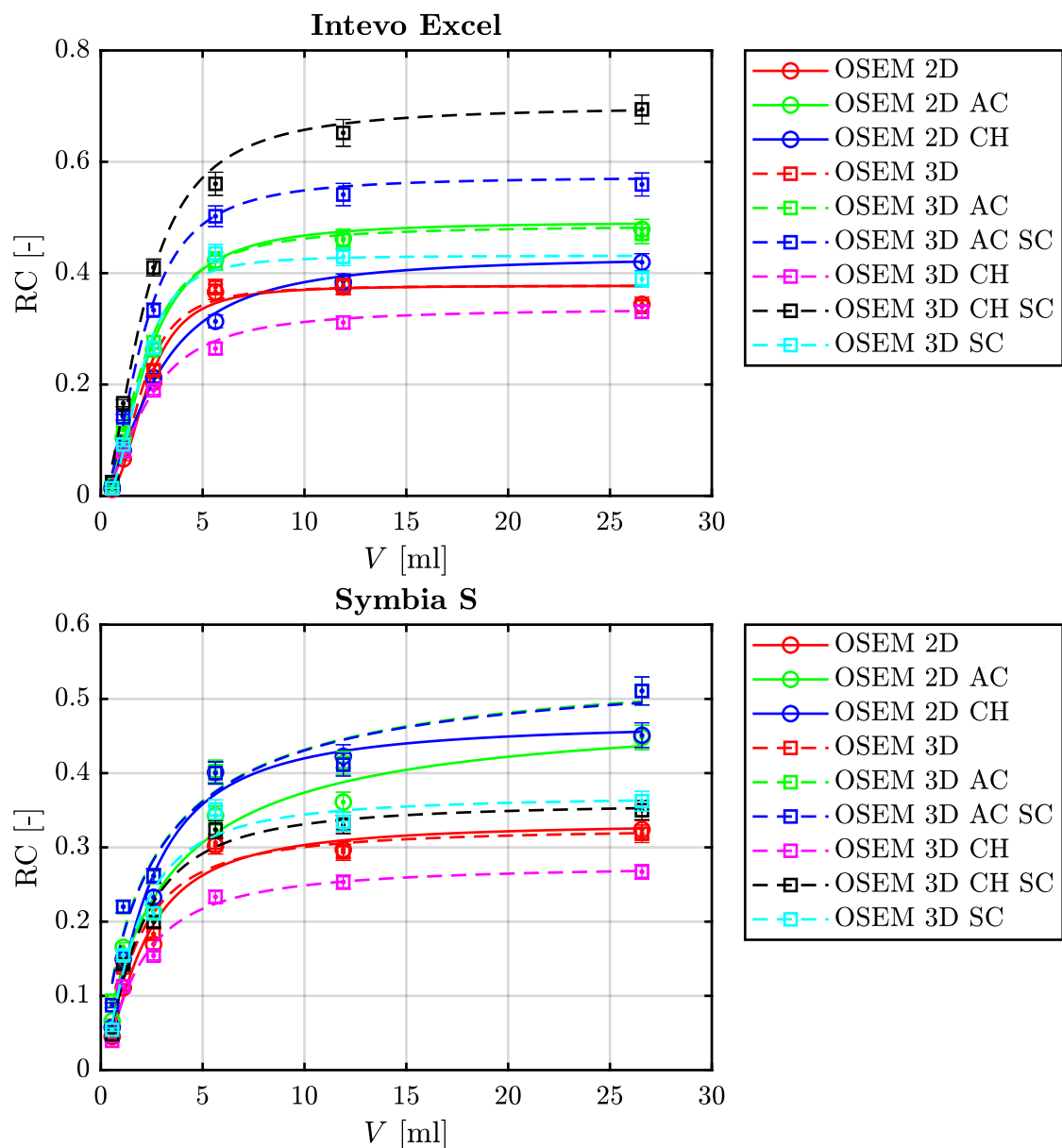
kde parciální derivace dle jednotlivých parametrů jsou určeny vztahy

$$\frac{\partial \text{RC}}{\partial R} = 1 - \frac{1}{\left(\frac{V}{\beta}\right)^\gamma + 1}, \quad (1.14)$$

$$\frac{\partial \text{RC}}{\partial V} = \frac{\gamma \left(\frac{V}{\beta}\right)^{\gamma-1}}{\beta \left(\left(\frac{V}{\beta}\right)^\gamma + 1\right)^2}, \quad (1.15)$$

$$\frac{\partial \text{RC}}{\partial \beta} = -\frac{\gamma V \left(\frac{V}{\beta}\right)^{\gamma-1}}{\beta^2 \left(\left(\frac{V}{\beta}\right)^\gamma + 1\right)^2}, \quad (1.16)$$

$$\frac{\partial \text{RC}}{\partial \gamma} = \frac{\left(\frac{V}{\beta}\right)^\gamma \log\left(\frac{V}{\beta}\right)}{\left(\left(\frac{V}{\beta}\right)^\gamma + 1\right)^2}. \quad (1.17)$$



Obrázek 1.6: Závislost RC na objemu sféry V , pro danou rekonstrukci a daný přístroj. Data jsou proložena funkcí (1.10). Parametry prokladu jsou uvedeny v tabulce 1.5.

1.6 Korekce mrtvé doby

Mrtvá doba τ způsobuje ztrátu detekovaných impulzů v obraze, která roste s četností impulzů. Korekce na mrtvou dobu je zvláště důležitá pro radionuklidy s několikanásobnou emisí fotonů, mezi které patří ^{131}I . K mrtvé době přispívají i fotony, které nenáleží do PW. Důvodem pro nutnost korekce na mrtvou dobu je vysoká četnost impulzů při poterapeutickém zobrazování plynoucí z vysokých aplikovaných aktivit v řádu GBq. Při zobrazení zdrojů s vysokou aktivitou (s vysokou četností impulzů v obraze) dochází ke zkreslení obrazu a tedy i k chybné kvantifikaci obrazu [10, 16]. Z naměřených dat lze určit maximální aktivitu v obraze, kdy se ještě neprojevují negativní účinky mrtvé doby a přizpůsobit této skutečnosti harmonogram snímání pacienta.

Jsou popsány dva základní modely mrtvé doby, *paralyzabilní* a *non-paralyzabilní*. Model lze určit ze závislosti měřené četnosti impulzů R_m na teoretické četnosti impulzů R_t , viz obrázek 1.7.

Non-paralyzabilní model je dle Gregory et al., 2019 [22] popsán rovnicí:

$$R_t = \frac{R_m}{(1 - R_m \tau)}. \quad (1.18)$$

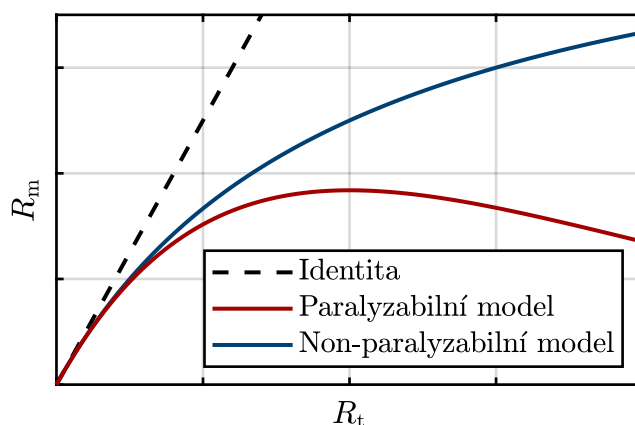
Měřená četnost impulzů R_m roste asymptoticky k maximu [23]. Korekční koeficient vycházející z non-paralyzabilního modelu mrtvé doby lze stanovit jako poměr R_t/R_m [22].

Paralyzabilní model je dle Gregory et al., 2019 [22] popsán rovnicí:

$$R_m = R_t e^{-R_t \tau}. \quad (1.19)$$

U paralyzabilního modelu mrtvé doby dochází po dosažení maxima k poklesu R_m [23].

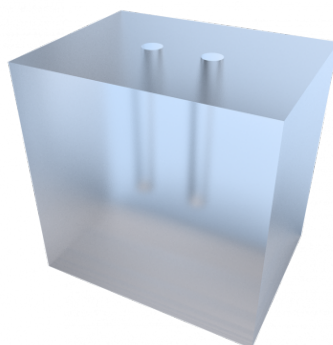
Při fantomovém měření je nutné použít požadovaný radionuklid, stejný kolimátor a stejné nastavení energetických oken jako při snímání pacientů. Fantom použitý při měření by měl co nejvíce odpovídat rozměrům pacienta pro simulaci rozptýleného záření. Metodiku měření pro stanovení mrtvé doby lze nalézt v NEMA Standard NU 1-2007 [17]. Ze získaných dat a znalosti modelu lze určit mrtvou dobu systému. V této práci je k vyhodnocení dat použit pouze non-paralyzabilní model, ze kterého vychází koeficient ke korekci mrtvé doby.



Obrázek 1.7: Ilustrační znázornění paralyzabilního a non-paralyzabilního modelu mrtvé doby.

1.6.1 Provedené měření

Měření provedené za účelem stanovení mrtvé doby probíhalo dle doporučení **NEMA Standard NU 1-2007** [17]. Jako zdroj byla použita dvojice kapslí ^{131}I , každá s aktivitou deklarovanou výrobcem ($3\,700 \pm 370$) MBq. Byla provedena planární akvizice jedné, resp. dvou kapslí, které byly umístěny v Dual source **PMMA scatter fantomu**, viz obrázek 1.8. Akvizice byla ukončena po dosažení hodnoty 100 000 impulzů dle **NEMA Standard NU 1-2007** [17]. Nejdříve byla provedena planární akvizice pozadí trvající 10 minut. Použité akviziční parametry jsou uvedeny v tabulce 1.1. Přesná aktivita kapsle byla změřena ve studnovém měřiči aktivity Curiementor 3 od firmy **PWT**. Detektory byly umístěny co nejbližší fantomu. Stejná geometrie měření byla dodržována při každém měření. Měření bylo provedeno pro aktivity v rozsahu 13 MBq až 6 700 MBq. Měření probíhalo po dobu přibližně dvou měsíců.



Obrázek 1.8: Dual source **PMMA** fantom použitý při provedeném kalibračním měření pro korekci mrtvé doby. Převzato z [24].

Vyhodnocení a výsledky

Ze získaných snímků byla provedena korekce na rozptyl pomocí **TEW** metody. Koeficienty pro korekci mrtvé doby byly stanoveny jak pro **TEW** korekci, tak pro **PW**. Referenční aktivita byla použita pro stanovení aktivity v počátku každé akvizice na kameře výpočtem ze zákona přeměny.

Hodnoty četnosti impulzů R_m pro každý detektor byly získány ze vztahu

$$R_m = \frac{I_{[\text{imp}]}}{t_{[\text{s}]}} \quad (1.20)$$

kde I značí celkový počet impulzů v obraze a t značí celkovou dobu akvizice.

Hodnoty R_m jako funkce aktivity byly proloženy přímkou do 100 MBq a extrapolovány do hodnoty maximální měřené aktivity, viz obrázek 1.9. Takto byly získány hodnoty očekávaných četností impulzů R_t . Je předpokládáno, že impulzy měřené při aktivitách přibližně do 100 MBq nejsou zatíženy mrtvou dobou [22]. Odhady parametru lineárního prokladu

$$R_m = a A, \quad (1.21)$$

jsou uvedeny v tabulce 1.6.

Tabulka 1.6: Získané odhady hodnot parametru lineárního prokladu závislosti R_m na aktivitě A , dle funkce (1.21).

Symbia Intevo Excel				
	PW		TEW	
	a	$u(a)$	a	$u(a)$
Detektor 1	22,76	0,07	10,01	0,04
Detektor 2	33,79	0,07	16,59	0,09
Geom. průměr	27,73	0,06	12,93	0,06
Symbia S				
	PW		TEW	
	a	$u(a)$	a	$u(a)$
Detektor 1	33,87	0,09	16,97	0,04
Detektor 2	53,73	0,11	30,13	0,06
Geom. průměr	42,66	0,10	22,71	0,04

Závislost citlivosti detektoru na měřené četnosti impulzů R_m je znázorněna na obrázku 1.10. Citlivost je stanovena jako podíl měřené četnosti impulzů a aktivity v zorném poli detektoru. Pro další zpracování jsou uvažovány pouze hodnoty, které se od maximální hodnoty citlivosti liší o méně než 40 %. Maximální hodnota citlivosti odpovídá nejmenší měřené aktivitě. Zvolená hranice citlivosti je na obrázku 1.10 vyznačena svislou přerušovanou čarou. Pro model Symbia Intevo Excel odpovídá zvolená hranice četnosti 80 kimp s⁻¹ na detektoru 1, což odpovídá zobrazované aktivitě 5 100 MBq při dané geometrii. Pro model Symbia S odpovídá zvolená hranice četnosti 90 kimp s⁻¹ na detektoru 1, což odpovídá zobrazované aktivitě 4 000 MBq při dané geometrii.

Závislost teoretické četnosti impulzů R_t na měřené četnosti impulzů R_m je na obrázku 1.11. Odhad mrtvé doby τ byl určen použitím non-paralyzabilního modelu popsaného rovnicí (1.18). Tento model byl uvažován proto, že je z něj odvozena korekce na mrtvou dobu pomocí korekčního faktoru R_t/R_m .

Tabulka 1.7: Hodnoty odhadu mrtvé doby τ v μ s stanovené z non-paralyzabilního modelu mrtvé doby, dle vztahu (1.18).

Symbia Intevo Excel		
	PW	TEW
Detektor 1	2,12	12,39
Detektor 2	2,03	11,14
Geom. průměr	2,18	11,79
Symbia S		
	PW	TEW
Detektor 1	2,30	10,3
Detektor 2	2,10	7,92
Geom. průměr	2,40	9,89

Závislost korekčního faktoru R_t/R_m na měřené četnosti impulzů R_m je na obrázku 1.12. Data jsou proložena polynomem druhého stupně

$$R_t/R_m = bR_m^2 + cR_m + d. \quad (1.22)$$

Stanovené hodnoty odhadu parametrů jsou uvedeny v tabulce 1.8. Tento předpis lze využít pro výpočet korekčního faktoru pro libovolnou hodnotu měřené četnosti impulzů R_m .

Nejistota korekčního faktoru R_t/R_m stanovených z experimentálního měření byly určeny pomocí vztahu

$$\left(\frac{u(R_t/R_m)}{R_t/R_m}\right)^2 = \left(\frac{u(R_t)}{R_t}\right)^2 + \left(\frac{u(R_m)}{R_m}\right)^2, \quad (1.23)$$

kde $u(R_t)$ je nejistota stanovení teoretické četnosti impulzů a $u(R_m)$ je nejistota měřené četnosti impulzů.

Nejistotu korekčního koeficientu určeného výpočtem z polynomu druhého stupně se známými parametry lze určit dosazením do vztahu (1.26). Tento vztah byl určen pomocí zákona šíření nejistoty nepřímého měření. Nejistoty parametrů prokladu $u(b)$, $u(c)$, $u(d)$ jsou uvedeny v tabulce 1.8.

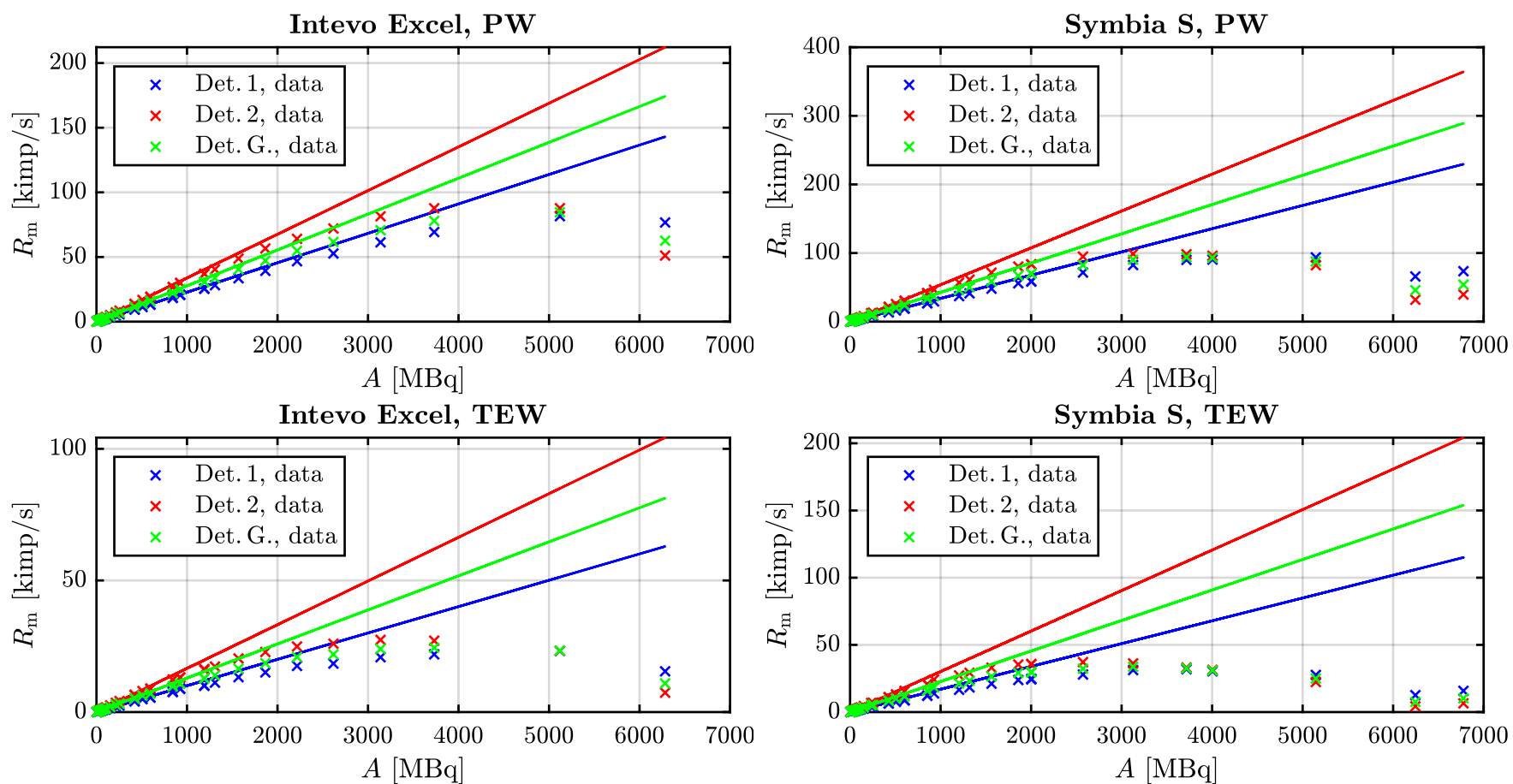
$$u(bR_m^2) = bR_m^2 \sqrt{\left(\frac{u(b)}{b}\right)^2 + \left(2\frac{u(R_m)}{R_m}\right)^2} \quad (1.24)$$

$$u(cR_m) = cR_m \sqrt{\left(\frac{u(c)}{c}\right)^2 + \left(\frac{u(R_m)}{R_m}\right)^2} \quad (1.25)$$

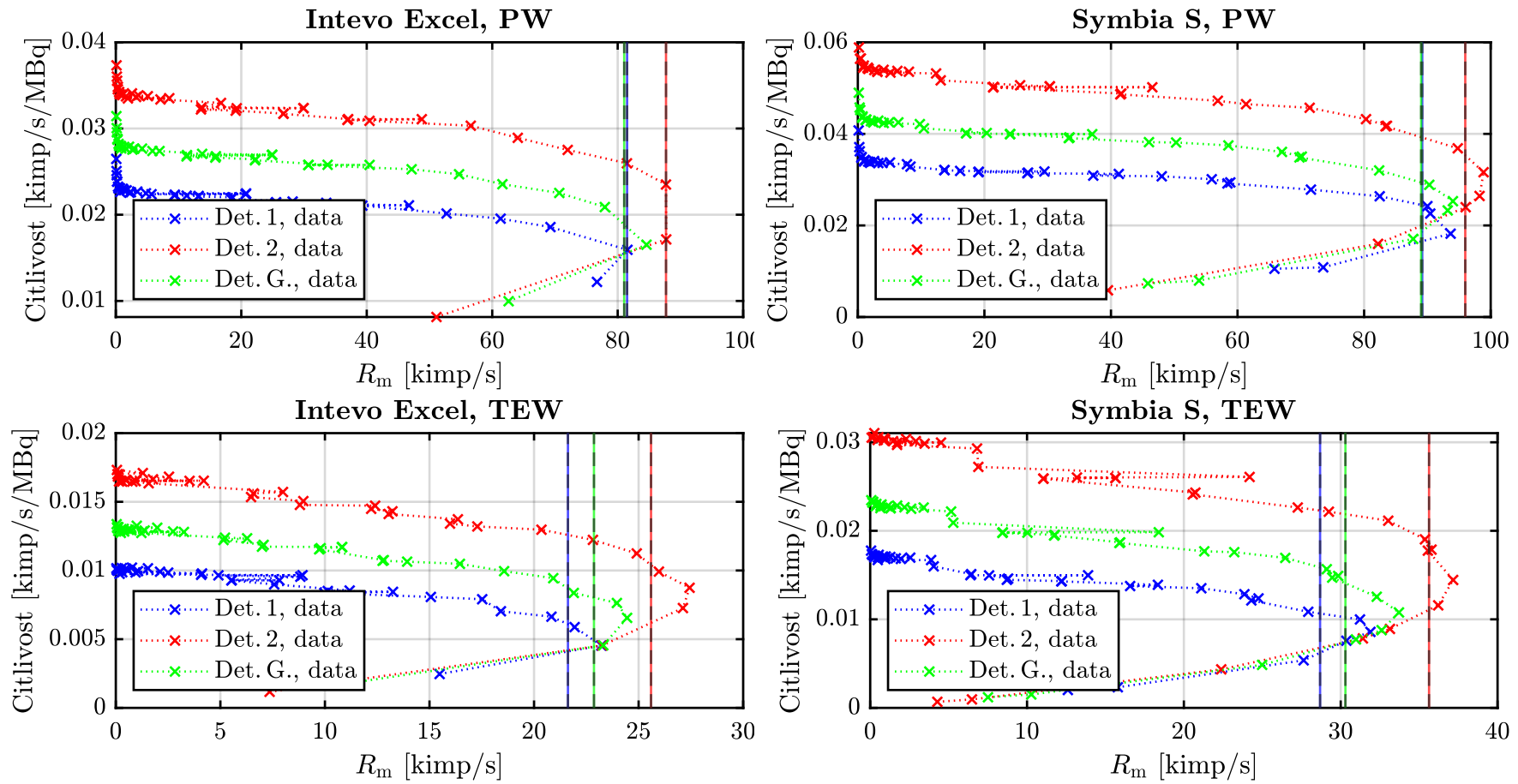
$$u(R_t/R_m) = \sqrt{u(bR_m)^2 + u(cR_m)^2 + u(d)^2} \quad (1.26)$$

Tabulka 1.8: Hodnoty odhadu parametrů prokladu závislosti R_t/R_m na R_m dle funkce (1.22).

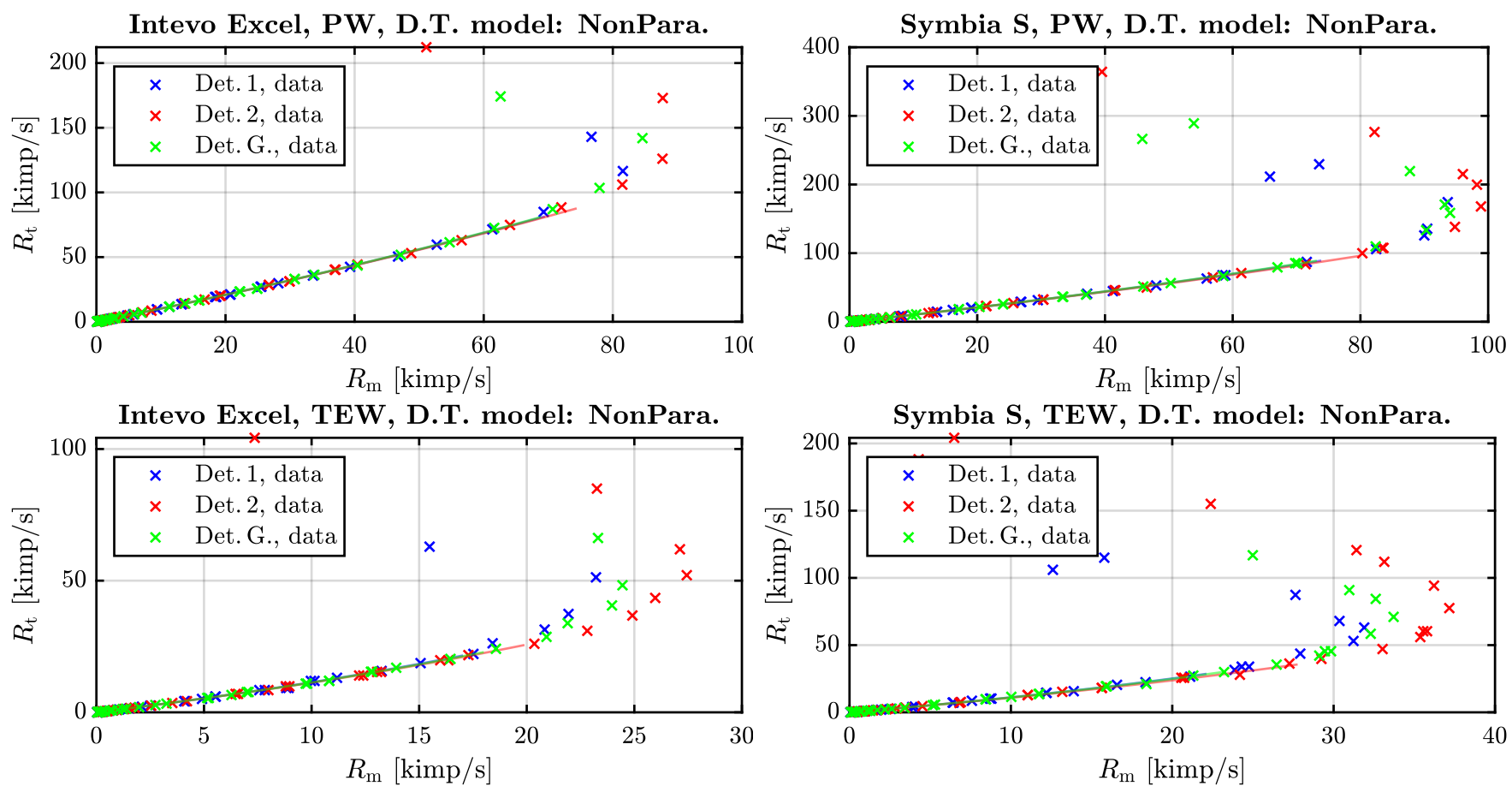
Symbia Intevo Excel						
PW	b	$u(b)$	c	$u(c)$	d	$u(d)$
Detektor 1	$9,77 \cdot 10^{-12}$	$1,11 \cdot 10^{-11}$	$2,45 \cdot 10^{-6}$	$6,66 \cdot 10^{-7}$	0,98	0,01
Detektor 2	$3,57 \cdot 10^{-11}$	$8,43 \cdot 10^{-11}$	$1,14 \cdot 10^{-6}$	$6,50 \cdot 10^{-7}$	0,99	0,01
Geom. průměr	$2,76 \cdot 10^{-11}$	$8,39 \cdot 10^{-12}$	$1,64 \cdot 10^{-6}$	$5,73 \cdot 10^{-7}$	0,99	0,01
Symbia S						
PW	b	$u(b)$	c	$u(c)$	d	$u(d)$
Detektor 1	$3,94 \cdot 10^{-12}$	$1,28 \cdot 10^{-11}$	$3,57 \cdot 10^{-6}$	$8,96 \cdot 10^{-7}$	0,98	0,01
Detektor 2	$2,85 \cdot 10^{-11}$	$7,90 \cdot 10^{-12}$	$1,39 \cdot 10^{-6}$	$6,70 \cdot 10^{-7}$	0,99	0,01
Geom. průměr	$8,59 \cdot 10^{-12}$	$1,06 \cdot 10^{-11}$	$2,93 \cdot 10^{-6}$	$7,68 \cdot 10^{-7}$	0,98	0,01
Symbia Intevo Excel						
TEW	b	$u(b)$	c	$u(c)$	d	$u(d)$
Detektor 1	$9,28 \cdot 10^{-10}$	$1,81 \cdot 10^{-10}$	$3,58 \cdot 10^{-6}$	$3,40 \cdot 10^{-6}$	1,00	0,01
Detektor 2	$4,40 \cdot 10^{-10}$	$7,36 \cdot 10^{-11}$	$7,10 \cdot 10^{-6}$	$1,61 \cdot 10^{-6}$	0,99	0,01
Geom. průměr	$7,71 \cdot 10^{-10}$	$1,27 \cdot 10^{-10}$	$4,25 \cdot 10^{-6}$	$2,52 \cdot 10^{-6}$	1,00	0,01
Symbia S						
TEW	b	$u(b)$	c	$u(c)$	d	$u(d)$
Detektor 1	$1,44 \cdot 10^{-10}$	$1,15 \cdot 10^{-10}$	$1,27 \cdot 10^{-5}$	$2,89 \cdot 10^{-6}$	0,99	0,01
Detektor 2	$2,94 \cdot 10^{-10}$	$8,76 \cdot 10^{-11}$	$5,58 \cdot 10^{-6}$	$2,94 \cdot 10^{-6}$	0,99	0,02
Geom. průměr	$1,98 \cdot 10^{-10}$	$8,82 \cdot 10^{-11}$	$1,05 \cdot 10^{-5}$	$2,52 \cdot 10^{-6}$	0,99	0,01



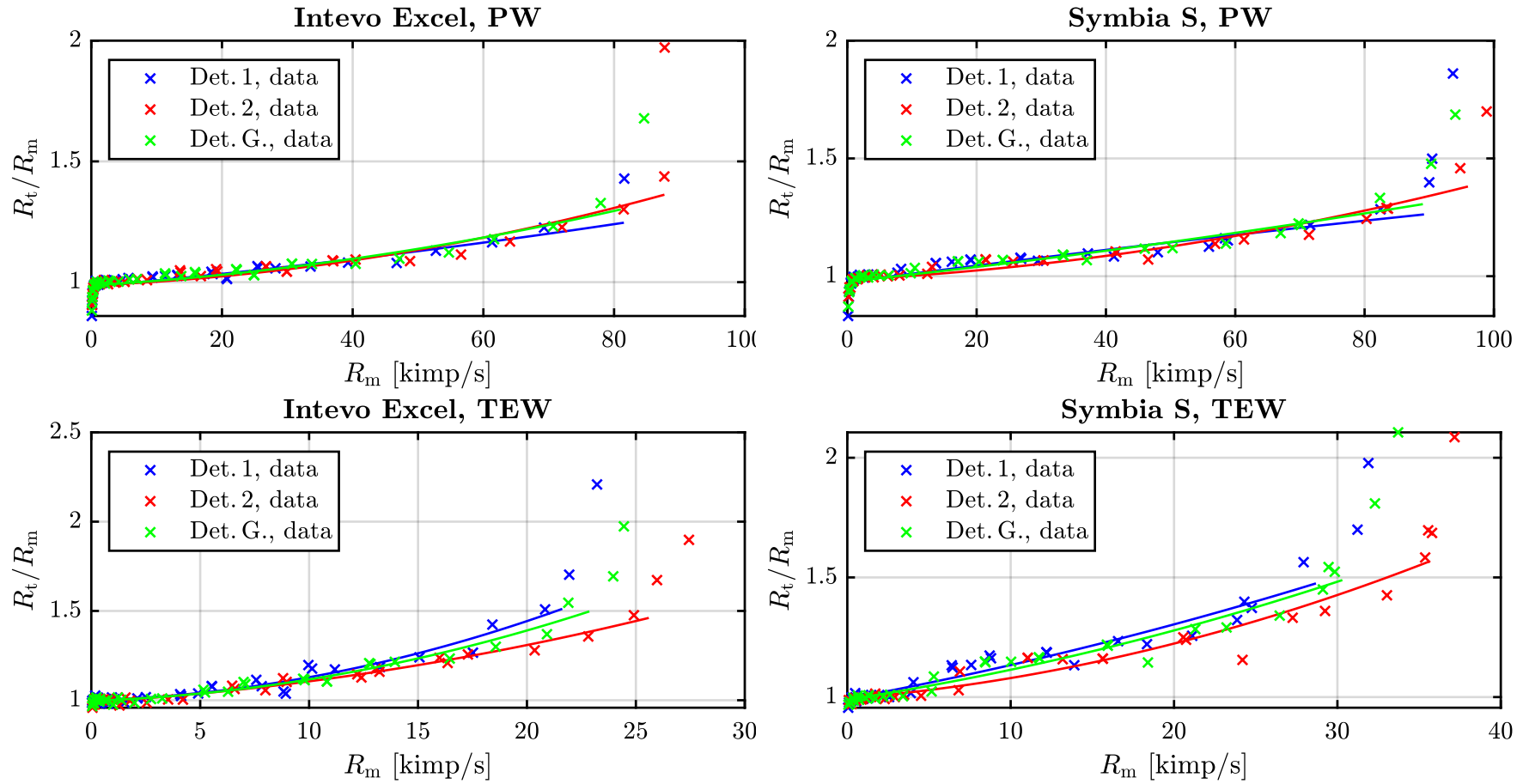
Obrázek 1.9: Závislost měřené četnosti impulzů R_m na aktivitě A . Det.G značí geometrický průměr hodnot pro oba detektory. Hodnoty odhadu parametrů prokladu dle funkce (1.21) jsou uvedeny v tabulce 1.6.



Obrázek 1.10: Závislost citlivosti daného detektoru na měřené četnosti impulzů R_m . Det.G značí geometrický průměr hodnot pro oba detektory. Svislá přerušovaná čára vyznačuje hranici poklesu citlivosti o 40 %.



Obrázek 1.11: Závislost měřené teoretické četnosti impulzů R_t na měřené četnosti impulzů R_m . Det.G značí geometrický průměr hodnot pro oba detektory. Hodnoty odhadu mrtvé doby dle non-paralyzabilního modelu dle předpisu (1.18) jsou uvedeny v tabulce 1.7.



Obrázek 1.12: Závislost korekčního faktoru mrtvé doby R_t/R_m na měřené četnosti impulzů R_m . Det.G značí geometrický průměr hodnot pro oba detektory. Hodnoty odhadu parametrů prokladu dle funkce (1.22) jsou uvedeny v tabulce 1.8.

1.7 Aplikace kalibračního faktoru a korekčních koeficientů

1.7.1 Planární snímky

Na planárních snímcích je manuálně zakreslena oblast zájmu **ROI**. Uvnitř každé **ROI** je určen celkový počet impulzů. Z celkového počtu impulzů pro oba detektory uvnitř **ROI** je stanoven geometrický průměr. Aktivitu dané oblasti zájmu lze dle Gear et al., 2020 [5] stanovit ze vztahu

$$A_{\text{stanovená}} [\text{MBq}] = \frac{I_{[\text{imp}]} R_t/R_m[-]}{t_{[\text{s}]} Q_P_{[\text{imp/s/MBq}]}} \quad (1.27)$$

kde I značí geometrický průměr z celkového počtu impulzů uvnitř **ROI** pro oba detektory, t značí dobu akvizice, R_t/R_m značí korekční koeficient mrtvé doby určeného dle měřené četnosti impulzů a Q_P značí planární citlivost.

Nejistotu aktivity zájmové oblasti $u(A)$ vypočítané dle (1.27) lze stanovit dosazením do vztahu

$$\left(\frac{u(A)}{A}\right)^2 = \left(\frac{u(I)}{I}\right)^2 + \left(\frac{u(R_t/R_m)}{R_t/R_m}\right)^2 + \left(\frac{u(Q_P)}{Q_P}\right)^2 \quad (1.28)$$

kde $u(I)$, $u(R_t/R_m)$ a $u(Q_P)$ jsou nejistoty počtu impulzů I , korekčního faktoru mrtvé doby R_t/R_m a planární citlivosti Q_P . Tento vztah byl určen ze zákona šíření nejistot.

1.7.2 Tomografické snímky

Nejprve je provedena koregistrace **SPECT** snímků a **CT** snímku. Objemová oblast zájmu **VOI** je zakreslena manuálně na jednotlivých **CT** řezech. V rámci této práce byly rekonstrukce obrazu, registrace i zakreslení **VOI** provedeny pomocí nástrojů dostupných v rámci komerčního softwaru od firmy Siemens. Parametry rekonstrukce jsou uvedeny v tabulce 1.2. Aktivitu zakreslené oblasti zájmu **VOI** lze dle Gear et al., 2020 [5] stanovit ze vztahu

$$A_{\text{stanovená}} [\text{MBq}] = \frac{I_{[\text{imp}]} R_t/R_m[-]}{t_{[\text{s}]} Q_{[\text{imp/s/MBq}]} \text{RC}(V) [-]} \quad (1.29)$$

kde I značí celkový počet impulzů uvnitř **VOI**, t značí dobu akvizice, R_t/R_m značí korekční koeficient mrtvé doby určeného dle měřené četnosti impulzů, Q je hodnota tomografické citlivosti pro danou rekonstrukci a $\text{RC}(V)$ značí **RC** pro daný objem.

Nejistotu aktivity objemové oblasti zájmu stanovené dle (1.29) lze stanovit dosazením do vztahu

$$\left(\frac{u(A)}{A}\right)^2 = \left(\frac{u(I)}{I}\right)^2 + \left(\frac{u(R_t/R_m)}{R_t/R_m}\right)^2 + \left(\frac{u(Q)}{Q}\right)^2 + \left(\frac{u(\text{RC})}{\text{RC}}\right)^2, \quad (1.30)$$

kde $u(I)$, $u(R_t/R_m)$, $u(Q)$ a $u(\text{RC})$ jsou nejistoty počtu impulzů I , korekčního faktoru mrtvé doby R_t/R_m , kalibračního faktoru Q a koeficientu RC . Tento vztah byl určen ze zákona šíření nejistot.

1.7.3 Zakreslení cílové oblasti

Po úspěšné kalibraci systému je pro určení aktivity daného orgánu či tkáně vyžadováno přesné zakreslení **VOI** v rekonstruovaných snímcích. Vzhledem k relativně vysokému zašumění **SPECT** snímků a omezenému prostorovému rozlišení, může být definování **VOI** nepřesné. Chyba spojená se zakreslením vnáší do stanovených aktivit ve **VOI** značnou chybu. Pro zakreslování kontur orgánů či tkání lze s výhodou využít hybridní **SPECT/CT** systémy, které jsou pro kvantitativní **SPECT** doporučovány v **MIRD Pamphlet No. 23** [8]. Zdrojem chyb při využití těchto systémů může být nepřesná koregistrace snímků. Proto je nutné provádět pravidelné kontroly kvality, které přesnost zajistí. Zdrojem chyb v koregistraci může být i pohyb pacienta mezi snímky.

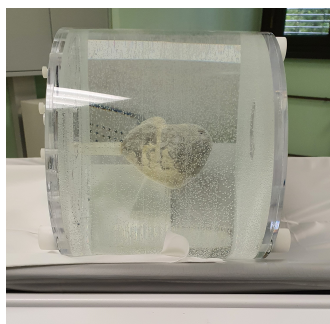
Je popsáno několik reprodukovatelných metod zakreslení objemu, které by nahradily manuální zakreslování objemů, které je zatíženo špatně kvantifikovatelnou subjektivní chybou operátora. Mezi nejrozšířenější metody patří metoda fixního prahu (*threshold*), více sofistikovaná metoda adaptivního prahu a metoda *grow from seed*. Všechny tyto metody umožňuje například open source software *3D Slicer*. **MIRD Pamphlet No. 23** [8] doporučuje při dostupnosti **SPECT/CT** stanovení **VOI** na **CT** a přenesení na snímek **SPECT**. Ke stanovení **VOI** na snímcích **SPECT** jsou doporučeny metody ručního zakreslení či metody využívající automatický *threshold*.

Pacienti s neuroendokrinními nádory často podstupují předterapeutická vyšetření pomocí kontrastního **CT**, magnetické rezonance či hybridní vyšetření **PET/CT** nebo **SPECT/CT**. Tyto snímky lze využít pro zvýšení přesnosti určení zakreslení objemu dané oblasti zájmu.

Nástroje pro zakreslení oblastí zájmu na planárních snímcích jsou běžnou součástí vyhodnocovacího softwaru dodávaného výrobcem. Lze využít zakreslení manuální či metody využívající *threshold*. Nevýhodou využití planárních snímků je překryv orgánů a nemožnost určení hloubky léze.

1.8 Verifikace kalibrace

Před aplikací kalibračních faktorů a korekčních koeficientů na patientská data bylo provedeno ověření navrhovaného vyhodnocovacího procesu. Správnost kalibrace a její přesnost byla ověřena na základě akvizice nepravidelného objektu o známém objemu naplněného známou aktivitou. K verifikaci byl použit **NEMA IEC body fantom** s anatomickou vložkou simulující ledvinu, viz obrázek 1.13.



Obrázek 1.13: **NEMA IEC body fantom** s anatomickou vložkou ve tvaru ledviny použitý k verifikačnímu měření.

Model ledviny byl naplněn roztokem vody a radiofarmaka značeného ^{131}I o objemu $V_{\text{skutečný}} = (130,17 \pm 0,02)$ ml a o aktivitě $A_{\text{skutečná}} = (78,24 \pm 2,35)$ MBq. Aktivita pozadí fantomu byla nulová.

Pro účely ověření vyhodnocovacího procesu byla provedena statická akvizice, celotělový snímek i tomografický snímek. Na přístroji Symbia Intevo Excel byla provedena akvizice **SPECT/CT**. Všechny akvizice byly provedeny dle dozimetrických patientských protokolů používaných na **KNME 2**, **LF UK** a **FN Motol**. Snímky byly vyhodnoceny dle postupu uvedeného v části 1.7. Ukázka zakreslení **ROI** na planárním snímku, resp. **VOI** na **SPECT/(CT)** snímku, je na obrázku 1.14, resp. 1.15.

Pro každý snímek byla určena chyba stanovení aktivity dosazením do vzorce

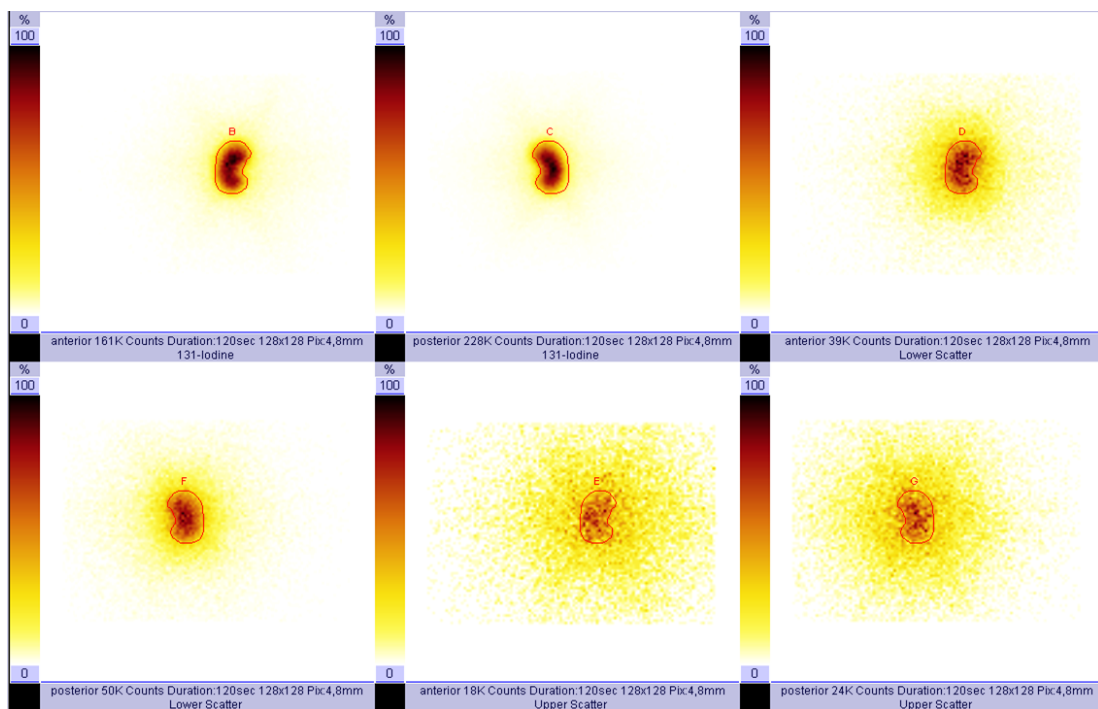
$$\text{Odchylka [\%]} = \frac{A_{\text{stanovená}} - A_{\text{skutečná}}}{A_{\text{skutečná}}} \cdot 100. \quad (1.31)$$

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.9 a 1.10.

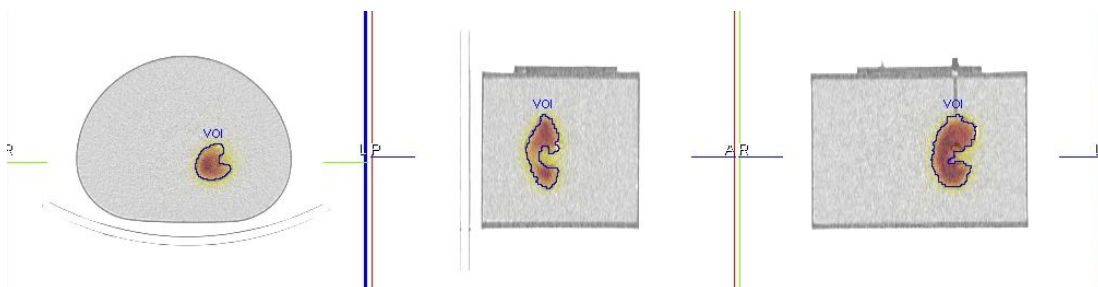
Chyba zakreslení objemu byla stanovena ze znalosti skutečného objemu modelu ledviny a indikovaného objemu zakresleného dle **CT** dosazením do vztahu

$$\text{Odchylka [\%]} = \frac{V_{\text{stanovený}} - V_{\text{skutečný}}}{V_{\text{skutečný}}} \cdot 100. \quad (1.32)$$

Odhad chyby zakreslení objemu 15 % byl stanoven jako průměrná hodnota z této odchylky pro každý přístroj.



Obrázek 1.14: Ilustrace zakreslení ROI na planárním snímku verifikačního fantomu. V pořadí první dvojice snímků náleží PW a následující dvojice LSW. Poslední dvojice snímků náleží USW.



Obrázek 1.15: Ilustrace zakreslení VOI na SPECT/(CT) snímku verifikačního fantomu.

Tabulka 1.9: Odchyly stanovené aktivity ledviny od skutečné aktivity ledviny v procentech. Aktivita stanovena na základě planárních snímků dle vztahu (1.27). Odchylyka stanovena pomocí vztahu (1.31).

Symbia Intevo Excel

	Aktivita [MBq]				Odchylyka [%]			
	Statika		WB		Statika		WB	
	PW	TEW	PW	TEW	PW	TEW	PW	TEW
Detektor 1	64,89	52,62	54,49	44,15	-16,79	-32,52	-29,89	-43,18
Detektor 2	98,57	80,31	81,32	66,06	26,40	2,99	4,56	-15,00
Geom. průměr	79,98	65,01	66,57	54,01	2,56	-16,64	-14,34	-30,51

Symbia S

	Aktivita [MBq]				Odchylyka [%]			
	Statika		WB		Statika		WB	
	PW	TEW	PW	TEW	PW	TEW	PW	TEW
Detektor 1	54,22	45,21	47,11	39,06	-26,50	-38,71	-36,07	-47,00
Detektor 2	89,44	74,41	75,70	62,90	21,25	0,87	2,72	-14,66
Geom. průměr	69,64	58,00	59,72	49,57	-5,60	-21,37	-18,97	-32,74

Tabulka 1.10: Odchylyky stanovené aktivity modelu ledviny od skutečné aktivity modelu ledviny v procentech. Aktivita stanovena na základě **SPECT** a **SPECT/CT** snímků dle vztahu (1.29). Odchylyka stanovena pomocí vztahu (1.31).

Symbia Intevo Excel		
Rekonstrukce	$A_{\text{stanovená}}$ [MBq]	Odchylyka [%]
OSEM 3D AC SC	57,54	-25,87
OSEM 3D AC	48,03	-38,13
OSEM 3D CH SC	69,37	-10,63
OSEM 3D CH	91,02	17,26
OSEM 3D SC	37,26	-52,00
OSEM 3D	33,53	-56,81
OSEM 2D AC	45,68	-41,16
OSEM 2D CH	56,59	-27,10
OSEM 2D	32,28	-58,42

Symbia S		
Rekonstrukce	$A_{\text{stanovená}}$ [MBq]	Odchylyka [%]
OSEM 3D AC SC	53,24	-27,54
OSEM 3D AC	46,84	-36,25
OSEM 3D CH SC	55,69	-24,21
OSEM 3D CH	63,65	-13,37
OSEM 3D SC	36,05	-50,93
OSEM 3D	33,22	-54,78
OSEM 2D AC	45,29	-38,36
OSEM 2D CH	92,96	26,53
OSEM 2D	32,05	-56,38

2 | Dozimetrie dle MIRD

Střední dávku v oblasti zájmu **ROI** nebo **VOI** lze dle formalismu **MIRD** stanovit na základě planárních, **WB**, **SPECT** či **SPECT/CT** snímků v různých časových odstupech od aplikace aktivity. Ze snímků lze získat závislost aktivity na čase v dané oblasti. Integrací závislosti aktivity na čase lze stanovit kumulovanou aktivitu. Střední absorbovanou dávku v oblasti zájmu lze stanovit jako součin kumulované aktivity a příslušného S -faktoru. V rámci této kapitoly je dle formalismu **MIRD** stanovena střední absorbovaná dávka v játrech a v nádorových lézích u pacientů **KNME 2**, **LF UK** a **FN Motol**.

2.1 Formalismus MIRD

V současnosti jsou absorbované dávky v nukleární medicíně stanoveny nejčastěji dle formalismu **MIRD**. Tato metodika byla poprvé vydána v roce 1968 jako **MIRD Pamphlet No. 1** [25]. Stanovení dávky pomocí formalismu **MIRD** lze dle McParland et al., 2010 [26] rozdělit do tří základních kroků:

1. stanovení kumulované aktivity v oblastech ozařujících cílovou oblast,
2. stanovení střední dávky v cílové oblasti způsobené ozářením ze zdrojové oblasti,
3. součet jednotlivých příspěvků zdrojových oblastí do celkové dávky cílové oblasti.

Střední dávku absorbovanou v cílové oblasti $\bar{D}(\text{cíl}, T_D)$ způsobenou zářením ze zdrojové oblasti lze stanovit dle Bolch et al., 2019 [27] pomocí vztahu

$$\bar{D}(\text{cíl}, T_D) = \sum_{\text{zdroj}} \tilde{A}(\text{zdroj}, T_D) S(\text{cíl} \leftarrow \text{zdroj}), \quad (2.1)$$

kde $\bar{D}(\text{cíl}, T_D)$ značí střední absorbovanou dávku v cílové oblasti [Gy], $\tilde{A}(\text{zdroj}, T_D)$ značí tzv. kumulovanou aktivitu [Bq s], $S(\text{cíl} \leftarrow \text{zdroj})$ značí S -faktor [Gy Bq $^{-1}$ s $^{-1}$] pro dvojici zdrojová a cílová oblast a T_D značí dobu, přes kterou je integrována kumulovaná aktivita. Celková dávka v cílové oblasti je stanovena jako součet příspěvků od všech zdrojových oblastí. Zdrojovou a cílovou oblastí může být **ROI**, **VOI**, orgán či celé tělo.

2.1.1 Kumulovaná aktivita

Kumulovaná aktivita $\tilde{A}(\text{zdroj}, T_D)$ představuje celkový počet přeměn v dané zdrojové oblasti. Její hodnota závisí na podané aktivitě a na efektivním poločasu přeměny. Dle Bolch et al., 2019 [27] je $\tilde{A}(\text{zdroj}, T_D)$ definována jako časový integrál průběhu aktivity ve zdrojové oblasti

$$\tilde{A}(\text{zdroj}, T_D) = \int_0^{T_D} A(t) dt. \quad (2.2)$$

Hodnota horní hranice časového intervalu přes který je integrováno T_D , je volena jako $+\infty$, nebo ji lze upravit na hodnotu, kdy přítomná aktivita významně přispívá k absorbované dávce [15]. Ukazatelem velikosti nejistoty spojené s integrací od 0 do $+\infty$ je dle Hindorf et al., 2010 [28]

$$f = 1 - \left(\frac{\int_{t_1}^{t_n} A(t) dt}{\int_0^{+\infty} A(t) dt} \right), \quad (2.3)$$

kde t_1 , resp. t_n značí dobu od aplikace prvního, resp. posledního měření. Je doporučeno, aby hodnota f nepřesáhla 20 % [28].

Efektivní poločas přeměny T_{eff} označuje časový interval, během kterého se sníží celková aktivita radionuklidu ve zdrojové oblasti na jednu polovinu. Efektivní poločas lze dle McParland et al., 2010 [26], vyjádřit z fyzikálního poločasu přeměny $T_{1/2}$ a biologického poločasu přeměny T_b vztahem

$$\frac{1}{T_{\text{eff}}} = \frac{1}{T_{1/2}} + \frac{1}{T_b}. \quad (2.4)$$

Koeficient kumulované aktivity $\tilde{a}(\text{zdroj}, T_D)$ je dle Bolch et al., 2019 [27] definován jako počet přeměn ve zdrojové oblasti na jednotku aplikované aktivity

$$\tilde{a}(\text{zdroj}, T_D) = \frac{\tilde{A}(\text{zdroj}, T_D)}{A_0}, \quad (2.5)$$

kde A_0 značí aplikovanou aktivitu. V dřívějších publikacích **MIRD** je koeficient kumulované aktivity označován jako rezidenční čas τ . Koeficient kumulované aktivity udává střední hodnotu doby, po kterou je aktivita přítomna ve zdrojové oblasti zájmu [15].

Závislost aktivity na čase

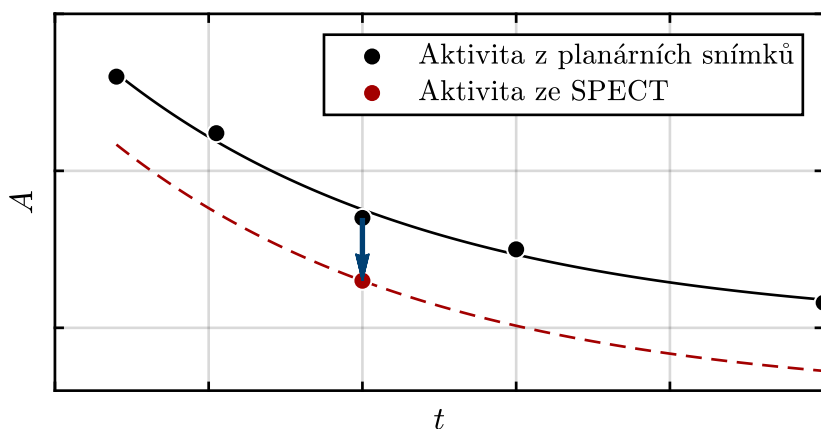
Závislost aktivity zdrojové oblasti na čase $A(t)$ lze dle Bailey et al., 2014 [15] popsat součtem exponenciálních funkcí

$$A(\text{zdroj}, t) = \sum_{j=1}^n a_j e^{-b_j t}, \quad (2.6)$$

kde n značí počet sčítanců, a_j a b_j značí parametry exponenciálních funkcí. Parametr a_j má význam počáteční hodnoty aktivity pro danou exponenciálu. Parametr b_j představuje efektivní přeměnovou konstantu, charakterizuje tak rychlost vylučování aktivity ze zdrojového objemu v dané časové fázi [15]. Počet sčítanců v modelu (2.6) je určen počtem měření. Pro použití součtu n exponenciál by mělo být k dispozici alespoň $3n$ naměřených bodů [5].

V praxi lze $A(t)$ pro danou oblast zájmu získat ze scintigrafického vyšetření na gamakameře, které je prováděno v časových odstupech od ukončení aplikace radiofarmaka. Lze provést planární snímek, vyšetření WB, SPECT či hybridní zobrazení SPECT/CT. Nevýhodou planárního zobrazení je sumace překrývajících se oblastí na výsledných snímcích a nemožnost určení hloubky zájmové oblasti. Proto je pro účely orgánové dozimetrie doporučeno provádět snímkování SPECT doplněné alespoň jedním SPECT/CT. Nevýhodou této metody je časová náročnost vyšetření a s tím spojený diskomfort pacientů. [10, 29]

Pro klinickou praxi výhodnější alternativou je dle Capala et al., 2021 [30] využití hybridního SPECT-planárního snímání dané oblasti. Tato metoda vyžaduje současné provedení SPECT a planárního vyšetření pouze v jednom časovém odstupu od aplikace radiofarmaka, ve zbylých časových bodech jsou pořizovány pouze rychlé planární snímky. Data z planárních snímků udávají tvar retenční křivky a jediný snímek SPECT slouží ke zpřesnění aktivity v dané oblasti, viz obrázek 2.1.



Obrázek 2.1: Ilustrace využití hybridního SPECT-planárního snímání pro určení retenční křivky. Aktivita stanovená na základě snímku SPECT je použita pro zpřesnění retenční křivky určené ze série planárních snímků.

Počet měření a jejich rozložení v čase má vliv na přesnost vystižení charakteru $A(t)$ a tedy na určení kumulované aktivity $\tilde{A}(\text{zdroj}, T_D)$ [15]. Harmonogram měření by měl být stanoven dle tkáně (kritického orgánu nebo tumoru), která je předmětem dozimetrie a dle zdravotního stavu pacienta [9]. Zároveň by měla být splněna podmínka alespoň tří naměřených bodů [5].

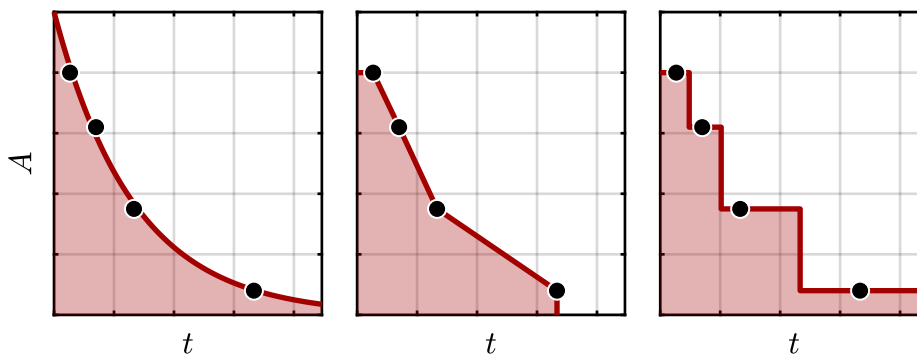
Grafická podoba $A(t)$ pro danou oblast je v literatuře označována pojmem retenční křivka, v anglické literatuře je označována zkratkou **TAC** (*Time Activity Curve*).

Metody stanovení kumulované aktivity

Hodnotu kumulované aktivity $\tilde{A}(\text{zdroj}, T_D)$ lze určit jako integrál časového průběhu aktivity zájmové oblasti (2.2). Integraci lze provést použitím analytických nebo numerických metod. Zvolená metoda integrace má vliv na přesnost určení hodnoty $\tilde{A}(\text{zdroj}, T_D)$. Nejpoužívanější metody integrace jsou:

- použití exponenciálního modelu (2.6) a jeho analytická integrace,
- lichoběžníková metoda aproximace integrálu,
- Riemannův součet.

Schematické znázornění integračních metod je na obrázku 2.2.



Obrázek 2.2: Metody integrace používané při stanovení kumulované aktivity. Analytická integrace exponenciálního modelu (vlevo), lichoběžníková metoda (uprostřed), Riemannův součet (vpravo).

Analytickou integrací exponenciálního modelu (2.6) lze získat předpis pro výpočet kumulované aktivity ve tvaru

$$\tilde{A}(\text{zdroj}, +\infty) = \sum_{j=1}^n \frac{a_j}{b_j}. \quad (2.7)$$

Klinické studie se nejčastěji zabývají srovnáním analytické integrace a lichoběžníkové metody, např. článek Guerriero et al., 2013 [31]. Lichoběžníková metoda se nejčastěji používá v kombinaci s extrapolací od posledního naměřeného bodu dle fyzikálního poločasu přeměny, resp. v kombinaci s extrapolací dle posledních tří naměřených hodnot. Bylo zjištěno, že tyto metody kumulovanou aktivitu nadhodnocují, resp. podhodnocují ve srovnání s analytickou integrací. Doporučenou metodou integrace je analytická integrace exponenciálního modelu (2.6) pro $n = 2$. V případě dostupnosti malého počtu dat je možné použít exponenciální model pro $n = 1$. [29, 31]

Hodnotu kumulované aktivity lze stanovit i pomocí kompartmentových modelů, které se využívají k matematickému popisu kinetiky radiofarmaka v těle. Kompartmentový model lze využít pro odhad biokinetiky i v případě, že pro danou oblast zájmu není možné provádět měření. [30]

2.1.2 S-faktor

S -faktor je definován jako dávka v cílové oblasti zájmu způsobená zářením ze zdrojové oblasti zájmu. Výsledná hodnota je vztažena na jednotku kumulované aktivity. Formální definice představená v MIRD Pamphlet No. 1 má dle Bolch et al., 2019 [27] tvar

$$S(\text{cíl} \leftarrow \text{zdroj})(t) = \frac{1}{m_{\text{cíl}}} \sum_i E_i Y_i \Phi(\text{zdroj} \leftarrow \text{cíl}, E_i, t), \quad (2.8)$$

ve kterém je užito značení

- S , S -faktor;
- E_i , střední hodnota energie emitovaných částic záření typu i ;
- Y_i , relativní počet částic záření typu i náležící dané hodnotě energie, vztaženo na jednu přeměnu;
- Φ , frakce energie záření typu i absorbované cílovým orgánem, která byla emitována zdrojovým orgánem v čase t ;
- $m_{\text{cíl}}$, hmotnost cílového orgánu.

Hodnota S -faktoru pro zvolenou dvojici orgánů závisí na přeměnovém schématu radionuklidu, hmotnosti orgánu a vzdálenosti orgánů v těle. S -faktory jsou stanoveny pro dvojici zdrojová-cílová oblast na základě Monte Carlo simulací pomocí matematických referenčních modelů lidského těla specifikovaných v publikaci Mezinárodní komise radiační ochrany (*International Commission on Radiological Protection*, ICRP) a publikaci MIRD [27]. Vždy se předpokládá homogenní distribuce radiofarmaka ve zdrojové oblasti, což v praxi vždy neodpovídá reálné distribuci [26].

S -faktory jsou publikovány v odborných publikacích, např. v článku Bouchet et al., 1999 [32], nebo Bouchet et al., 2003 [33]. S -faktory jsou implementovány v dostupných programech na výpočet dávky např. *Olinda* (komerční), *IDAC-dose* (volně dostupný) [34]. Volně dostupná databáze S -faktorů pro všechny kombinace zdrojových a cílových orgánů vznikla v rámci projektu *OpenDose* [35]. Databáze byla vytvořena Monte Carlo simulací pomocí šesti nejpoužívanějších implementací modelu pro simulaci transportu záření na referenčních modelech muže a ženy podle ICRP 110 [36].

Tabelované S -faktory S_{tab} stanovené pro referenční hmotnosti orgánů lze dle Mattsson et al., 2015 [37] přepočítat pro hmotnost orgánu konkrétního pacienta dosazením do vztahu

$$S_{\text{true}} \approx S_{\text{tab}} \frac{m_{\text{ref}}}{m_{\text{true}}}, \quad (2.9)$$

kde m_{ref} je hmotnost referenčního cílového orgánu, pro kterou je S -faktor tabelován, a m_{true} je hmotnost cílového orgánu pro daného pacienta.

Pro stanovení střední dávky absorbované v lézi lze využít aproximace léze sférou [38]. S -faktor pro stanovení střední dávky ve sféře lze vypočítat z hmotnosti sféry m v gramech dle Gear et al., 2020 [5] jako

$$S(\text{sféra} \leftarrow \text{sféra}) = a m^{-b} \text{ mGy MBq}^{-1} \text{ s}^{-1}, \quad (2.10)$$

kde $a = 0,031$ a $b = 0,981$. Tato závislost byla určena extrapolací z hodnot S -faktorů pro sféry různých hmotností z programu *OLINDA/EXM*.

2.2 Limitace formalismu MIRD

Metodika MIRD byla velmi dobře přijata v klinické praxi. Její největší výhodou je jednoduchost a snadné použití. Odhad absorbované dávky dle formalismu MIRD lze provést pouze za dvou předpokladů [15]:

- Distribuce aktivity ve zdrojové oblasti zájmu je **homogenní**.
- Je stanovena **střední** absorbovaná dávka v cílové oblasti zájmu.

Uvažujeme-li reálnou distribuci v dané oblasti, vznikají v ní tzv. *cold spots*, resp. *hot spots*, tedy místa, ve kterých je distribuce aktivity malá, resp. velká ve srovnání s pozadím. Tento jev má velmi významný vliv na střední absorbovanou dávku a ovlivňuje výsledek léčby [26]. Heterogenní distribuci zohledňuje tzv. voxelová dozimetrie, která je popsána v kapitole 3 této práce.

Dále je třeba brát v úvahu, že tabelované hodnoty S -faktorů jsou stanoveny simulacemi na referenčních fantomech, které jsou pouze aproximací skutečné anatomie daného pacienta. Srovnáním středních dávek v daných orgánech a v tumorech při použití tabelovaných hodnot S -faktorů po korekci dle vztahu (2.9) a při použití přímé Monte Carlo simulace na patientských datech se zabývá Divoli et al., 2009 [38]. Bylo zjištěno, že takto stanovené střední absorbované dávky se liší o 26 %.

2.3 Nejistota stanovení dávky

K nejistotě vypočítané absorbované dávky dle formalismu **MIRD** přispívá nejistota stanovení kumulované aktivity \tilde{A} (zdroj, T_D), která je ovlivněna nejistotami spojenými s jednotlivým měřením a kalibračními metodami převodu měřených impulzů na aktivitu. Dále se na nejistotě vypočítané dávky podílí nejistota S -faktoru použitého k výpočtu. [20, 37]

V rámci této práce byl odhad nejistoty střední absorbované dávky v cílové oblasti zájmu \bar{D} proveden ze zákona šíření nejistot jako

$$\left(\frac{u(\bar{D})}{\bar{D}}\right)^2 = \left(\frac{u(\tilde{A})}{\tilde{A}}\right)^2 + \left(\frac{u(S)}{S}\right)^2, \quad (2.11)$$

kde $u(\tilde{A})$ značí nejistotu kumulované aktivity a $u(S)$ značí nejistotu použitého S -faktoru.

2.3.1 Nejistota kumulované aktivity

V rámci této práce byl odhad nejistoty stanovení kumulované aktivity proveden pomocí metody Monte Carlo. Pro účely odhadu nejistoty je předpokládáno, že stanovené hodnoty aktivity z naměřených dat mají normální rozdělení. Je uvažováno normální rozdělení $N(A_i, u^2(A_i))$, pro stanovenou hodnotu aktivity A_i s nejistotou $u(A_i)$, $i = 1, \dots, n$, kde n je počet měření od ukončení aplikace radiofarmaka.

Pro každou stanovenou hodnotu aktivity z naměřených dat bylo generováno $m = 1\,000\,000$ nezávislých hodnot $\alpha_{i,1}, \dots, \alpha_{i,m}$ z $N(A_i, u^2(A_i))$. Pomocí nagenерованých hodnot $\alpha_{i,k}$ byly určeny parametry prokladů a_k a b_k . Analytickou integrací vztahu (2.6) lze získat (2.7), ze kterých lze vypočítat směrodatnou odchylku $u(\tilde{A})$. Takto byl získán odhad nejistoty kumulované aktivity, který vychází pouze z předpokladu normality stanovených aktivit z naměřených dat.

2.3.2 Nejistota S -faktoru

Ze zákona šíření nejistoty byl stanoven odhad nejistoty S -faktoru daného vztahem (2.9).

$$u^2(S_{\text{true}}) = \left(\frac{m_{\text{ref}}}{m_{\text{true}}}\right)^2 u^2(S_{\text{tab}}) + \left(\frac{m_{\text{ref}} S_{\text{tab}}}{m_{\text{true}}^2}\right)^2 u^2(m_{\text{true}}), \quad (2.12)$$

kde $u(S_{\text{tab}})$ značí nejistotu tabelované hodnoty S -faktoru, která je uvedena v databázi *OpenDose* [35]. Nejistota stanovení hmotnosti jater pacienta byla odhadnuta na základě výsledků verifikačního měření, viz sekce 1.8, jako $u(m_{\text{true}}) \approx 0,15 m_{\text{true}}$.

Aplikací zákona šíření nejistoty na předpis (2.10) byl určen vztah pro určení odhadu hodnoty nejistoty takto stanoveného S -faktoru pro sféru:

$$u^2(S_{\text{sféra}}) = \left(\frac{\partial S_{\text{sféra}}}{\partial a}\right)^2 u^2(a) + \left(\frac{\partial S_{\text{sféra}}}{\partial m}\right)^2 u^2(m) + \left(\frac{\partial S_{\text{sféra}}}{\partial b}\right)^2 u^2(b), \quad (2.13)$$

kde parciální derivace (2.10) dle jednotlivých parametrů jsou dány vztahy

$$\frac{\partial S_{\text{sféra}}}{\partial a} = m^{-b}, \quad (2.14)$$

$$\frac{\partial S_{\text{sféra}}}{\partial m} = -a b m^{-b-1}, \quad (2.15)$$

$$\frac{\partial S_{\text{sféra}}}{\partial b} = -a \ln(m) m^{-b}. \quad (2.16)$$

2.4 Stanovení orgánových dávek pacientů

V rámci této práce byla stanovena střední absorbovaná dávka v játrech a v nádorových lézích pacientů, kteří podstoupili radionuklidovou terapii pomocí ^{131}I -mIBG na KNME 2. LF UK a FN Motol. Absorbovaná dávka byla stanovena retrospektivně na základě poterapeutických snímků pořízených v různých časových odstupech od ukončení aplikace radiofarmaka.

2.4.1 Popis dat

Jsou k dispozici data pacientů, kteří podstoupili terapii v letech 2017 až listopad 2021. V tomto období podstoupilo léčbu celkem 37 pacientů. Z dalšího zpracování byla vyřazena data pacientů, kteří s prováděním dozimetrie nesouhlasili, dozimetrie nebyla s ohledem na zdravotní stav pacienta prováděna, nebo byla s ohledem na zdravotní stav pacienta v průběhu přerušena. Pro nedostatek nasnímaných dat byly uvažovány vybrané nádorové léze, ať už primární nebo metastatické.

Zpracována byla data zbylých 14 pacientů (6 mužů, 7 žen) ve věkovém rozmezí 2 až 74 let. Jedná se o 5 dětských pacientů s neuroblastomem (2 muži, 3 ženy) s průměrným věkem 4 roky (2 až 5 let) a o 9 pacientů s ostatními diagnózami (6 mužů, 3 ženy) s průměrným věkem 42 let (14 až 74 let). Pacientům byly aplikovány aktivity v rozmezí 2 100–8 027 MBq. Shrnutí patientských dat je uvedeno v tabulce 2.1.

Akvizice patientských snímků byla provedena s nastavením energetických oken, viz tabulka 1.1, dovolující korekci na rozptýlené záření pomocí metody TEW. Při snímání byly použity HE kolimátory.

Tabulka 2.1: Přehled poskytnutých patientských dat. Patientská data jsou rozdělena do tří skupin dle počtu snímků daných modalit a následného zpracování. U diagnóz je použito značení: feochromocytom (FEO), paragangliom (PAR), metastatický medulární karcinom štítné žlázy (MTC), neuroblastom (NEU).

Číslo	Pohlaví	Věk	Diagnóza	A_0 [MBq]	Počet WB	Počet SPECT	CT játra	CT léze
1	muž	15	PAR	7 316	0	6	ano	ano
2	muž	47	FEO	3 690	0	4	ano	ano
3	muž	33	PAR	5 461	0	4	ano	ano
4	žena	56	MTC	3 730	1	4	ano	ano
5	muž	68	PAR	2 100	6	3	ano	ano
6	muž	35	FEO	7 300	5	0	ano	ano
7	žena	74	FEO	5 490	4	1	ano	ano
8	muž	37	FEO	3 633	4	1	ne	ano
9	žena	14	MTC	7 301	5	0	ano	ano
10	muž	4	NEU	8 027	5	0	ne	ne
11	muž	2	NEU	5 454	3	0	ne	ne
12	žena	5	NEU	7 251	4	1	ne	ano
13	žena	4	NEU	7 258	4	0	ne	ne
14	žena	5	NEU	6 970	4	0	ne	ne

2.4.2 Vyhodnocení a výsledky

Rekonstrukce snímků **SPECT/CT** byla provedena s nastavením parametrů uvedených v tabulce 1.2. Dále byly snímky vyhodnoceny dle postupu popsaného v kapitole 1.7. Při vyhodnocení jater nebyla provedena korekce pomocí **RC** vzhledem k velkému objemu jater.

Stanovené hodnoty aktivity v zájmových oblastech v čase akvizice byly vyneseny do grafu dle času od ukončení aplikace. Metodou nejmenších čtverců byly získány retenční křivky pro danou oblast a daného pacienta, viz obrázek 2.3. Retenční křivky pro všechny vyhodnocené pacienty a všechny oblasti jsou uvedeny v přílohách **A** a **B** této práce.

Dle dostupných dat, viz tabulka 2.1, a následného způsobu vyhodnocení lze pacienty rozdělit do tří skupin:

1. Pacienti s dostatečným počtem provedených **SPECT/CT** snímků. Dozimetrie byla provedena na základě série těchto snímků. Objemu zájmové oblasti byl stanoven na základě dostupného **CT** snímku. Jedná se o pacienty č. 1-5.
2. Pacienti s dostatečným počtem **WB** snímků a dostupným **CT** snímkem dané zájmové oblasti. V tomto případě byla kumulovaná aktivita ve zdrojové oblasti stanovena na základě série **WB** snímků a **CT** snímky byly použity pro stanovení objemu zájmové oblasti. Jedná se o pacienty č. 6-9 a 12 (dozimetrie pouze léze). U pacienta č. 8 byl k dispozici pouze **CT** snímek léze, k výpočtu byla použita referenční hodnota hmotnosti jater dle ICRP 89 [39].
3. Pacienti s dostatečným počtem provedených **WB** snímků a nedostupným **CT** snímkem zájmové oblasti. V tomto případě byla provedena pouze dozimetrie jater. Pro odhad objemu jater byly použity hodnoty dle Noda et al., 1997 [40] podle věku pacienta. Jedná se o pacienty č. 10-14.

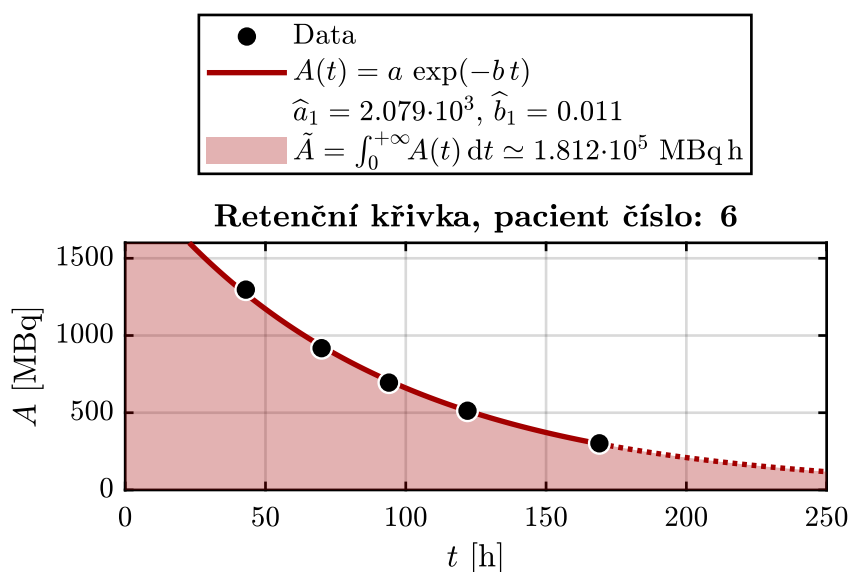
Kumulovaná aktivita

Hodnota kumulované aktivity v dané oblasti zájmu byla stanovena použitím exponenciálního modelu (2.6) a jeho analytickou integrací (2.7). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.2 a 2.3. V případě, že byla po aplikaci dostupná pouze 3 měření, byl zvolen model ve tvaru

$$A(\text{zdroj}, t) = a_1 e^{-b_1 t}. \quad (2.17)$$

Pokud bylo k dispozici alespoň 6 měření po aplikaci, byl použit model ve tvaru

$$A(\text{zdroj}, t) = a_1 e^{-b_1 t} + a_2 e^{-b_2 t}. \quad (2.18)$$



Obrázek 2.3: Závislost aktivity v játrech na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).

S-faktor

Pro výpočet střední dávky v játrech byly použity S -faktory podle pohlaví pacienta z databáze *OpenDose* [35], které byly korigovány dle vztahu (2.9). Hmotnost jater pro daného pacienta byla určena ze stanoveného objemu orgánu, viz tabulka 2.2. Odhad nejistoty daného S -faktoru byl stanoven pomocí vztahu (2.12).

Pro výpočet střední dávky v nádorové lézi byla využita aproximace sférou. Hmotnost léze byla vypočítána ze stanoveného objemu na základě CT snímků, viz tabulka 2.3. S -faktory pro danou lézi byly určeny dosazením hmotnosti léze do vztahu (2.10). Nejistota takto stanoveného S -faktoru byla odhadnuta maximální dílčí nejistotou vystupující ve vztahu (2.13). Jedná se o nejistotu stanovení hmotnosti léze $u(m) \approx 0,15 m$, která byla odhadnuta chybou zakreslení objemu, viz kapitola 1.8. Tento postup byl zvolen z důvodu neznalosti nejistot vstupních hodnot do modelu (2.10). Pro výpočet hmotnosti jater i dané léze ze znalosti objemu byla použita hodnota hustoty měkké tkáně $\rho = 1,05 \text{ g cm}^{-3}$ dle ICRP 89 [39].

Stanovení střední absorbované dávky

Střední absorbovaná dávka v zájmové oblasti \bar{D} byla stanovena pomocí vztahu (2.1). Výsledné hodnoty pro játra jsou uvedeny v tabulce 2.2 a pro nádorové léze v tabulce 2.3.

Tabulka 2.2: Stanovené hodnoty střední dávky v játrech dle formalismu MIRD. V tabulce jsou uvedeny použité hodnoty kumulované aktivity $\tilde{A}(\text{játra}, +\infty)$, S -faktoru a objemu jater pro každého pacienta. Hodnoty objemu jater byly stanoveny jako objem VOI zakreslené na CT snímku. V případě nedostupnosti CT byly převzaty hodnoty objemu jater z uvedené literatury. Uvedené veličiny jsou doplněny odhadem nejistot. Hodnota f byla stanovena ze vztahu (2.3).

Číslo	V [cm ³]	Zdroj V	$\tilde{A}(\text{játra}, +\infty)$ [MBq h]	$u(\tilde{A}(\text{játra}, +\infty))$ [MBq h]	f [%]	$S(\text{játra} \leftarrow \text{játra})$ [mGy MBq ⁻¹ s ⁻¹]	$u(S(\text{játra} \leftarrow \text{játra}))$ [mGy MBq ⁻¹ s ⁻¹]	\bar{D} [Gy]	$u(\bar{D})$ [Gy]
1	1 614,82	CT	33 550	1 312	15	$2,41 \cdot 10^{-5}$	$3,62 \cdot 10^{-6}$	2,92	0,45
2	2 355,66	CT	14 040	683	16	$1,65 \cdot 10^{-5}$	$2,48 \cdot 10^{-6}$	0,84	0,13
3	2 259,49	CT	12 710	437	52	$1,72 \cdot 10^{-5}$	$2,59 \cdot 10^{-6}$	0,79	0,12
4	1 667,97	CT	4 232	89	34	$2,92 \cdot 10^{-5}$	$3,41 \cdot 10^{-6}$	0,44	0,05
5	1 770,13	CT	45 740	1 380	63	$2,20 \cdot 10^{-5}$	$3,30 \cdot 10^{-6}$	3,63	0,55
6	2 524,12	CT	181 200	4 079	53	$1,54 \cdot 10^{-5}$	$2,32 \cdot 10^{-6}$	10,07	1,53
7	1 277,92	CT	71 900	2 570	62	$3,81 \cdot 10^{-5}$	$4,45 \cdot 10^{-6}$	9,86	1,20
8	1 714,08	[39]	22 210	679	50	$2,27 \cdot 10^{-5}$	$3,41 \cdot 10^{-6}$	1,82	0,28
9	867,21	CT	34 620	719	14	$5,62 \cdot 10^{-5}$	$6,55 \cdot 10^{-6}$	7,00	0,83
10	425,90	[40]	45 760	819	22	$9,15 \cdot 10^{-5}$	$1,37 \cdot 10^{-5}$	15,08	2,28
11	281,00	[40]	129 100	12 001	67	$1,39 \cdot 10^{-4}$	$2,08 \cdot 10^{-5}$	64,46	11,38
12	500,00	[40]	42 990	1 004	46	$9,74 \cdot 10^{-5}$	$1,14 \cdot 10^{-5}$	15,08	1,79
13	425,90	[40]	44 260	1 222	56	$1,14 \cdot 10^{-4}$	$1,33 \cdot 10^{-5}$	18,22	2,18
14	596,00	[40]	37 520	855	45	$8,17 \cdot 10^{-5}$	$9,53 \cdot 10^{-6}$	11,04	1,31

Tabulka 2.3: Stanovené hodnoty střední dávky v lézích dle formalismu **MIRD**. Umístění nádorové léze je převzato z popisu scintigrafického vyšetření v dokumentaci pacienta. V tabulce jsou uvedeny použité hodnoty kumulované aktivity $\tilde{A}(\text{léze}, +\infty)$, S -faktoru a objemu léze pro každého pacienta. Hodnoty objemu nádorové léze byly stanoveny jako objem **VOI** zakreslené na **CT** snímku. V případě nedostupnosti **CT** nebyla absorbovaná dávka stanovena. Uvedené veličiny jsou doplněny odhadem nejistot. Hodnota f byla stanovena ze vztahu (2.3).

Číslo	Umístění	V [cm ³]	$\tilde{A}(\text{léze}, +\infty)$ [MBq h]	$u(\tilde{A}(\text{léze}, +\infty))$ [MBq h]	f [%]	$S(\text{sféra} \leftarrow \text{sféra})$ [mGy MBq ⁻¹ s ⁻¹]	$u(S(\text{sféra} \leftarrow \text{sféra}))$ [mGy MBq ⁻¹ s ⁻¹]	\bar{D} [Gy]	$u(\bar{D})$ [Gy]
1	levá ledvina	25,88	4 020	299	25	$1,21 \cdot 10^{-3}$	$1,82 \cdot 10^{-4}$	17,58	2,94
2	2. žebro	7,18	328	62	34	$4,19 \cdot 10^{-3}$	$6,29 \cdot 10^{-4}$	4,95	1,19
3	zadní mediastinum	196,03	24 030	2 098	50	$1,67 \cdot 10^{-4}$	$2,50 \cdot 10^{-5}$	14,42	2,50
4	nepřítomné	-	-	-	-	-	-	-	-
5	levý lalok jater	877,27	13 540	362 401	66	$3,83 \cdot 10^{-5}$	$5,75 \cdot 10^{-6}$	1,87	54,30
6	levá nadledvina	12,57	15 040	336	64	$2,47 \cdot 10^{-3}$	$3,70 \cdot 10^{-4}$	133,56	20,26
6	žebro	46,14	26 780	609	67	$6,89 \cdot 10^{-4}$	$1,03 \cdot 10^{-4}$	66,41	10,08
7	retroperitoneum	11,19	3 964	370	67	$2,76 \cdot 10^{-3}$	$4,15 \cdot 10^{-4}$	39,46	6,97
7	retroperitoneum	14,74	9 871	1 285	75	$2,11 \cdot 10^{-3}$	$3,16 \cdot 10^{-4}$	74,98	14,89
7	retroperitoneum	5,93	5 380	270	64	$5,15 \cdot 10^{-3}$	$7,73 \cdot 10^{-4}$	99,84	15,79
8	retroperitoneum	6,67	3 322	145	57	$4,59 \cdot 10^{-3}$	$6,89 \cdot 10^{-4}$	54,93	8,58
9	páteř	0,88	967	17	16	$3,35 \cdot 10^{-2}$	$5,02 \cdot 10^{-3}$	116,64	17,62
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	baze lební	7,94	2 672	42	47	$3,87 \cdot 10^{-3}$	$5,81 \cdot 10^{-4}$	37,24	5,62
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-

3 | Voxelová dozimetrie

Voxelová dozimetrie se zabývá stanovením absorbované dávky ve tkáních na úrovni voxelů, tedy v oblastech o velikosti jednotek až desítek milimetrů krychlových. Voxel je označení pro element objemu v pravidelném třídimenziálním prostoru. Voxelová dozimetrie je spojena s tomografickými metodami, kdy je velikost voxelu dána velikostí pixelu v jednom řezu a tloušťkou jednoho řezu. Metodami voxelové dozimetrie lze z tomografických snímků získat prostorové rozložení absorbované dávky a jeho reprezentaci pomocí dávkově-objemových histogramů (*Dose-Volume Histogram, DVH*) či isodosních křivek.

3.1 Metody voxelové dozimetrie

V současné době jsou v nukleární medicíně popsány tři základní metody voxelové dozimetrie:

- použití *S*-faktoru na voxelové úrovni,
- konvoluce s *dose-point kernel*,
- přímá Monte Carlo simulace.

Rozšířenou metodou voxelové dozimetrie používanou v nukleární medicíně je konvoluční metoda využívající *dose-point kernel (DPK)*. *DPK* představuje prostorové rozdělení absorbované dávky v okolí izotropního bodového zdroje umístěného v nekonečném homogenním médiu, typicky ve vodě. *DPK* jsou publikovány v odborné literatuře pro daný radionuklid zohledňující jeho emisní spektrum. V případě radionuklidů emitujících elektrony i fotony, by měly být uvažovány oba příspěvky k celkové absorbované dávce ve voxelu. *DPK* jsou stanoveny na základě simulací transportu záření v látce pomocí metody Monte Carlo. Absorbovanou dávku ve voxelu se souřadnicemi (i, j, k) lze pomocí této metody stanovit pomocí konvoluce distribuce kumulované aktivity *A* a *DPK* jako

$$D(i, j, k) = (A * \text{DPK})(i, j, k). \quad (3.1)$$

kde je použit symbol konvoluce $*$. [41]

Přímá Monte Carlo simulace je aktuálně považována za zlatý standard. Tato práce se dále zaměřuje pouze na metodu voxelové dozimetrie využívající *S*-faktory na voxelové úrovni.

3.1.1 Metoda využívající S -faktor na voxelové úrovni

Metoda využívající S -faktor na voxelové úrovni byla představena v **MIRD Pamphlet No. 17** [41]. Jedná se o rozšíření formalismu **MIRD**, viz kapitola 2, na voxelovou úroveň. Pomocí této metody lze získat střední dávku absorbovanou v daném voxelu za předpokladu průchodu záření homogenním prostředím.

Aplikací představeného formalismu **MIRD** na třídímní pole lze dle **MIRD Pamphlet No. 17** [41] stanovit absorbovanou dávku v cílovém voxelu způsobenou zářením z okolních voxelů v včetně příspěvku z cílového voxelu pomocí vztahu

$$\bar{D}(\text{voxel}_{\text{cíl}}) = \sum_v \tilde{A}(v) \cdot S(\text{voxel}_{\text{cíl}} \leftarrow v), \quad (3.2)$$

kde $\tilde{A}(v)$ značí kumulovanou aktivitu ve zdrojovém voxelu v a $S(\text{voxel}_{\text{cíl}} \leftarrow v)$ značí voxelový S -faktor.

Kumulovaná aktivita v rámci voxelu

Hodnotu kumulované aktivity v každém voxelu lze stanovit analytickou integrací exponenciálního modelu (2.7) pro každý voxel. Pro každou sadu hodnot stanovených aktivit, která náleží jednomu voxelu, je v této práci uvažován exponenciální model průběhu aktivity

$$A_i = a \exp(-b t_i), \quad (3.3)$$

kde jsou uvažovány naměřené hodnoty $(A_1, t_1), \dots, (A_n, t_n)$.

Určení parametrů modelu a a b musí být provedeno pro každý voxel. Při hledání odhadů parametrů jako argumentů minima součtu čtverců chyb vzniká velké množství úloh globální optimalizace, jejichž řešení je výpočetně velmi náročné. Pro potřeby této práce byl vztah (3.3) linearizován logaritmickou transformací a přeformulován do tvaru lineární regrese

$$\begin{pmatrix} \log(A_1) \\ \vdots \\ \log(A_n) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & -t_1 \\ \vdots & \vdots \\ 1 & -t_n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \log(a) \\ b \end{pmatrix}, \quad (3.4)$$

kde je uvažováno běžné maticové násobení. Odhady parametrů linearizovaného modelu (3.4) lze získat analyticky jako řešení lineární úlohy nejmenších čtverců.

Voxelový S -faktor

S -faktor $S(\text{voxel}_{\text{cíl}} \leftarrow v)$ je dle **MIRD Pamphlet No. 17** [41] definován jako

$$S(\text{voxel}_{\text{cíl}} \leftarrow v) = \sum_j \Delta_j \frac{\phi_j(\text{voxel}_{\text{cíl}} \leftarrow v)}{m(\text{voxel}_{\text{cíl}})}, \quad (3.5)$$

kde Δ_j značí střední energii emitovaných částic záření typu j na jednu přeměnu, $\phi_j(\text{voxel}_{\text{cíl}} \leftarrow v)$ značí frakci záření typu j emitovanou ze zdrojového voxelu v , která byla absorbována v cílovém voxelu a $m(\text{voxel}_{\text{cíl}})$ značí hmotnost materiálu uvnitř cílového voxelu. S -faktor představuje střední absorbovanou dávku v cílovém voxelu na jednu přeměnu ve zdrojovém voxelu. Voxely $\text{voxel}_{\text{cíl}}$ a v představují dílčí objem nekonečného homogenního prostředí.

Hodnota voxelového S -faktoru závisí na uvažovaném radionuklidu, velikosti voxelu, geometrii voxelu (krychle nebo kvádr), vzdálenosti zdrojového a cílového voxelu a uvažovaném prostředí, kterým se záření šíří [41]. Voxelové S -faktory jsou publikovány v odborných publikacích např. v **MIRD Pamphlet No. 17** [41] a v článku Lanconelli et al., 2012 [42].

Metoda lokální depozice

Metoda lokální depozice předpokládá, že kinetická energie emitovaných elektronů je deponována lokálně, tedy ve stejném voxelu, kde došlo ke vzniku částice [43]. Pomocí tohoto předpokladu lze vztah (3.2) pro výpočet absorbované dávky v jednom voxelu zjednodušit do tvaru

$$\bar{D}(v) = \tilde{A}(v) \cdot S(v \leftarrow v), \quad (3.6)$$

kde voxel v je cílovým a zároveň zdrojovým voxellem.

Dle Pasciak et al., 2014 [43] se dávková distribuce získaná pomocí metody lokální depozice více blíží skutečné dávkové distribuci ve srovnání s dávkovou distribucí získanou pomocí konvoluce s **DPK**. To platí v případě splnění podmínky

$$\text{FWHM}(\text{PSF}) \geq \text{FWHM}(\text{DPK}), \quad (3.7)$$

tedy v případě, že šířka píku v polovině maxima (*Full Width at Half Maximum*, **FWHM**) rozptylové funkce (*Point Spread Function*, **PSF**) je větší nebo rovna **FWHM** použitého **DPK**. Při splnění podmínky (3.7) je skutečná distribuce aktivity rozmazána již při zobrazení, protože výsledný obraz vzniká konvolucí ideálního obrazu zobrazovaného objektu a **PSF** daného systému. Rozmazání skutečné aktivity se dle Pacilio et al., 2015 [44] týká především **SPECT** systémů kvůli jejich omezenému prostorovému rozlišení.

Při aplikaci metody lokální depozice lze využít tabelovaných voxelových S -faktorů, kdy je uvažován pouze S -faktor vyjadřující dávku v cílovém voxelu, který je sám sobě zdrojovým voxel. Alternativně lze dle Chiesa et al., 2021 [45] tento S -faktor určit výpočtem

$$S(v \leftarrow v) = \frac{\overline{E_\beta}}{m(v)}, \quad (3.8)$$

kde $\overline{E_\beta}$ značí střední energii emitovaného záření β a $m(v)$ značí hmotnost tkáně nacházející se ve voxelu v o daném objemu.

3.2 Limitace voxelové dozimetrie

Výsledky voxelové dozimetrie jsou zatíženy nepřesnostmi, která je způsobena vysokým šumem ve snímcích **SPECT** a nepřesnou registrací sady **SPECT** snímků na referenční snímek. Dále z definice voxelového S -faktoru plyne, že tato metoda zanedbává nehomogenitu v zobrazovaném objektu. Tato limitace platí i pro **DPK** metodu. Jedinou metodou, pomocí které lze nehomogenitu zohlednit, je přímá simulace metodou Monte Carlo. [41]

3.3 Voxelová dozimetrie na patientských datech

V rámci této práce byla voxelová dozimetrie provedena retrospektivně u pacientů, kteří podstoupili radionuklidovou terapii na **KNME 2. LF UK** a **FN Motol**. Poskytnutá data jsou popsána v kapitole 2. Voxelová dozimetrie byla provedena pouze ve skupině pacientů č. 1 až 5, u kterých byla k dispozici série **SPECT/(CT)** snímků pořízených v různých časech od aplikace radiofarmaka. Data pacienta č. 4 nebyla tímto způsobem vyhodnocena z důvodu nepřehlednosti snímků a vysoké nepřesnosti registrace na voxelové úrovni.

Pro účely této práce byla pro provedení voxelové dozimetrie zvolena metoda rozšířeného formalismu **MIRD** za předpokladu lokální depozice energie. Maximální dosah elektronů ve vodě, které jsou emitovány při přeměně ^{131}I je 3,37 mm [46]. Pravděpodobnost emise elektronů s energií odpovídající maximálnímu dosahu je velmi malá, většina energie je deponována do vzdálenosti 1 mm [46]. Hrana voxelu patientských snímků má velikost 4,8 mm. Je-li uvažováno, že veškerá intenzita voxelu je soustředěna do jeho středu, pak platí, že pravděpodobnost absorpce energie v sousedním voxelu je velmi malá [41]. Proto je možné lokální depozici energie uvažovat.

3.3.1 Vyhodnocení a výsledky

Registrace snímků

Rekonstrukce snímků byla provedena s použitím parametrů uvedených v tabulce 1.2. Všechny SPECT snímky byly registrovány na referenční snímek pomocí manuální rigidní registrace, kterou nabízí software dodávaný k akvizičním konzolám od firmy Siemens. Jako referenční snímek byl zvolen dostupný CT snímek. Při registraci byl CT snímek převzorkován tak, aby byla šířka řezu stejná jako u SPECT snímků. Z vyhodnocovací stanice gamakamery byly exportovány registrované objemy se stejným počtem řezů. Po dokončení registrace lze předpokládat, že voxely se stejnými souřadnicemi ve všech snímcích reprezentují daný objem v zobrazovaném objektu v různých časech od aplikace radiofarmaka.

Kalibrace dat

Četnost impulzů v každém voxelu byla převedena na hodnotu aktivity pomocí vztahu (1.29) a objemové citlivosti Q , viz kapitola 1, tabulka 1.3. Takto byly získány hodnoty aktivit ve všech voxelích v daných časových bodech. V rámci této práce nejsou pro účely voxelové dozimetrie provedeny korekce na mrtvou dobu a efekt částečného objemu.

Výpočet kumulované aktivity

Kumulovaná aktivita v každém voxelu byla stanovena dle linearizovaného vztahu (3.4). Implementace proběhla v prostředí MATLAB, kde byl odhad všech parametrů pro všechny voxely proveden pomocí vektorizace a za použití *Matrix left division* operátoru „\“ použitého na (3.4). Tímto postupem byly efektivně nalezeny odhady parametrů modelu a a b bez nutnosti řešení obrovského množství optimalizačních úloh.

Výpočet absorbované dávky

Pro výpočet střední absorbované dávky v daném voxelu byla použita hodnota S -faktoru $2,37 \text{ mGy MBq}^{-1} \text{ s}^{-1}$, která byla převzata z databáze dle Lancelloni et al., 2012 [42]. V databázi jsou uvedeny S -faktory zohledňující příspěvky do absorbované dávky od elektronů i fotonů. Použitá hodnota je stanovena pro voxel s hranou 4,8 mm a uvažovaný radionuklid získaný simulací transportu záření v měkké tkáni. Tento přístup předpokládá, že celý zobrazovaný objem je homogenní měkká tkán.

Největší nejistoty lze očekávat v oblastech s přechodem mezi měkkou tkání a kostí nebo měkkou tkání a vzduchem, tedy v oblasti hrudníku [41]. Nezhlednění heterogenit v oblasti břicha nevede k velkým nejistotám, neboť jsou zde zastoupeny měkké tkáně s velmi malými rozdíly v hustotách [42].

Střední dávka v každém voxelu byla stanovena dle (3.2) jako součin hodnoty kumulované aktivity v daném voxelu a hodnoty S -faktoru pro daný voxel. Takto byla získána prostorová distribuce dávky ve vyšetřované oblasti.

Zakreslení **VOI** jater a nádorové léze bylo provedeno na řezech **CT** pomocí MATLAB aplikace *Volume Segmenter* (verze 2021a). Pro všechny zakreslené **VOI** a všechny uvažované pacienty byly stanoveny statistiky absorbovaných dávek, viz tabulka 3.1.

Tabulka 3.1: Souhrn statistik rozložení absorbované dávky v uvažovaných **VOI**.

Číslo	Játra				Nádorová Léze			
	D_{\min} [Gy]	D_{\max} [Gy]	D_{mean} [Gy]	D_{median} [Gy]	D_{\min} [Gy]	D_{\max} [Gy]	D_{mean} [Gy]	D_{median} [Gy]
1	0,56	5,12	1,51	1,54	5,68	16,52	10,39	10,09
2	0,10	1,84	0,60	0,62	0,48	2,41	1,26	1,17
3	0,17	1,41	0,78	0,81	0,66	35,72	7,84	6,05
4	-	-	-	-	-	-	-	-
5	0,14	40,60	2,49	1,01	0,27	7,74	1,47	0,93

Srovnání výsledků s formalismem MIRD

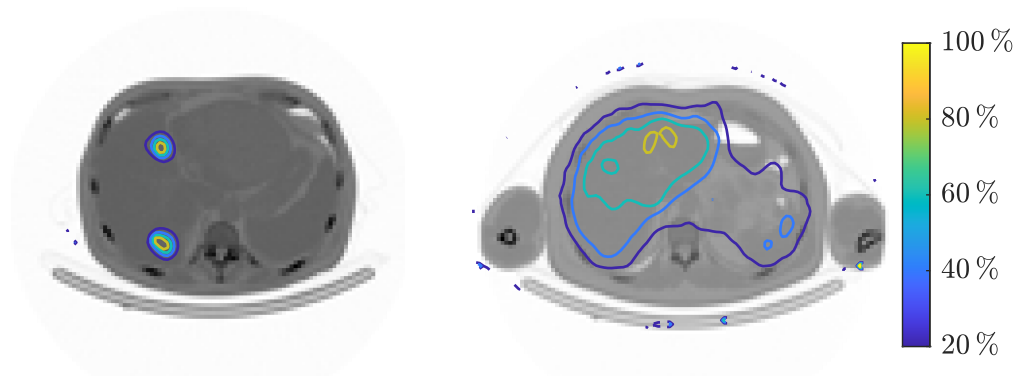
Výsledky obou metod lze srovnat na základě středních absorbovaných dávek pro danou oblast zájmu, viz tabulka 3.2.

Tabulka 3.2: Srovnání středních absorbovaných dávek v dané oblasti zájmu získaných pomocí formalismu **MIRD** a pomocí voxelové dozimetrie.

Číslo	Játra			Nádorová Léze		
	MIRD [Gy]	Voxel [Gy]	Rozdíl [Gy]	MIRD [Gy]	Voxel [Gy]	Rozdíl [Gy]
1	2,92	1,51	1,41	17,58	10,39	7,19
2	0,84	0,60	0,24	4,95	1,29	3,66
3	0,79	0,78	0,01	14,42	7,84	6,58
4	-	-	-	-	-	-
5	3,63	2,49	1,14	2,49	1,47	1,02

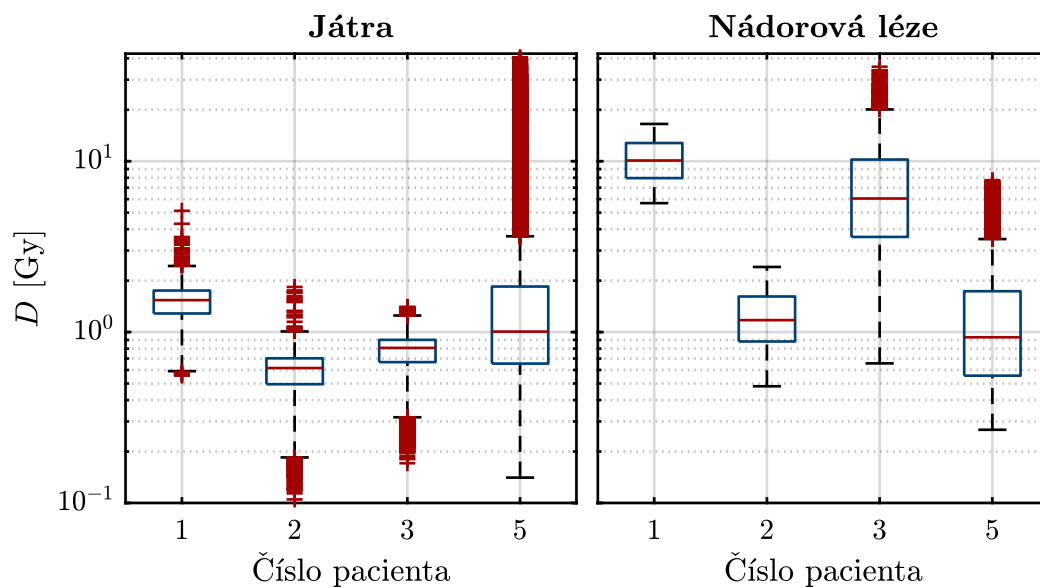
Reprezentace prostorové dávkové distribuce

Pro vizualizaci prostorové distribuce absorbované dávky jsou vytvořeny obrázky vykreslující isodosní křivky v jednotlivých řezech. Isodosy spojují místa se stejnou hodnotou absorbované dávky. Absorbované dávky jsou normalizovány na hodnoty maxima uvnitř **VOI**. Ukázka isodos v jednom řezu je na obrázku 3.1.



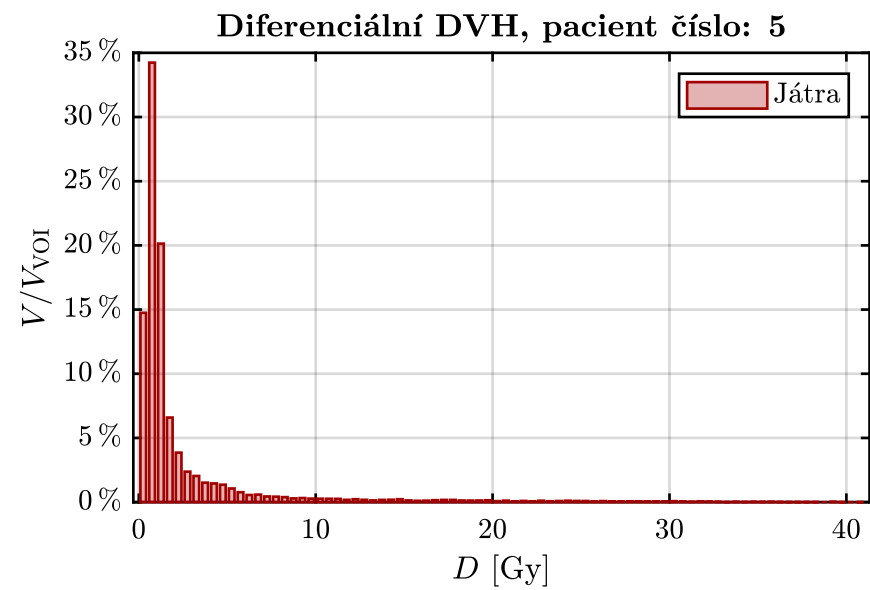
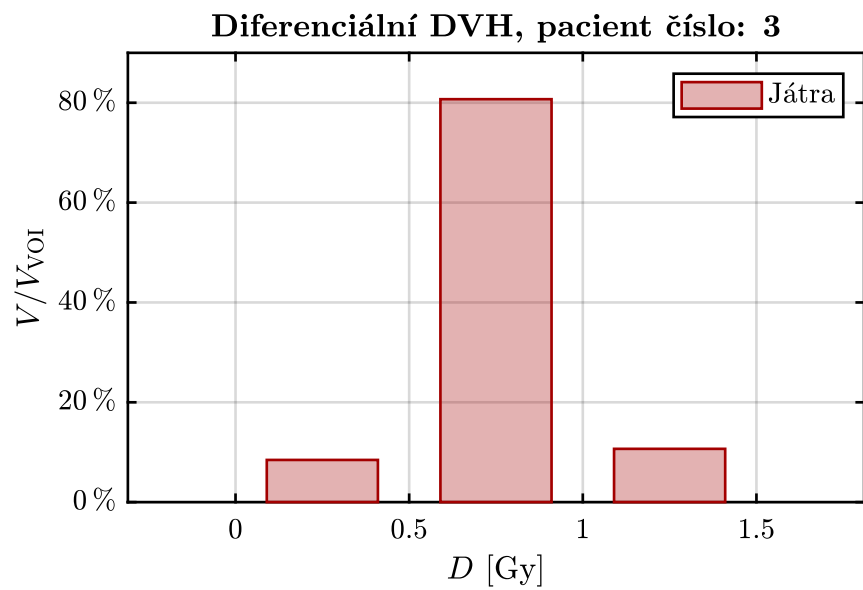
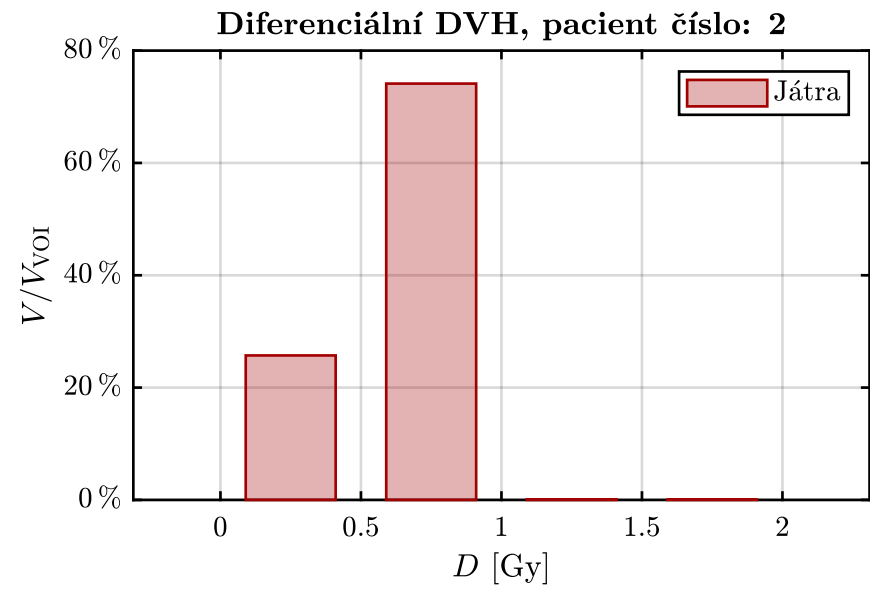
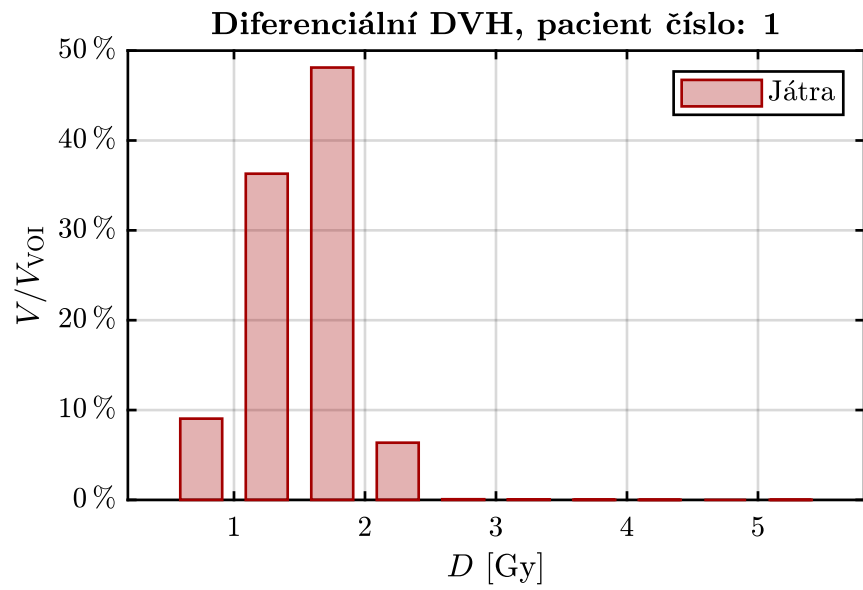
Obrázek 3.1: Ilustrace isodosních křivek v jednom řezu. Normováno dle maximální hodnoty dávky ve VOI. Zobrazen řez v oblasti jater pro pacienta č. 5 (vlevo) a pacienta č. 3 (vpravo).

Vizualizace rozdělení dávek v uvažovaných VOI je provedena pomocí krabicových grafů, viz obrázek 3.2. Červená linie reprezentuje medián hodnot uvnitř VOI, modrá oblast reprezentuje mezikvartilové rozpětí. Červené body značí odlehle hodnoty, které nenáležejí do intervalu délky 1,5násobku mezikvartilového rozpětí.

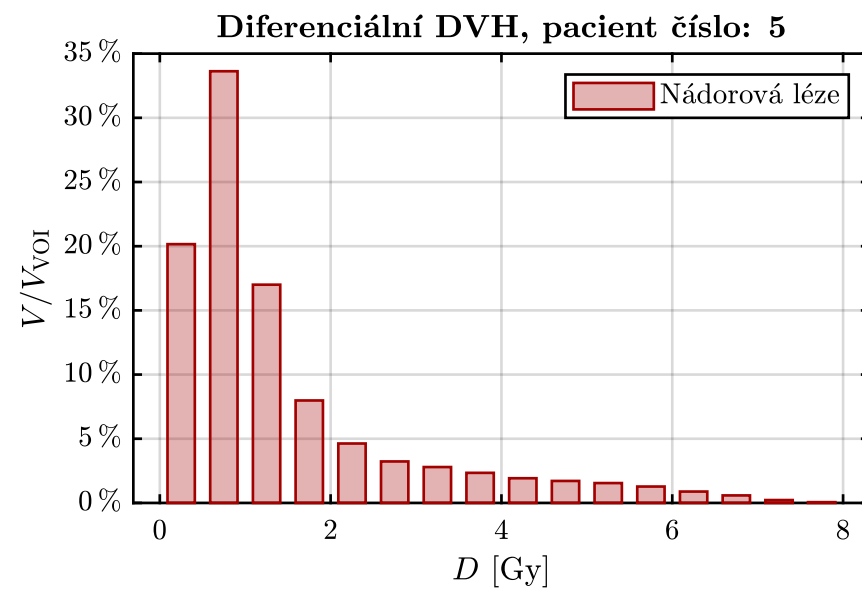
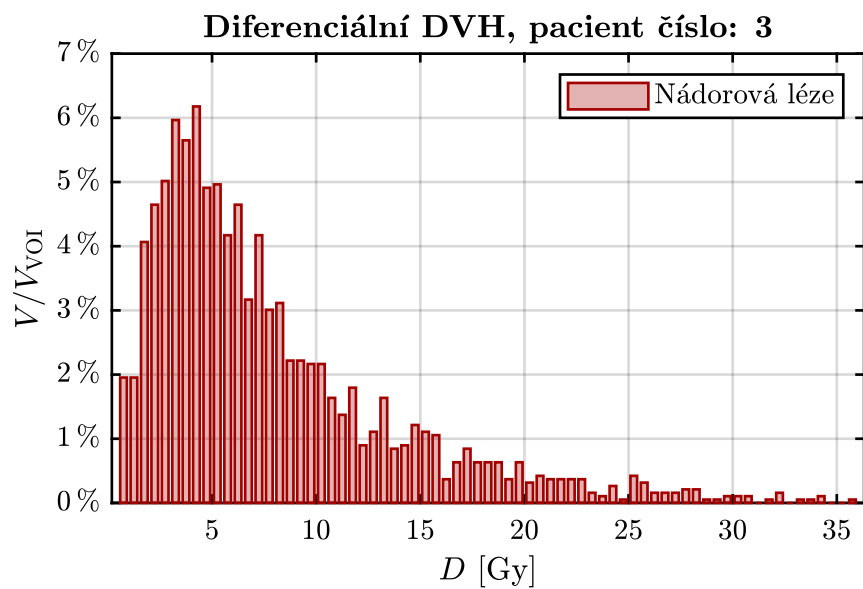
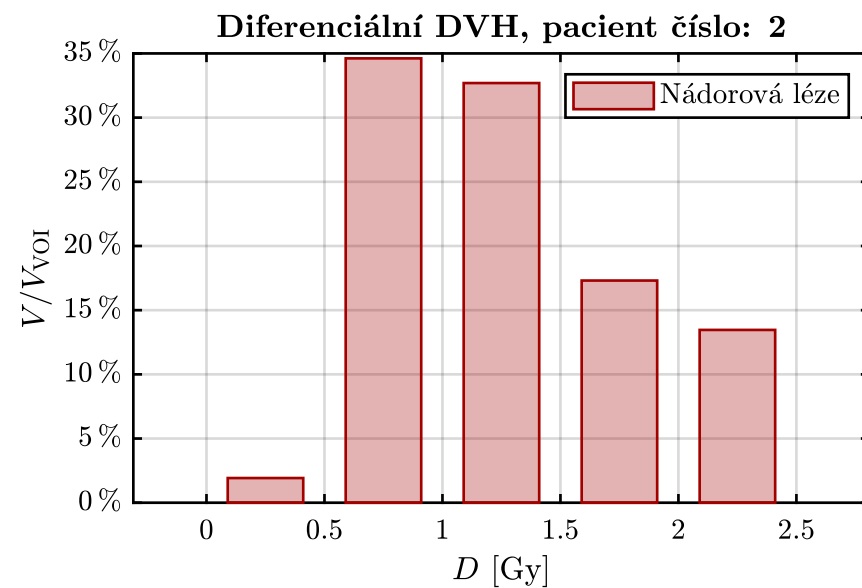
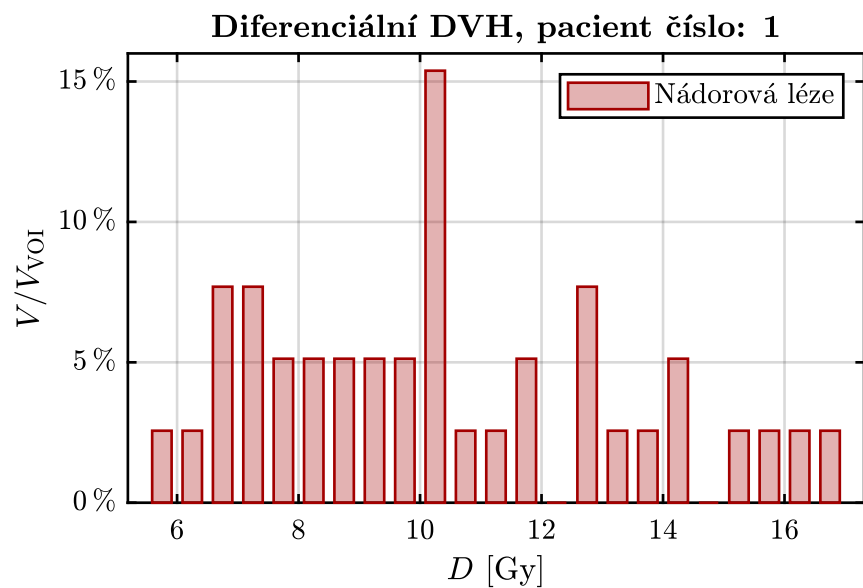


Obrázek 3.2: Krabicové grafy rozdělení absorbovaných dávek v játrech a v nádorových lézích.

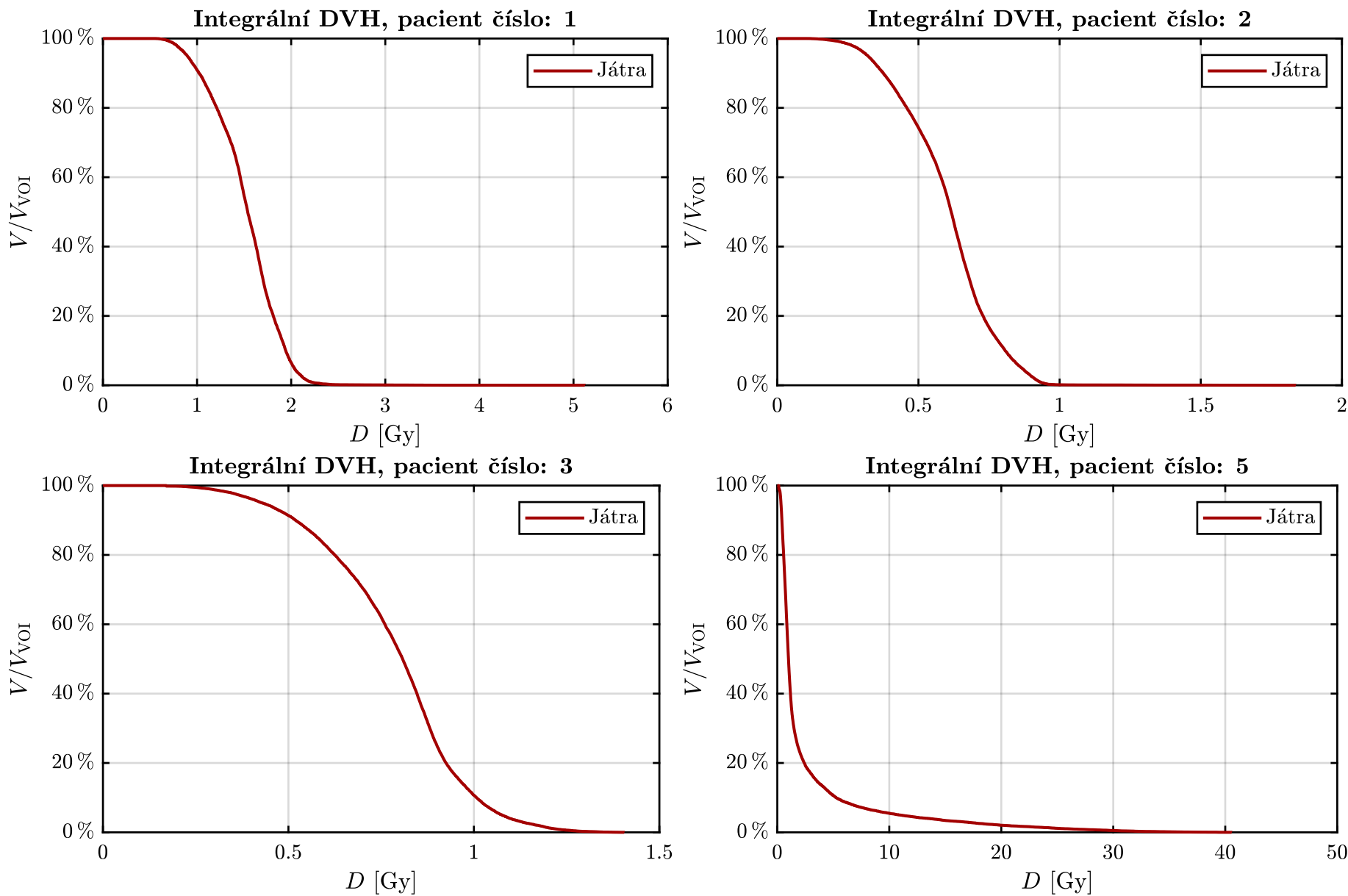
Dále jsou z prostorové distribuce absorbované dávky vytvořeny obrázky diferenciálních DVH pro játra, viz obrázek 3.3, a pro nádorové léze, viz obrázek 3.4. Integrované DVH pro játra jsou na obrázku 3.5 a pro nádorové léze na obrázku 3.6. V diferenciálních DVH je zvolena šířka dávkového binu 0,5 Gy.



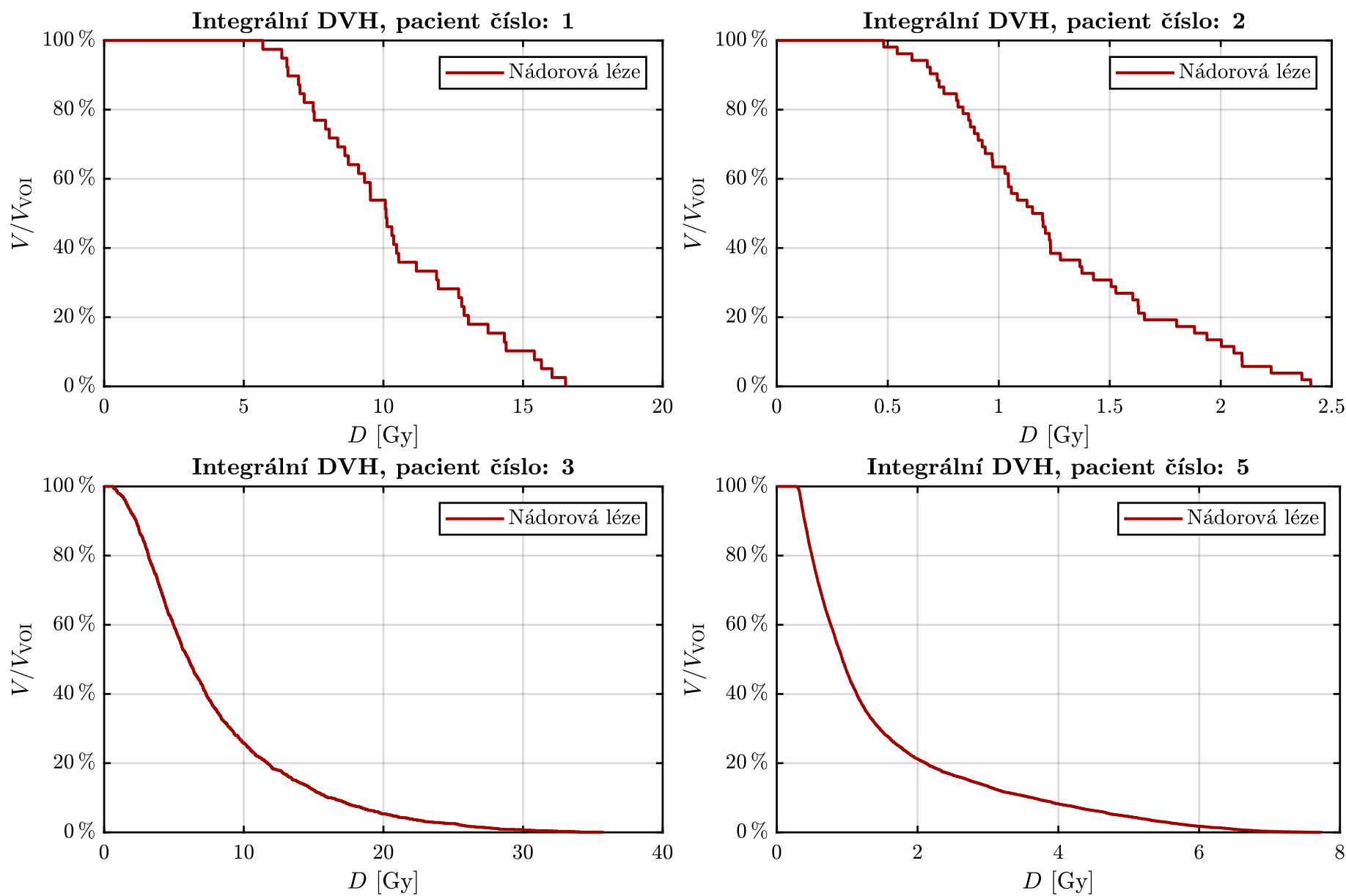
Obrázek 3.3: Diferenciální DVH jater pro každého pacienta.



Obrázek 3.4: Diferenciální DVH nádorové léze pro každého pacienta.



Obrázek 3.5: Integrální DVH jater pro každého pacienta.



Obrázek 3.6: Integrální DVH nádorové léze pro každého pacienta.

Diskuze

Za účelem převodu impulzů v rekonstruovaných tomografických snímcích na aktivitu, resp. objemovou aktivitu, byl v úvodní kapitole 1 stanoven kalibrační faktor Q , resp. objemová citlivost systému Q_V . Výhodou použití faktoru Q je nezávislost na aktivním objemu, tedy na chybě spojené s jeho přesným stanovením na patientských snímcích v případech, kdy není k dispozici CT snímek.

Kalibrační faktory byly stanoveny pro uvažované systémy SPECT/CT Symbia Intevo Excel a SPECT Symbia S od firmy Siemens. Rozdíly mezi stanovenými kalibračními faktory a korekcemi jsou způsobeny především tloušťkou scintilačního krystalu. Silnější scintilační krystal zajišťuje vyšší citlivost pro ^{131}I .

Stanovené kalibrační faktory Q a Q_V závisí na parametrech rekonstrukce, viz tabulka 1.3. Hodnoty kalibračních faktorů dosáhly výrazně nižších hodnot při absenci korekce na zeslabení na základě CT snímku, AC, nebo pomocí Changovi metody, CH. Nejnižších hodnot bylo dosaženo při použití pouze korekce SC, kdy je celková četnost impulzů v obraze menší než bez použití SC korekce.

Získané výsledky objemové citlivosti jsou srovnatelné s publikovanými výsledky v článku Taprogge et al., 2020 [21]. Hodnota objemové citlivosti pro model Siemens Intevo Bold dle článku [21] byla $73,5 \text{ imp MBq}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Od hodnoty objemové citlivosti pro model Siemens Intevo Excel ($Q = 72,0 \text{ imp MBq}^{-1} \text{ s}^{-1}$) stanovené v této práci se liší o $1,5 \text{ imp MBq}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Obě porovnávané hodnoty jsou stanoveny pro rekonstrukci OSEM 3D AC SC. Systémy s tloušťkou krystalu 5/8 palce jsou ve zmíněném článku [21] zastoupeny modelem GE Discovery 670. Výsledné hodnoty objemové citlivosti pro tyto přístroje nelze srovnat z důvodu rozdílného konstrukčního i softwarového řešení obou výrobců.

Pro převod četnosti impulzů v planárním snímku na aktivitu lze použít planární citlivost Q_P . Po korekci rozptýlených fotonů pomocí TEW jsou stanovené faktory Q_P menší než v případě před korekcí. To je způsobeno úbytkem impulzů na snímcích po odečtení rozptýlených fotonů.

Nejistota stanovení kalibračních faktorů je ovlivněna především nejistotou měřiče aktivity, na kterém je určena referenční hodnota aktivity. Proto je nutné na těchto měřidlech provádět pravidelné kontroly kvality a ověření přístroje [10].

Při výskytu vysokých aktivit ve FOV detektoru dochází ke ztrátě měřených impulzů v důsledku mrtvé doby. Při zpracování dat byla určena hranice maximální měřené četnosti impulzů na základě citlivosti detektoru. Tato hranice byla zvolena jako hodnota měřené četnosti impulzů, která odpovídá poklesu citlivosti o 40 %. Této hranici odpovídá hodnota 80 kimp s^{-1} na detektoru 1 modelu Symbia Intevo Excel a hodnota 90 kimp s^{-1} na detektoru 1 modelu Symbia S.

Na obrázku 1.10 lze pozorovat, že po dosažení hranice poklesu citlivosti o 40 % dochází ke změně charakteru závislosti citlivosti detektoru na měřené četnosti impulzů. Zmíněný pokles citlivosti byl pozorován také v článku Frezza et al., 2020 [47]. Po překročení pozorované hodnoty měřené četnosti impulzů v obraze není představený postup korekce vhodný. Této skutečnosti je nutné přizpůsobit harmonogram snímání pacientů a první snímání na **SPECT** kameře uskutečnit až poté, co aktivita v těle pacienta klesne pod úroveň, kdy nebude překročena měřená četnost impulzů. Dřívější snímání může ovlivnit přesnost stanovení kumulované aktivity, která závisí na počtu bodů, které určují retenční křivku.

Hodnota mrtvé doby stanovená v rámci této práce pro přístroj Symbia Intevo Excel ($\tau = 2,12 \mu\text{s}$), viz tabulka 1.7, odpovídá řádově hodnotě pro systém Symbia Intevo Bold ($\tau = 1,5 \mu\text{s}$) stanovené v článku Taprogge et al., 2020 [21]. Stanovené koeficienty ke korekci mrtvé doby jsou také srovnatelné s výsledky publikovanými v článku dle Taprogge et al., 2020 [21], kde byla použita stejná metodika měření. Dosažené výsledky jsou také srovnatelné s výsledky dle Gregory et al., 2019 [22], i když v tomto článku byla použita odlišná metodika měření.

Představená metoda korekce **PVE** je založena na měření pomocí plnitelných sfér s různým objemem. Vynesením závislosti stanovených **RC** koeficientů na objemu byla získána závislost představená na obrázku 1.6, která je obdobná jako křivka v článku Gregory et al., 2019 [22]. **RC** koeficienty jsou vedle objemu závislé také na tvaru a způsobu zakreslení, který by měl být dodržen i při zakreslování oblastí zájmu na patientských datech. Představená metoda je v případě nesférických lézí spojena s větší nepřesností [3].

Při verifikaci kalibrace byla určena odchylka aktivity stanovené použitím kalibračních faktorů a korekčních koeficientů. Hodnota stanovené aktivity na snímcích **SPECT** se od skutečné hodnoty aktivity liší o 26 %, resp. 28 % pro systém Symbia Intevo Excel, resp. pro Symbia S, viz tabulka 1.10. Tyto hodnoty byly stanoveny pro rekonstrukci **OSEM 3D AC SC**, která je používána na patientských datech. Na velikost odchylky má vliv především přesnost registrace **SPECT** a **CT** snímků a také zkušenosti osoby, která provádí manuální zakreslení. Lze předpokládat, že u patientských snímků bude nejistota zakreslení, především malých objemů, větší z důvodu špatné přehlednosti *low-dose* **CT** snímků.

Pomocí formalismu **MIRD** byly stanoveny hodnoty střední absorbované dávky v játrech, viz tabulka 2.2, a v nádorových lézích, viz tabulka 2.3, na základě patientských snímků. Formalismus **MIRD** předpokládá homogenní distribuci aktivity ve zdrojové oblasti zájmu. Tento předpoklad nebyl splněn především u pacientů č. 1, 5, 6 a 11. U těchto pacientů jsou na snímcích viditelná jaterní ložiska s vydatnou akumulací. V případě pacientů č. 6 až 14 jsou stanovené hodnoty středních dávek vyšší než u pacientů č. 1 až 5. Dozimetrie v případě pacientů č. 6 až 14 byla provedena na základě **WB** snímků, kde je stanovená dávka nadhodnocena v důsledku překrývajících se orgánů na snímcích pacienta.

Nejvyšší hodnoty absorbovaných dávek byly stanoveny pro dětské pacienty č. 10 až 14. Léčba dětských pacientů probíhá na KNME 2. LF a FN Motol dle protokolu MATIN, kdy je v prvních pěti dnech terapeutické léčby aplikováno chemoterapeutikum Topotecan [48]. Tato látka zvyšuje schopnost akumulace. V případě dětských pacientů jsou stanovené hodnoty absorbovaných dávek navíc zatíženy chybou spojenou s odhadem objemu jater z důvodu nedostupnosti snímků CT. Nejmenší hodnota střední absorbované dávky v játrech 0,44 Gy byla stanovena u pacienta č. 4, u kterého byla stanovena i nejmenší hodnota kumulované aktivity. Nejvyšší hodnota střední absorbované dávky v játrech 64,46 Gy byla stanovena pro pacienta č. 11. Na snímcích pacienta je v oblasti jater viditelné ložisko s vysokou akumulací. U tohoto pacienta byla stanovena také nejvyšší hodnota kumulované aktivity. Dle Wahl et al., 2021 [49] je při střední absorbované dávce přibližně 30 Gy pravděpodobnost výskytu toxicity jater menší než 10 %. Hranice 30 Gy byla překročena pouze u pacienta č. 11. Vzhledem k výskytu ložiska v játrech obdržela zdravá tkáň výrazně nižší dávku a toxicitu zde není nutné předpokládat.

Střední absorbované dávky v nádorových lézích stanovené dle formalismu MIRD dosahují obecně vyšších hodnot než dávky v játrech. Jedná se o ložiska zpravidla malých objemů s vysokou akumulací radiofarmaka. Dle článku Graves et al., 2021 [9] je pro dosažení terapeutického účinku nutné dosáhnout střední absorbované dávky v tumoru alespoň 50 Gy, pro spolehlivou kontrolu tumoru je potřeba dodat dávku přesahující 100 Gy. Hranice 50 Gy byla dosažena pouze u čtyř pacientů: č. 6 (levá nadledvina, žebro), č. 7 (dvě léze v retroperitoneu), č. 8 (retroperitoneum) a č. 9 (páteř). Hranice 100 Gy byla dosažena u pacientů č. 6 (levá nadledvina) a č. 9 (páteř).

Nejistota stanovených absorbovaných dávek dle formalismu MIRD dosahuje přibližně 15 %, tedy stejné hodnoty jako nejistota stanovení objemu, určená při verifikačním měření. Přesnost stanovení objemu je ovlivněna prostorovým rozlišením přístroje, přesností registrace snímků a v případě manuálního zakreslení i zkušenostmi a zručností osoby provádějící zakreslení oblasti zájmu. V případě pacienta č. 5 je kumulovaná aktivita stanovená s velkou nejistotou, prokládané body nesplňují předpokládaný exponenciální model, viz obrázek B.4.

Stanovené hodnoty absorbovaných dávek jsou zatíženy i nejistotou spojenou s integrací předpokládaného exponenciálního modelu při výpočtu kumulované aktivity. Podmínka $f \leq 20 \%$, viz předpis (2.3), byla splněna pouze u tří pacientů při dozimetrii jater, viz tabulka 2.2, a u žádného pacienta při dozimetrii nádorové léze, viz tabulka 2.3. Hodnota f vyjadřuje, jak přispívá do celkové hodnoty integrálu extrapolovaná část v intervalech $(0, t_1)$ a $(t_n, +\infty)$, kde t_1 a t_n značí čas prvního a posledního měření. Je pozorováno, že podmínka byla splněna u pacientů, u kterých bylo první měření provedeno v prvních 6 hodinách od aplikace. Lze tedy předpokládat, že přesnost použité metody integrace je ovlivněna časem prvního měření. Toto pozorování je nutné ověřit na větším počtu pacientů.

Voxelová dozimetrie byla provedena pomocí rozšířeného formalismu **MIRD** využívající voxelový S -faktor a metodu lokální depozice energie. Nejistota spojená se zanedbáním výskytu heterogenit, která vyplývá z předpokladu použité metody, je v oblasti břicha zanedbatelná, neboť jsou zde zastoupeny měkké tkáně s velmi malými rozdíly v hustotách [42].

Zdrojem nejistoty při použití voxelové dozimetrie je přesnost určení kumulované aktivity v rámci jednoho voxelu, která je ovlivněna přesností vzájemné koregistrace všech vyhodnocovaných snímků a šumem v obraze. Výskyt šumu ovlivňuje přesnost určení kumulované aktivity v rámci jednoho voxelu. Vliv šumu může zkreslit hodnoty natolik, že může být porušen předpokládaný exponenciální model závislosti aktivity na čase (3.3). Touto problematikou se zabývá například Sarrut et al., 2017 [50], který ve své práci představil metodu automatického výběru nejvhodnějšího prokladu dle Akaikeho kritéria.

Výsledky obou metod lze srovnat na základě středních dávek pro danou oblast zájmu. Je pozorováno, že pomocí klasického formalismu **MIRD** bylo dosaženo vyšších hodnot absorbovaných dávek než při použití voxelové dozimetrie, viz tabulka 3.2. Větších rozdílů bylo dosaženo u absorbované dávky v lézích. Největší rozdíl stanovených dávek v játrech 1,41 Gy i nádorových lézích 7,19 Gy je pozorován u pacienta č. 1. Správné zakreslení lézí malých objemů je velmi složité, proto jsou vysoké rozdíly způsobeny hlavně nejistotou zakreslení jejich objemu. Rozdíly mohou být ovlivněny i použitím jiného softwaru pro zakreslení **VOI** u obou metod.

Přínosem **DVH** je možnost určení radiobiologických parametrů jako např. pravděpodobnost kontroly tumoru (*Tumor Control Probability*, **TPC**) a pravděpodobnost výskytu komplikací normálních tkání (*Normal Tissue Complication Probability*, **NTPC**) pro hodnocení radionuklidové terapie v nukleární medicíně. Výsledný tvar **DVH** je ovlivněn přesností registrace snímků, výskytem heterogenit v zobrazované oblasti, šumem v obraze a rozlišením systému **SPECT** [51]. Dle Cheng et al., 2013 [51] lze tyto efekty kompenzovat nalezením optimálních parametrů rekonstrukce a dodatečnou filtrací, což může vést ke zkreslení pacientských snímků.

Na krabicových grafech, viz obrázek 3.6, je pozorováno, že medián absorbované dávky v játrech dosahuje hodnot 0,6-1,5 Gy. U pacienta č. 5 je medián dávky vyšší z důvodu přítomnosti několika ložisek s vysokou akumulací. Tomuto odpovídá i velký počet odlehlých hodnot. Mediány dávek v nádorových lézích dosahují rozdílných hodnot v závislosti na jejich umístění, velikosti, schopnosti akumulace a hodnotě aplikované aktivity.

Požadavky na provádění dozimetrie pro radionuklidovou terapii vzrostly v posledních letech s rozvojem cílené radionuklidové terapie, kdy jsou radiofarmaka značená radionuklidy emitující záření β či smíšené záření β a γ aplikovány intravenózně nebo injekčně. Aplikace těchto látek pod dozimetrickou kontrolou umožňuje minimalizovat riziko výskytu toxicity zdravých tkání a naopak maximalizovat terapeutický účinek.

Je očekáváno, že stanovené absorbované dávky jsou pozitivně korelované s toxicitou a terapeutickým účinkem. Potvrzení této korelace je v posledních letech předmětem výzkumu [9]. S rostoucími požadavky na provádění dozimetrie roste snaha standardizovat metody provádění dozimetrie a tím usnadnit klinickým centrům začlenit provádění dozimetrie do klinického provozu. S touto snahou se váže vznik komerčního software např. MIRDOSE [52], QDOSE [53].

Časová náročnost měření zajišťující správné vzorkování retenční křivky vedla k představení zjednodušených metod dozimetrie např. dle Seo et al., 2019 [54]. V současnosti je dozimetrie v klinické praxi prováděna nejčastěji pomocí formalismu MIRD [9]. Stanovení střední absorbované dávky je doporučováno doplnit o voxelovou dozimetrii, i když její postavení v klinické praxi je stále předmětem debaty [55].

Závěr

Tato práce se věnuje problematice dozimetrie na základě snímků pacientů podstupujících terapii pomocí látky meta-iodobenzylguanidin, která je značena ^{131}I a souhrnně označována jako [^{131}I]I-mIBG.

V úvodu je popsána kalibrace systému **SPECT** pro absolutní kvantifikaci snímků pacientů. Jsou zde představeny efekty ovlivňující přesnost kvantifikace planárních i tomografických snímků a možnosti jejich korekce. Na základě fantomových měření byly stanoveny hodnoty kalibračních faktorů pro planární i tomografické snímky na přístrojích Symbia Intevo Excel a Symbia S od firmy Siemens na **KNME 2. LF UK** a **FN Motol**. Kalibrační faktor slouží k převodu impulzů v obraze na aktivitu. Dále byly na základě fantomových měření stanoveny korekční koeficienty efektu částečného objemu a efektu mrtvé doby. Stanovené kalibrační faktory a korekční koeficienty byly doplněny odhadem nejistot.

Nejistota stanovení kalibračního faktoru je ovlivněna především nejistotou měření aktivity pomocí studnové ionizační komory. Nejistota stanovení **RC** koeficientů kompenzující efekt částečného objemu je ovlivněna především nejistotou zakreslení objemu.

V práci je diskutována aplikace těchto korekcí na patientské planární i tomografické snímky. Kalibrace obou systémů byla ověřena pomocí fantomového měření snímáním anatomické vložky simulující ledvinu se známou aktivitou. Odchylka od známé hodnoty aktivity dosáhla u systému Symbia Intevo Excel 26 % a u systému Symbia S 28 % pro nejvhodnější rekonstrukci **OSEM 3D AC SC**, pomocí které jsou rekonstruovány patientské snímky. Odchylka zakresleného a snímaného objemu byla stanovena na 15 %.

V následující části je popsán formalismus **MIRD** na úrovni oblasti zájmů **ROI** a **VOI**. Jsou diskutovány limitace této metody. Pomocí formalismu **MIRD** jsou stanoveny střední absorbované dávky v játrech a v nádorových lézích u pacientů s neuroendokrinním onemocněním, kteří podstoupili terapii pomocí [^{131}I]I-mIBG na **KNME 2. LF UK** a **FN Motol**. Dozimetrie byla provedena celkem u 14 pacientů ve věkovém rozmezí 2 až 74 let.

Jedná se o 5 dětských pacientů s neuroblastomem (2 muži, 3 ženy) s průměrným věkem 4 roky (2 až 5 let) a o 9 pacientů s ostatními diagnózami (6 mužů, 3 ženy) s průměrným věkem 42 let (14 až 74 let). Hodnoty stanovené střední absorbované dávky dosahovaly hodnot 0,44 až 64,46 Gy. Hodnoty střední absorbované dávky v nádorových lézích byly stanoveny od 1,87 až 133,56 Gy. Střední absorbovaná dávka je stanovena s nejistotou 15 %.

Dále byla data vyhodnocena pomocí metod voxelové dozimetrie. Na základě dostupných dat ji bylo možné provést pouze u 4 pacientů. Práce se zaměřuje na metodu rozšířeného formalismu **MIRD** na voxelové úrovni. Aplikací této metody na patientské snímky byla získána prostorová dávková distribuce, ze které byly získány diferenciální a integrální dávkově-objemové histogramy a isodosní křivky. Střední hodnoty absorbovaných dávek v játrech dle voxelové dozimetrie dosahovaly hodnot 0,62 až 1,54 Gy. Střední hodnoty absorbovaných dávek v nádorových lézích byly stanoveny od 1,17 až 10,09 Gy.

Rozsah práce byl omezen množstvím dostupných patientských dat. Pro rozšíření zde představených výsledků a pro ověření aplikovatelnosti do klinické praxe je pro budoucí práci nutné začlenit větší množství patientských dat. Kvalitativní ověření výsledků voxelové dozimetrie je dále možné rozšířit o ověření podmínky na požadavek **FWHM(PSF)** představených **SPECT** a **SPECT/CT** systémů. Toto rozšíření vyžaduje další měření, které bylo mimo rozsah této práce. Zde představené výsledky voxelové dozimetrie mohou dále sloužit ke kvantitativnímu porovnání s jinými metodami, např. přímou Monte Carlo simulací, která je považována za současný zlatý standard.

Literatura

1. SEDLÁČKOVÁ, E.; BAJČIOVÁ, V. et al. *Neuroendokrinní nádory*. Maxdorf Jessenius, 2016. ISBN 978-80-7345-468-5.
2. BOMBARDIERI, Emilio; AKTOLUN, Cumali; BAUM, Richard P et al. ¹³¹I/¹²³I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* [online]. 2003, roč. 30, č. 12, B132–B139. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-010-1545-7](https://doi.org/10.1007/s00259-010-1545-7).
3. LASSMANN, Michael; EBERLEIN, Uta. The Relevance of Dosimetry in Precision Medicine. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2018, roč. 59, č. 10, s. 1494–1499. Dostupné z DOI: doi.org/10.2967/jnumed.117.206649.
4. GIAMMARILE, Francesco; CHITI, Arturo; LASSMANN, Michael et al. EANM procedure guidelines for ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I-mIBG) therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* [online]. 2008, roč. 35, č. 5, s. 1039–1047. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-008-0715-3](https://doi.org/10.1007/s00259-008-0715-3).
5. GEAR, Jonathan; CHIESA, Carlo; LASSMANN, Michael et al. EANM Dosimetry Committee Series on Standard Operational Procedures for Internal Dosimetry for ¹³¹I mIBG Treatment of Neuroendocrine Tumours. *EJNMMI physics* [online]. 2020, roč. 7, č. 1. Dostupné z DOI: [10.1186/s40658-020-0282-7](https://doi.org/10.1186/s40658-020-0282-7).
6. RADA EVROPSKÉ UNIE. Směrnice 2013/59/EURATOM 2013/59/Euratom, kterou se stanoví základní bezpečnostní standardy ochrany před nebezpečím vystavení ionizujícímu záření a zrušují se směrnice 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom a 2003/122/Euratom. *Úřední věstník Evropské unie*. 2014, č. L13, s. 1–74.
7. SÚJB. Vyhláška o radiační ochraně a zabezpečení radionuklidového zdroje 422/2016 Sb. 2016.
8. DEWARAJA, Yuni K.; FREY, Eric C; SGOUROS, George et al. MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for Patient-Specific 3-Dimensional Dosimetry in Internal Radionuclide Therapy. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2012, roč. 53, č. 8, s. 1310–1325. Dostupné z DOI: [10.2967/jnumed.111.100123](https://doi.org/10.2967/jnumed.111.100123).
9. GRAVES, Stephen A.; BAGEAC, Alexandru; CROWLEY, James R. et al. Reimbursement Approaches for Radiopharmaceutical Dosimetry: Current Status and Future Opportunities. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2021, roč. 62, č. Supplement 3, 48S–59S. Dostupné z DOI: [10.2967/jnumed.121.262752](https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262752).

10. DEWARAJA, Yuni K.; LJUNGBERG, Michael; GREEN, Alan J et al. MIRD Pamphlet No. 24: Guidelines for Quantitative ^{131}I SPECT in Dosimetry Applications. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2013, roč. 54, č. 12, s. 2182–2188. Dostupné z DOI: [10.2967/jnumed.113.122390](https://doi.org/10.2967/jnumed.113.122390).
11. BUVAT, Irene; FREY, Eric; GREEN, Alan et al. Quantitative Nuclear Medicine Imaging: Concepts, Requirements and Methods. *Human Health Reports*. 2014, roč. 9.
12. VAN GILS, CAJ; BEIJST, C; VAN ROOIJ, R et al. Impact of reconstruction parameters on quantitative I-131 SPECT. *Physics in Medicine & Biology* [online]. 2016, roč. 61, č. 14, s. 5166. Dostupné z DOI: [10.1088/0031-9155/61/14/5166](https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/14/5166).
13. OGAWA, Koichi; HARATA, Yasuo; ICHIHARA, Takashi et al. A practical method for position-dependent Compton-scatter correction in single photon emission CT. *IEEE transactions on medical imaging* [online]. 1991, roč. 10, č. 3, s. 408–412. Dostupné z DOI: [10.1109/42.97591](https://doi.org/10.1109/42.97591).
14. DEWARAJA, Yuni; LI, Jia; KORAL, Kenneth. Quantitative ^{131}I SPECT with triple energy window Compton scatter correction. *IEEE Transactions on Nuclear Science* [online]. 1998, roč. 45, č. 6, s. 3109–3114. ISBN 0-7803-4258-5. Dostupné z DOI: [10.1109/NSSMIC.1997.670633](https://doi.org/10.1109/NSSMIC.1997.670633).
15. BAILEY, DL; HUMM, JL; TODD-POKROPEK, A et al. Nuclear Medicine Physics: A Handbook for Teachers and Students [online]. 2014. ISBN 978-92-0-143810-2. Dostupné také z: <https://www.iaea.org/publications/10368/nuclear-medicine-physics>.
16. CHERRY, Simon R; SORENSON, James A; PHELPS, Michael E. *Physics in nuclear medicine e-Book*. Elsevier Health Sciences, 2012. ISBN 9781455733675.
17. Standards publication NU 1-2007: Performance Measurements Of Scintillation Cameras. 2007.
18. *SPECT/CT Atlas of Quality Control and Image Artefacts: Human Health Series No. 36* [online]. International Atomic Energy Agency, 2019. Dostupné také z: <https://www.iaea.org/publications/13407/spect/ct-atlas-of-quality-control-and-image-artefacts>.
19. CAPINTEC. *Jaszczak Phantom* [online]. 2021. Dostupné také z: <https://capintec.com/wp-content/uploads/2014/10/flanged-jaszczak-phantom-2.jpg>.
20. GEAR, Jonathan I; COX, Maurice G; GUSTAFSSON, Johan et al. EANM Practical Guidance on Uncertainty Analysis for Molecular Radiotherapy Absorbed Dose Calculations. *European journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2018, roč. 45, č. 13, s. 2456–2474. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-018-4136-7](https://doi.org/10.1007/s00259-018-4136-7).
21. TAPROGGE, Jan; LEEK, Francesca; SCHURRAT, Tino et al. Setting up a quantitative SPECT imaging network for a European multi-centre dosimetry study of radioiodine treatment for thyroid cancer as part of the MEDIRAD project. *EJNMMI physics* [online]. 2020, roč. 7, č. 1, s. 1–14. Dostupné z DOI: [10.1186/s40658-020-00332-9](https://doi.org/10.1186/s40658-020-00332-9).

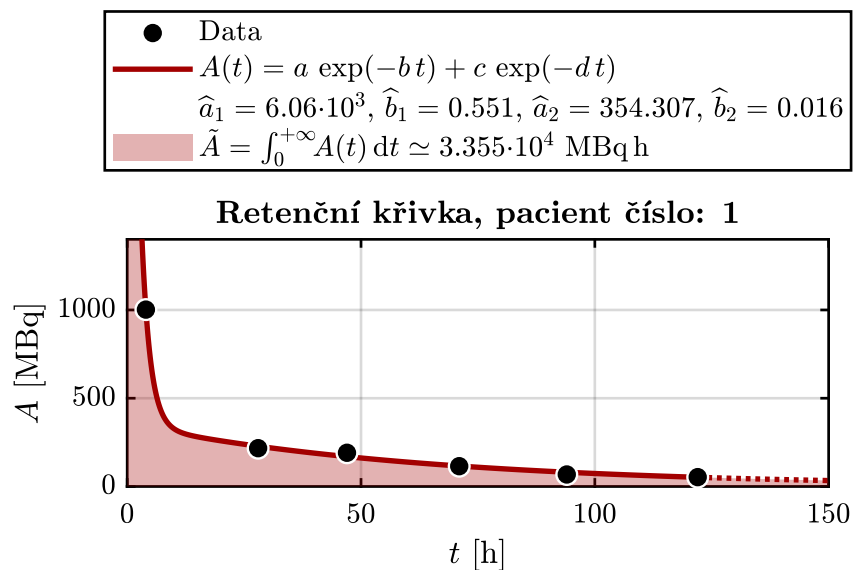
22. GREGORY, Rebecca A; MURRAY, Iain; GEAR, Jonathan et al. Standardised quantitative radioiodine SPECT/CT imaging for multicentre dosimetry trials in molecular radiotherapy. *Physics in Medicine & Biology* [online]. 2019, roč. 64, č. 24, s. 245013. Dostupné z DOI: [10.1088/1361-6560/ab5b6c](https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab5b6c).
23. ULLMANN, Vojtěch. *Mrtvá doba detektoru* [online]. [B.r.]. Dostupné také z: <http://astronuklfyzika.cz/DetekceSpektrometrie.htm#DT>.
24. NUCLEAR-SHIELDS. *Dual source scatter phantom* [online]. [B.r.]. Dostupné také z: https://www.nuclear-shields.com/pub/media/catalog/product/cache/image/e9c3970ab036de70892d86c6d221abfe/p/r/prospect_dualsource_-1.png.
25. LOEVINGER, R; BERMAN, M. MIRD Pamphlet No. 1, Revised: A Revised Schema for Calculating the Absorbed Dose from Biologically Distributed Radionuclides. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 1975. Dostupné také z: <https://s3.amazonaws.com/rdcms-snmml/files/production/public/MIRD%20Pamphlet%20No.%201%20Revised.pdf>.
26. MCPARLAND, Brian J. *Nuclear Medicine Radiation Dosimetry: Advanced Theoretical Principles*. Springer, 2010. ISBN 978-0-85729-627-6.
27. BOLCH, Wesley E; ECKERMAN, Keith F; SGOUROS, George et al. MIRD Pamphlet No. 21: A Generalized Schema for Radiopharmaceutical Dosimetry — Standardization of Nomenclature. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2009, roč. 50, č. 3, s. 477–484. Dostupné z DOI: [10.2967/jnumed.108.056036](https://doi.org/10.2967/jnumed.108.056036).
28. HINDORF, Cecilia; GLATTING, Gerhard; CHIESA, Carlo et al. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* [online]. 2010, roč. 37, č. 6, s. 1238–1250. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-010-1422-4](https://doi.org/10.1007/s00259-010-1422-4).
29. SIEGEL, Jeffrey A; THOMAS, Stephen R; STUBBS, James B et al. MIRD Pamphlet No. 16: Techniques for Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition and Analysis for Use in Human Radiation Dose Estimates. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 1999, roč. 40, č. 2, 37S–61S.
30. CAPALA, Jacek; GRAVES, Stephen A.; SCOTT, Aaron et al. Dosimetry for Radiopharmaceutical Therapy: Current Practices and Commercial Resources. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2021, roč. 62, č. Supplement 3, 3S–11S. Dostupné z DOI: [10.2967/jnumed.121.262749](https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262749).
31. GUERRIERO, F; FERRARI, ME; BOTTA, F et al. Kidney Dosimetry in ^{177}Lu and ^{90}Y Peptide Receptor Radionuclide Therapy: Influence of Image Timing, Time-activity Integration Method, and Risk Factors. *Bio-Med research international* [online]. 2013, roč. 2013. Dostupné z DOI: [10.1155/2013/935351](https://doi.org/10.1155/2013/935351).

32. BOUCHET, Lionel G; BOLCH, Wesley E; WEBER, David A et al. MIRD Pamphlet No. 15: Radionuclide S Values in a Revised Dosimetric Model of the Adult Head and Brain. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 1999, roč. 40, 62S–71S.
33. BOUCHET, Lionel G; BOLCH, Wesley E; BLANCO, H Pablo et al. MIRD Pamphlet No. 19: Absorbed Fractions and Radionuclide S values for Six Age-Dependent Multiregion Models of the Kidney. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2003, roč. 44, č. 7, s. 1113–1147.
34. ANDERSSON, Martin; JOHANSSON, Lennart; ECKERMAN, Keith et al. IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms. *EJNMMI research* [online]. 2017, roč. 7, č. 1, s. 1–10. Dostupné z DOI: [10.1186/s13550-017-0339-3](https://doi.org/10.1186/s13550-017-0339-3).
35. CHAUVIN, Maxime; BORYS, Damian; BOTTA, Francesca et al. OpenDose: Open-Access Resource for Nuclear Medicine Dosimetry. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2020, roč. 61, č. 10, s. 1514–1519. Dostupné z DOI: [10.2967/jnumed.119.240366](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.240366).
36. ICRP. *Adult Reference Computational Phantoms: ICRP Publication 110* [online]. 2009. Dostupné také z: <https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20110>.
37. MATTSSON, S; JOHANSSON, L; SVEGBORN, S Leide et al. ICRP Publication 128: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. *Ann ICRP* [online]. 2015, roč. 44, č. 2 suppl, s. 7–321. Dostupné také z: <https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20128>.
38. DIVOLI, Antigoni; CHIAVASSA, Sophie; FERRER, Ludovic et al. Effect of patient morphology on dosimetric calculations for internal irradiation as assessed by comparisons of Monte Carlo versus conventional methodologies. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2009, roč. 50, č. 2, s. 316–323. Dostupné z DOI: [10.2967/jnumed.108.056705](https://doi.org/10.2967/jnumed.108.056705).
39. VALENTIN, Jack. Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values: ICRP Publication 89. *Ann ICRP* [online]. 2002, roč. 32, č. 3-4, s. 1–277. Dostupné také z: <https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%2089>.
40. NODA, Takuo; TODANI, Takuji; WATANABE, Yasuhiro et al. Liver Volume in Children Measured by Computed Tomography. *Pediatric radiology* [online]. 1997, roč. 27, č. 3, s. 250–252. Dostupné z DOI: [10.1007/s002470050114](https://doi.org/10.1007/s002470050114).
41. BOLCH, Wesley E; BOUCHET, Lionel G; ROBERTSON, James S et al. MIRD Pamphlet No. 17: The Dosimetry of Nonuniform Activity Distributions—Radionuclide S Values at the Voxel Level. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 1999, roč. 40, č. 1, 11S–36S.

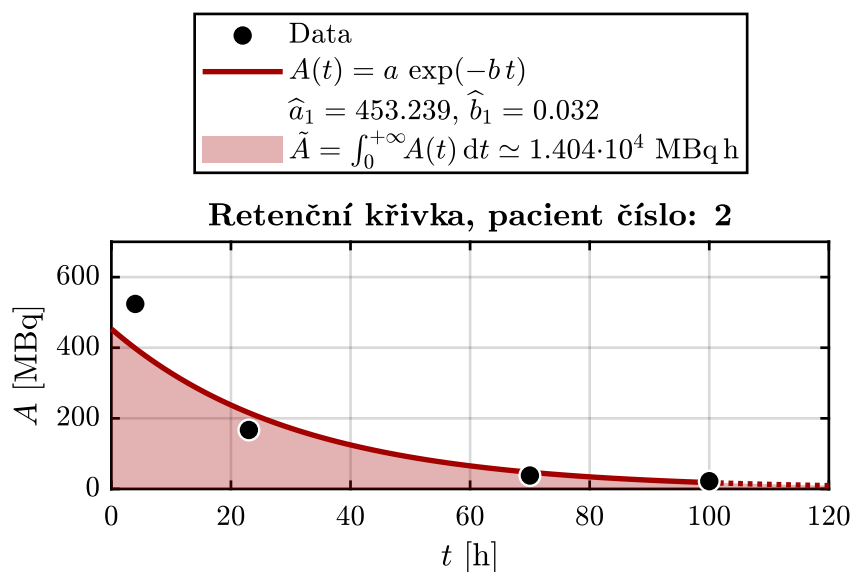
42. LANCONELLI, N; PACILIO, M; MEO, S et al. A Free Database of Radionuclide Voxel S Values For the Dosimetry of Nonuniform Activity Distributions. *Physics in Medicine & Biology* [online]. 2012, roč. 57, č. 2, s. 517. Dostupné z DOI: [10.1088/0031-9155/57/2/517](https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/2/517).
43. PASCIAK, Alexander S; BOURGEOIS, Austin C; BRADLEY, Yong C. A comparison of techniques for 90Y PET/CT image-based dosimetry following radioembolization with resin microspheres. *Frontiers in oncology* [online]. 2014, roč. 4, s. 121. Dostupné z DOI: [10.3389/fonc.2014.00121](https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00121).
44. PACILIO, Massimiliano; AMATO, Ernesto; LANCONELLI, Nico et al. Differences in 3D dose distributions due to calculation method of voxel S-values and the influence of image blurring in SPECT. *Physics in Medicine and Biology* [online]. 2015, roč. 60, č. 5, s. 1945–1964. Dostupné z DOI: [10.1088/0031-9155/60/5/1945](https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/5/1945).
45. CHIESA, Carlo; SJOGREEN-GLEISNER, Katarina; WALRAND, Stephan et al. EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for 99mTc-MAA pre-and 90Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with 90Y microspheres. *EJNMMI physics* [online]. 2021, roč. 8, č. 1, s. 1–44. Dostupné z DOI: [10.1186/s40658-021-00394-3](https://doi.org/10.1186/s40658-021-00394-3).
46. ZANOTTI-FREGONARA, Paolo; CHAMPION, Christophe; MARZOLA, Maria Cristina et al. Monte Carlo Simulation of Electron Dose from 131I-Targeted Tumor Cells Within a Heterogeneous Tumor. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals* [online]. 2011, roč. 26, č. 1, s. 135–140. Dostupné z DOI: [10.1089/cbr.2010.0831](https://doi.org/10.1089/cbr.2010.0831).
47. FREZZA, Andrea; DESPORT, Corentin; URIBE, Carlos et al. Comprehensive SPECT/CT system characterization and calibration for 177 Lu quantitative SPECT (QSPECT) with dead-time correction. *EJNMMI physics* [online]. 2020, roč. 7, č. 1, s. 1–22. Dostupné z DOI: [10.1186/s40658-020-0275-6](https://doi.org/10.1186/s40658-020-0275-6).
48. GENOLLA, Jose; RODRIGUEZ, Trinidad; MINGUEZ, Pablo et al. Dosimetry-based high-activity therapy with 131 I-metaiodobenzylguanidine (131 I-mIBG) and topotecan for the treatment of high-risk refractory neuroblastoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* [online]. 2019, roč. 46, č. 7, s. 1567–1575. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-019-04291-x](https://doi.org/10.1007/s00259-019-04291-x).
49. WAHL, Richard L; SGOUROS, George; IRAVANI, Amir et al. Normal-tissue tolerance to radiopharmaceutical therapies, the knowns and the unknowns. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2021, roč. 62, č. Supplement 3, 23S–35S. Dostupné z DOI: [10.2967/jnumed.121.262751](https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262751).
50. SARRUT, David; HALTY, Adrien; BADEL, Jean-Noel et al. Voxel-based multimodel fitting method for modeling time activity curves in SPECT images. *Medical Physics* [online]. 2017, roč. 44, č. 12, s. 6280–6288. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1002/mp.12586>.

51. CHENG, Lishui; HOBBS, Robert F; SEGARS, Paul W et al. Improved dose–volume histogram estimates for radiopharmaceutical therapy by optimizing quantitative SPECT reconstruction parameters. *Physics in Medicine & Biology* [online]. 2013, roč. 58, č. 11, s. 3631. Dostupné z DOI: [10.1088/0031-9155/58/11/3631](https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/11/3631).
52. STABIN, Michael G. MIRDOSE: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *Journal of Nuclear Medicine*. 1996, roč. 37, č. 3, s. 538–546.
53. BACELAR, AM.; CHITTENDEN, S.; DIVOLI, A et al. QDose, a 3D treatment planning system for molecular radiotherapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012, roč. 39, S351–S351.
54. SEO, Youngho; HUH, Yoonsuk; HUANG, Shih-ying et al. Simplified and practical pretherapy tumor dosimetry—A feasibility study for ¹³¹I-MIBG therapy of neuroblastoma using ¹²⁴I-MIBG PET/CT. *Medical physics* [online]. 2019, roč. 46, č. 5, s. 2477–2486. Dostupné z DOI: [10.1002/mp.13446](https://doi.org/10.1002/mp.13446).
55. CHIESA, Carlo; BARDIÈS, Manuel; ZAIDI, Habib. Voxel-based dosimetry is superior to mean-absorbed dose approach for establishing dose-effect relationship in targeted radionuclide therapy. *Medical physics* [online]. 2019, roč. 46, č. 12, s. 5403–5406. Dostupné z DOI: [10.1002/mp.13851](https://doi.org/10.1002/mp.13851).

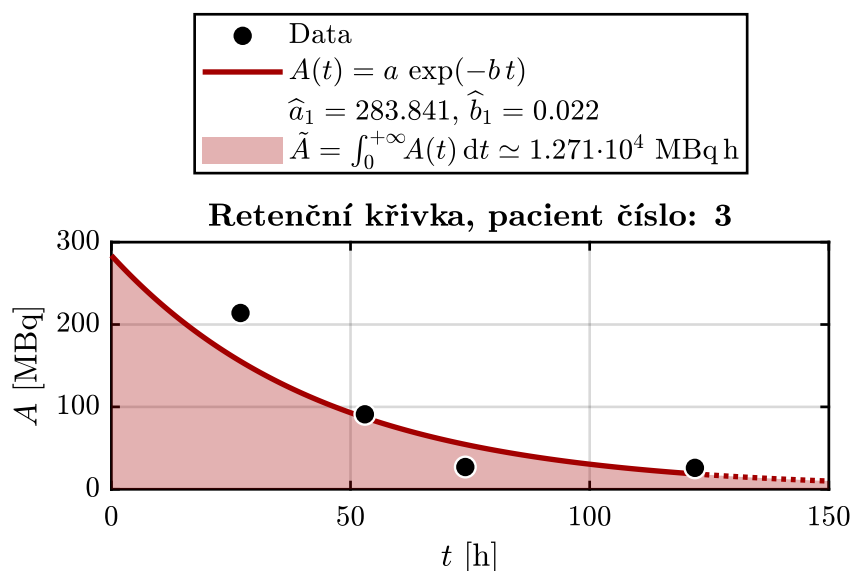
A | Dozimetrie jater



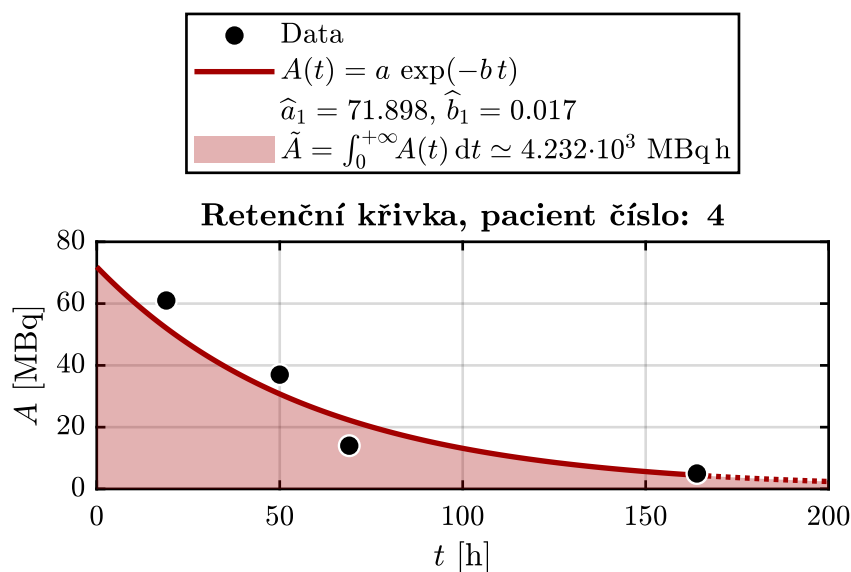
Obrázek A.1: Závislost aktivity v játrech na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 2$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



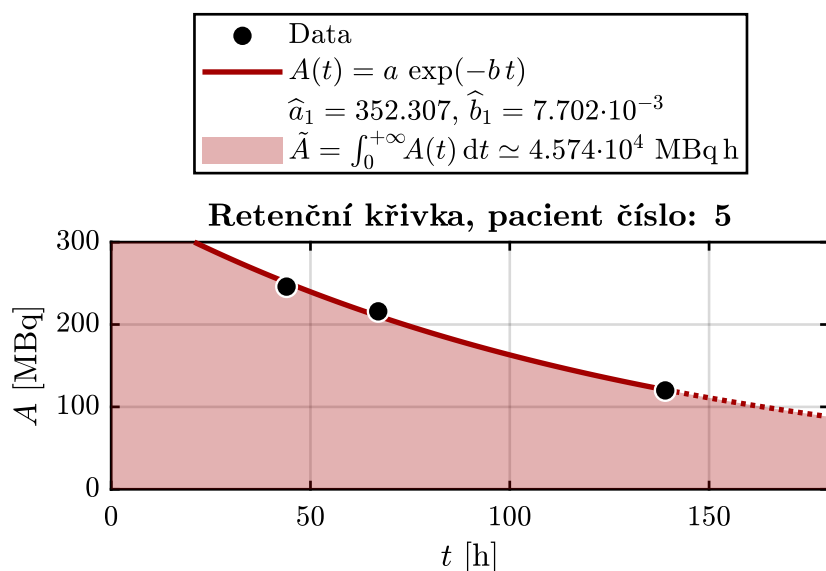
Obrázek A.2: Závislost aktivity v játrech na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



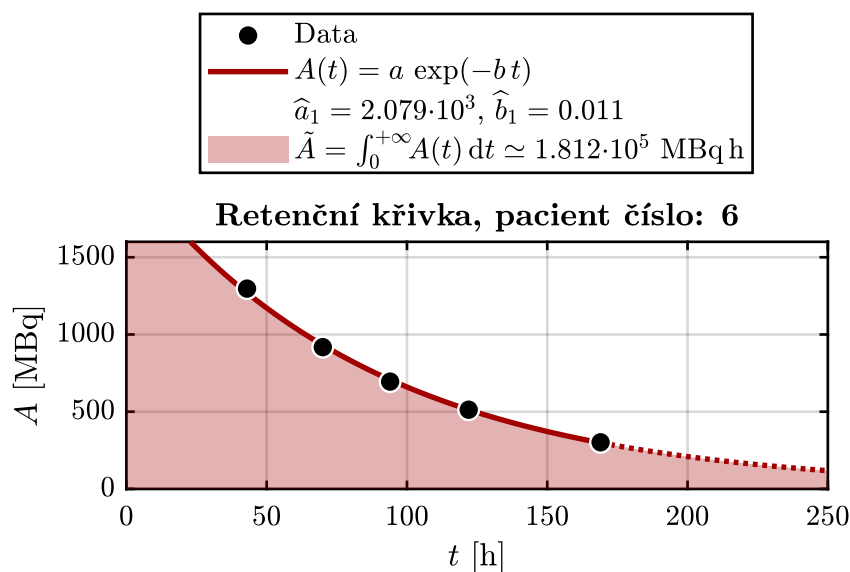
Obrázek A.3: Závislost aktivity v játrech na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



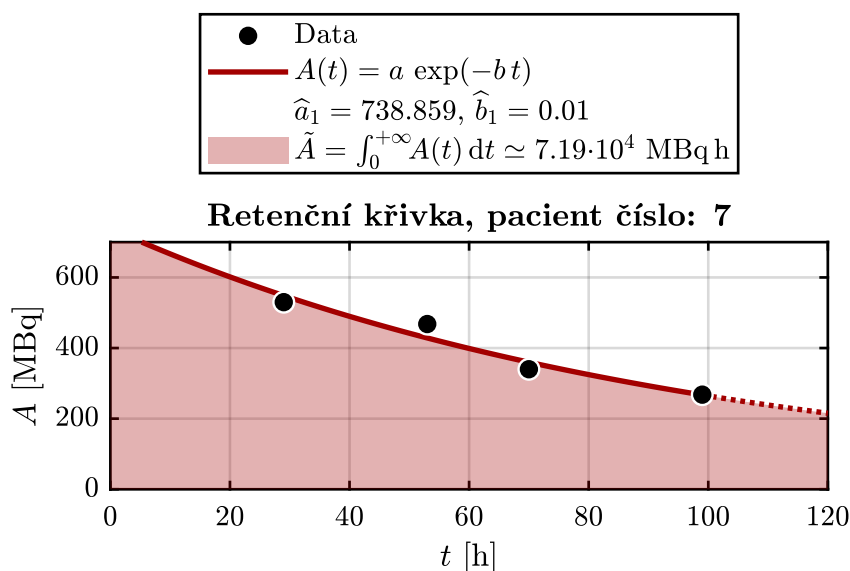
Obrázek A.4: Závislost aktivity v játrech na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



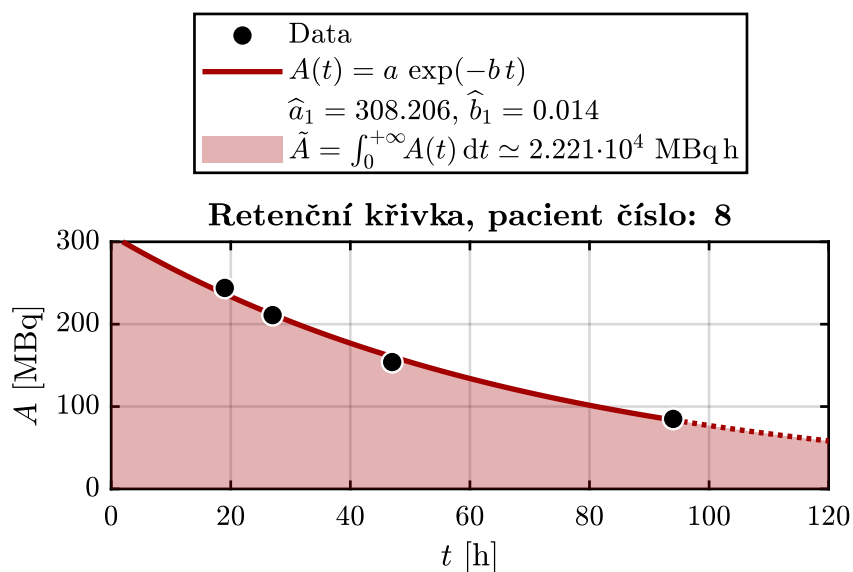
Obrázek A.5: Závislost aktivity v játrech na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



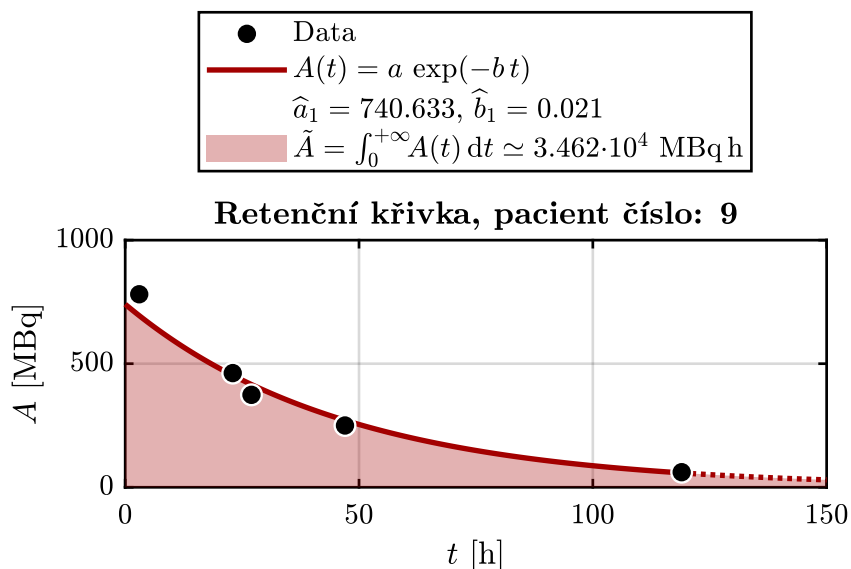
Obrázek A.6: Závislost aktivity v játrech na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



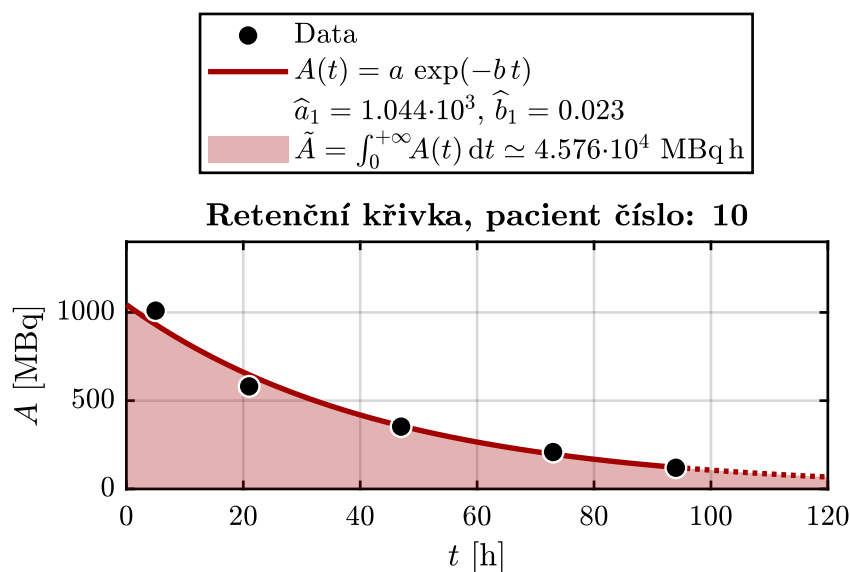
Obrázek A.7: Závislost aktivity v játrech na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



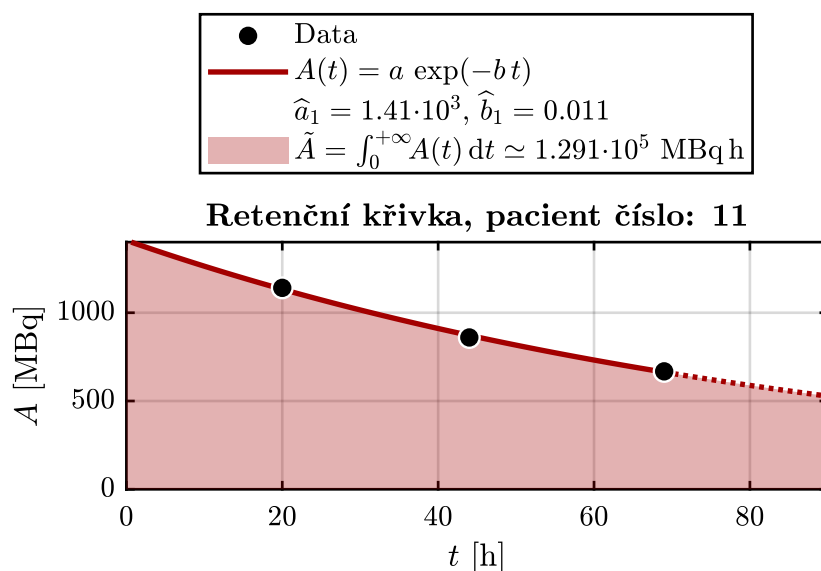
Obrázek A.8: Závislost aktivity v játrech na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



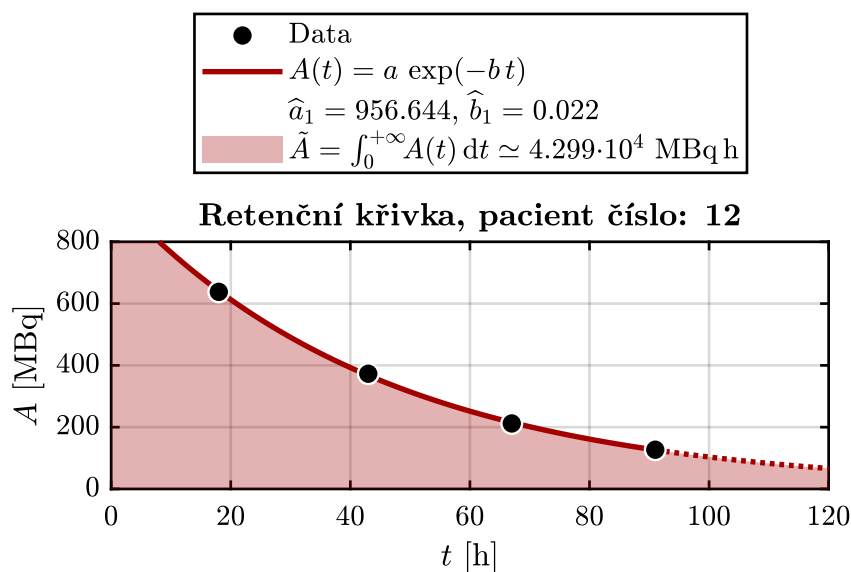
Obrázek A.9: Závislost aktivity v játrech na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



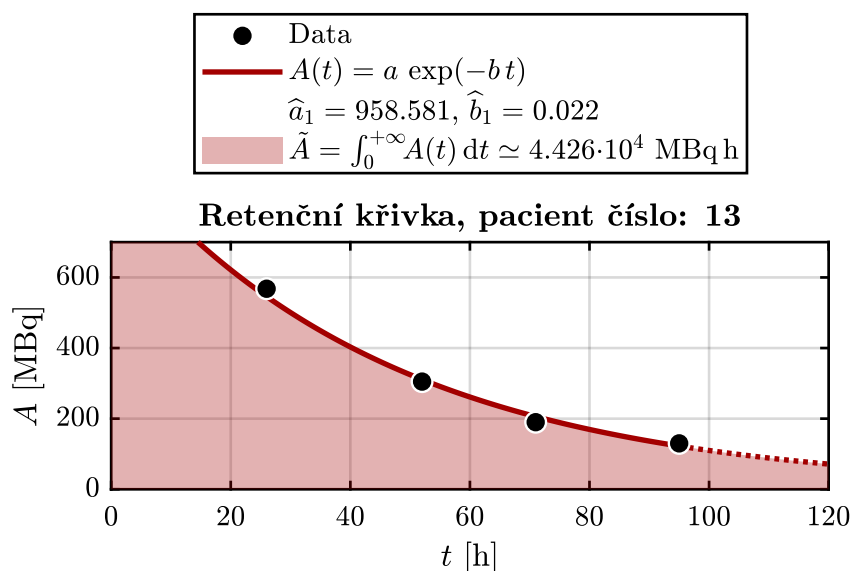
Obrázek A.10: Závislost aktivity v játrech na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



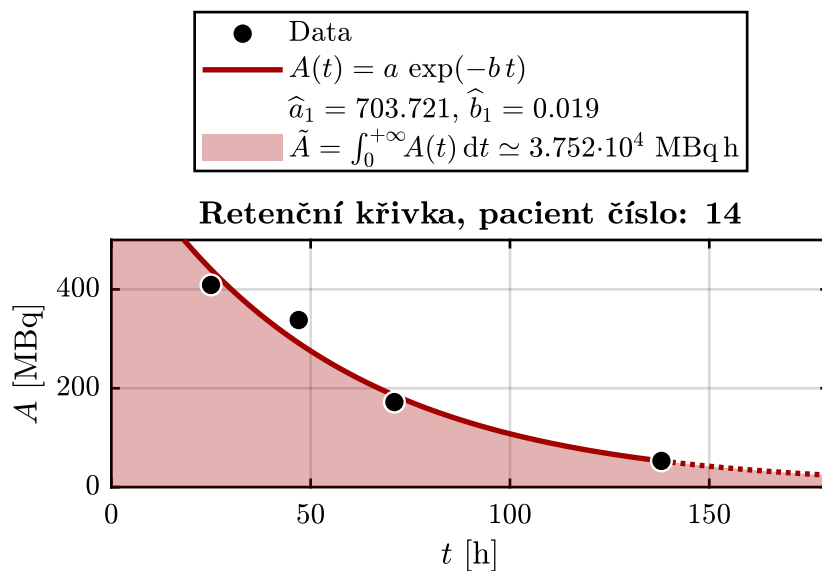
Obrázek A.11: Závislost aktivity v játrech na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



Obrázek A.12: Závislost aktivity v játrech na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).

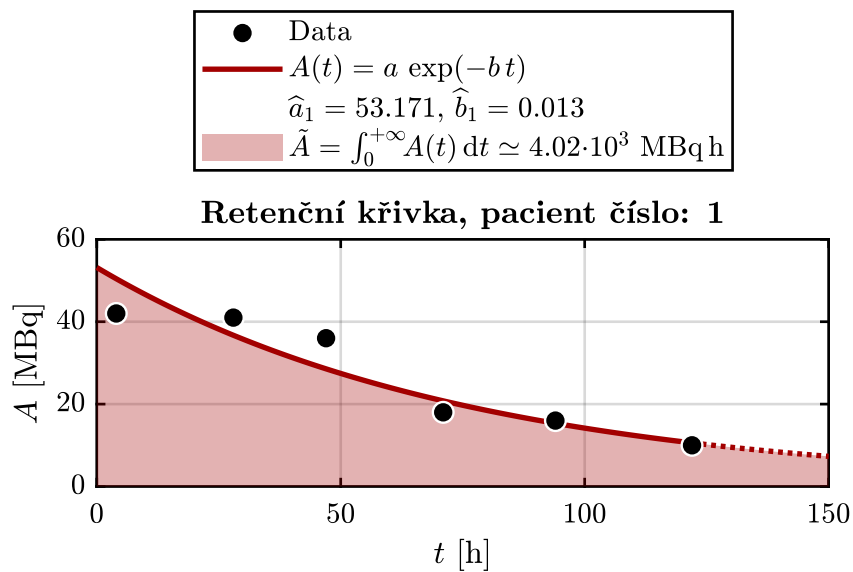


Obrázek A.13: Závislost aktivity v játrech na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).

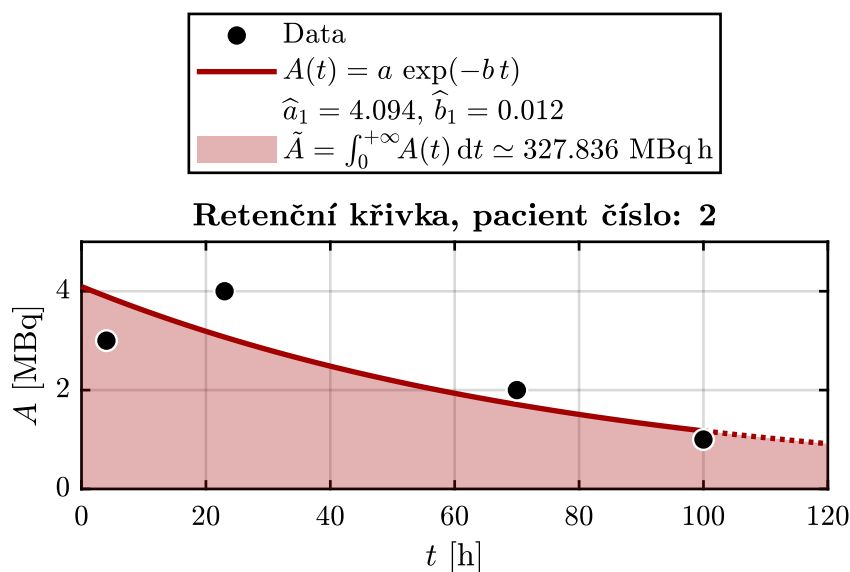


Obrázek A.14: Závislost aktivity v játrech na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).

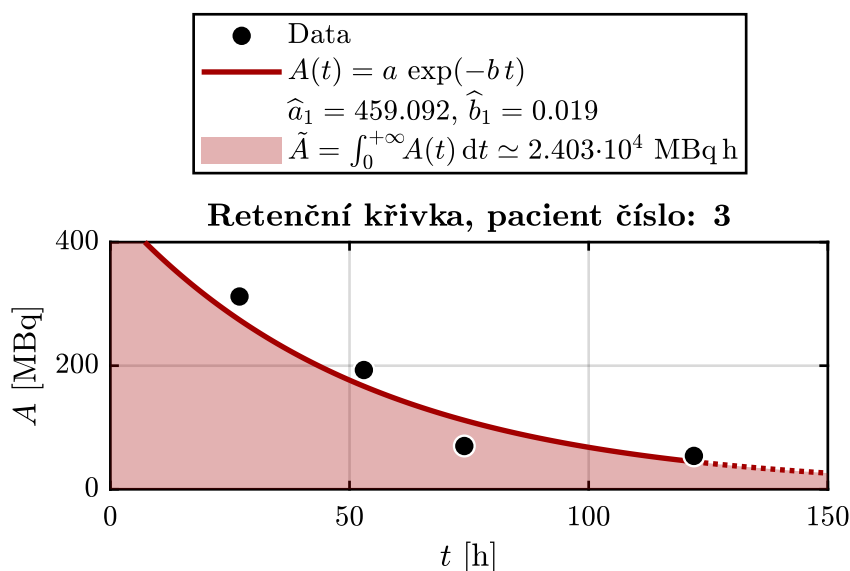
B | Dozimetrie nádorové léze



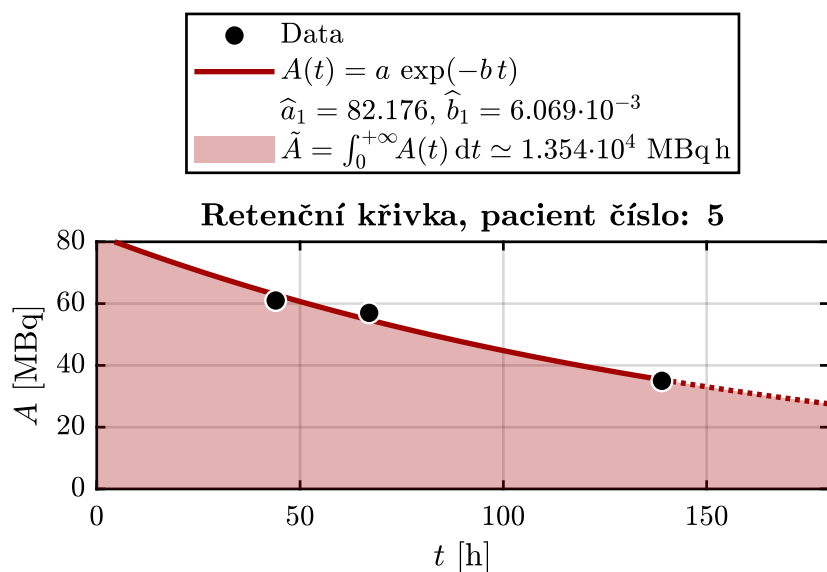
Obrázek B.1: Závislost aktivity v nádorové lézi v levé nadledvině na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



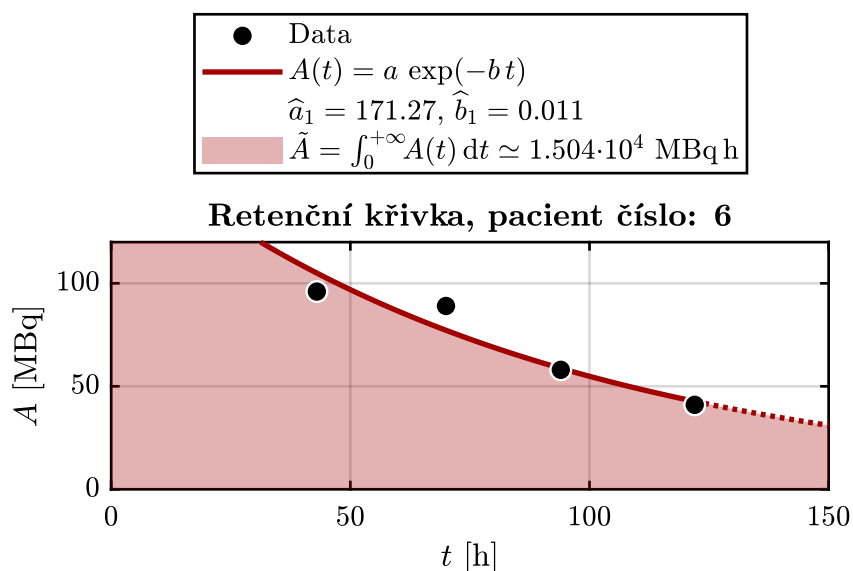
Obrázek B.2: Závislost aktivity v nádorové lézi v žeburu na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



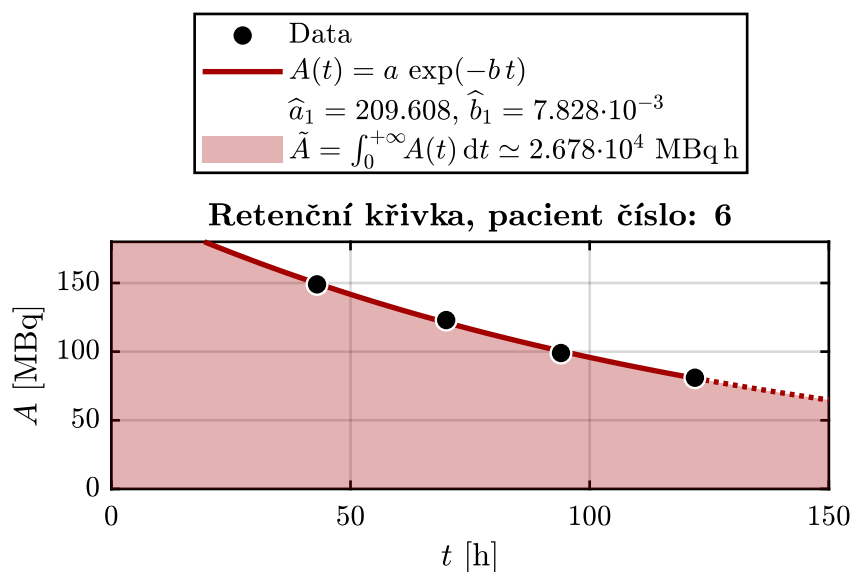
Obrázek B.3: Závislost aktivity v nádorové lézi v zadním mediastinu na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



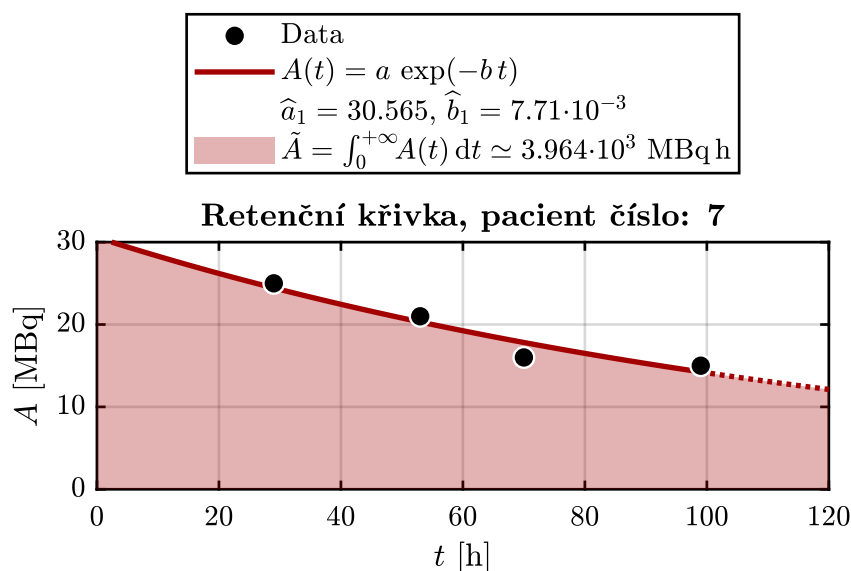
Obrázek B.4: Závislost aktivity v nádorové lézi v levém laloku jater na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



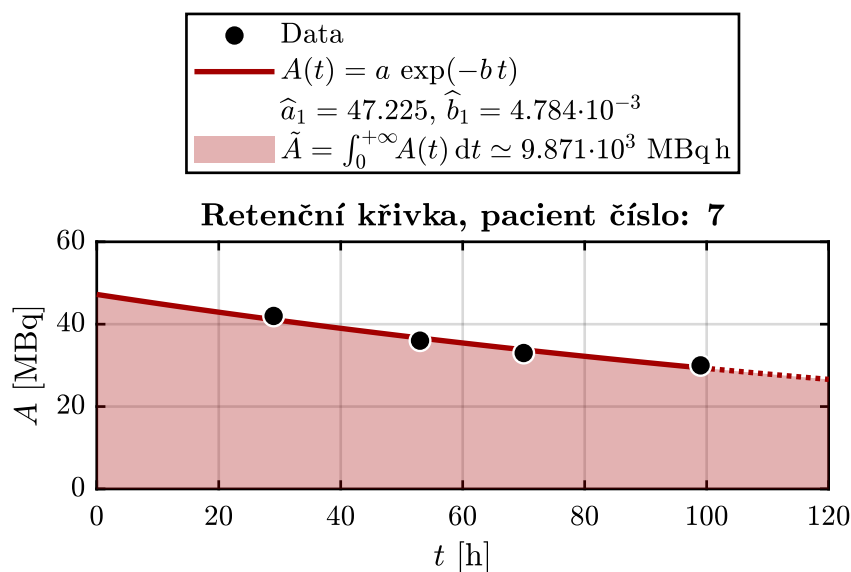
Obrázek B.5: Závislost aktivity v nádorové lézi v levé nadledvině na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



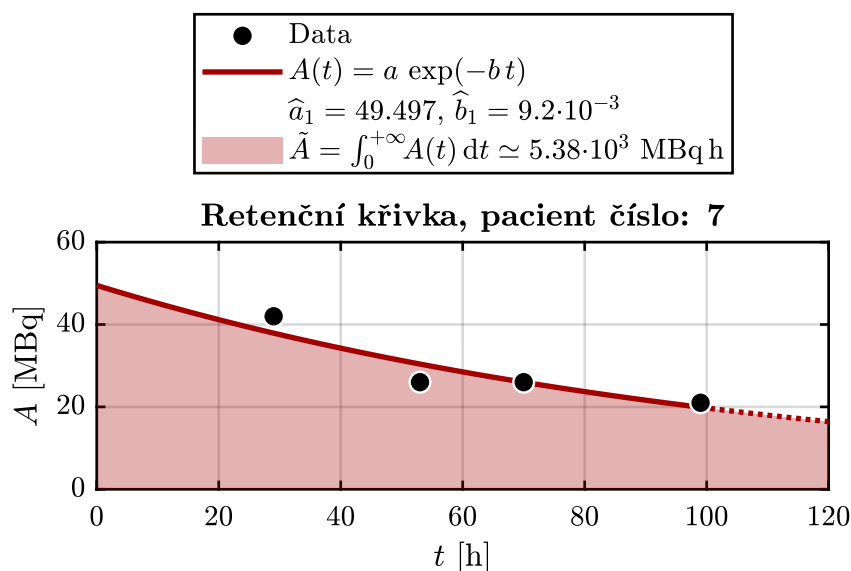
Obrázek B.6: Závislost aktivity v nádorové lézi v žeburu na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



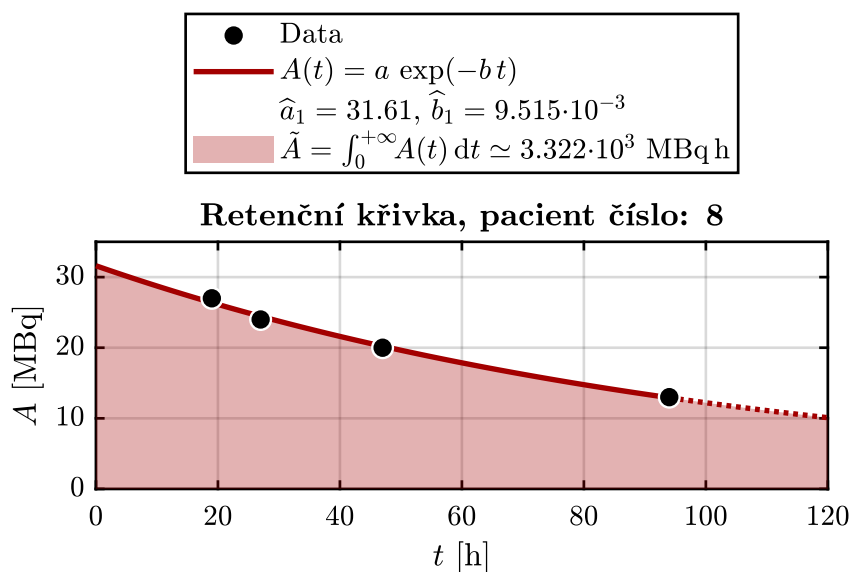
Obrázek B.7: Závislost aktivity v nádorové lézi v retroperitoneu na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



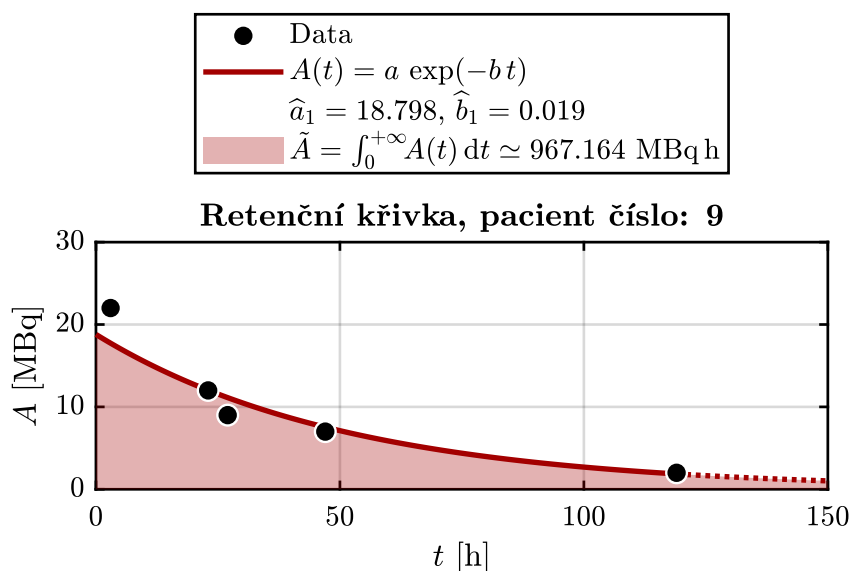
Obrázek B.8: Závislost aktivity v nádorové lézi v retroperitoneu na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



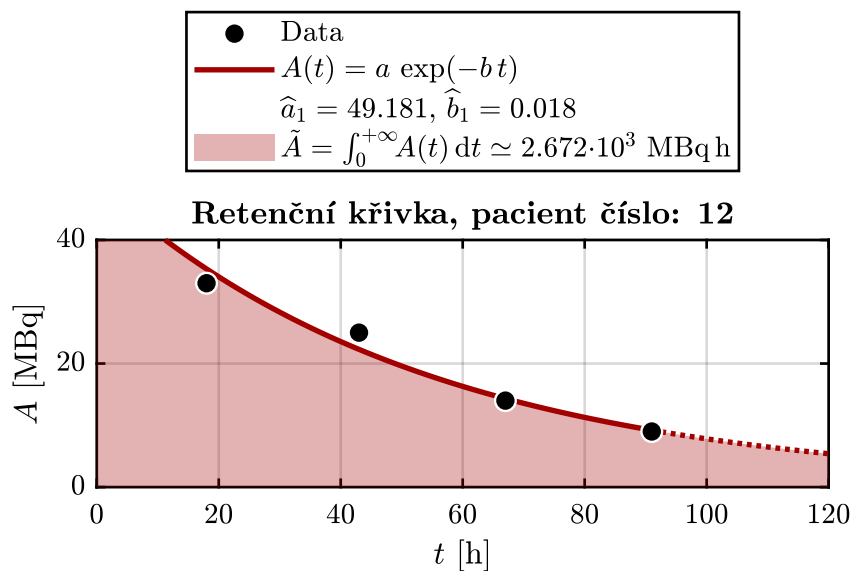
Obrázek B.9: Závislost aktivity v nádorové lézi v retroperitoneu na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



Obrázek B.10: Závislost aktivity v nádorové lézi v retroperitoneu na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



Obrázek B.11: Závislost aktivity v nádorové lézi v páteři na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).



Obrázek B.12: Závislost aktivity v nádorové lézi v bazi lební na čase od ukončení aplikace. Data jsou proložena exponenciálním modelem (2.6), $n = 1$. Kumulovaná aktivita je stanovena dle vztahu (2.17).