

České vysoké učení technické v Praze
Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská

Katedra dozimetrie a aplikace ionizujícího záření
Obor: Radiologická technika



**Porovnání metod kalibrace SPECT
kamery pro měření aktivity štítné žlázy**

**Comparison of calibration methods of a
SPECT camera for thyroid activity
measurements**

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Autor: Daniel Ptáček
Vedoucí práce: Mgr. Pavel Karhan
Rok: 2024



Katedra: KDAIZ

Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Student: Daniel Ptáček

Studijní program: Radiologická technika

Specializace: ---

Název práce: Porovnání metod kalibrace SPECT kamery pro měření aktivity štítné
(česky) žlázy

Název práce: Comparison of calibration methods of a SPECT camera for thyroid
(anglicky) activity measurements

Pokyny pro vypracování:

1. Student na základě rešerše a rozvah připraví návrh postupu kalibračních měření (aktivity pro plnění fantomu, délka akvizice, energetické okno, počet měřených bodů, atd.). K dispozici bude mít výsledky dosavadních měření provedených na pracovišti a údaje výrobce. Kalibraci připraví pro tři metody: pomocí antropomorfního fantomu, pomocí rutinně využívaného zjednodušeného fantomu krku a pomocí homogenního fantomu s vložkou pro stanovení RC koeficientů .
2. Ve spolupráci s vedoucím připraví fantomy a provede měření na Klinice nukleární medicíny Fakultní nemocnice Olomouc.
3. Snímky zpracuje na klinicky užívaném softwaru a reprodukovatelným způsobem segmentuje oblasti zájmu. Provede výpočet kalibračních faktorů a pro SPECT/CT stanoví kalibrační faktory a RC koeficienty pro tomografické rekonstrukce s různými korekcemi.
4. Vypracuje shrnutí výsledků měření a zváží případné doplnění měření.
5. Na základě rešerše a rozvah provede odhad nejistot spojených se stanovením dávky na štítnou žlázu při postupu dle platných doporučení v ČR. Odhadnutou nejistotu srovná s rozdíly mezi kalibračními faktory určenými různými metodami kalibrace.
6. Poznatky rešerší a výsledky měření sepíše do textu bakalářské práce.

Doporučená literatura:

- [1] HÄNSCHEID, Heribert, Cristina CANZI, Wolfgang ESCHNER, Glenn FLUX, Markus LUSTER, Lidia STRIGARI a Michael LASSMANN. EANM Dosimetry Committee Series on Standard Operational Procedures for Pre-Therapeutic Dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2013, **40**(7), 1126-1134. ISSN 1619-7070. DOI: 10.1007/s00259-013-2387-x.
- [2] GEAR, Jonathan I., Maurice G. COX, Johan GUSTAFSSON, Katarina Sjögreen GLEISNER, Iain MURRAY, Gerhard GLATTING, Mark KONIJNENBERG a Glenn D. FLUX. EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018, **45**(13), 2456-2474. ISSN 1619-7070. DOI: 10.1007/s00259-018-4136-7.
- [3] Státní úřad pro jadernou bezpečnost. *Postupy pro stanovování biokinetiky a absorbovaných dávek při cílené terapii otevřenými radionuklidovými zdroji – pracovní verze dokumentu*. 2019. dostupné z https://www.sujb.cz/fileadmin/sujb/docs/radiacni-ochrana/lekarske_ozareni/Doporuceni_NM/Dozimetrie_pracovni_verze.pdf

Jméno a pracoviště vedoucího bakalářské práce:

Mgr. Pavel Karhan
Fakultní nemocnice Olomouc
Oddělení lékařské fyziky a radiační ochrany
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc

Jméno a pracoviště konzultanta bakalářské práce:

Ing. Jana Nováková, Ph.D.
Státní ústav radiační ochrany, v.v.i.
Bartošková 28
140 00 Praha 4

Datum zadání bakalářské práce: 14. 10. 2022

Termín odevzdání bakalářské práce: 2. 8. 2023

Doba platnosti zadání je dva roky od data zadání.




.....
garant programu


.....
vedoucí katedry


.....
děkan

V Praze dne 14.10.2022

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svou bakalářskou práci vypracoval samostatně a použil jsem pouze podklady (literaturu, projekty, SW atd.) uvedené v příloženém seznamu.

V Praze dne 8.1.2024

.....
Daniel Ptáček

Poděkování

Rád bych zde vyjádřil poděkování Mgr. Pavlovi Karhanovi za jeho podporu, trpělivost, odborné vedení a cenné rady během tvorby této bakalářské práce.

Daniel Ptáček

Název práce:

Porovnání metod kalibrace SPECT kamery pro měření aktivity štítné žlázy

Autor: Daniel Ptáček

Obor: Radiologická technika

Druh práce: Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Pavel Karhan
Fakultní nemocnice Olomouc
Oddělení lékařské fyziky a radiační ochrany
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Konzultant: Ing. Jana Nováková, Ph.D.
Státní ústav radioační ochrany, v.v.i.
Bartoškova 28, 140 00 Praha 4

Abstrakt: Práce se věnuje porovnání metod kalibrace SPECT kamery pro měření aktivity ve štítné žláze při jejím onemocnění. Mezi porovnávané metody patří plastový válcový fantom krku s otvorem pro injekční stříkačky, antropomorfní fantom krku s vyměnitelnými vložkami štítné žlázy o různých objemech, jehož struktury, včetně vložek, byly vytisknuty na 3D tiskárně podle rozměrů v doporučení ICRP Publication 110 a NEMA IEC PET tělový fantom s šesti sférami o různých objemech. Kalibrace byla provedena na přístroji GE Discovery 670 SPECT/CT disponující dvěma hlavami gamakamer a to jak v planárním, tak v tomografickém režimu. Výsledky citlivostí systému, kterými jsou metody srovnávány, jsou reprezentovány formou grafů. Odhadnutá systematická chyba hodnot citlivostí od zlatého standardu, kterým byl zvolen antropomorfní fantom krku, je diskutována vzhledem k nejvyšší nejistotě v rámci celého dozimetrického řetězce.

Klíčová slova: kalibrace, dozimetrie, SPECT/CT, MIRD, antropomorfní fantom krku válcový fantom krku, NEMA IEC PET tělový fantom

Title:

Comparison of calibration methods of a SPECT camera for thyroid activity measurements

Author: Daniel Ptáček

Abstract: The thesis focuses on the comparison of SPECT camera calibration methods for measuring activity in the thyroid gland in thyroid disease. The compared methods include a plastic cylindrical neck phantom with a hole for syringes, an anthropomorphic neck phantom with interchangeable thyroid inserts of different volumes, whose structures, including the inserts, were 3D printed according to the dimensions in ICRP Publication 110 and a NEMA IEC PET body phantom with six spheres of different volumes. The calibration was performed on a GE Discovery 670 SPECT/CT machine equipped with two gamma camera heads in both planar and tomographic modes. The results of the system sensitivities by which the methods are compared are represented in the form of graphs. The estimated systematic error of the sensitivity values from the gold standard, which was chosen to be the anthropomorphic neck phantom, is discussed due to the highest uncertainty in the whole dosimetry chain.

Key words: calibration, dosimetry, SPECT/CT, MIRD, anthropomorphic neck phantom, cylindrical neck phantom, NEMA IEC PET body phantom

Obsah

Seznam použitých zkratk	11
Úvod	13
1 Štítná žláza	15
1.1 Anatomie	15
1.2 Hormony štítné žlázy	16
1.3 Regulace funkce štítné žlázy	16
1.4 Účinky hormonů štítné žlázy	16
1.5 Onemocnění štítné žlázy	17
1.5.1 Hypotyreóza	17
1.5.2 Hypertyreóza	18
1.5.3 Uzly, struma a nádory štítné žlázy	18
2 MIRD formalismus	21
2.1 Stanovení střední absorbované dávky	21
2.1.1 Kumulovaná aktivita	21
2.1.2 S-faktor	26
2.2 Limitace MIRD formalismu	27
3 Prováděné cílené radionuklidové terapie	29
3.1 Léčba benigních onemocnění štítné žlázy pomocí $^{131}\text{I-NaI}$	29
3.2 Léčba diferencovaných karcinomů štítné žlázy pomocí $^{131}\text{I-NaI}$	32
3.3 Další cílené radionuklidové terapie	35
4 Kalibrace SPECT kamery	43
4.1 Planární kalibrace	44
4.1.1 Metoda orgánové kalibrace	44
4.1.2 Vyhodnocení výsledků měření	51
4.2 Tomografická kalibrace	52
4.2.1 Metoda orgánové kalibrace	53
4.2.2 Metoda křížové kalibrace a RC koeficientů	54
4.2.3 Vyhodnocení výsledků měření	62
Diskuze	63
Závěr	67

Literatura	69
A Region-growing funkce	77
A.1 Region-growing funkce pro planární snímky	77
A.2 Region-growing funkce pro tomografické obrazy	78
A.3 Region-growing funkce pro tomografický obraz NEMA IEC PET tělo- vého fantomu	79
B Tabulky parametrů a, b, c, g empirické funkce (4.15)	81
C Zbylé obrázky porovnání metod kalibrace pomocí planárních snímků	83
D Zbylé obrázky porovnání metod kalibrace pomocí SPECT obrazů	89
E Vypočtené RC koeficienty	93

Seznam použitých zkratek

CT	Computed Tomography, Výpočetní tomografie
cps	Counts per second, Počet impulsů za sekundu
ČSNM	Česká Společnost Nukleární Medicíny
FoV	Field of View, Zorné pole
HCC	Hepatocelulární karcinom
mIBG	Metajodobenzylguanidin
MRI	Magnetic Resonance Imaging, Magnetická rezonance
NEMA IEC PET	Označení tělového fantomu disponujícího šesti sférami
NET	Neuroendokrinní tumor
PET	Positron Emission Tomography, Pozitronová emisní tomografie
PET/CT	Hybridní přístroj kombinující PET a CT
PRRNT	Peptid-receptorová radionuklidová terapie
PVE	Partial Volume Effect, Efekt částečného objemu
QC	Quality Control, Kontrola kvality
RC	Recovery Coefficient
RF	Radiofarmakum
RG	Region-Growing

ROI	Region Of Interest, Oblast zájmu
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography, Jednofotonová emisní výpočetní tomografie
SPECT/CT	Hybridní přístroj kombinující SPECT a CT
ŠŽ	Štítná žláza
TOF	Time Of Flight, Doba letu
WB	Whole-Body, Celotělové

Úvod

Radioaktivní jód v případě onemocnění štítné žlázy je klinicky používán již od 50. let minulého století [1], přičemž jeho bezpečnost je ověřena na desítkách tisíc pacientů po celém světě. Indikací k této léčbě jsou některá benigní onemocnění, ale i zhoubné nádory. Souhrnným označením využití radioaktivních látek k léčbě různých onemocnění je „cílené terapie otevřenými radionuklidovými zářiči“.

Cílené terapie otevřenými radionuklidovými zářiči se opírají o uměle vytvořené radionuklidy, jež jsou vázány na vhodný transportér, s cílem zničit nádorové buňky. Tato spojení uměle vytvořeného radionuklidu s vhodným transportérem se označují jako radiofarmaka (RF). Hlavním cílem je do léčené tkáně doručit dostatečnou dávku prostřednictvím akumulovaného terapeutického RF a zároveň okolní tkáně neozářit natolik, aby byla narušena jejich funkčnost. Z tohoto důvodu jsou preferovány radionuklidy emitující záření beta minus, které deponuje svou energii na vzdálenostech řádově jednotek milimetrů. V současné době se rovněž uplatňují i zářiče alfa, jež vyzařují energeticky výraznější záření deponující svou energii na mnohem kratší dráze než záření beta, které je typické pro běžně dostupné radionuklidy [2].

Zjištění individuální biokinetiky radiofarmaka v cílových oblastech je klíčové pro stanovení absorbované dávky při terapii otevřenými radionuklidovými zářiči. K tomu slouží kvantitativní zobrazování (*image-based dosimetry*), což zahrnuje sledování biokinetických procesů pomocí specializovaných zařízení. Mezi tyto přístroje se obvykle řadí gama kamera, jednofotonová emisní výpočetní tomografie (*single photon emission computed tomography*, SPECT) nebo pozitronová emisní tomografie (*positron emission tomography*, PET). Výrazně častěji jsou přístroje SPECT a PET kombinovány s výpočetní tomografií (*computed tomography*, CT), které jsou nazývány hybridními přístroji SPECT/CT a PET/CT. Součástí tohoto procesu je také měření celotělové retence radiofarmaka v těle a někdy odběry krve pro stanovení dávky v ní [2].

Klíčová je rychlost akumulace radiofarmaka v cílové tkáni (*uptake*) a jeho následné vylučování (*clearance*). U přístrojů využitých k těmto měřením je nutná znalost kalibračních koeficientů pro přepočet měřených veličin na aktivitu radiofarmaka [3]. Poté je možné pokračovat dle MIRD formalismu nebo využít dostupné softwarové řešení [2].

Cílem práce je porovnání různých metod kalibrace SPECT kamery pro měření aktivity štítné žlázy při cílené radionuklidové terapii s ^{131}I a to jak při planárním, tak při tomografickém režimu. Ke kalibraci byly využity 3 fantomy - plastový válcový fantom s otvorem pro injekční stříkačku, antropomorfní fantom krku s vyměnitelnými vložkami štítné žlázy o různém objemu, jehož struktury, včetně vložek, byly vytisknuty na 3D tiskárně podle

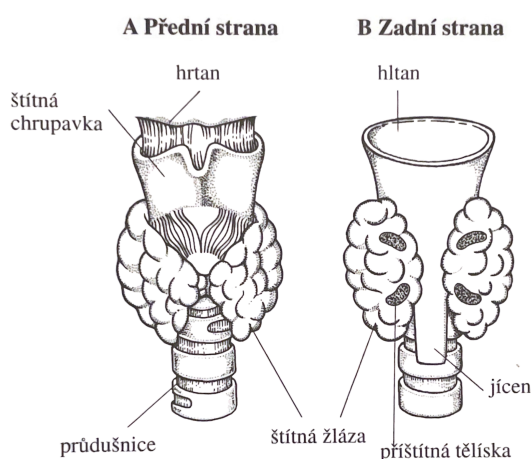
rozměrů v doporučení ICRP Publication 110 [4] a NEMA IEC PET tělový fantom disponující šesti sférami o různém objemu.

1 || Štítná žláza

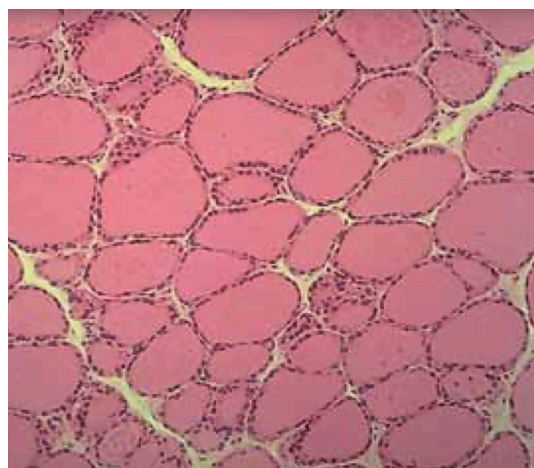
Tato práce se zaměřuje na porovnání metod kalibrace SPECT kamery pro měření aktivity štítné žlázy (ŠŽ), což přináší důležité poznatky pro zdokonalení diagnostických a terapeutických postupů v této oblasti. V oblasti diagnostiky a léčby poruch ŠŽ žlázy je klíčové porozumět nejen používané technice, ale i anatomii, fyziologii a onemocněním spojených se ŠŽ.

1.1 Anatomie

ŠŽ se skládá ze dvou oválných laloků, které jsou propojeny tenkým spojem zvaným *isthmus*. Je umístěna pod kůží na přední části krku, přesně pod štítnou chrupavkou a po stranách průdušnice (*trachea*). Velikost ŠŽ je podmíněna několika faktory, jako je věk, etnický původ, tělesná stavba, příjem jódu a selenu a další. Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) se normální velikost ŠŽ u dospělých žen pohybuje do 18 ml a u dospělých mužů do 22 ml. Dle novější studie Viduetsky et al., 2019 [5] je hranice normálního objemu ŠŽ 10 až 15 ml u dospělých žen a 12 až 18 ml u mužů. Zvětšení ŠŽ se nazývá struma [1].



Obrázek 1.1: Štítná žláza: **A** pohled z přední strany, **B** pohled ze zadní strany, kde jsou uložena příštítná tělíska [6]



Obrázek 1.2: Mikroskopický pohled na tkáň štítné žlázy - folikuly a koloid [1].

Při mikroskopickém zkoumání ŠŽ je patrné, že se skládá z mikroskopických struktur

zvaných folikuly, což jsou malé váčky, jež obsahují tekutinu, známou jako koloid (viz obr. 1.2).

Folikuly ŠŽ jsou složeny z buněk nazývaných folikulární buňky, které jsou odpovědné za produkci hormonů ŠŽ, jako jsou tyroxin (T_4) a trijodtyronin (T_3). Tyto hormony jsou skladovány ve formě tyreoglobulinu uvnitř folikulů, kde slouží jako zásoba, která může být uvolněna do krve v případě potřeby. Tento koloidní prostor tedy představuje zásobárnu jak pro tyreoidální hormony, tak pro jód [1].

1.2 Hormony štítné žlázy

Pro produkci hormonů ŠŽ je zásadní přítomnost jódu, který je aktivně absorbován ŠŽ z krve a následně využit pro syntézu hormonů. Tyto hormony, T_4 a T_3 , jsou metabolizovány v játrech a rozkládány enzymy tzv. dejodázami [7]. Pro optimální funkci dejodáz je nutné, aby strava obsahovala dostatečné množství selenu. Ten lze získat zejména konzumací masa, vnitřností, mořských ryb, česneku a ořechů [1].

Některé z široce známých účinků hormonů ŠŽ jsou spojeny se zvýšenou spotřebou kyslíku v téměř všech metabolicky aktivních tkáních. Tyto hormony také ovlivňují růst a vývoj savců, regulují metabolismus lipidů a zlepšují absorpci sacharidů ze střeva [7].

1.3 Regulace funkce štítné žlázy

Dle Barret et al., 2010 [7] je funkce ŠŽ hlavně řízena fluktuacemi hladiny tyreoidního stimulačního hormonu (TSH) z adenohipofýzy. Tato regulace funguje na základě mechanismu nazývaného negativní zpětná vazba - pokles hladiny hormonů ŠŽ v krvi stimuluje produkci TSH v adenohipofýze, což následně podporuje vyšší tvorbu hormonů T_4 a T_3 ve ŠŽ. Naopak, vzestup hladiny hormonů ŠŽ vede k potlačení produkce TSH [1].

1.4 Účinky hormonů štítné žlázy

Hormony produkované ŠŽ mají významný vliv na metabolismus různých živin, včetně cukrů, tuků a bílkovin. Tyto látky ovlivňují energetickou rovnováhu těla a jsou nezbytné pro správnou funkci orgánů a tkání v průběhu celého života. Během vývoje plodu a po narození jsou tyto hormony zásadní pro správný vývoj mozku.

Vyvážené množství hormonů je nezbytné pro syntézu bílkovin v těle, což je klíčové pro vývoj a funkci svalů, kostí, nervů a mozku nejen během nitroděložního vývoje, ale po celý život [1].

Zvýšené množství hormonů ŠŽ způsobuje produkci nadměrného tepla, což vede k mírnému vzestupu tělesné teploty [7]. Nadbytek také zrychluje srdeční činnost a může vést k poruchám srdečního rytmu, což se projevuje bušením srdce, zvýšeným krevním tlakem a pocitem nepravidelné srdeční akce. Podobně tak zvyšuje energetický výdej organismu

a dokáže způsobit významný úbytek hmotnosti a rozklad tělesných bílkovin. V důsledku toho může dojít k řídnutí kostí (osteoporóza) a ztrátě svalové hmoty.

Naopak nízká hladina hormonů ŠŽ zpomaluje srdeční tep a z důvodu vyššího zadržování tekutin v těle způsobuje i mírné zvýšení tělesné hmotnosti. Zapříčinit může rovněž zvýšenou hladinu cholesterolu v krvi, což zvyšuje riziko srdečních a cévních onemocnění (ateroskleróza). Nedostatek hormonů je však nebezpečný už během nitroděložního vývoje plodu, může totiž vyústit až ve vývojové postižení nazývané kretenismus.

Hormony ŠŽ ovlivňují také metabolismus cukrů, a proto jejich oscilace ovlivňuje stav diabetiků [1].

1.5 Onemocnění štítné žlázy

Onemocnění ŠŽ lze rozdělit na poruchy se sníženou funkcí ŠŽ (hypotyreóza), zvýšenou funkcí ŠŽ (hypertyreóza) nebo funkcí normální, při které jsou však pozorovány morfologické změny (uzly, struma, nádory a i některé záněty) [1].

1.5.1 Hypotyreóza

Hypotyreóza může být vrozená nebo získaná v průběhu života. V prenatálním období je důležitá správná funkce ŠŽ matky a její zásobení jódem. Z tohoto důvodu je již od 80. let dvacátého století prováděno povinné plošné vyšetření funkce ŠŽ u všech novorozenců. Dle Jiskry, 2011 [1] a Límanová et al., 2006 [8] je nejčastější příčinou hypotyreózy chronický zánět. Jedny z hlavních příznaků tohoto onemocnění jsou ospalost, únava, zimomřivost, slabost svalů a jejich bolest, vysušená a chladná pokožka, nekvalitní vlasy až alopecie, zpomalení srdeční činnosti a zácpa. U žen se navíc mohou objevovat poruchy plodnosti a menstruačního cyklu zatímco u mužů problémy s potencí a erekcí [1].

Léčba

Léčba hypotyreózy spočívá v dodání chybějícího hormonu (tyroxinu) do těla pacienta. Ve velmi ojedinělých případech se během léčby přidává i hormon trijodtyronin. Ačkoliv je léčba hypotyreózy doživotní, správně léčený pacient se většinou dokáže vrátit k normálnímu životu i přes fyzické a psychické obtíže. U pacientů s vážnými problémy s oběhovým systémem se může snížit tolerance vůči podávanému tyroxinu, což lze mít negativní vliv na prognózu. Neléčená hypotyreóza může vést až k život ohrožujícímu stavu známému jako myxedémové kóma, přičemž infekce a chlad se řadí mezi hlavní spouštěče tohoto stavu. Díky současnému pokroku v lékařské péči je však tento stav vzácný [1, 8, 9].

1.5.2 Hypertyreóza

Jednou z nejčastějších příčin hypertyreózy u mladých lidí je Gravesova-Basedowova choroba, u které je pozorován vznik protilátek v těle (tzv. TRAK), které jsou vázány na TSH receptory, vedoucí ke stimulaci ŠŽ a vyšší tvorbě tyreoidálních hormonů. U starších osob jsou naopak častější příčinou uzly ve ŠŽ, tzv. toxický adenom nebo polynodózní struma. V tomto případě je ztracen regulační vliv TSH, tudíž se neuplatňuje negativní zpětná vazba (viz podkapitola 1.3) a tím je zvýšena tvorba hormonů ŠŽ [10, 1, 8].

Bez ohledu na příčinu hypertyreózy je většina příznaků stejná u všech forem, avšak intenzita se může lišit v závislosti na věku pacienta a případných spoluexistujících onemocněních. Objevují se například poruchy srdečního rytmu, bušení srdce, řídnutí vlasů, hyperhidróza a s tou spojená nesnášenlivost vyšších teplot, bolest svalů a jejich úbytek. Často dochází k úbytku na tělesné váze, někdy však naopak k pocitům hladu, které u některých pacientů vyústí v přibývání na váze. U žen bývá pozorována nepravidelnost menstruačního cyklu a poruchy plodnosti, zatímco u mužů problémy s potencí. ŠŽ při tomto onemocnění bývá často zvětšená, vytvoří se tzv. struma (zvětšení však není pravidlem). Určitá skupina pacientů trpících hypertyreózou na základě Gravesovy-Basedowovy choroby může vykazovat příznaky známé jako endokrinní orbitopatie. Tyto příznaky zahrnují pálení, řezání a slzení očí, vyčnívání očních bulv z očnice a neschopnost plného zavření víček. V extrémních případech může dojít k úplné ztrátě zraku v důsledku tlaku na oční nerv. Pacienty s hypertyreózou je třeba pečlivě sledovat při příjmu vyšších dávek jódu, protože jakákoli forma tohoto onemocnění se může rapidně zhoršit (např. po podání kontrastní látky obsahující jód během CT vyšetření) [1, 8].

Léčba

U všech forem hypertyreózy je prvním krokem léčby podání léků, které snižují produkci hormonů ŠŽ (tyreostatika). Jejich účinek však nenastupuje okamžitě, ale až po několika týdnech. Z tohoto důvodu se obvykle kombinují s léky regulujícími srdeční činnost a s léky redukujícími nepříznivé účinky tyreoidálních hormonů. Doba užívání nízkých udržovacích dávek tyreostatik je minimálně 1 rok, ale může být prodloužena i na několik let. Při užívání léků je doporučen přísun vitamínů a dodržování režimu, který zahrnuje fyzický i psychický odpočinek, omezení konzumace alkoholu a zákaz kouření. U pacientů, u nichž není dosaženo trvalého vyléčení, je nezbytné zvážit další postup léčby, buď formou operace nebo léčby radiojódem [1, 8, 9].

1.5.3 Uzly, struma a nádory štítné žlázy

Každá kulovitá formace ve ŠŽ se označuje jako uzel, bez ohledu na její biologickou povahu. Jsou častým nálezem s incidencí až 30-40 % u žen starších 50 let. Nalezené uzly jsou častěji v oblastech s nedostatkem jódu a pouze malá část z nich, cca 5-10 %, představuje pravé nádory. Pokud jsou uzly zapříčiněny zvýšenou funkcí ŠŽ, jsou téměř vždy nezhoubné (často toxický adenom). Z toho vyplývá, že nalezení uzlu ve ŠŽ obvykle není důvodem pro zbytečné obavy, jelikož pravděpodobnost, že by se jednalo o zhoubný nádor, je velmi nízká [1, 8].

Prostou strumou se obvykle rozumí zvětšení ŠŽ z jakéhokoli důvodu, který nemusí být nutně spojen s její funkcí. Vznik strumy může být spojen jak s nadměrnou, tak s nedostatečnou či normální funkcí ŠŽ. Struma difuzní se vyskytuje, když je ŠŽ zvětšená jako celek a neobsahuje žádné uzly. Pokud je přítomen jeden uzel, pak hovoříme o strumě nodózní. V případě s více uzly jde o strumu polynodózní. Pokud se uzlově změněná ŠŽ rozšiřuje do hrudníku, označuje se jako retrosternální struma. Struma se u žen vyskytuje až 8× častěji než u mužů [11, 1, 8].

Určitá skupina pacientů trpících jednoduchou strumou nevykazuje žádné nebo jen minimální symptomy. Jak se struma zvětšuje, pacienti začnou pociťovat tlak na krku, nepohodlí při nošení těsných oděvů kolem krku a potíže s polykáním. Velké strumy mohou tlačit na průdušnici, jícen a velké cévy, což může způsobit přetížení orgánů nebo tkání, dušnost a nutkání kašlat. Vzácně může také dojít ke změně hlasu. Dušnost se často objevuje nejprve při fyzickém namáhání, postupně i v klidu, a její příznaky se nakonec zhoršují i vleže. Struma může být bolestivá pouze v případě náhlého krvácení do uzlu nebo cesty z důvodu tlaku na okolní orgány [11, 8, 9].

Mezi relativně vzácné onemocnění se řadí karcinom ŠŽ, který ovšem představuje nejčastější zhoubný nádor v endokrinologii (až 90 % všech diagnostikovaných nádorů). Většina karcinomů ŠŽ je tzv. diferencovaná, což znamená, že jsou v raných stádiích velmi dobře léčitelné. Méně časté jsou nediferencované karcinomy, jejichž prognóza je výrazně horší. Karcinom se klinicky projevuje jako hmatný, typicky bezbolestný uzel na krku. Uzel bývá obvykle tuhý a přirostlý k okolí krku, často je doprovázen zvětšenými lymfatickými uzlinami. Nicméně menší karcinomy, často nalezené například při ultrazvukovém vyšetření, nemusí být hmatatelné ani způsobovat obtíže. Když útvar dosahuje velikosti do 2 cm, nazývá se mikrokarcinomem a má výbornou prognózu. Zhoubný nádor obvykle nenarušuje funkci ŠŽ. Medulární karcinom ŠŽ je zčásti dědičným onemocněním, a proto by příbuzní pacientů s tímto onemocněním měli být geneticky vyšetřeni [1, 8, 9].

Léčba

Dříve běžně používané léčby uzlů pomocí vysokých dávek tyroxinu bylo zanecháno kvůli nedostatečnému účinku a vysokému riziku nežádoucích účinků. Dnes kromě chirurgického zákroku neexistuje žádná účinná terapie, která by vedla k úplnému vymizení uzlů ve ŠŽ. Většina uzlů však nepředstavuje pro pacienty žádné potíže, pacienti jsou pouze pravidelně kontrolováni ultrazvukem, přičemž porucha funkce ŠŽ je léčena až v případě potřeby. Většina uzlů zůstává dlouhodobě stabilní a neztvětšuje se. Operace je ovšem nezbytná i u nezhojných uzlů, pokud způsobují nadměrnou funkci ŠŽ, zvětšují se, expandují do hrudní dutiny a vyvíjejí tlak na okolní orgány, anebo pokud existuje jakékoliv podezření na malignitu uzlu.

V léčbě karcinomu ŠŽ je primárně indikován chirurgický zákrok - kompletní odstranění ŠŽ, následované léčbou radioaktivním jodem a tzv. supresivní terapií (podávání vysokých dávek tyroxinu s cílem potlačit tvorbu TSH). Stejně jako buňky ŠŽ i buňky diferencovaného karcinomu mají schopnost akumulace jodu, které využívá léčba radioaktivním jodem s cílem ozářit tyto buňky zevnitř a tím je zničit. U nediferencovaných karcinomů je základním přístupem chirurgický zákrok (pokud nejsou přítomny vzdálené metastázy a nález je operabilní) nebo externí radioterapie. V případě vzácného lymfomu

ŠŽ je primárně indikována chemoterapie. Papilární karcinom, nejčastější typ zhoubného nádoru ŠŽ u nás, má obvykle vynikající prognózu, pokud je diagnostikován v raných stádiích [1, 8].

2 || MIRD formalismus

V roce 1968 byl zveřejněn první dokument z řady zabývající se výpočtem absorbované dávky v oblasti nukleární medicíny – MIRD Pamphlet No. 1 [12]. Tato metodika je dnes nejčastěji používána při stanovování absorbovaných dávek.

Přesnost stanovení střední absorbované dávky úzce souvisí se správným výběrem kompartmentového modelu. Jak je popsáno v Häscheid et al., [13] pro dozimetrii ŠŽ je výhodné zvolit si model dvoukompartmentový.

2.1 Stanovení střední absorbované dávky

Označme r_T jako cílovou oblast, pro kterou chceme vypočítat střední absorbovanou dávku, a r_S jako zdrojovou oblast s aktivitou. Moderní přehled metody výpočtu střední absorbované dávky je popsán v Bolch et al., 2009 [14] a to vztahem

$$\bar{D}(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S, T_D) \cdot S(r_T \leftarrow r_S), \quad (2.1)$$

kde $\bar{D}(r_T, T_D)$ představuje střední absorbovanou dávku v cílové oblasti r_T , $\tilde{A}(r_S, T_D)$ značí kumulovanou aktivitu ve zdrojové oblasti r_S , $S(r_T \leftarrow r_S)$ označuje S-faktor pro příslušný radionuklid a dvojici tkání r_S a r_T . T_D označuje dobu od aplikace aktivity, což zároveň představuje dobu, přes kterou je integrována kumulovaná aktivita. Doba integrace se nejčastěji volí od 0 do $+\infty$, nicméně by měla odpovídat zkoumanému biologickému efektu v kombinaci s časovým obdobím, ve kterém je příslušná dávka v těle absorbována [15].

2.1.1 Kumulovaná aktivita

Podle MIRD Pamphlet No. 1. [12] se celkový počet přeměn v dané zdrojové oblasti označuje jako kumulovaná aktivita. Dle Bolch et al., 2009 [14] a také McParland et al., 2010 [16] je kumulovaná aktivita definována jako časový integrál průběhu aktivity ve zdrojové oblasti

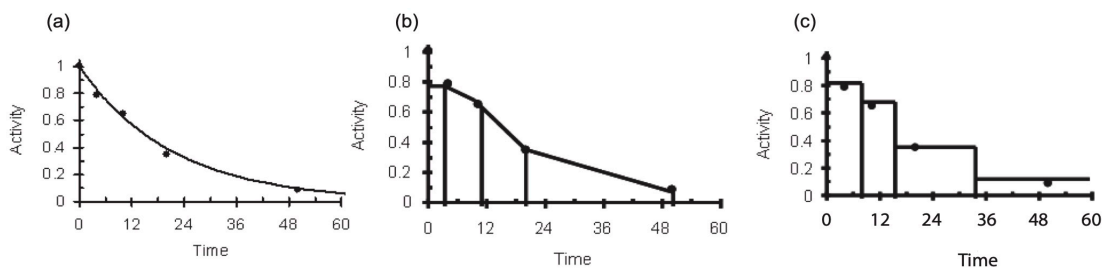
$$\tilde{A}(r_S, T_D) = \int_0^{T_D} A(r_S, t) dt. \quad (2.2)$$

Volba doby integrace T_D je popsána v kapitole 2.1.

V případě výpočtu kumulované aktivity podle vzorce (2.2) prokladem naměřených hodnot a následnou analytickou integrací, je důležité si správně zvolit příslušný kompartmentový model, kterým lze předpovědět chování aktivity v těle. Kompartmentové modelování popisuje pohyb látky z jednoho kompartmentu do druhého, přičemž kompartmentem může být objem/prostor nebo jen určité množství látky v objemu. Jako příklad lze uvést pohyb radiofarmaka z krevního řečiště do orgánu a jeho následná metabolizace z orgánu dále. Při aplikaci kompartmentového modelování na lidské tělo dochází obvykle k velkým zjednodušením základních procesů a mezi skutečným systémem a modelem může být omezený anatomický vztah. Rozhodujícím úkolem je určit počet kompartmentů a vzájemné vztahy mezi nimi. Kompartmentová analýza předpovídá množství nebo koncentraci uvažovaných roztoků v každém kompartmentu jako funkci času. Při popisu přenosu látek difúzí se vychází z následujících předpokladů [17]:

1. Objem každého kompartmentu zůstává konstantní.
2. Jakýkoliv rozpuštěný roztok vstupující do jednoho kompartmentu je okamžitě promíchán v jeho celém objemu.
3. Rychlost úbytku látky z jednoho kompartmentu je úměrná přenosovým konstantám do kompartmentů jiných.

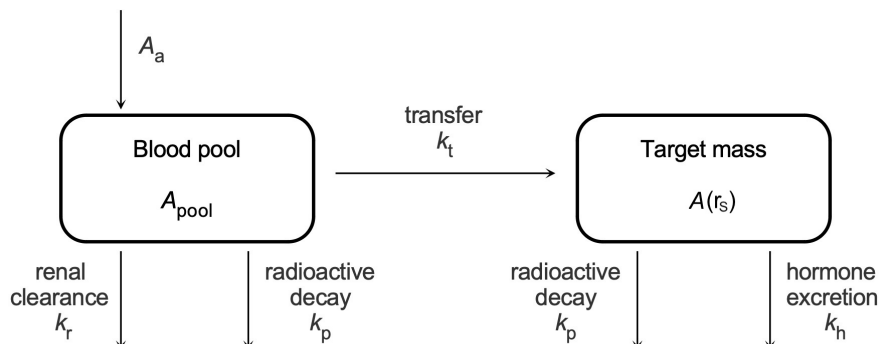
Kromě výpočtu kumulované aktivity pomocí analytické integrace je také možné využít numerickou integraci lichoběžníkovou, či obdélníkovou metodou. Za výhodu těchto metod lze pokládat to, že k jejich využití není třeba znát příslušný kompartmentový model, resp. předpis funkce průběhu aktivity v těle, který z něho vychází. Občas dokonce numerické integrace mohou poskytnout proklad s vyšší přesností, nicméně jejich častým problémem je extrapolace dat do pozdních časů po posledním měření a do času mezi aplikací a prvním měřením [15]. Vizualizace těchto metod je uvedena na obrázku 2.1.



Obrázek 2.1: Demonstrace různých metod pro výpočet kumulované aktivity. (a) Proklad exponenciální funkcí, (b) numerická integrace lichoběžníkovou metodou, (c) numerická integrace obdélníkovou metodou [15].

Dvoukompartimentový model pro dozimetrii ŠŽ

Často využívaným jednoduchým modelem pro popis průběhu aktivity v oblasti zájmu je dvoukompartimentový model. Jeho vizualizaci pro štítnou žlázu lze vidět na obrázku 2.2.



Obrázek 2.2: Model kinetiky ^{131}I u benigního onemocnění ŠŽ se dvěma kompartmenty: krevním kompartmentem a cílovou oblastí. A_x označují aktivity, k_x přenosové konstanty. Převzato z [13] a upraveno.

Aplikovaná aktivita A_a , která je aplikována do krevního kompartmentu (*Blood pool*), se s časem postupně vylučuje z těla (s konstantou k_r). Zároveň ^{131}I podstupuje fyzikální přeměnu (konstanta k_p) a dochází k jeho vstřebávání do oblasti zájmu (*Target mass*), kterým je ŠŽ (konstanta k_t). Aktivita v této oblasti zájmu $A(r_s)$ rovněž podléhá fyzikální přeměně s rychlostí k_p a v případě ŠŽ navíc i hormonální exkreci s rychlostí k_h . Z uvedeného dvoukompartimentového modelu lze odvodit následující dvojici diferenciálních rovnic:

$$\frac{dA_{\text{pool}}(t)}{dt} = -A_{\text{pool}}(t) \cdot (k_r + k_p + k_t) \quad (2.3)$$

$$\frac{dA(r_s, t)}{dt} = k_t \cdot A_{\text{pool}}(t) - (k_p + k_h) \cdot A(r_s, t) \quad (2.4)$$

Vyřešením diferenciálních rovnic s počáteční podmínkou $A_{\text{pool}}(0) = A_a$ a označením $k_B = k_r + k_p + k_t$, $k_T = k_p + k_h$ získáme předpis pro průběh aktivity v oblasti zájmu $A(r_s, t)$ a také pro takzvaný *radioiodine uptake* $RIU(t)$.

$$A(r_s, t) = \frac{k_t}{k_B - k_T} \cdot A_a \cdot \left(e^{-k_T \cdot t} - e^{-k_B \cdot t} \right) \quad (2.5)$$

$$RIU(t) = \frac{A(r_s, t)}{A_a} = \frac{k_t}{k_B - k_T} \cdot \left(e^{-k_T \cdot t} - e^{-k_B \cdot t} \right) \quad (2.6)$$

Integrací $RIU(t)$ podle času je získána veličina známá jako rezidenční čas RT (*residence time*).

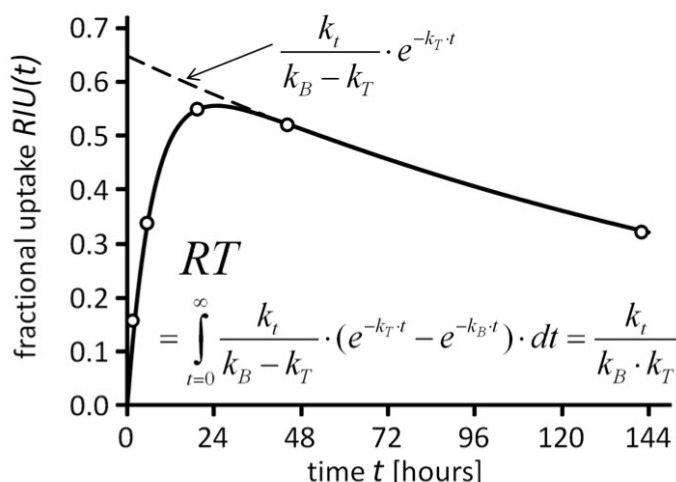
$$RT = \frac{\int_0^{T_D} A(r_s, t) dt}{A_a} = \frac{\tilde{A}(r_s, T_D)}{A_a} \quad (2.7)$$

Při dozimetrii štítné žlázy je jeho hodnota

$$RT = \frac{k_t}{k_B \cdot k_T}. \quad (2.8)$$

V MIRD Pamphlet No. 1. [12] je rezidenční čas označován jako τ . V publikaci Bailey et al., 2014 [15] je rezidenční čas přejmenován na koeficient kumulované aktivity a značen \tilde{a} .

Pro stanovení 3 neznámých konstant k_r, k_t, k_h (k_p je nám známo) je potřeba provést alepoň 3 měření. V případě dozimetrie ŠŽ jsou doporučovány časy od 4 do 6 hodin, 1 až 2 dny a 5 až 8 dní od podání aktivity pacientovi [13]. Příklad křivky z obdobně provedeného měření je uveden na obr. 2.3.



Obrázek 2.3: Proklad hodnot frakčního měření (kroužky) rovnicí (2.6). Přerušovaná čára odpovídá monoexponenciální přeměně před fází akumulace aktivity v oblasti zájmu [13].

Takto zdefinovaný dvoukompartmentový model sice platí u benigního onemocnění ŠŽ, nicméně jeho ideu lze využít u více orgánů i s jinými radiofarmaky.

Multikompartmentový model

Dle Bailey et al., 2014 [15] lze v komplikovanějších případech často popsat závislost aktivity ve zdrojové oblasti na čase součtem exponenciálních funkcí

$$A(r_S, t) = \sum_j A_j \cdot e^{-t \cdot (\lambda + \lambda_j)}, \quad (2.9)$$

kde j značí počet sčítanců, A_j počáteční aktivitu j -té exponenciely a λ_j biologickou přeměnovou konstantu. Přeměnová konstanta radionuklidu λ je vyjádřena jako

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}, \quad (2.10)$$

kde $T_{1/2}$ značí poločas přeměny radionuklidu. V lidském těle jsou však aktivní i biologické procesy, které přirozeně odbourávají radionuklid. Zde je definován biologický poločas přeměny $T_{1/2,j}$. Výsledný efektivní poločas přeměny lze stanovit dle vzorce

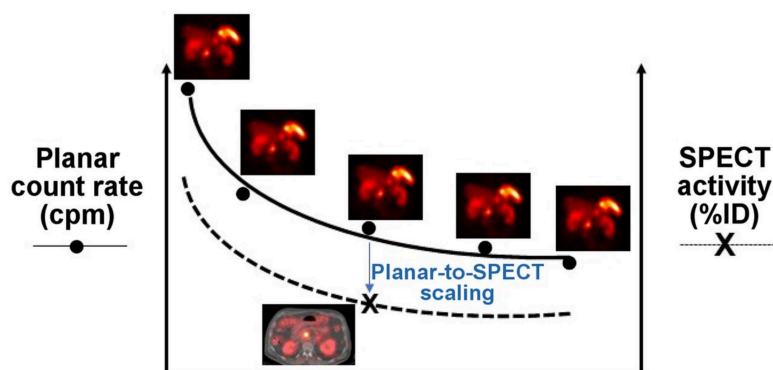
$$\frac{1}{T_{1/2,\text{eff},j}} = \frac{1}{T_{1/2,j}} + \frac{1}{T_{1/2}}. \quad (2.11)$$

Měření aktivity

Závislost aktivity ve zdrojové oblasti na čase $A(r_s, t)$ je obvykle určována z po sobě jdoucích kvantitativních zobrazovacích sezení na gama kameře prokladem analytickou funkcí, ale lze ji také vyhodnotit pomocí přímého měření aktivity na tkáňové biopsii, vzorku krve nebo pomocí měření aktivity v celém těle jednou sondou [15].

V případě gama kamery lze data získat z provedení celotělového, plánárního, SPECT nebo hybridního SPECT/CT snímání. Po aplikaci radiofarmaka značeným ^{131}I je dle MIRD Pamphlet No. 24 [18] doporučeno pro vyšetření využít hybridní přístroj SPECT/C, kdykoli je to možné.

Z důvodu časové náročnosti a zejména radiační zátěže z opakovaného CT vyšetření je dle Capala et al., 2021 [19] doporučeno využít hybridního SPECT-planárního snímání. Tento postup zahrnuje pořízení SPECT a plánárního snímku v jednom časovém bodě a v následujících časových bodech se provádí pouze rychlejší plánární snímky. Více plánárních snímků umožňuje získat tvar křivky aktivity v čase, zatímco jediný snímek SPECT poskytuje spolehlivější odhad aktivity v příslušné zdrojové oblasti v okamžiku pořízení SPECT i plánárního snímku. Jeden časový bod, ve kterém jsou pořízeny jak SPECT, tak plánární snímek, poskytuje škálovací faktor pro přepočtení počtu impulsů v každém z následujících plánárních snímků na aktivitu. Toto škálování je prováděno kvůli překryvu tkání na plánárních snímcích.



Obrázek 2.4: Princip měření kinetiky radiofarmaka pomocí hybridního SPECT-planárního zobrazování [19].

Tvar proložené křivky, která popisuje aktivitu v závislosti na čase od podání radiofarmaka, může být silně ovlivněna počtem a načasováním jednotlivých měření. Plán měření by měl být navržen na základě tkáně (buď kritického orgánu nebo nádoru), která je sledována pro účely dozimetrie, a dále s ohledem na zdravotní stav pacienta [20].

2.1.2 S-faktor

S-faktor je specifický pro daný radionuklid a pro výpočetní fantom, který definuje prostorový vztah a složení tkání r_S a r_T . Reprezentuje dávku v cílové oblasti zájmu vyvolanou jednou přeměnou radionuklidu ve zdrojové oblasti. Výsledná hodnota je vztažena na jednotku kumulované aktivity. S-faktor lze stanovit na základě simulace Monte Carlo nebo ho lze spočítat dle definice, která je k nalezení např. v publikaci Bolch et al., 2009 [14] a má tvar

$$S(r_T \leftarrow r_S, t) = \frac{1}{M(r_T, t)} \sum_i E_i \cdot Y_i \cdot \phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t), \quad (2.12)$$

kde E_i je hodnota energie emitovaného záření i , Y_i je pravděpodobnost, že bude emitováno záření s energií E_i , $M(r_T, t)$ je hmotnost cílové oblasti v čase t a ϕ je absorbovaná frakce. Tato frakce je definována jako podíl energie emitovaného záření ze zdrojové oblasti r_S , který je absorbován v cílové oblasti r_T v čase t . Absorbovaný podíl závisí na tvaru, velikosti a hmotnosti zdrojové a cílové oblasti, vzdálenosti a typu materiálu mezi zdrojovou a cílovou oblastí, typu emitovaného záření ze zdroje a energie záření. Jeho hodnota se pohybuje mezi 0 a 1 [15].

Dále lze dle Bolch et al., 2009 [14] ve většině případů časovou závislost S zanedbat, jelikož hmotnost zdrojové a cílové tkáně zůstává po dobu ozařování konstantní. Proto v rovnici stanovení střední absorbované dávky (2.1) je pouze S-faktor ve tvaru $S(r_T \leftarrow r_S)$.

Anatomické modely

Původní modely se zaměřovaly na fantomy, které popisovaly anatomii pomocí analytických rovnic. Tyto fantomy zahrnovaly souřadnicový systém, do kterého byly umístěny jednoduché geometrické tvary, jako jsou koule nebo válce, reprezentující klíčové anatomické struktury. Mezi analytické fantomy patřily modely dospělého muže, netěhotné ženy, těhotné ženy pro jednotlivé trimestry těhotenství, dětí (od novorozence do 15 let věku) a také modely mozku, ledvin a koule s jednotkovou hustotou.

Voxelové fantomy představují druhou generaci fantomů, které jsou používány pro výpočet S-faktorů. Tyto fantomy umožňují zhotovit podrobnější modely anatomie a mohou být vytvořeny na základě segmentace orgánů z obrazových dat, jako jsou například snímky z výpočetní tomografie (CT). Projekt *OpenDose* [21] poskytuje volně dostupný seznam až 1252 S-faktorů vypočtených pro referenční fantomy druhé generace podle ICRP 110 [4]. Další seznamy S-faktorů jsou k nalezení např. v publikacích MIRD Pamphlet No. 15 [22] a MIRD Pamphlet No. 19 [23].

Třetí generace fantomů využívá matematický model nazývaný *non-uniform rational b-spline* (NURBS), který je hojně využíván v oblasti počítačové grafiky pro přesnou reprezentaci povrchů. Tento model umožňuje flexibilní zobrazení geometrických tvarů a povrchů pomocí stejné matematické reprezentace. Díky schopnosti zachytit pohyby, jako je dýchání a srdeční cyklus, v čase, umožňuje třetí generace fantomů čtyřrozměrnou reprezentaci a usnadňuje manipulaci s povrchy [15]. Studie zabývající se touto implementací do molekulárního zobrazování je k nahlédnutí v Segars et al., 2004 [24].

Při výpočtu absorbované dávky pomocí MIRD formalismu a využití tabulkových S-faktorů pro fantomy, např. pro referenčního může, se předpokládá, že anatomie pacienta odpovídá anatomii fantomu. Pro přizpůsobení dozimetrie konkrétnímu pacientovi lze hodnoty S-faktorů korigovat podle hmotnosti cílového orgánu. Tu lze odhadnout z CT snímku, magnetické rezonance nebo ultrazvuku za předpokladu, že anatomická velikost je ekvivalentní funkční velikosti. Korekce hodnoty S-faktoru pro **samoozáření** ($r_S = r_T$) zářením beta (nepenetrující) je provedena dle Bailey et al., 2014 [15] vztahem

$$S(r_T \leftarrow r_T)_{\text{kor}} = S(r_T \leftarrow r_T)_{\text{tab}} \cdot \frac{M(r_T)_{\text{tab}}}{M(r_T)_{\text{kor}}}, \quad (2.13)$$

kde index tab značí hodnoty nalezené v tabulkách a index kor značí reálné hodnoty pro pacienta. V případě, že je nutná úprava S-faktoru pro samoozáření zářením gama (penetrující), lze dle Divoli et al., 2009 [25] provést korekci vztahem

$$S(r_T \leftarrow r_S)_{\text{kor}} = S(r_T \leftarrow r_S)_{\text{tab}} \cdot \left(\frac{M(r_T)_{\text{tab}}}{M(r_T)_{\text{kor}}} \right)^{2/3}. \quad (2.14)$$

Nicméně, samoozáření od záření gama je zanedbatelné, jelikož většina penetrujících částic zdrojovou tkáň opouští [25].

2.2 Limitace MIRD formalismu

Formalismus MIRD je výhodný především svou jednoduchostí výpočtů a snadném použití v klinické praxi. Při provedení aproximace, že S-faktor je v čase neměnný, lze dávku spočítat vzorcem (2.1). Tím pádem lze od sebe oddělit měření biokinetiky radiofarmaka, které je dáno kumulovanou aktivitou, a výpočet geometrie ozáření, který je dán S-faktorem.

Nicméně, při odhadu absorbované dávky se automaticky uplatňují 2 předpoklady [15]:

- Rozložení aktivity ve zdrojové oblasti r_S je **homogenní**.
- Je stanovena pouze **střední absorbovaná dávka** v cílové oblasti zájmu r_T .

Je nutné podotknout, že z daných předpokladů logicky vyplývá nutnost platnosti a přesnosti biokinetického kompartmentového modelu, který je vybrán pro dozimetrii. Dále je důležité zajištění přesnosti referenčních fantomů, na kterých jsou prováděny simulace Monte Carlo pro stanovení S-faktorů. Podle studie Divoli et al., 2009 [25] může nenaplnění tohoto požadavku vést k rozdílům až 26 % mezi střední dávkou stanovenou podle MIRD formalismu a simulací Monte Carlo.

Veškeré uvedené předpoklady jsou aproximací skutečnosti. Důležité je, že formalismus MIRD nepředepisuje žádná omezení pro objem nebo tvar zdroje r_S nebo cíle r_T , pokud je možné předpokládat rovnoměrné rozložení aktivity. Nicméně, omezení vyřčených předpokladů spočívá v tom, že absorbovaná dávka se může v celé oblasti lišit [15].

Heterogenní distribuci aktivity ve zdrojovém orgánu r_S zohledňuje tzv. voxelová dozimetrie, která je například prezentována v MIRD Pamphlet No. 17 [26].

3 || Prováděné cílené radionuklidové terapie

Cílená radionuklidová terapie využívá uměle vytvořené radionuklidy vázané na transportér za účelem zničení nádorových buněk. Tato komplexní spojení, označovaná jako radiofarmaka (RF), hrají klíčovou roli pro dodání terapeutické dávky do cílové tkáně s minimálním poškozením okolních struktur. Zvláště se preferují radionuklidy emitující záření beta minus, ale nově se prosazují i zářiče alfa, které vyzařují energetičtější záření na kratší vzdálenost.

Aplikace RF může probíhat různými způsoby, včetně perorálního a intravenózního podání, s důrazem na selektivitu radiofarmaka ke snížení vedlejších účinků. I když léčba radiojódem zůstává převažující metodou v nukleární medicíně od čtyřicátých let minulého století, nově se prosazují komplexnější radiofarmaka, zejména značené peptidy a protilátky.

Prováděnými cílenými radionuklidovými terapiemi v České republice a problematikou jejich dozimetrie se zabývá dokument Solný et al., *Problematika dozimetrie v cílené radionuklidové terapii*, vydané pod státním úřadem pro jadernou bezpečnost (SÚJB) v roce 2017 [2].

3.1 Léčba benigních onemocnění štítné žlázy pomocí ^{131}I -NaI

Dle Zamrazil a Čeřovské, 2014 [27] jsou hypertyreózou postiženy až 2 % dospělé populace, přičemž vyšší výskyt je pozorován u žen. Stručný popis hypertyreózy a postupu její léčby lze nalézt v podkapitole 1.5.2. Obvyklými indikacemi k léčbě radiojódem jsou Gravesova-Basedowova choroba, hyperfunkční (toxický) adenom nebo struma s vícečetnými uzly, přičemž struma může být toxická (aktivní produkce zvýšeného množství hormonů) nebo netoxická (k nadměrné produkci hormonů ŠŽ nedochází).

Již od roku 2013, kdy bylo vydáno doporučení Hänscheid et al., *EANM Dosimetry Committee Series on Standard Operational Procedures for Pre-Therapeutic Dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases.*, [13] je léčba benigních onemocnění ŠŽ bez dozimetrie v nesouladu s moderním přístupem aplikace fyzikálních postupů. Skutečné optimalizace léčebného ozáření lze dosáhnout prostřednictvím

dozimetrického plánování a ověřování léčebného postupu [28]. V ČR je již preferováno dle § 8 odst. 2 vyhlášky č. 422/2016 Sb. „ozáření cílových objemů u každé fyzické osoby podstupující léčbu jednotlivě plánovat a jejich dosažení odpovídajícím způsobem ověřovat“, načež bylo v roce 2018 zveřejněno Stanovisko ČSNM [29] pojednávající o implementaci fyzikálních postupů plánování do klinických procesů léčby. Provádění plánovací dozimetrie je implementováno i do aktualizovaného doporučení Campenni, et al., *The EANM guideline on radioiodine therapy of benign thyroid disease*, 2023 [30], kterým se na základě typu benigního onemocnění radionuklidová terapie řídí.

Určení požadované absorbované dávky by mělo být provedeno lékařem specializujícím se v nukleární medicíně, ideálně ve spolupráci s lékařem s odborností v endokrinologii [28] a měly by být stanoveny na základě konkrétní příčiny onemocnění. V případě Gravesovy-Basedowovy choroby se dávky pohybují v rozmezí 200-300 Gy [31, 28]. Pro toxický adenom jsou předepsány dávky v rozsahu 300-400 Gy, kde je prokázána vysoká úspěšnost (přes 90 %) [32] a pro vícečetné uzlové strumy v rozmezí 100-300 Gy. U uzlových strum závisí na tom, zda jsou toxické či nikoliv [33, 34].

Dozimetrie

S ohledem na relativně nízkou hodnotu aplikované aktivity (v praxi řádu stovek MBq) a její vysoké akumulaci ve tkáni ŠŽ, ozáření dalších tkání není natolik významné, aby se zabývání jejich dozimetrií mělo efektivní přínos [2].

Dodnes je stále častou praxí podávání fixních aktivit, nicméně dle doporučení EANM z roku 2023 [30] je vhodnějším postupem provedení plánovací dozimetrie. Nejprve je potřeba stanovit objem ŠŽ ultrazvukovým vyšetřením, ze kterého se dá určit její hmotnost. V běžné praxi je ŠŽ aproximována elipsoidem s rozměry A , B , C a hmotnost M [g] je spočtena dle vzorce

$$M[\text{g}] = \rho \cdot \frac{\pi}{6} \cdot A \cdot B \cdot C \approx \frac{A \cdot B \cdot C}{2}, \quad (3.1)$$

kde ρ je hustota lidské tkáně - přibližně $1,045 \text{ g/cm}^3$ [28]. Přesnost stanovení závisí na zkušenosti lékaře, kterým je vyšetření provedeno. Proto je doporučeno doplnit stanovení objemu pomocí funkčního vyšetření na zařízení SPECT/CT s $^{99\text{m}}\text{Tc}$ nebo na PET/CT s ^{124}I a s výsledkem ze sonografického vyšetření jej porovnat [28].

Dle Hänscheid et al., 2013 [13] lze plánovací dozimetrii radiojódů provést dvěma zařízeními - stíněnou sondou či gama kamerou. V případě měření stíněnou sondou, by sonda měla být opatřena 5 cm širokým a 5 cm hlubokým krystalem NaI:Tl uloženým do olověného stínění o tloušce alespoň 2 cm. Pacient může v průběhu vyšetření ležet či sedět, ale sonda by měla být nastavena před pacientův krk tak, aby její zorné pole (*Field of View* - FoV) pokrývalo celou ŠŽ (referenční vzdálenost 25 cm). Lze použít fixační pomůcky pro reprodukovatelné měření. Střed energetického okna by měl být nastaven na 364,5 keV s šířkou 20 %. Sonda musí být správně zkalibrována pro přepočítání měřeného počtu impulsů na aktivitu. Tato kalibrace se nejčastěji provádí pomocí plastového válcového fantomu krku se známou aktivitou v referenční pozici pro objemy 10 a 20

ml v tkáňově ekvivalentním obalu. Hänscheid et al. také uvádí, že dostatečná diagnostická aktivita je 2 MBq, ovšem v publikaci od SÚJB [28] je zmíněno, že postačí i méně než 1 MBq. Ve Fakultní nemocnici (FN) Olomouc je používána aktivita pouze 0,2 MBq, která zajistí 10× nižší radiační zátěž.

Druhou možností je dle Hänscheid et al., 2013 [13] využití planárního snímání na gama kameře. Při použití přístroje SPECT postačí využití pouze jedné kamery pro snímání přední části pacienta. Hlava detektoru je zepředu nad krkem pacienta, který leží na zádech, přičemž FoV detektoru zahrnuje část hlavy, celý krk a horní část mediastina. Gama kamera by měla být vybavena vysoko-energetickým kolimátorem a krystalem o tloušťce 5/8" (oproti standardnímu 3/8"). Šířku energetického okna lze zvolit v rozsahu 15-25 %, opět se středem v 364,5 keV. Vzdálenost mezi detektorem a pacientem je volena co nejmenší za účelem co nejvyššího možného polohového rozlišení. Volenou maticí pro statickou akvizici je 128×128 pixelů. Stejně jako pro stíněnou sondu, i zde je nutné znát kalibrační faktor pro přepočítání měřených impulsů na aktivitu v objemu. Nejčastěji využíván je opět plastový fantom krku se známou aktivitou v objemech 10 a 20 ml, naměřený v různých vzdálenostech. Při aplikaci diagnostické aktivity by její hodnota neměla překročit 10 MBq z důvodu možnosti vyvolání tzv. „stunning efektu“ (snížení akumulace radiojodu během terapie v důsledku „předzáření“ buněk během diagnostiky) [2, 28].

V publikaci Hänscheid et al., 2013 [13] je uvedeno, že pokud je požadována znalost biokinetiky radiojodu, měla by být provedena alespoň 3 měření pro splnění požadavků na aproximaci rovnicí (2.6), a to v časech 4-6 h, 24-48 h a 5-8 dní od aktivity. To platí jak pro diagnostická, tak i pro terapeutická měření. V případě nutnosti stanovení dávky s přesností vyšší než 20 % navrhuje Hänscheid et al., 2011 [35] provedení dalších měření. Harmonogram měření je znázorněn v tabulce 3.1.

Tabulka 3.1: Ideální harmonogram měření pro dozimetrii ŠŽ při terapii benigních onemocnění pomocí $^{131}\text{I-NaI}$ [28].

Čas od aplikace	Úkol
0 h	Aplikace I
(3 h - volitelné)	Stanovení akumulace [MBq]
4-6 h	Stanovení akumulace [MBq]
24-48 h	Stanovení akumulace [MBq] (v případě terapeutické aktivity možná indikace pro doplnění SPECT, př. SPECT/CT)
5-8 dní	Stanovení akumulace [MBq]

Naměřené hodnoty aktivity podle odpovídajícího harmonogramu jsou proloženy rovnicí (2.5). Z takto proložených dat lze dle rovnice (2.6) zjistit $RIU(t)$.

Hledaná terapeutická aktivita je dle Hänscheid et al., 2013 [13] získána pomocí vztahu

$$A_{\text{ter}} = \frac{1}{S} \cdot \frac{D[\text{Gy}]}{\int_0^{\infty} RIU(t)dt} \approx \frac{M[\text{g}]}{\bar{E}} \cdot \frac{D[\text{Gy}]}{\int_0^{\infty} RIU(t)dt}, \quad (3.2)$$

kde S je příslušný S-faktor, M značí hmotnost ŠŽ, D je léčebná absorbovaná dávka předepsaná lékařem a \bar{E} označuje střední energii deponovanou elektrony ve tkáni ŠŽ na jednu přeměnu ^{131}I spočtenou dle empirického vzorce

$$\bar{E} = \frac{(M[\text{g}])^{0,25} + 18}{7,2} \frac{\text{Gy} \cdot \text{g}}{\text{MBq} \cdot \text{d}}. \quad (3.3)$$

Veličina \bar{E} představuje aproximaci výrazu $\sum_i E_i \cdot Y_i \cdot \phi(r_T \leftarrow r_S, E_i, t)$ v definici S-faktoru (2.12) po zanedbání příspěvku dávky od záření gama.

Dle Hänscheid et al., 2013 [13] je pro ŠŽ o hmotnosti 20 g postačující aproximace

$$\bar{E} \approx 2,808 \frac{\text{Gy} \cdot \text{g}}{\text{MBq} \cdot \text{d}}. \quad (3.4)$$

Obdobným postupem je i verifikace absorbované dávky po podání terapeutické aktivity. Data naměřená podle harmonogramu v tabulce 3.1 lze opět proložit rovnicí (2.5), spočíst $RIU(t)$ dle rovnice (2.6) a dosadit do vztahu pro absorbovanou dávku

$$D[\text{Gy}] = \frac{\bar{E} \cdot A_{\text{ter}} \cdot \int_0^{\infty} RIU(t)dt}{M[\text{g}]}. \quad (3.5)$$

Další způsoby stanovení terapeutické aktivity, např. z menšího počtu měření jsou k nahlednutí v publikaci Hänscheid et al., 2013 [13].

Zdroje chyb při dozimetrických měřeních

Při kalibračních měřeních je nutné, aby použité pomůcky/fantomy nebyly nijak kontaminovány. Měření s pacientem by mělo probíhat ve stejné geometrii, jako kalibrační měření (vzdálenost detektoru od pacienta, vycentrování FoV). Je možné, že cílová tkán pacienta je uložena v jiné hloubce, než je hloubka kalibrační, či je špatně zakreslen její objem. Na pracovišti by měla být zavedena pravidelná QC přístrojů, aby nedocházelo k nestabilitě měřicí elektroniky nebo jiným poruchám. Zdrojem chyb může být také nevhodně zvolený harmonogram měření, jelikož pacientův *uptake* radiojodu může být snížen (opožděn) v důsledku nedávného příjmu potravy. Celková biokinetika ^{131}I , a s ní spjatá absorbovaná dávka, může být mezi plánováním a terapií narušena např. změnou medikace, dietou s vyšším obsahem jódu, podáním vysoké diagnostické aktivity a tím vyvolaným „stunning“ efektem nebo změnou velikosti ŠŽ v prvních dnech terapie [13].

3.2 Léčba diferencovaných karcinomů štítné žlázy pomocí ^{131}I -NaI

Po zřejmých úspěších při léčbě pacientů trpících benigním onemocněním ŠŽ radiojodem se jevílo jako logický krok využít tuto metodu i při léčbě diferencovaných karcinomů

ŠŽ. Terapii pomocí radiojódů lze ovšem využít pouze u druhů karcinomů, jejichž maligní buňky jsou schopny akumulovat jód. Tato schopnost je oproti zdravým buňkám ŠŽ ale snížena, tudíž terapii radiojódem předchází chirurgické odstranění ŠŽ (totální tyroidektomie). Samotná léčba radiojódem probíhá během 6 až 9 týdnů po operaci [2], po které následuje supresní léčba. Více o tomto onemocnění a průběhu léčby lze nalézt v podkapitole 1.5.3.

V případě první radiojódové terapie karcinomu ŠŽ u pacienta je cílem dosáhnout ablace pooperačních zbytků tkáně ŠŽ a devitalizace metastatických uzlin. Hypotyreózu, která vzniká v důsledku této léčby, je nezbytné kompenzovat podáváním hormonů ŠŽ po zbytek života. U pacientů, kteří čelí opakovaným radiojódovým léčbám, je buď cílem devitalizace zbylých uzlin nebo metastáz, které nebyly při podání první terapie zničeny, nebo v případě rozšíření ložisek do plic a kostí pouze zpomalení progresu nemoci. Úspěch léčby je obvykle posouzen na základě hladiny tyreoglobulinu, případně ve spojení s celotělovou scintigrafií provedenou 6 až 12 měsíců po terapii [2].

Předepisované dávky ve zbytcích tkáně ŠŽ, metastázách či uzlinách jsou stále předmětem studií. Jelikož prahové absorbované dávky pro konkrétní léčby nejsou přesně známy, nemá smysl stanovovat přesnou terapeutickou aktivitu. Dle Luster et al., *Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer* 2008 [36] se obecně uznává požadavek na minimální absorbovanou dávku 300 Gy ve zbytcích tkáně ŠŽ a 80 Gy v uzlinách nebo metastázách. Nicméně ve studii Flux et al., 2010 [37] dosáhli úspěšné ablace i pacienti, kteří obdrželi dávku na zbytky tkáně ŠŽ jen 49 Gy. Z tohoto příkladu plyne, že rozptýl absorbovaných dávek, při nichž dojde k úspěšné léčbě, je významný a proto je v Evropě stále uplatňován princip podávání fixních aktivit v rozmezí 1,11 a 7,4 GBq. Nejčastější volbou je 3,7 GBq pro ablaci zbytků tkáně ŠŽ a 7,4 GBq pro terapii metastáz. Velikost fixní aktivity ovšem závisí na více klinických faktorech, mezi kterými je např. staging onemocnění [2].

Narozdíl od léčby benigních onemocnění ŠŽ radiojódem (viz kapitola 3.1) je v případě léčby karcinomu ŠŽ kritickým orgánem, limitujícím velikost terapeutické aktivity, červená kostní dřev. Dle Luster et al., 2008 [36] je problém s vysokou dávkou v červené kostní dřev zejména při opakující se léčbě metastazujícího onemocnění. Lassman et al., 2008 [38] indikuje stanovení absorbované dávky v červené kostní dřev z celotělové (WB) dozimetrie a dozimetrie krve. Dávka na krev by neměla překročit hodnotu 2 Gy - tím je zajištěno, že dávka na červenou kostní dřev, která je o 10 až 30 % nižší, nepřesáhne pro ni toxickou hodnotu 2,5 Gy.

Dle stanoviska ČSNM, *Oddíl 2.: Léčba diferencovaného karcinomu štítné žlázy*, 2019 [39] je dozimetrii vhodné indikovat u pacientů do 18 let a u pacientů s pokročilou generalizací nádorového procesu, s předpokladem opakované léčby pomocí $^{131}\text{I-NaI}$.

Dozimetrie

Dozimetrie dle Lassman et al., *EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy* 2008 [38] je uváděna následovně. Celotělová dozimetrie by v nejlepším případě měla být provedena na dvouhlavé gamakameře, která

splňuje stejné podmínky jako při měření benigních onemocnění ŠŽ (viz podkapitola 3.1). Lze však použít i stíněnou sondu s velkým krystalem. Odebrané krevní vzorky by měly být vyhodnoceny na spektrometru a to nejlépe všechny najednou (včetně provedení měření pozadí). Doporučuje se, aby byla vyhrazena dostatečná doba na měření k dosažení dobré statistiky (alespoň 5 opakování na jeden vzorek). Za těchto podmínek lze dosáhnout statistické chyby menší než 5 % [28, 38].

Tabulka 3.2: Ideální harmonogram měření pro dozimetrii ŠŽ při terapii jejího diferencovaného karcinomu pomocí ^{131}I -NaI [28].

Čas od aplikace	Úkol
0 h	Vymočení před aplikací Aplikace ^{131}I Zabránění vyprazdňování pacienta do 1. měření
10 min (i.v. aplikace)	Měření WB aktivity
2 h (perorální aplikace)	Odebrání vzorku krve (2 ml)
6 h	Vymočení pacienta (těsně před měřením) Měření WB aktivity Odebrání vzorku krve (2 ml)
24 h	Vymočení pacienta (těsně před měřením) Měření WB aktivity Odebrání vzorku krve (2 ml)
96 h	Vymočení pacienta (těsně před měřením) Měření WB aktivity Odebrání vzorku krve (2 ml)
144 h	Měření WB aktivity (volitelné) Odebrání vzorku krve (2 ml)
Vyhodnocení dávky absorbované v krvi a stanovení terapeutické aktivity.	

Samotným měřením předchází podání diagnostické aktivity, která je postačující v rozmezí 10 až 15 MBq. Měření WB aktivity a odběry krve jsou následně prováděny dle harmonogramu v tabulce 3.2. V případě, že nekorigovaná WB retence překročí 5 % i po 96 h, je vhodné zvážit doměření ve 144 h [38].

Dle Lassman et al., 2008 [38] je pro určení funkce popisující aktivitu jako funkci času v těle či krvi dostačující dvojitá exponenciála. Frakce $R(t)$ podané aktivity v závislosti na čase je tedy dána vzorcem

$$R(t) = \frac{A(t)}{A_0} = A_1 \cdot e^{-\lambda_1 t} + A_2 \cdot e^{-\lambda_2 t}, \quad (3.6)$$

kde A_0 značí podanou aktivitu, $A(t)$ její průběh a $A_1, A_2, \lambda_1, \lambda_2$ jsou konstanty prokladu naměřených dat.

Rezidenční časy τ_{WB} a $\tau_{(1 \text{ ml blood})}$ jsou vypočteny jako časový integrál z frakce podané aktivity $R(t)$, neboli

$$\tau = \int_0^{\infty} R(t) dt = \frac{A_1}{\lambda_1} + \frac{A_2}{\lambda_2}. \quad (3.7)$$

Aby byla zajištěna přesnost měření, je doporučeno stanovit horní limit rezidenčního času (τ_{limit}), jak pro τ_{WB} tak pro $\tau_{(1 \text{ ml blood})}$. Tento limit se spočte dle vzorce

$$\tau_{\text{limit}} = \int_0^T R(t) dt + \frac{R(T)}{\lambda}, \quad (3.8)$$

kde λ je fyzikální konstanta přeměny ^{131}I ($\doteq 0,0036 \text{ h}^{-1}$) a čas T je poslední časový bod, ve kterém je měřena WB aktivita, resp. aktivita v krvi. Při dosažení situace, kde $\tau_{\text{limit}} > 1,15\tau_{(1 \text{ ml blood})}$, resp. $\tau_{\text{limit}} > 1,3\tau_{\text{WB}}$, bude nejistota spjata s měřením rezidenčního času nižší než 10 % [38].

V souladu s MIRD formalismem je střední absorbovaná dávka na krev $\bar{D}(\text{blood})$ spočtena dle vzorce

$$\frac{\bar{D}(\text{blood})}{A_0} = S(\text{blood} \leftarrow \text{blood}) \cdot \tau_{(1 \text{ ml blood})} + S(\text{blood} \leftarrow \gamma \text{WB}) \cdot \tau_{\text{WB}}, \quad (3.9)$$

kde příslušné S-faktory jsou tabelovány, např. v doporučení SÚJB [28]:

- $S(\text{blood} \leftarrow \text{blood}) = 108 \frac{\text{Gy} \cdot \text{ml}}{\text{GBq} \cdot \text{h}}$
- $S(\text{blood} \leftarrow \gamma \text{WB}) = 0,0188 \cdot (m[\text{kg}])^{-2/3} \frac{\text{Gy}}{\text{GBq} \cdot \text{h}}$

Maximální terapeutická aktivita musí dodržet kritérium, že absorbovaná dávka na krev nesmí překročit 2 Gy [38]. Její výpočet vypadá následovně:

$$A_{\text{ter}} = \frac{2 [\text{Gy}]}{\frac{\bar{D}(\text{blood})}{A_0} \left[\frac{\text{Gy}}{\text{GBq}} \right]}. \quad (3.10)$$

3.3 Další cílené radionuklidové terapie

Léčba neuroblastomů pomocí ^{131}I -mIBG

Neuroblastom představuje nejčastější formu extrakraniálního maligního nádoru u dětských pacientů. V případě, že pacienti trpí recidivou nebo jsou postiženi pokročilým stupněm tohoto onemocnění, u kterého už selhaly i ostatní léčebné metody (zejména chemoterapie), jsou indikováni k léčbě cílenou radionuklidovou terapií pomocí ^{131}I -mIBG. Molekula metajodobenzylguanidin (mIBG) je analog noradrenalinu (nazývaného také norepinephrin), který selektivně cílí na buňky a nádory sympatické nervové soustavy. Jelikož neuroblastomové buňky z této soustavy pocházejí, je 90 % neuroblastomů schopna toto ^{131}I značené RF vychytávat [2, 40].

Problémy s léčbou, zobrazováním a dozimetrií pomocí ^{131}I -mIBG jsou umocněny velkými rozdíly ve stavu pacientů z hlediska věku a tíže onemocnění. Účinnost léčby je obvykle udávána v jednotkách procent pacientů, kteří na léčbu reagovali buď jejím úplným vymizením, nebo alespoň zmenšením rozsahu [2].

Terapie pomocí ^{131}I -mIBG je silně hematotoxická a orgán, který limituje výši podané aktivity je stejný, jako v předchozím případě - červená kostní dřeň. Dozimetrie krve je však u dětských pacientů obtížná a celkově znamená opakovaný dlouhodobý kontakt s pacienty, kterým jsou podávány vysoké aktivity [40]. Naštěstí existují důkazy, že celotělová dozimetrie koreluje s toxicitou na kostní dřeň a proto ji lze provádět jako náhradu [40]. U dětí léčených s neuroblastomem byla zjištěna průměrná hodnota pro poměr absorbovaných dávek v celém těle a červené kostní dřeni $1,5 \pm 0,6$ [41]. Následně pro vypočtení terapeutické aktivity, lze využít empirický vztah

$$\frac{D_{\text{WB}}}{A_{\text{ter}}} = 3,63 \cdot m_p^{-0,921}, \quad (3.11)$$

kde m_p je hmotnost pacienta v kg. Poměr $D_{\text{WB}}/A_{\text{ter}}$ je v jednotkách Gy/GBq [41].

Absorbovaná dávka na tumor je tím větší, čím vyšší je hodnota podané terapeutické aktivity. Její individualizované stanovení na základě dozimetrie umožňuje podání co nejvyšší hodnoty a tím pádem dodat to tumoru co nejvyšší dávku. V případě podání předterapeutické aktivity lze pro stanovení WB dávky využít zobrazení pomocí gamakamery a následně postupovat podle doporučení SÚJB [28]. Po podání terapeutické aktivity je vhodné využít stíněnou sondu nebo kompenzovaný Geiger-Müllerův počítač [2].

Nejvhodnější naplánování léčby je do 2 frakcí, přičemž by mělo být ideálně dosaženo WB dávky 2 Gy na každou frakci, dohromady ze dvou frakcí tedy 4 Gy. Podaná terapeutická aktivita je nejčastěji určena z hmotnosti pacienta (444 MBq/kg - 666 MBq/kg). Radiosenzibilizátory, jako například Topotecan, jsou podávány současně s frakcionovanou terapií, následovanou autologní transplantací krvetvorných buněk, což poskytuje komplexní přístup k léčbě [2].

Léčba neuroendokrinních tumorů u dospělých pomocí ^{131}I -mIBG

V souvislosti s neuroendokrinním tumorem (NET) může být řeč jak o benigním, tak o maligním nádoru vycházejícího z buněk neuroendokrinní soustavy. Hormony, které významně ovlivňují kvalitu života (např. vyvolání průjmů nebo hypertenze) jsou hlavními produkty NET. Obvyklým místem nálezu NET je gastrointestinální systém. Mezi nejčastější NET patří karcinoid, feochromocytom, paragangliom a medulární karcinom štítné žlázy.

Cílená radionuklidová terapie pro léčbu NET je indikována pacientům, u kterých není možné provést jejich chirurgické odstranění (případně radiofrekvenční ablace tumoru) a zároveň jsou tumory schopny akumulovat mIBG [2].

K léčbě neuroendokrinních nádorů u dospělých lze přistoupit obdobně jako v případě léčby neuroblastomu u dětí. Stejně tak je o tom psáno v doporučení *EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for internal dosimetry for*

¹³¹I mIBG treatment of neuroendocrine tumours, 2020 [40]. Léčba je rozdělena do dvou frakcí, přičemž při první frakci je podána aktivita spočtena na základě hmotnosti pacienta (444 MBq/kg) a druhá frakce je posléze přizpůsobena tak, aby WB dávka z těchto dvou frakcí nepřevýšila hodnotu 4 Gy.

K určení WB dávky po aplikaci terapeutické aktivity je nezbytné provést sérii dozimetrických měření, získat průběh aktivity v pacientovi a následně postupovat podle formalismu MIRD [2].

Dle Minquez et al., 2015 [41] je u dospělých léčených s neuroendokrinním tumorem zjištěna průměrná hodnota pro poměr absorbovaných dávek v celém těle a červené kostní dřeni $1,6 \pm 0,6$. Pro výpočet terapeutické aktivity lze dle stejnojmenné studie využít empirický vztah

$$\frac{D_{WB}}{A_{ter}} = 4,44 \cdot m_p^{-0,921}, \quad (3.12)$$

kde m_p hmotnost pacienta v kg. Poměr D_{WB}/A_{ter} je v jednotkách Gy/GBq. V případě stanovení absorbované dávky v nádoru se opět postupuje stejně jako v případě léčby neuroblastomů u dětí.

Dle studie Vöö et al., *I-131-MIBG therapies* 2011 [42] lze léčbu neuroendokrinních nádorů pomocí ¹³¹I-mIBG pokládat za bezpečnou a účinnou. Je zde například zmíněno, že při léčbě feochromocytomu a paragangliomu byla míra morfologické odpovědi 30-47 % a symptomatické odpovědi 75-90 %.

Léčba neuroendokrinních onemocnění dospělých pomocí ¹⁷⁷Lu značených radiopeptidů

Dle doporučení IAEA, EANM, and SNMMI *practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours*, 2013 [43] se ukázaly NET jako ideální nádory pro PRRNT. Vhodnými kandidáty pro tuto terapii jsou pacienti s dobře diferencovatelnými nebo středně diferencovatelnými NET dle klasifikace WHO z roku 2010 [44]. Dle Solného et al., 2017 [2] je léčba s využitím vazby peptidů ¹⁷⁷Lu-DOTATATE na příslušné receptory určena pro NET s nízkým (<2 %) nebo středně těžkým (2-20 %) proliferčním indexem Ki67.

Jelikož se do ledvin ukládají radionuklidy značené peptidy, jsou společně ještě s červenou kostní dřeví dvěma kritickými orgány, které je žádoucí při terapii sledovat. Terapie je rozdělena do 3 až 4 frakcí s průměrnou terapeutickou aktivitou na frakci 7,4 Gy. Aktivita se může lišit v závislosti na vypočtené dávce na ledviny, která by neměla překročit hodnotu 23, 28 nebo 40 Gy [45]. Tuto dávku lze snížit podáním aminokyselin pro pokles renální akumulace. Ke stanovení absorbovaných dávek se využívá běžně dostupných zobrazovacích modalit, kde mezi doporučené se řadí hybridní přístroj SPECT/CT.

Pro dozimetrii a stanovení terapeutické dávky v nádoru lze provést WB snímky na gamakameře v časovém rozmezí 0,5 h, 24 h, 96 h a 168 hodin od aplikace doplněné vyšetřením na SPECT/CT v 24 h, 96 h a 128 h po aplikaci. Ovšem doposud nebyl nalezen vztah mezi reakcí nádoru a absorbovanou dávkou v něm a z toho důvodu není dozimetrie u nádorové tkáně prováděna [2].

Léčba Non-Hodgkinova lymfomu pomocí ^{90}Y

Lymfomem se obecně označuje nádorové onemocnění lymfatického systému. K léčbě dospělých pacientů s Non-Hodgkinským lymfomem je využíváno RF pod názvem ^{90}Y -Zevalin[®]. U radiofarmak je obecně přítomný „Bystander“ efekt, který poškozují jak cílové, tak i sousední buňky. Dle Solného et al., 2017 [2] je tedy výhodou této terapie úspěšnost i v případně špatně prokrvených lymfomů nebo lymfomů s heterogenním rozložením antigenů.

Terapie se řídí doporučením *EANM procedure guideline for radio-immunotherapy for B-cell lymphoma with ^{90}Y -radiolabelled ibritumomab tiuxetan (Zevalin)* z roku 2007 [46], kde je psáno, že z hlediska absence korelace mezi absorbovanou dávkou a výsledkem terapie není její plánování nutné.

Kritickým orgánem, které RF akumulují jsou slezina a játra. Z tohoto důvodu by měly být sledovány, aby u nich nebyla překročena limitující dávka 20 Gy [2]. Jelikož je ^{90}Y čistý beta zářič a lze měřit pouze brzdné záření, je k jeho kvantifikaci lepší použití SPECT/CT oproti standardní gamakameře, kvůli anatomické informaci z CT. Kvalitnějších snímků je ovšem možné dosáhnout využitím Time Of Flight (TOF) PET/CT, kde jsou detekovány fotony o energii 511 keV, vzniklé anihilací pozitronu po tvorbě páru elektron-pozitron.

Dalším kritickým orgánem je červená kostní dřev, ve které se absorbovaná dávka stanovuje z krve. Krev je odebírána ve stejnou dobu, kdy je prováděno měření pomocí zobrazovacích modalit [2]. Dávky na červenou kostní dřev se dle Delaloye et al., 2009 [47] při standardní podané terapeutické aktivitě (15 MBq/kg) pohybují okolo 1 Gy.

Léčba hepatocelulárních tumorů pomocí ^{90}Y -mikrosfér

Hepatocelulární karcinom (HCC) je nejčastějším maligním nádorem jater. Podle zkušenosti z posledních let lze říci, že HCC je velmi radiosenzitivní a proto je cílem léčby pomocí ^{90}Y dosažení nekrózy tkáně a oddálení progresu onemocnění. Je využíváno brachyterapeutického efektu (vysoká absorbovaná dávka v bezprostředním okolí mikročastic), kdy do nádorové tkáně jsou na oddělení intervenční radiologie intraarteriálně vpraveny mikrosféry ^{90}Y . Mezi komerčně dostupné RF se řadí pryskyřičné mikrosféry (SIR-Spheres[®]) a skleněné mikrosféry (TheraSphere[®]), které jsou značeny ^{90}Y [2].

Provádění terapie je popsáno v doporučení *EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds*, 2011 [48], ve kterém jsou uvedeny způsoby plánování terapie na základě výběru mikrosfér. V dokumentu SÚJB [28] je popsána dozimetrie ke stanovení terapeutické aktivity a míry průniku RF do plic a gastrointestinálního traktu, jak během diagnostické, tak během terapeutické aplikace. Dozimetrické plánování se u těchto aplikací provádí vždy.

Pro předpovězení akumulace mikrosfér ^{90}Y je 1-2 týdny před terapií provedena scintigrafie pomocí $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA o aktivitě 120-180 MBq v 5 ml fyziologického roztoku. Toto RF značené $^{99\text{m}}\text{Tc}$ má stejnou hepatickou distribuci, podobnou velikost a hustotu jako mikrosféry ^{90}Y . Simulace je provedena kvůli posouzení průtokového zkratu do plic a do gastrointestinálního systému, posouzení dávek v tumoru a zdravé tkáni jater a pro vy-

hodnocení dozimetrie pro individuální plánování terapie, která se liší použitým typem mikrosfér [2].

Kritickým orgánem jsou samotná játra, ve kterých může dojít k jejich cirhóze. Pro jejich nenádorovou část by dávka neměla překročit 50 Gy [2]. V případě průtokového zkratu se zvyšuje pravděpodobnost vzniku toxicit (např. pneumonitida, zánět žlučníku nebo vředy). Nejvíce je u pacientů s HCC pozorován průtokový zkrat do plic a proto je nutné určit množství aktivity, která se do nich dostala.

V případě dodržení maximální dávky na lalok jater (u pryskyřičných mikrosfér kolem 70 Gy), je možné dosáhnout absorbované dávky v tumoru i více než 200 Gy, což je pro metastatické onemocnění, kde je potřeba ~100 Gy, dávka více než dostačující [2]. Dle Cremonesi et al., 2014 [49] lze říci, že se jedná o první terapii v oboru nukleární medicíny, kde byla potvrzena korelace mezi efektem léčby a absorbovanou dávkou v tumoru.

Radiosynovektomie

Radiosynovektomie představuje šetrnou alternativu k chirurgicky, případně chemicky prováděné synovektomie. Jedná se o výkon, při kterém je zničena zánětlivě změněná kloubní výstelka. Jednou z hlavních výhod radiosynovektomie oproti té chirurgické je dle Solného et al., 2017 [2] současná léčba více kloubů zároveň, možnost opakování léčby v kratším intervalu, nižší invazivita a absence pooperačních vedlejších účinků (ztuhlost kloubů).

Před samotným zavedením RF je vhodné provedení určitých zobrazovacích vyšetření (rentgenový snímek, magnetická rezonance (MRI), ultrazvuk) a vyloučení případných kontraindikací k výkonu. Nosičem RF jsou drobné částičky koloidní suspenze (0,05-2 μm), které zajistí, že RF zůstané v aplikované oblasti a nezpůsobí ozáření dalších orgánů. Dle doporučení *EANM Procedure Guidelines for Radiosynovectomy*, 2003 [50] jsou v Evropě schváleny RF: ^{90}Y silikát nebo citrát, ^{169}Er citrát a ^{186}Re sulfid. Ověření správné aplikace, která probíhá intraartikulárně, lze použít planární snímek na gamakamerě v kombinaci se SPECT/CT. Nicméně, dle Barber et al., 2016 [51] je přesnější a vhodnější použití PET/CT.

Metoda Monte Carlo se jeví jako jedna z nejlepších pro určení absorbované dávky v kloubu. Pro používané radionuklidy lze spočítat S-faktory z existujících matematických modelů kloubů. Při běžně aplikovaných aktivitách byla takto spočtena absorbovaná dávka 100 Gy, což je hodnota, která vyvolává srovnatelný účinek s chirurgickou synovektomií. Nicméně, vzhledem k variabilitě kloubů mezi pacienty je přesné určení dávky nemožné, pokud nebyl zobrazen pomocí MRI [2].

Léčba kostních metastáz

Dle doporučení *EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain*, 2008 [52] je bolest kostí častým příznakem metastatického nádorového onemocnění prostaty, plic, prsu a ostesarkomu a v různé intenzitě ji pociťuje přibližně 30 % pacientů s nádorovým onemocněním, v posledních fázích až je to 60-90 %. Doporučení pojednává a využítí prvků ^{89}Sr , ^{153}Sm a ^{186}Re . V minulosti bylo hojně užíváno také RF

^{32}P -ortofosfát, které je dnes v důsledku vysoké hematologické toxicity aplikováno jen výjimečně [2].

Léčba kostních metastáz radiofarmaky je forma paliativní léčby, která má pacientům ulevit od bolesti. RF značené ^{89}Sr (molekula SrCl_2) se chemicky podobá vápníku a proto se výrazně akumuluje v místech s intenzivním kostním metabolismem. Navíc se v kostních metastázách koncentruje výrazně více (5-10×) než ve zdravé kostní tkáni. Stroncium je skoro čistým beta zářičem o maximální energii 1,46 MeV, které v tkáni průměrně dosahuje vzdálenosti 2,4 mm. Zobrazování se standardně neprovádí, jelikož podíl gama záření je 0,01 % s energií 910 keV. Typicky terapeutická aktivita je 1,5-2,2 MBq/kg, celkem do 148 MBq. Průměrná absorbovaná dávka na povrchu kosti se pohybuje kolem 17 mGy/MBq. Mezi zdravé tkáně, které jsou vystaveny vyšším absorbovaným dávkám se řadí kostní dřev, stěna střeva a stěna močového měchýře. Pokles bolesti lze obvykle pozorovat 20-40 dní po aplikaci a trvá cca 4 měsíce. RF značené ^{89}Sr je nejvíce využíváno pro léčbu kostních metastáz karcinomu prostaty, kdy je na léčbu pozitivní odpověď u 75-80 % pacientů [2].

RF značené ^{153}Sm lze využít jak při léčbě metastáz do skeletu u karcinomu prostaty, tak i u dalších tumorů. V případě ^{153}Sm se jedná o beta i gama zářič, lze ho tedy využít ke scintigrafii distribuce RF v těle na gamakameře s kolimátorem pro nízké energie a vysoké rozlišení (LEHR). Maximální energie beta záření činí 0,81 MeV s průměrnou vzdáleností ve tkáni 0,6 mm. Podíl gama záření je 28 % o energii 103 keV. U části pacientů bylo po aplikaci popsáno „vzplanutí“ spojené s krátkodobým zhoršením bolesti. Obvyklá aplikovaná aktivita činí kolem 37 MBq/kg. Účinnost léčby je pozorována u 50-80 % pacientů již od týdne po aplikaci a může trvat až několik týdnů [2].

Léčba kostních metastáz kastročně rezistentního karcinomu prostaty pomocí ^{223}Ra

Kromě léčby kostních metastáz karcinomu prostaty pomocí ^{89}Sr , lze ke stejnému účelu využít ^{223}Ra . Opět se jedná o paliativní léčbu s cílem ulevit pacientovi od bolesti. Terapie se řídí doporučením *EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer*, 2018 [53].

RF pod názvem ^{223}Ra -Xofigo[®] je podáváno v průběhu maximálně 6 frakcí, které jsou od sebe děleny intervalem 4 týdnů. Aplikovaná aktivita na frakci je dána vztahem 55 MBq/kg tělesné váhy. Kritickým orgánem je tenké střevo, ve kterém dochází k největší části odbourávání molekuly RaCl_2 z krve. Jelikož ^{223}Ra podléhá alfa přeměně, hodnoty absorbovaných dávek nelze přímo srovnávat s hodnotami od zářičů beta, jelikož nemají stejnou biologickou účinnost [53].

Je stále otázkou, zda-li je dozimetrie přínosná pro plánování a verifikaci terapie, nicméně bez jejího provedení není zlepšení výsledků terapie možné. Stále chybí studie, které by potvrdily vztah mezi výsledkem léčby a absorbovanou dávkou, ovšem je dokázána korelace mezi akumulací $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP a $^{223}\text{RaCl}_2$, které by se dalo využít v plánování terapie [2].

Léčba metastáz kastračně rezistentního karcinomu prostaty pomocí ^{177}Lu -PSMA

V České republice se jedná o novou metodu léčby. Vůbec první aplikace v České republice RF ^{177}Lu -PSMA-617 proběhla 25. srpna 2021 ve FN Olomouc [54]. Tato terapie se řídí doporučením *Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of ^{177}Lu -labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (^{177}Lu -PSMA-RLT)*, 2023 [55]. Terapie je indikována pacientům, u kterých byly vyčerpány schválené alternativní možnosti léčby nebo kteří nejsou pro tyto možnosti vhodní a u nichž je na základě zobrazovací studie před léčbou zjištěno dostatečné vychytávání PSMA-ligandů.

V rámci léčby by měly být sledovány dávky na červenou kostní dřev, ledviny a slinné žlázy [55]. Ozáření cílových orgánů je možné plánovat a verifikovat a to dle doporučení [55] nejlépe pomocí přístroje PET/CT (případně SPECT/CT). K tomu se využívá principu teranostiky, při němž se využívá kombinace ^{68}Ga -PSMA-11 k získání diagnostické informace při vyšetření na PET/CT a ^{177}Lu -PSMA-617 k terapii onemocnění.

Dle nejpokročilejší studie VISION (číslo NCT03511664) [56] by se měla podávat terapeutická aktivita 7,4 GBq na jednu frakci. Na základě léčebné odezvy, prognóze a dalších faktorech může být frakcí až 6. Časový interval mezi jednotlivými frakcemi je 6-8 týdnů. Před každým začátkem další frakce by měly být vyhodnoceny základní profily jater a ledvin a každou 2. nebo 3. frakci by měl být proveden tzv. radiologický „restaging“ onemocnění vhodnou zobrazovací modalitou (např. pomocí PET/CT s ligandem PSMA).

U pacientů s očekávanou délkou života větší než 1 rok by neměla být překročena hodnota dávky na ledviny 40 Gy (součet ze všech frakcí). V případě přiblížení tomuto limitu by měl být u pacienta individuálně zvážen poměr přínosu ku riziku léčby [57].

4 || Kalibrace SPECT kamery

Pro správnou kvantifikaci je důležité stanovit kalibrační faktor pro převod měřených impulsů na aktivitu. Pokud jsou na pracovišti zavedena kvantifikační měření na planárních i tomografických snímcích je nutné provést kalibraci SPECT systému v obou režimech. Dle doporučení SÚJB [28] by kalibrace měla být provedena v podmínkách srovnatelných s akvizicí pacienta.

Cílem práce je porovnat různé metody kalibrace SPECT kamery za účelem stanovení aktivity ve ŠŽ pro účely provádění klinické dozimetrie s ^{131}I . Srovnání by mělo proběhnout na základě náročnosti metod a kvantitativním porovnáním hodnot kalibračních koeficientů, resp. citlivostí, které jsou jejich převrácené hodnoty (zjištění jedné z těchto veličin indukuje znalost druhé). Celkově zjištěná systematická chyba v procesu kalibrace by měla být porovnána s největšími nejistotami v rámci celého dozimetrického řetězce.

V planárním režimu byla provedena metoda orgánové kalibrace pomocí dvou fantomů. Jedním byl plastový válcový fantom krku s otvorem pro injekční stříkačky a druhým antropomorfní fantom krku vyměnitelnými vložkami ŠŽ o různém objemu. Orgánové struktury, včetně vyměnitelných vložek ŠŽ, byly vytisknuty na 3D tiskárně podle rozměrů v doporučení ICRP Publication 110 [4], přičemž vnitřek orgánových struktur byl naplněn tkání a kosti ekvivalentními vosky. Vnější schránka fantomu byla odlita na referenční osobě a po instalaci orgánů dovnitř fantomu byla zalita tkání ekvivalentním voskem. Tento fantom se z hlediska anatomie krku člověku podobá z využitých fantomů nejvíce, tudíž byl námi zvolen jako referenční, resp. **zlatý standard**.

Ke kalibraci v tomografickém režimu byly využity 2 metody - metoda orgánové kalibrace a metoda křížové kalibrace s využitím *Recovery Coefficients*, tzv. RC koeficientů, kterými se provádí korekce efektu částečného objemu (*Partial Volume Effect*, PVE). Metoda orgánové kalibrace byla opět provedena pomocí válcového a antropomorfního fantomu. K metodě křížové kalibrace byl potřeba Jaszczak fantom po vyjmutí vnitřních struktur a NEMA IEC PET tělový fantom disponující šesti různě objemnými sférami.

Měření probíhalo na přístroji SPECT/CT GE Discovery 670, který disponuje dvěma hlavami gama kamer. Při planární kalibraci byly ovšem využity údaje pouze z kamery, která byla při měření nad stolem, resp. nad fantomem. Před měřením byly provedeny všechny QC v rozsahu požadované výrobcem.

4.1 Planární kalibrace

V planárním režimu se provádí pouze orgánová kalibrace s využitím modelů měřené orgánu.

4.1.1 Metoda orgánové kalibrace

Dle MIRD Pamphlet No. 24 [18] nebo Zhao et al., 2018 [58] lze citlivost systému vyjádřit vztahem

$$K = \frac{N}{A \cdot t} = \frac{n}{A}, \quad (4.1)$$

kde A je známá aktivita měřeného vzorku, t značí dobu akvizice, N označuje celkový počet impulsů uvnitř oblasti zájmu (*Region Of Interest*, ROI) a $n = N/t$ značí četnost měřených impulsů uvnitř vyznačené ROI (často uváděnou jednotkou n je cps - *counts per second*).

Nejistotu citlivosti lze dle Gear et al., 2018 [59] vyjádřit ze zákona šíření relativních nejistot, který má tvar

$$\left(\frac{\sigma(K)}{K}\right)^2 = \left(\frac{\sigma(A)}{A}\right)^2 + \left(\frac{\sigma(n)}{n}\right)^2, \quad (4.2)$$

kde $\sigma(X)$ je nejistota veličiny X .

Relativní nejistota aktivity ($\sigma(A)/A$) je dána měřidlem, které je pro její změření využito, např. studnová ionizační komora na pracovišti.

Jelikož při kalibračních měření se volí doba akvizice dostatečně dlouhá k zajištění co nejmenší statistické nejistoty četnosti impulsů (obvykle je požadavek naměřit více než 10000 impulsů aby relativní nejistota tohoto počtu byla nižší než 1 %), lze relativní nejistotu četnosti impulsů ($\sigma(n)/n$) odhadnout na základě více měření s fantomem. Odhad je potom dán poměrem výběrové směrodatné odchylky četnosti impulsů $s(n)$ ku průměrné četnosti impulsů \bar{n} z těchto měření, tj.

$$\frac{\sigma(n)}{n} \approx \frac{s(n)}{\bar{n}} = \frac{1}{\bar{n}} \cdot \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^L (n_i - \bar{n})^2}{L - 1}}, \quad (4.3)$$

kde číslo L značí počet provedených měření.

Stanovení aktivity a doby akvizice

Pro kalibraci vyžadujeme, aby vliv mrtvé doby byl nižší než 3 %, což klade podmínku na nejvyšší aktivitu, kterou lze použít pro kalibrační měření. Při výpočtu hodnoty této aktivity je nutné vycházet z paralyzabilní mrtvé doby systému, kterou lze dle Heemskerck a Defrise, 2020 [60] vyjádřit vztahem

$$n_m = n_t \cdot e^{-n_t t_d}, \quad (4.4)$$

kde n_m značí měřenou četnost impulsů a n_t teoretickou četnost impulsů bez mrtvé doby t_d . Teoretickou četnost impulsů lze rozepsat jako $n_t = K_t \cdot A$.

Při požadavku, aby mrtvá doba nepřekročila 3 %, resp. podíl $n_m/n_t \geq 0,97$, znalosti mrtvé doby $t_d = 24 \mu\text{s}$ a průměrné teoretické citlivosti stanovenou z měření dodaných pracovištěm $K_t = 22 \text{ cps/MBq}$ lze aktivitu spočítat ze vztahu (4.4) jako

$$A = -\frac{\ln(0,97)}{K_t \cdot t_d} = -\frac{\ln(0,97)}{22 \cdot 24 \cdot 10^{-6}} \doteq 57,7 \text{ MBq}. \quad (4.5)$$

Kolem této hodnoty byla snaha se při plnění injekčních stříkaček v laminárním boxu držet. Hodnoty aktivit použitých při měření jsou sepsány v tabulce 4.1.

Injekční stříkačky		
Objem [ml]	A [MBq]	$\sigma(A)$ [MBq]
5	48,45	1,45
10	53,70	1,61
15	54,00	1,62
20	50,70	1,52
Vložky ŠŽ		
Objem [ml]	A [MBq]	$\sigma(A)$ [MBq]
6,11	51,90	1,57
11,25	56,70	1,71
15,76	51,16	1,54
18,57	48,17	1,45
21,12	65,13	1,96

Tabulka 4.1: Aktivity ^{131}I v injekčních stříkačkách a vložkách ŠŽ.

Hodnota relativní nejistoty studnové ionizační komory PTW Curiementor 4, která byla využita pro měření injekčních stříkaček s aktivitou je dle výrobce 3 %. Nejistota aktivity v injekčních stříkačkách se tedy spočte dle vztahu

$$\sigma(A) = 0,03 \cdot A. \quad (4.6)$$

Vložky ŠŽ byly plněny pomocí injekčních stříkaček. Aktivita ve vložkách se tedy spočte jako rozdíl aktivit v injekční stříkačce před a po naplnění vložek. Její nejistotu lze spočítat z pravidla skládání nejistot při rozdílu náhodných veličin [61] vztahem

$$\sigma(A) = \sqrt{(0,03 \cdot \sigma(A_{\text{před}}))^2 + (0,03 \cdot \sigma(A_{\text{po}}))^2}. \quad (4.7)$$

Doba akvizice byla volena tak, aby statistická nejistota počtu naměřených impulsů ve snímku byla menší než 1 %, tzn. naměřit $N > 10000$ impulsů. Doba akvizice t lze z rovnice (4.1) spočítat jako

$$t = \frac{N}{K_t \cdot A} = \frac{10000}{22 \cdot 48,45} \doteq 9,4 \text{ s}, \quad (4.8)$$

kde za aktivitu A byla dosazena nejnižší hodnota aktivity z tabulky 4.1. Na základě tohoto výpočtu bylo rozhodnuto zvolit dobu akvizice $t = 10$ s a případně ji během měření upravit. Nakonec se tato hodnota ukázala jako dostačující.

Parametry měření

Měření probíhalo s kolimátorem High Energy, General Purpose (HEGP), vhodným pro záření gama od ^{131}I , energetické okno bylo nastaveno na $364 \text{ keV} \pm 10 \%$ a doba akvizice t činila 10 s (její stanovení viz podkapitola [Stanovení aktivity a doby akvizice](#)). Velikost matice byla 256×256 a nebyla provedena žádná korekce snímku.

Válcový fantom byl proměřen ve vzdálenostech 5, 10, 15 a 20 cm od SPECT kamery s injekční stříkačkou o objemu 5 ml. Následně bylo provedeno měření ve fixní vzdálenosti 10 cm s objemy injekčních stříkaček 5, 10, 15 a 20 ml.

Antropomorfní fantom disponuje 5 vložkami ŠŽ o objemech 6,11; 11,25; 15,76; 18,57 a 21,12 ml. Každá vložka o daném objemu byla nasnímána ve vzdálenostech 5, 10, 15 a 20 cm od SPECT kamery.

Způsob zakreslení ROI

Segmentaci ROI lze provést více způsoby. Souhrný výčet lze nalézt např. v publikaci Boudraa a Zadi, *Image Segmentation Techniques in Nuclear Medicine Imaging*, 2006 [62]. V práci bylo využito metody *region-growing* (RG), která spočívá ve vybrání jednoho pixelu, ze kterého se následně ROI rozrůstá podle zvolených kritérií.

Pixely vybrané na základě RG algoritmu musí splňovat následující požadavky:

1. Hodnota pixelu je vyšší než zvolený práh (*threshold*);
2. Pixel sousedí s pixelem, který již byl do ROI označen.

Práh volený pro segmentaci pomocí algoritmu RG byl počítán dle vzorce

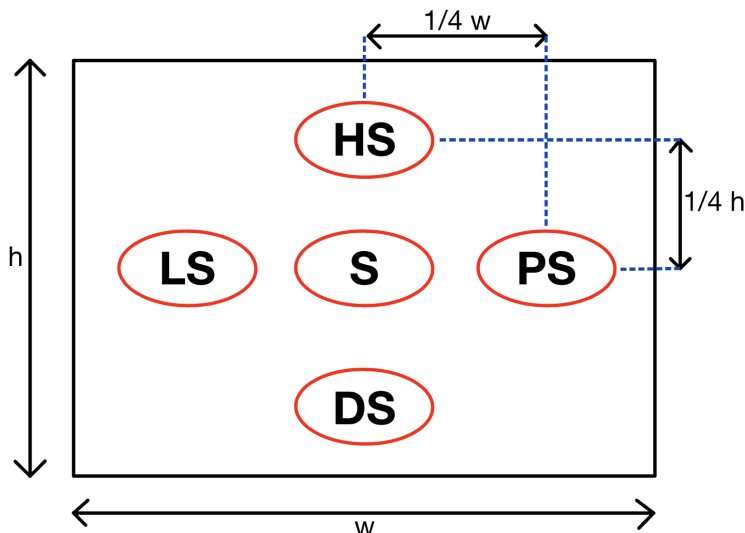
$$threshold = P \cdot (N_{\max} - \bar{N}_{\text{bg}}), \quad (4.9)$$

kde N_{\max} značí maximální hodnotu počtu impulsů ze všech pixelů, \bar{N}_{bg} označuje průměrnou hodnotu počtu impulsů v pozadí (u planárních snímků je oblast pozadí volena v části, kde nedochází k hvězdicovému artefaktu) a hodnota P značí procentuální část z rozdílu N_{\max} a \bar{N}_{bg} , která je volena uživatelem. Nabývá tedy hodnot mezi 0 a 100 %. Často rozdíl $N_{\max} - \bar{N}_{\text{bg}}$ bývá velmi malý a prahem se následně myslí samostatná hodnota P .

Takto stanovený práh společně s maticí hodnot pixelů vstupoval do RG funkce pro planární snímky (viz příloha A.1), která je programována v jazyku Python. Funkce vrací vyznačenou ROI, která je následně aplikována na planární snímek.

Výsledky měření

Pro odhad relativní nejistoty ($\sigma(n)/n$) dle vzorce (4.3) bylo naměřeno pět planárních snímků antropomorfního fantomu s vložkou ŠŽ o objemu 6,11 ml ve vzdálenosti 5 cm. Při každém měření byl fantom umístěn pod SPECT kamerou na jiném místě (viz. obrázek 4.1).



Obrázek 4.1: Umístění fantomu pod SPECT kamerou při odhadování relativní nejistoty ($\sigma(n)/n$). Označení „HS“ - Horní Střed, „LS“ - Levý Střed, apod. Rozměry w a h značí šířku a výšku hlavy SPECT kamery.

Ze souboru pěti planárních snímků byl stanoven průměr četnosti impulsů \bar{n} v ROI a výběrová směrodatná odchylka $s(n)$, kde $L = 5$.

Pro všechny hodnoty P ze vztahu (4.9), které byly využity pro stanovení citlivosti planárních snímků segmentované pomocí algoritmu RG, tj. $P = 3, 5, 10, 15, 20$ a 25% , byl podíl ($s(n)/\bar{n}$) spočtený vztahem (4.3) využit jako odhad relativní nejistoty četnosti impulsů ($\sigma(n)/n$).

Výsledné hodnoty citlivostí K i se svými nejistotami $\sigma(K)$ pro planární snímky válcového, resp. antropomorfního fantomu jsou uvedeny v tabulce 4.2, resp. v tabulce 4.3. Grafické porovnání citlivostí K pro práh $P = 10 \%$ v závislosti na objemu je uvedeno na obrázku 4.2 a v závislosti na vzdálenosti na obrázku 4.3. Hodnota prahu 10% je nejvyužívanější hodnotou prahu pro segmentaci pomocí RG ve FN Olomouc a proto byla vybrána jako referenční. Pro zbylé prahy P lze nalézt obrázky v příloze C.

Citlivosti K pro planární snímky jsou proloženy empiricky stanovenou funkcí pracovištěm FN Olomouc

$$K(d, V) = a \cdot e^{b \cdot \ln(d) \cdot \ln(V)} \cdot d^c \cdot V^g, \quad (4.10)$$

kde d značí vzdálenost fantomu od SPECT kamery, V označuje objem injekční stříkačky, resp. vložky ŠŽ a a, b, c, g jsou volnými parametry, které jsou určeny na základě prokladu naměřených dat. Vypočtené parametry a, b, c, g programovacím jazykem Python jsou k nalezení v příložených tabulkách B.1 a B.2. Bohužel se nepodařilo využitým softwarem stanovit nejistoty těchto parametrů.

Tabulka 4.2: Hodnoty citlivostí ve formátu $(K \pm \sigma(K))$ [cps/MBq] pro planární snímky **válcového fantomu**. Uvedeny jsou rozšířené nejistoty s $k = 2$. Hodnota P určuje práh segmentovacího algoritmu RG v rovnici (4.9). Hodnoty K stanoveny pomocí vztahu (4.1). Hodnoty $\sigma(K)$ stanoveny dle vztahu (4.2).

$P = 3 \%$				
V_{is}	$d = 5 \text{ cm}$	$d = 10 \text{ cm}$	$d = 15 \text{ cm}$	$d = 20 \text{ cm}$
5 ml	$23,58 \pm 1,81$	$22,96 \pm 1,76$	$22,50 \pm 1,73$	$22,11 \pm 1,70$
10 ml	—	$24,34 \pm 1,89$	—	—
15 ml	—	$23,88 \pm 1,85$	—	—
20 ml	—	$24,93 \pm 1,93$	—	—
$P = 5 \%$				
V_{is}	$d = 5 \text{ cm}$	$d = 10 \text{ cm}$	$d = 15 \text{ cm}$	$d = 20 \text{ cm}$
5 ml	$22,71 \pm 1,66$	$22,11 \pm 1,62$	$21,51 \pm 1,57$	$21,38 \pm 1,56$
10 ml	—	$23,15 \pm 1,71$	—	—
15 ml	—	$23,26 \pm 1,72$	—	—
20 ml	—	$23,01 \pm 1,71$	—	—
$P = 10 \%$				
V_{is}	$d = 5 \text{ cm}$	$d = 10 \text{ cm}$	$d = 15 \text{ cm}$	$d = 20 \text{ cm}$
5 ml	$21,11 \pm 1,47$	$20,47 \pm 1,42$	$20,00 \pm 1,39$	$19,71 \pm 1,37$
10 ml	—	$21,80 \pm 1,54$	—	—
15 ml	—	$21,70 \pm 1,53$	—	—
20 ml	—	$21,46 \pm 1,52$	—	—

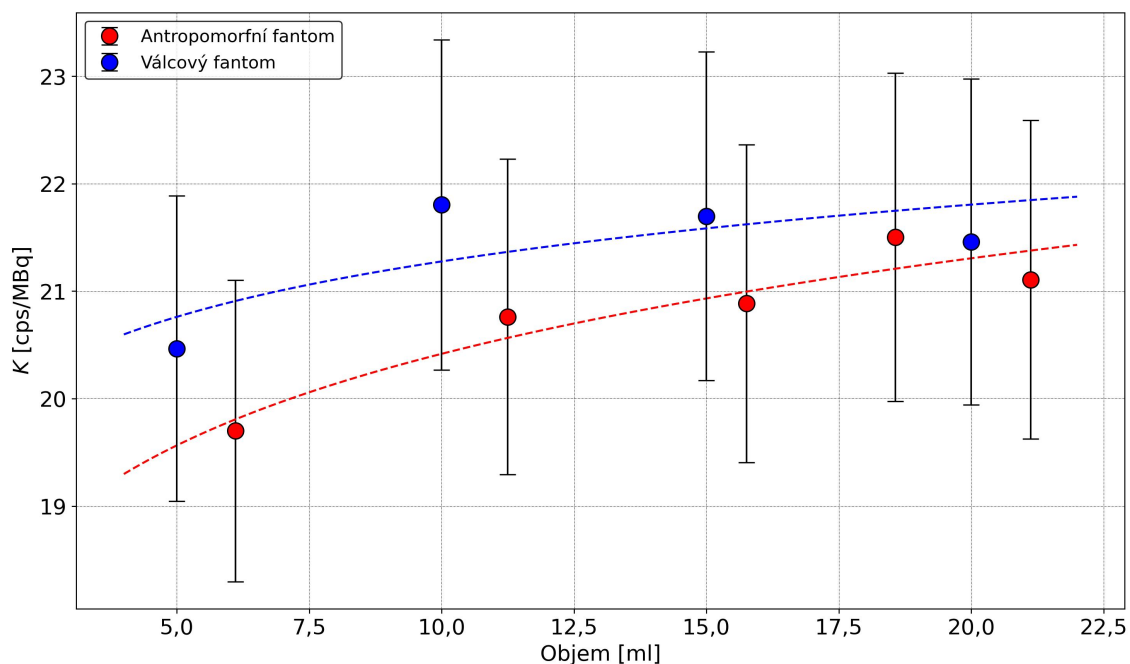
$P = 15 \%$				
V_{is}	$d = 5 \text{ cm}$	$d = 10 \text{ cm}$	$d = 15 \text{ cm}$	$d = 20 \text{ cm}$
5 ml	$19,90 \pm 1,42$	$18,96 \pm 1,35$	$18,33 \pm 1,31$	$18,11 \pm 1,29$
10 ml	—	$19,94 \pm 1,44$	—	—
15 ml	—	$20,57 \pm 1,49$	—	—
20 ml	—	$20,20 \pm 1,46$	—	—
$P = 20 \%$				
V_{is}	$d = 5 \text{ cm}$	$d = 10 \text{ cm}$	$d = 15 \text{ cm}$	$d = 20 \text{ cm}$
5 ml	$18,76 \pm 1,83$	$16,78 \pm 1,63$	$16,97 \pm 1,65$	$16,45 \pm 1,60$
10 ml	—	$18,81 \pm 1,85$	—	—
15 ml	—	$19,17 \pm 1,88$	—	—
20 ml	—	$19,10 \pm 1,88$	—	—
$P = 25 \%$				
V_{is}	$d = 5 \text{ cm}$	$d = 10 \text{ cm}$	$d = 15 \text{ cm}$	$d = 20 \text{ cm}$
5 ml	$17,36 \pm 1,96$	$15,05 \pm 1,70$	$15,87 \pm 1,79$	$15,16 \pm 1,71$
10 ml	—	$17,62 \pm 2,00$	—	—
15 ml	—	$17,96 \pm 2,04$	—	—
20 ml	—	$17,86 \pm 2,03$	—	—

Tabulka 4.3: Hodnoty citlivostí ve formátu $(K \pm \sigma(K))$ [cps/MBq] pro planární snímky **antropomorfního fantomu**. Uvedeny jsou rozšířené nejistoty s $k = 2$. Hodnota P určuje práh segmentovacího algoritmu RG v rovnici (4.9). Hodnoty K stanoveny pomocí vztahu (4.1). Hodnoty $\sigma(K)$ stanoveny dle vztahu (4.2).

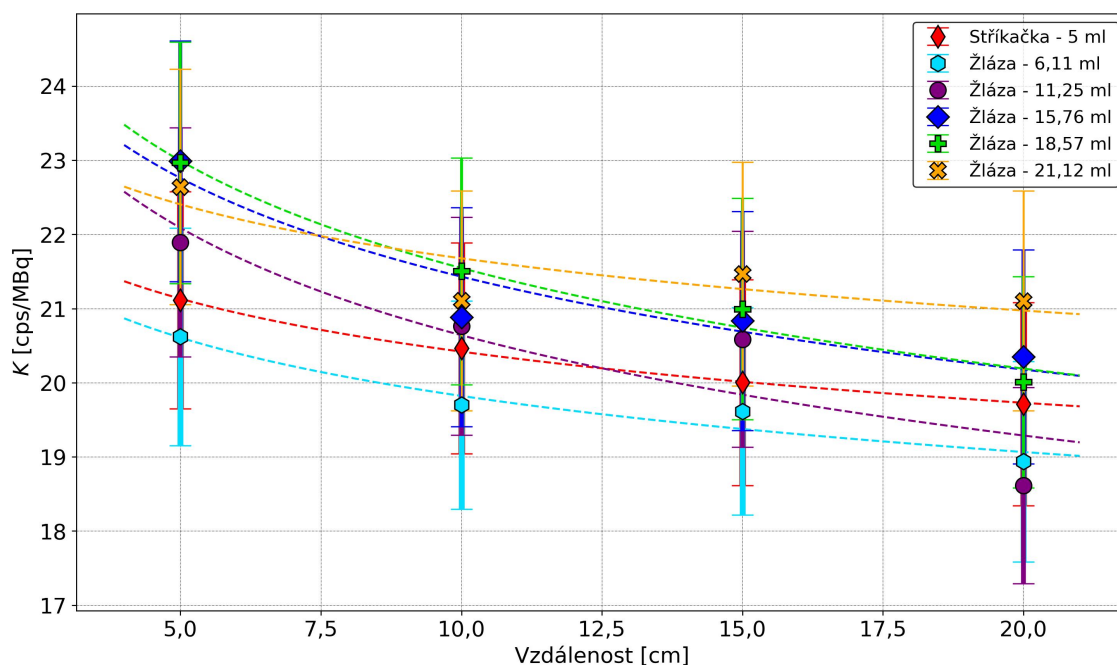
$P = 3 \%$					$P = 15 \%$				
V_v	$d = 5 \text{ cm}$	$d = 10 \text{ cm}$	$d = 15 \text{ cm}$	$d = 20 \text{ cm}$	V_v	$d = 5 \text{ cm}$	$d = 10 \text{ cm}$	$d = 15 \text{ cm}$	$d = 20 \text{ cm}$
6,11 ml	$22,96 \pm 1,79$	$22,03 \pm 1,72$	$21,86 \pm 1,71$	$21,24 \pm 1,66$	6,11 ml	$18,68 \pm 1,36$	$18,18 \pm 1,33$	$17,96 \pm 1,31$	$17,62 \pm 1,29$
11,25 ml	$24,90 \pm 1,93$	$23,26 \pm 1,81$	$23,05 \pm 1,79$	$21,37 \pm 1,66$	11,25 ml	$20,37 \pm 1,47$	$18,93 \pm 1,37$	$19,53 \pm 1,42$	$16,54 \pm 1,21$
15,76 ml	$25,29 \pm 1,96$	$23,45 \pm 1,82$	$23,21 \pm 1,81$	$22,66 \pm 1,76$	15,76 ml	$21,38 \pm 1,55$	$18,65 \pm 1,36$	$19,32 \pm 1,40$	$19,25 \pm 1,40$
18,57 ml	$25,29 \pm 1,97$	$24,20 \pm 1,89$	$23,50 \pm 1,83$	$22,08 \pm 1,73$	18,57 ml	$21,56 \pm 1,57$	$20,19 \pm 1,47$	$19,29 \pm 1,41$	$18,70 \pm 1,37$
21,12 ml	$26,07 \pm 2,01$	$24,00 \pm 1,85$	$23,29 \pm 1,80$	$23,28 \pm 1,80$	21,12 ml	$21,35 \pm 1,53$	$19,79 \pm 1,42$	$19,49 \pm 1,40$	$19,46 \pm 1,40$

$P = 5 \%$					$P = 20 \%$				
V_v	$d = 5 \text{ cm}$	$d = 10 \text{ cm}$	$d = 15 \text{ cm}$	$d = 20 \text{ cm}$	V_v	$d = 5 \text{ cm}$	$d = 10 \text{ cm}$	$d = 15 \text{ cm}$	$d = 20 \text{ cm}$
6,11 ml	$22,14 \pm 1,65$	$20,83 \pm 1,56$	$21,34 \pm 1,59$	$20,53 \pm 1,54$	6,11 ml	$17,46 \pm 1,72$	$16,97 \pm 1,68$	$16,62 \pm 1,64$	$15,99 \pm 1,58$
11,25 ml	$23,48 \pm 1,74$	$22,17 \pm 1,65$	$21,82 \pm 1,62$	$20,70 \pm 1,54$	11,25 ml	$18,98 \pm 1,86$	$17,41 \pm 1,71$	$18,17 \pm 1,79$	$14,28 \pm 1,41$
15,76 ml	$24,52 \pm 1,82$	$22,60 \pm 1,68$	$22,40 \pm 1,67$	$22,02 \pm 1,64$	15,76 ml	$20,31 \pm 1,99$	$17,50 \pm 1,72$	$17,91 \pm 1,76$	$17,44 \pm 1,72$
18,57 ml	$24,53 \pm 1,83$	$23,15 \pm 1,73$	$22,73 \pm 1,70$	$21,38 \pm 1,60$	18,57 ml	$19,99 \pm 1,97$	$18,54 \pm 1,83$	$17,83 \pm 1,76$	$17,20 \pm 1,70$
21,12 ml	$24,42 \pm 1,80$	$22,99 \pm 1,70$	$22,53 \pm 1,66$	$22,38 \pm 1,65$	21,12 ml	$19,85 \pm 1,94$	$18,28 \pm 1,79$	$18,29 \pm 1,79$	$18,10 \pm 1,77$

$P = 10 \%$					$P = 25 \%$				
V_v	$d = 5 \text{ cm}$	$d = 10 \text{ cm}$	$d = 15 \text{ cm}$	$d = 20 \text{ cm}$	V_v	$d = 5 \text{ cm}$	$d = 10 \text{ cm}$	$d = 15 \text{ cm}$	$d = 20 \text{ cm}$
6,11 ml	$20,62 \pm 1,47$	$19,70 \pm 1,40$	$19,61 \pm 1,40$	$18,94 \pm 1,35$	6,11 ml	$15,80 \pm 1,81$	$15,55 \pm 1,78$	$15,05 \pm 1,72$	$14,75 \pm 1,69$
11,25 ml	$21,89 \pm 1,55$	$20,76 \pm 1,47$	$20,59 \pm 1,46$	$18,61 \pm 1,32$	11,25 ml	$18,02 \pm 2,05$	$15,94 \pm 1,82$	$16,15 \pm 1,84$	$12,35 \pm 1,41$
15,76 ml	$22,99 \pm 1,62$	$20,89 \pm 1,48$	$20,83 \pm 1,48$	$20,35 \pm 1,44$	15,76 ml	$19,03 \pm 2,16$	$15,57 \pm 1,78$	$16,92 \pm 1,93$	$15,89 \pm 1,81$
18,57 ml	$22,97 \pm 1,63$	$21,50 \pm 1,53$	$20,99 \pm 1,49$	$20,01 \pm 1,43$	18,57 ml	$18,36 \pm 2,09$	$16,99 \pm 1,94$	$15,71 \pm 1,80$	$16,26 \pm 1,86$
21,12 ml	$22,64 \pm 1,59$	$21,11 \pm 1,48$	$21,47 \pm 1,51$	$21,10 \pm 1,48$	21,12 ml	$17,91 \pm 2,03$	$16,70 \pm 1,90$	$16,21 \pm 1,84$	$16,40 \pm 1,86$



Obrázek 4.2: Porovnání K válcového a antropomorfního fantomu v závislosti na objemu při fixní vzdálenosti fantomů od detektoru 10 cm, $P = 10\%$. Hodnoty citlivostí jsou proloženy experimentálně zjištěnou funkcí (4.10). Výsledky prokladů lze nalézt v příložené tabulce B.1.



Obrázek 4.3: Porovnání K válcového a antropomorfního fantomu v závislosti na vzdálenosti, $P = 10\%$. Hodnoty citlivostí jsou proloženy experimentálně zjištěnou funkcí (4.10). Výsledky prokladů lze nalézt v příložené tabulce B.2.

4.1.2 Vyhodnocení výsledků měření

Podíl výběrové směrodatné odchylky a průměru ze sady pěti měření s antropomorfním fantomem jako odhad četnosti impulsů dosahoval vyšších hodnot než 1 %, tudíž i vyšších hodnot než statistická relativní nejistota četnosti impulsů, která byla minimalizována délkou akvizičního času. Nejvyšší hodnota této relativní nejistoty byla 4,7 % pro hodnotu $P = 25$ %. Nejnižší nabývala hodnoty 1,6 % pro $P = 10$ %.

Na obrázku 4.2 lze vidět závislost citlivosti K válcového a antropomorfního fantomu na aktivním objemu při fixní vzdálenosti 10 cm od detektoru a $P = 10$ %. Lze si všimnout mírně rostoucího trendu, nicméně hodnoty se od sebe výrazně neliší. Odchylka nejnižší citlivosti od nejvyšší u antropomorfního fantomu činí necelých 10 %.

Při předpokladu normálního rozdělení u všech spočtených citlivostí s parametry (K , $\sigma(K)$), nabývá průměrná rozšířená relativní nejistota spočtená ze všech planárních měření hodnoty 8,4 %. Citlivosti na obrázku 4.2 pro jednotlivé objemy válcového a antropomorfního fantomu nelze přímo porovnat, jelikož objemy nemají stejnou velikost. Proto je nutné se omezit na porovnání citlivostí alespoň u objemů podobné velikosti. Nejvyšší odchylka válcového fantomu od antropomorfního nabývá hodnoty $|1 - \frac{21,80}{20,76}| \doteq 5$ % pro 10ml injekční stříkačku a 11,25ml vložku ŠŽ. V takovém případě je chyba válcového fantomu v rámci rozšířené nejistoty měření.

Obrázek 4.3 zobrazuje závislost citlivosti na vzdálenosti u všech vložek antropomorfního fantomu a 5ml injekční stříkačky pro práh $P = 10$ %. Lze si všimnout klesajícího trendu. Průměrná odchylka nejvyšší hodnoty citlivosti od nejnižší ze všech závislostí citlivosti na vzdálenosti je 9 %. Až na citlivost 11,25ml vložky ŠŽ ve vzdálenosti 20 cm, jsou citlivosti nejbližších objemů v rámci rozšířené relativní nejistoty měření. Odlehle hodnoty by si žádaly opakované měření.

Obdobné odchylky hodnot citlivostí mezi antropomorfním a válcovým fantomem snímaných v planárním režimu lze pozorovat jak u závislosti na objemu, tak u závislosti na vzdálenosti i pro jiné hodnoty prahů P , viz příloha C.

4.2 Tomografická kalibrace

Po doměření planárních snímků daného aktivního objemu ve válcovém a antropomorfním fantomu v různých vzdálenostech byl vždy na závěr pořízen i jejich SPECT a CT obraz z hybridního systému SPECT/CT za účelem tomografické kalibrace. Na tyto tomografické obrazy byla aplikována [metoda orgánové kalibrace](#), která je obdobná využití metodě orgánové kalibrace na planárních snímcích.

Dalším typem tomografické kalibrace je [metoda křížové kalibrace a RC koeficientů](#). RC koeficient je veličina sloužící ke korekci PVE, který vzniká u malých aktivních objemů. Pro účely této metody kalibrace bylo provedeno SPECT/CT NEMA IEC PET tělového fantomu s plnitelnými sférami o různých objemech a SPECT/CT Jaszczak fantomu po vyjmutí vnitřních struktur.

Akviziční a rekonstrukční parametry SPECT měření jsou sepsány v tabulce 4.4.

Tabulka 4.4: Akviziční a rekonstrukční parametry SPECT měření.

Parametr	Nastavení
Kolimátor	High Energy, General Purpose (HEGP)
En. okno fotopíku	364 keV \pm 10%
Čas t na jednu projekci	10 s
Počet projekcí	120 (60 na jednu scintilační hlavu SPECT systému)
Vzdálenost od detektoru	Non-orbitální
Velikost matice	128 \times 128 \times 128
Korekce	Rozptyl - metoda dvou oken (<i>downscatter</i>) Odezva kolikátou (<i>resolution recovery</i>)
Rekonstrukce	Ordered Subsets Expectation Maximalization (OSEM) Počet subsetů = 12 Počet iterací = 4 Butterworth
Filtr	Mezní frekvence (<i>cut-off</i>) = 0,48 Řád (<i>order</i>) = 10

Způsob zakreslení ROI

Jelikož bylo provedeno SPECT/CT, lze využít pořízený CT obraz fantomu a zakreslit ROI v něm. Poté je možné ROI přenést na koregistrovaný SPECT obraz a tím určit počet registrovaných impulsů v ní. K tomuto účelu lze využít např. volně dostupný program 3D Slicer.

Jak v případě segmentace ROI na planárních snímcích, tak i v případě tomografických obrazů lze využít algoritmus RG. Jen je místo v pixelech uvažováno ve voxidech. Práh algoritmu RG je volen dle rovnice (4.9). Pro SPECT obrazy válcového a antropomorfního fantomu, ve kterých byl vždy přítomen pouze jeden aktivní zdroj byla využita

RG funkce pro 3D obrazy, kterou lze nalézt v příloze A.2. Na tomografický obraz NEMA IEC PET tělového fantomu, ve kterém bylo přítomno šest aktivních zdrojů byla použita speciálně upravená RG funkce (k nalezení v příloze A.3), která měla počáteční voxely růstu pro každou sféru zafixované. K zajištění, aby zafixované voxely měly zároveň nejvyšší hodnotu počtu impulsů v dané sféře bylo využito programu 3D Slicer. Obě zmíněné RG funkce pro 3D obrazy byly naprogramovány v jazyku Python.

4.2.1 Metoda orgánové kalibrace

Citlivost systému K dle MIRD Pamphlet No. 24 [18] lze jako u planárních snímků stanovit vztahem

$$K = \frac{N}{A \cdot t} = \frac{n}{A}, \quad (4.11)$$

kde N značí součet tomograficky rekonstruovaných impulsů uvnitř ROI, t označuje celkovou dobu akvizice a A značí aktivitu použitého vzorku.

Nejistotu citlivosti lze dle Gear et al., 2018 [59] stanovit ze vztahu šíření relativních nejistot

$$\left(\frac{\sigma(K)}{K}\right)^2 = \left(\frac{\sigma(A)}{A}\right)^2 + \left(\frac{\sigma(n)}{n}\right)^2. \quad (4.12)$$

Relativní nejistota aktivity ($\sigma(A)/A$) je dána měřidlem, které je pro její změření využito, např. studnová ionizační komora na pracovišti.

Relativní nejistota ($\sigma(n)/n$) může být odhadnuta opět na základě více měření s fantomem obdobně jako u planárních snímků rovnicí (4.3). Pokud ovšem tato měření provedena nebyla, je dle Peters et al., 2020 [63] pro odhad možné využít následující hodnoty:

- ($\sigma(n)/n$) = 10 % pro zakreslené sférické ROI v obrazu s korekcí na pozadí;
- ($\sigma(n)/n$) = 5 % pro ROI zakreslené pomocí CT obrazu.

Peters et al., 2020 [63] ovšem tento odhad provádí u měření s ^{177}Lu a tudíž i s jinými akvizičními parametry než jsou využity u měření s ^{131}I . Nicméně odhad byl i přesto použit kvůli absenci publikovaných hodnot. Lze předpokládat, že vzhledem k podobnému charakteru obrazových dat nebude rozdíl významný.

Provedené měření a jeho výsledky

Tato metoda byla aplikována na SPECT obrazy **válcového a antropomorfního fantomu**, které disponovaly aktivními zdroji o různých objemech. Hodnoty aktivit v těchto objemech jsou sepsány v tabulce 4.1.

Odhad relativní nejistoty četnosti impulsů byl zvolen 5 % pro zakreslení ROI pomocí CT obrazu a 10 % pro metodu RG, kde bylo zanedbáno, že zakreslené ROI nejsou sférické.

Hodnoty citlivostí K získané segmentací ROI v CT obrazu fantomu a její následnou aplikací na koregistrovaný SPECT obraz lze nalézt v tabulce 4.5. Vizualní porovnání je na obrázku 4.5 (červeně a modře).

Segmentace pomocí algoritmu RG byla provedena pro hodnoty $P = 3, 5, 10, 15, 20$ a 25% , vstupujících do rovnice (4.9), která určuje práh segmentovacího algoritmu. Výsledné hodnoty citlivostí K pro válcový a antropomorfní fantom spočtené vztahem (4.11) jsou k nalezení v tabulkách 4.6 a 4.7. Vizualní zobrazení pro práh $P = 10 \%$ je k nalezení na obrázku 4.6 (červeně a modře). Tento práh byl pro ukázkou zvolen na základě nejvyužívanějšího prahu v klinické praxi ve FN Olomouc. Pro zbylé prahy P lze nalézt obrázky v příloze D.

4.2.2 Metoda křížové kalibrace a RC koeficientů

Zásadním prvkem této metody je určení křížového kalibračního (crosskalibračního) faktoru Q vyjadřující objemovou aktivitu na jednotku průměrné četnosti impulsů ve voxelu v zadané ROI. Lze ho vyjádřit vztahem

$$Q = A_{V,\text{kal}} \cdot \left(\frac{n}{N_{\text{vox}}} \right)^{-1} = \frac{A_{V,\text{kal}}}{\bar{\eta}}, \quad (4.13)$$

kde $A_{V,\text{kal}} = A_{\text{kal}}/V$ značí kalibrační objemovou aktivitu, n je četnost impulsů v ROI a N_{vox} označuje počet voxelů v ROI. Číslem $\bar{\eta} = n/N_{\text{vox}}$ rozumíme průměrnou četnost impulsů na jeden voxel.

Nejistota crosskalibračního faktoru $\sigma(Q)$ je stanovena ze zákona šíření relativních nejistot [61], který má tvar

$$\left(\frac{\sigma(Q)}{Q} \right)^2 = \left(\frac{\sigma(A_{V,\text{kal}})}{A_{V,\text{kal}}} \right)^2 + \left(\frac{\sigma(\bar{\eta})}{\bar{\eta}} \right)^2. \quad (4.14)$$

Se stanoveným crosskalibračním faktorem Q lze v klinické praxi jednoduše zjistit objemovou aktivitu v libovolném voxelu jen na základě znalosti četnosti impulsů v něm, případně průměrné četnosti impulsů na voxel v zakreslené ROI a to vztahem

$$A_{V,\text{měř}} = Q \cdot \bar{\eta}_{\text{měř}}, \quad (4.15)$$

kde index měř značí měřené veličiny. Nejistotu měřené objemové aktivity $\sigma(A_{V,\text{měř}})$ lze stanovit ze zákona šíření relativních nejistot [61], který lze zapsat vztahem

$$\left(\frac{\sigma(A_{V,\text{měř}})}{A_{V,\text{měř}}} \right)^2 = \left(\frac{\sigma(Q)}{Q} \right)^2 + \left(\frac{\sigma(\bar{\eta})}{\bar{\eta}} \right)_{\text{měř}}^2. \quad (4.16)$$

Ovšem vztah (4.15) nebere v potaz PVE, který se uplatňuje u malých ložisek. Korekci tohoto jevu je dle MIRD Pamphlet No. 24 [18] doporučeno provést pomocí RC koeficientů.

RC koeficient lze stanovit poměrem změřené objemové aktivity $A_{V,měř}$ ku skutečné objemové aktivitě $A_{V,skut}$ v zakreslené ROI, tj.

$$RC = \frac{A_{V,měř}}{A_{V,skut}}. \quad (4.17)$$

Nejistotu RC koeficientu lze vyjádřit ze zákona šíření relativních nejistot [61], který je dán vztahem

$$\left(\frac{\sigma(RC)}{RC}\right)^2 = \left(\frac{\sigma(A_{V,měř})}{A_{V,měř}}\right)^2 + \left(\frac{\sigma(A_{V,skut})}{A_{V,skut}}\right)^2. \quad (4.18)$$

Měření RC koeficientů obvykle probíhá na vhodném fantomu, který disponuje více ložisky o různých objemech. V této práci je například pracováno s NEMA IEC PET tělovým fantomem.

V klinické praxi lze tedy po provedení SPECT vyšetření pacienta, zakreslení ROI, zjištění četnosti impulsů na voxel a nalezení patřičného RC koeficientu k danému objemu ROI dosáhnout stanovení skutečné objemové aktivity v neznámém ložisku kombinací vztahů (4.15) a (4.17), tj.

$$A_V = \frac{A_{V,měř}}{RC} = \frac{Q}{RC} \cdot \bar{\eta}_{měř}, \quad (4.19)$$

kde A_V značí stanovenou objemovou aktivitu. Nejistota takto stanovené objemové aktivity je za předpokladu, že platí vzájemná nezávislost RC koeficientu a crosskalibračního faktoru Q , vyjádřena ze zákona šíření relativních nejistot [61], který je pro tento případ dán vztahem

$$\left(\frac{\sigma(A_{V,stan})}{A_{V,stan}}\right)^2 = \left(\frac{\sigma(Q)}{Q}\right)^2 + \left(\frac{\sigma(RC)}{RC}\right)^2 + \left(\frac{\sigma(\bar{\eta})}{\bar{\eta}}\right)_{měř}^2. \quad (4.20)$$

Jelikož v této práci byly RC koeficienty a crosskalibrační faktor Q stanoveny v rámci jednoho měření, nejsou tedy nezávislé. Nicméně kvůli přiblížení se klinické situaci, kde veličiny RC a Q často nezávislé jsou, je v této práci také jejich nezávislost uvažována.

Pro dozimetrické účely je nutné znát celkovou aktivitu v ložisku, tudíž se její hodnota vynásobí objemem ložiska V , tj. $A = A_V \cdot V$.

Aby metoda mohla být porovnána s metodou orgánové kalibrace (viz podkapitola 4.2.1) je nutné stanovit citlivost systému K . Vyjdeme-li ze vztahu citlivosti pro orgánovou kalibraci (4.11) lze jej za pomoci vztahu (4.19) rozepsat jako

$$K = \frac{n_{měř}}{A} = \frac{n_{měř}}{A_V \cdot V} = \frac{RC}{Q} \cdot \frac{(N_{vox})_{měř}}{V}, \quad (4.21)$$

kde $n_{měř}$ značí měřenou četnost impulsů, A představuje stanovenou aktivitu v objemu spočtenou součinem A_V ze vztahu (4.19) a skutečným (známým) objemem ložiska V , RC označuje *Recovery Coefficient* pro daný zaznačený objem V a $(N_{vox})_{měř}$ je měřený počet zaznačených voxelů v ROI při kalibračním měření.

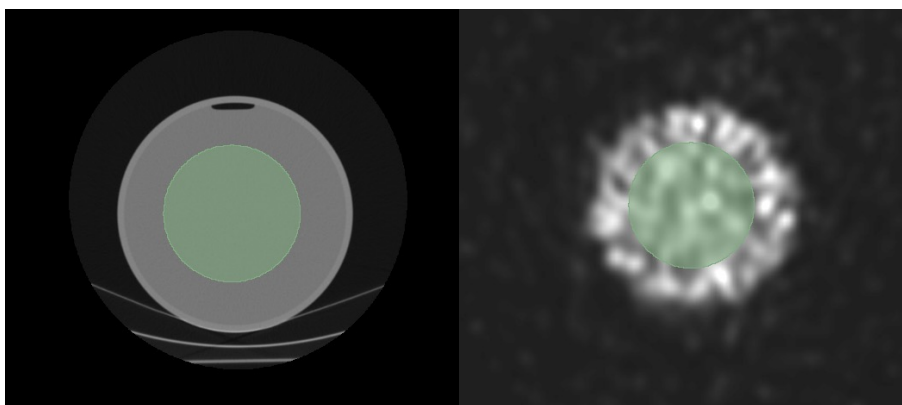
Nejistotu $\sigma(K)$ lze za předpokladu, že měření RC koeficientů a crosskalibračního faktoru Q jsou vzájemně nezávislé, vyjádřit ze zákona šíření relativních nejistot [61], který je dán vztahem

$$\left(\frac{\sigma(K)}{K}\right)^2 = \left(\frac{\sigma(\text{RC})}{\text{RC}}\right)^2 + \left(\frac{\sigma(Q)}{Q}\right)^2 + \left(\frac{\sigma(N_{\text{vox}})}{N_{\text{vox}}}\right)_{\text{měř}}^2 + \left(\frac{\sigma(V)}{V}\right)^2. \quad (4.22)$$

Provedené měření a jeho výsledky

Pro stanovení crosskalibračního faktoru Q byl využit **Jaszczak fantom** po vyjmutí vnitřních struktur. Jeho vnitřek byl co nejvíce naplněn roztokem vody a radiofarmaka o aktivitě $A = (50,7 \pm 1,5)$ MBq a objemu $V = (6376 \pm 10)$ ml. Kalibrační objemová aktivita vstupující do rovnice (4.13) byla tedy $A_{V,\text{kal}} = (7,95 \pm 0,24)$ kBq/ml. SPECT měření proběhlo dle parametrů v tabulce 4.4.

ROI byla zakreslena pod požadavkem, aby se ve vybrané oblasti neuplatňoval se PVE. Její zakreslení tedy proběhlo tak, že okraj ROI byl vzdálen cca 4 cm od stěn fantomu, viz obrázek 4.4.



Obrázek 4.4: Vlevo zakreslení ROI na základě CT obrazu fantomu. Vpravo aplikace ROI na SPECT obraz. Zobrazeno na jednom řezu.

Z takto zakreslené ROI byla získána průměrná četnost impulsů na voxel $\bar{\eta}$. Nejistota průměrné četnosti impulsů byla dána jeho výběrovou směrodatnou odchylkou. Pomocí vztahů (4.13) a (4.14) byl vypočten kalibrační koeficient jako

$$Q = (66,2 \pm 2,0) \frac{\text{kBq} \cdot \text{voxel}}{\text{ml} \cdot \text{cps}}.$$

Stanovení RC koeficientů proběhlo na **NEMA IEC PET tělovém fantomu**. Tento fantom disponuje 6 sférami o průměrech 10, 13, 17, 22, 28 a 37 mm, které odpovídají objemům 0,52; 1,15; 2,57; 5,58; 11,49 a 26,52 ml. Vnitřek fantomu okolo sfér byl naplněn vodou, zatímco sféry byly zcela naplněny roztokem vody a radiofarmaka. Skutečná objemová aktivita ve sférách činila $A_{V,\text{skut}} = (269,9 \pm 8,1)$ kBq/ml.

SPECT měření bylo provedeno se stejnými parametry jako v tabulce 4.4, kromě času t na jednu projekci. Při měření se ukázalo, že je potřeba hodnotu akvizice na jednu projekci navýšit z 10 na 60 s.

Hodnoty RC koeficientů i s jejich nejistotami spočtené pro segmentaci podle CT a algoritmus RG lze nalézt v příloze E.

Citlivosti K stanovené na základě zakreslení ROI v CT obraze fantomu v závislosti na objemu sféry jsou k nalezení v tabulce 4.5 a vizuálně zobrazené na obrázku 4.5 (zeleně). Na základě segmentace pomocí RG algoritmu pro hodnoty $P = 3, 5, 10, 15, 20$ a 25% vstupující do rovnice (4.9), jsou vypočtené citlivosti K v závislosti na objemu sfér k nalezení v tabulce 4.6, resp. v tabulce 4.7. Vizualní zobrazení pro práh $P = 10 \%$ je k nalezení na obrázku 4.6 (zeleně). Pro zbylé prahy P lze nalézt obrázky v příloze D.

Při výpočtu nejistot citlivostí stanovených na sférách NEMA IEC PET tělovém fantomu dle vzorce (4.22) byly relativní nejistoty počtu voxelů a objemů sfér zanedbány.

Tabulka 4.5: Hodnoty citlivostí K pro SPECT obrázky fantomů, jejichž ROI byla zakreslena na základě **CT obrázu**. K pro antropomorfní a válcový fantom spočteny vzorcem (4.11), jejich nejistoty vzorcem (4.2). K pro NEMA IEC PET tělový fantom spočteny vzorcem (4.21), jejich nejistoty vzorcem (4.22). Uvedeny jsou rozšířené nejistoty s $k = 2$.

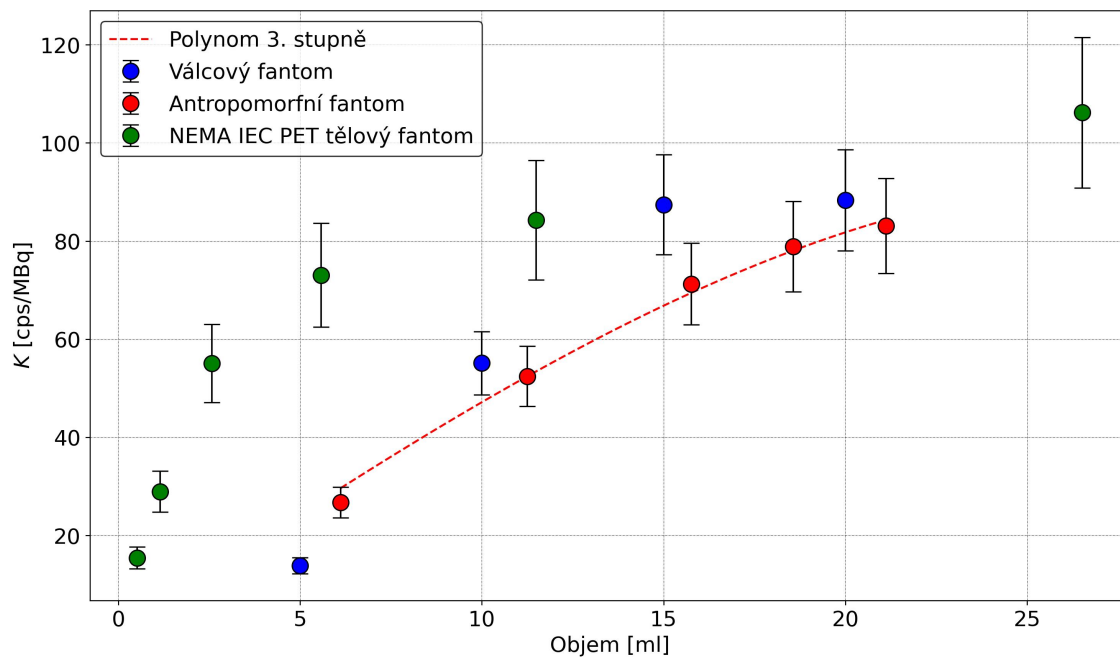
Antropomorfní fantom		
V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]
6,11	26,7	3,1
11,25	52,5	6,1
15,76	71,3	8,3
18,57	78,9	9,2
21,12	83,1	9,7
Válcový fantom		
V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]
5	13,9	1,6
10	55,1	6,4
15	87,4	10,2
20	88,3	10,3
NEMA IEC PET tělový fantom		
V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]
0,52	15,4	2,2
1,15	28,9	4,2
2,57	55,1	8,0
5,58	73,1	10,6
11,59	84,3	12,2
26,52	106,2	15,3

Tabulka 4.6: Hodnoty citlivostí K pro SPECT obrazy fantomů, jejichž ROI byla zakreslena pomocí **algoritmu RG**. K pro antropomorfní a válcový fantom spočteny vzorcem (4.11), jejich nejistoty vzorcem (4.12). K pro NEMA IEC PET tělový fantom spočteny vzorcem (4.21), jejich nejistoty vzorcem (4.22). Uvedeny jsou rozšířené nejistoty s $k = 2$.

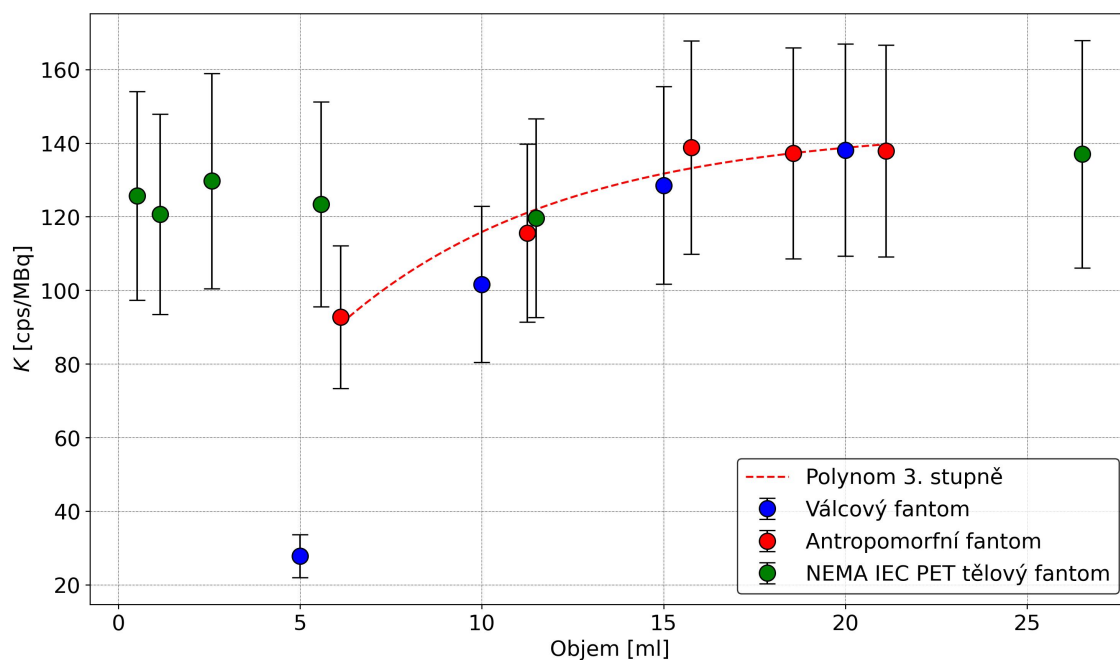
$P = 3 \%$			$P = 5 \%$			$P = 10 \%$		
Antropomorfní fantom			Antropomorfní fantom			Antropomorfní fantom		
V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]	V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]	V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]
6,11	100,6	21,0	6,11	98,5	20,6	6,11	92,7	19,4
11,25	127,0	26,5	11,25	123,9	25,9	11,25	115,6	24,1
15,76	153,0	31,9	15,76	149,2	31,2	15,76	138,8	29,0
18,57	152,6	31,9	18,57	148,6	31,0	18,57	137,2	28,7
21,12	153,4	32,0	21,12	149,5	31,2	21,12	137,8	28,8
Válcový fantom			Válcový fantom			Válcový fantom		
V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]	V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]	V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]
5	30,4	6,4	5	29,9	6,2	5	27,8	5,8
10	109,1	22,8	10	107,8	22,5	10	101,6	21,2
15	135,7	28,3	15	133,4	27,9	15	128,5	26,8
20	146,0	30,5	20	143,9	30,0	20	138,1	28,8
NEMA IEC PET tělový fantom			NEMA IEC PET tělový fantom			NEMA IEC PET tělový fantom		
V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]	V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]	V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]
0,52	14212,9	3782,5	0,52	139,4	31,4	0,52	125,7	28,3
1,15	136,4	30,8	1,15	132,2	29,8	1,15	120,6	27,2
2,57	142,7	32,2	2,57	138,1	31,2	2,57	129,7	29,3
5,58	139,3	31,4	5,58	135,3	30,5	5,58	123,4	27,8
11,49	136,0	30,7	11,49	130,9	29,5	11,49	119,7	27,0
26,52	149,2	33,6	26,52	146,1	33,0	26,52	137,0	30,9

Tabulka 4.7: Hodnoty citlivostí K pro SPECT obrazy fantomů, jejichž ROI byla zakreslena pomocí **algoritmu RG**. K pro antropomorfní a válcový fantom spočteny vzorcem (4.11), jejich nejistoty vzorcem (4.2). K pro NEMA IEC PET tělový fantom spočteny vzorcem (4.21), jejich nejistoty vzorcem (4.22). Uvedeny jsou rozšířené nejistoty s $k = 2$.

$P = 15 \%$			$P = 20 \%$			$P = 25 \%$		
Antropomorfní fantom			Antropomorfní fantom			Antropomorfní fantom		
V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]	V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]	V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]
6,11	85,8	17,9	6,11	79,8	16,7	6,11	72,0	15,1
11,25	106,7	22,3	11,25	97,3	20,3	11,25	86,3	18,0
15,76	128,2	26,8	15,76	116,5	24,3	15,76	104,6	21,9
18,57	125,8	26,3	18,57	113,6	23,7	18,57	103,1	21,5
21,12	128,1	26,8	21,12	114,6	23,9	21,12	105,2	22,0
Válcový fantom			Válcový fantom			Válcový fantom		
V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]	V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]	V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]
5	25,8	5,4	5	23,8	5,0	5	21,9	4,6
10	96,0	20,0	10	89,6	18,7	10	83,7	17,5
15	120,6	25,2	15	112,3	23,5	15	102,4	21,4
20	130,9	27,3	20	121,5	25,4	20	113,4	23,7
NEMA IEC PET tělový fantom			NEMA IEC PET tělový fantom			NEMA IEC PET tělový fantom		
V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]	V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]	V [ml]	K [cps/MBq]	$\sigma(K)$ [cps/MBq]
0,52	114,0	25,7	0,52	104,3	23,5	0,52	94,6	21,3
1,15	112,5	25,4	1,15	104,2	23,5	1,15	90,1	20,3
2,57	119,9	27,1	2,57	110,2	24,9	2,57	98,5	22,2
5,58	112,2	25,3	5,58	102,3	23,1	5,58	92,4	20,8
11,49	108,1	24,4	11,49	98,7	22,3	11,49	90,4	20,4
26,52	129,8	29,3	26,52	120,6	27,2	26,52	112,4	25,4



Obrázek 4.5: Porovnání K válcového, antropomorfního a NEMA IEC PET tělového fantomu v závislosti na aktivním objemu při využití CT obrazu k zakreslení ROI. Polynomem 3. stupně jsou proloženy citlivosti antropomorfního fantomu.



Obrázek 4.6: Porovnání K válcového, antropomorfního a NEMA IEC PET tělového fantomu v závislosti na aktivním objemu při využití algoritmu RG k segmentaci ROI. $P = 10\%$. Polynomem 3. stupně jsou proloženy citlivosti antropomorfního fantomu.

4.2.3 Vyhodnocení výsledků měření

Obrázek 4.5 znázorňuje rozdíly mezi citlivostmi válcového, antropomorfního a NEMA IEC PET tělového fantomu získané segmentací na CT obrazu. Je zřejmé, že citlivosti NEMA IEC PET tělového fantomu od antropomorfního vykazují značnou odchylku a to zejména se snižujícím se objemem. U objemů 10-12 ml je odchylka NEMA IEC PET tělového fantomu od antropomorfního 61 %. U nižších objemů v rozmezí 5-7 ml, které jsou hraničním objemem ŠŽ, je odchylka 174 %. U vyšších objemů (> 15 ml) lze předpokládat snížení odchylky mezi těmito dvěma fantomy, nicméně pro přesné určení nejsou změřeny obdobné objemy.

Válcový fantom při stejné segmentaci vykazuje odchylky od antropomorfního fantomu nižší než NEMA IEC PET tělový fantom. Nejvyšší je v oblasti hraničních objemů ŠŽ, kterým je rozmezí 5-7 ml. Zde je odchylka citlivosti válcového fantomu od antropomorfního 48 %. Se zvyšujícím objemem se odchylka snižuje. V oblasti 10-12 ml má hodnotu jen 5 % a při objemech 15-16 ml dosahuje hodnoty necelých 23 %.

Na obrázku 4.6 lze vidět porovnání citlivostí mezi třemi fantomy pro práh $P = 10\%$ segmentovacího algoritmu RG. Je očividné, že citlivosti získané metodou orgánové kalibrace následují rostoucí trend, zatímco data z křížové kalibrace s využitím RC koeficientů jsou téměř konstantní. V rozmezí objemů 5-7 ml je odchylka citlivosti NEMA IEC PET tělového fantomu od antropomorfního 36 % a i přes chybějící data z antropomorfního fantomu lze předpovědět, že odchylka se se snižujícím objemem bude dále zvyšovat. U vyšších objemů (> 10 ml) jsou odchylky hodnot citlivostí do 5 %.

Hodnota citlivosti 0,52ml sféry při segmentaci algoritmem RG s prahem $P = 3\%$ nebyla do porovnání zahrnuta, viz tabulka 4.6. Jelikož se jedná o malý objem, došlo k výraznému PVE a při zakreslování ROI se zaznačila většina obrazu. Práh daný třemi procenty z rozdílu maximálního počtu impulsů uvnitř sféry a průměrného počtu impulsů v pozadí byl příliš nízký.

V případě válcového fantomu nastává nejvyšší odchylka od antropomorfního obdobně jako u NEMA IEC PET tělového fantomu v rozmezí objemů 5-7 ml. Dosahuje hodnoty 72 %. Ovšem citlivost 5ml injekční stříkačky ve válcovém fantomu by stála za opětovné proměření, jelikož její hodnota vychyluje od ostatních. V rozpětí objemů 10-12 ml je odchylka válcového fantomu od antropomorfního již 12 % a u vyšších objemů nabývá hodnoty pod 5 %.

Obdobných odchylek hodnot citlivostí mezi antropomorfním, válcovým a NEMA IEC PET tělovým fantomem je dosaženo i pro jiné hodnoty prahů P segmentovacího algoritmu RG, viz příloha D.

Data z kalibrace antropomorfním fantomem s využitím segmentace algoritmem RG oproti segmentaci na CT vykazuje vyšší robustnost vůči špatně zvolenému objemu. V případě segmentace podle CT je na obrázku 4.5 rozdíl mezi citlivostmi 6,11ml a 21,12ml vložky ŠŽ $|1 - \frac{83,1}{26,7}| = 211\%$, zatímco při segmentaci pomocí algoritmu RG na obrázku 4.6 pouze 49 %.

Diskuze

Za účelem přiblížení informací o ŠŽ je tomuto orgánu věnována úvodní kapitola 1. Kapitola 2 pojednává o hojně využívané metodice stanovení dávky v oboru nukleární medicíny, tzv. formalismu MIRD. V případě stanovení kumulované aktivity je zde zdůrazněn výběr správného kompartmentového modelu pro určení průběhu aktivity v těle, resp. orgánu. V návaznosti na formalismus MIRD je v kapitole 3 pojednáváno o cílených radionuklidových terapiích prováděných v ČR. V souvislosti s kalibrací SPECT kamery pro měření aktivity ŠŽ jsou zde podrobně probrány radionuklidové terapie ŠŽ pomocí ^{131}I . Celkovou problematikou dozimetrie v cílené radionuklidové terapii se zabývá publikace Solný et al., 2017 [2].

Na správné kalibraci využívaného systému závisí přesnost plánovací dozimetrie, jejíž provedení je v souladu se směrnicí rady Evropské unie 2013/59/EURATOM [64] a vyhlášky č. 422/2016 Sb. Proto je s rozvíjejícím se technickým vybavením na pracovištích snaha zařadit fyzikální postupy do klinické praxe. K tomuto účelu již byla vydána dvě stanoviska ČSNM pojednávající o zařazení fyzikálních postupů do procesů léčby hyper tyreózy a zmenšení objemu strumy [29] a léčby diferencovaného karcinomu štítné žlázy [39].

Za referenční fantom, resp. zlatý standard ke kalibraci byl zvolen antropomorfní fantom krku s vyjímatelnými vložkami ŠŽ o různých objemech. Struktury orgánu, včetně vložek ŠŽ byly vytisknuty na 3D tiskárně v souladu s doporučením ICRP Publication 110 [4]. Vnitřní objemy orgánů byly naplněny tkání ekvivalentním voskem. Hlavním důvodem výběru tohoto fantomu jako referenčního byla jeho anatomie, která je blízká člověku. Vložky ŠŽ odpovídají realistickým tvarům ŠŽ u pacientů.

Při správné planární kalibraci může metoda planárního snímání sloužit jako rychlejší alternativa kvantifikace k vyšetření SPECT nebo SPECT/CT [65]. Proto je v rámci této práce zkoumána.

Před segmentací algoritmem RG byla zkoumána i metoda prahování (*thresholding*), která zaznačí všechny pixely v obraze mající vyšší hodnotu než stanovený práh. Lze se o ní dočíst i v publikaci Boudraa a Zadi, 2006 [62]. Tato metoda ovšem v klinické praxi selhává, jelikož zaznačuje i pixely ležící mimo oblast zájmu a proto byl nakonec zvolen algoritmus RG, který tuto vlastnost eliminuje rozrůstáním se z jednoho místa.

Hodnoty P vstupující do rovnice (4.9) byly zvoleny v rámci největšího možného rozsahu. U nižších hodnot než 3 % docházelo k rozrůstání po většině snímku/obrazu a při prvním pohledu bylo očividné, že zaznačená ROI neodpovídá reálnému objemu. U vyšších hodnot než 25 % docházelo k opačnému jevu, kdy u vložek ŠŽ antropomorfního fantomu

rostoucí ROI „nepřerostla“ z jednoho laloku do druhého. Vznikl tak podhodnocený údaj četnosti impulsů.

Dle publikace Gear et al., 2018 [59] je nejvyšší nejistotou v dozimetrickém řetězci stanovení dávky označení ROI, které indukuje zjištění hmotnosti ložiska/orgánu. V případě ŠŽ se ovšem její hmotnost nejčastěji stanovuje pomocí ultrazvuku. Její hodnota vstupuje do rovnic (3.2) a (3.5) a přizpůsobuje tak dozimetrii konkrétnímu pacientovi, přičemž také přispívá svou nejistotou do výpočtu.

Planární vyšetření je případem, kdy je hmotnost ŠŽ nejčastěji stanovena pomocí ultrazvuku. Nejistota jejího určení může být dle Andermann et al., 2007 [66] 17 % a dle Brauer et al., 2005 [67] až necelých 24 % - uvažujme tedy přibližně 20 %. Z rozdílu výsledků citlivostí na planárních snímcích mezi antropomorfním a válcovým fantomem, které nabývaly až 5 % vyplynulo, že volbou válcového fantomu oproti antropomorfnímu fantomu ke kalibraci by se uživatel nedopustil zásadní chyby. Respektive by navýšil nejistotu určení hmotnosti z 20 na $\sqrt{0,2^2 + 0,05^2} = 20,6$ %, což je zanedbatelné.

Navíc lze z výsledků citlivostí na planárních snímků vyvodit, že pokud by uživatel neuvažoval závislost citlivosti na objemu nebo vzdálenosti detektoru od pacienta, mohl by se dopustit chyby až 10 %, která odpovídá rozdílu mezi hodnotami nejvyšší a nejnižší citlivosti změřenou na vložkách ŠŽ antropomorfního fantomu, viz obrázky 4.2 a 4.3. Taková chyba přispěje k navýšení hodnoty nejistoty z 20 na 22,4 %, což lze stále pokládat za zanedbatelné přispění.

Při tomografické kalibraci byl do porovnání zařazen i NEMA IEC PET tělový fantom disponující šesti různě objemnými sférami, na který byla aplikována metoda křížové kalibrace a RC koeficientů. Tato metoda je v kvantitativní tomografii hojně využívána, jelikož je uživatelsky jednodušší než metoda orgánové kalibrace, kdy je třeba znát citlivosti pro různé orgány. Z hlediska náročnosti QC je jednodušší překalibrovat crosskalibrační koeficient, než provádět nová měření se specifickým orgánovým fantomem a proto byla do porovnání zařazena.

Jelikož metoda křížové kalibrace s využitím RC koeficientů obsahuje více mezikroků ve stanovení citlivosti, než metoda orgánové kalibrace, je spjata i s vyšší nejistotou. Lze si všimnout, že na obrázcích 4.5 a 4.6 jsou délky chybových úseček větší u citlivostí NEMA IEC PET tělového fantomu, než u citlivostí antropomorfního nebo válcového fantomu. To si lze ověřit i v tabulkách 4.5, 4.6 a 4.7.

Pro segmentaci aktivních objemů ve fantomech podle CT snímku byl využit volně přístupný program 3D Slicer. Jako odhad relativní nejistoty četnosti impulsů byla převzata hodnota 5 % pro ROI zakreslené pomocí CT obrazu z publikace Peters et al., 2020 [63]. Pro odhad relativní nejistoty četnosti impulsů při segmentaci pomocí algoritmu RG byla ze stejnojmenné publikace převzata hodnota 10 %. Peters et al., 2020 [63] ovšem tento odhad využívá na měření s RF značené ^{177}Lu a tudíž jsou použity jiné akviziční parametry (typ kolimátoru, energetické okno, apod.). Vzhledem k podobnému charakteru obrazových dat a absenci publikované literatury k tématu s ^{131}I byl odhad i přesto použit.

V rámci porovnání všech tří fantomů při segmentaci podle CT obrazu na obrázku 4.5 lze z rozdílných hodnot citlivostí říci, že aproximaci tkáně ŠŽ je pro účely kalibrace zřejmě potřeba použít geometricky bližší tvar než sféra. Injekční stříkačka o vhodném

objemu se jeví jako přijatelná alternativa. Proto v případě segmentace na CT a absence antropomorfního fantomu je vhodnější provést kalibraci pomocí válcového fantomu s otvorem pro injekční stříkačky než pomocí fantomu disponující různě objemnými sférami.

V případě využití dat z kalibrace antropomorfním fantomem a segmentací podle CT je nutné přesně určit objem tkáně ŠŽ. Křivka prokládající citlivosti antropomorfního fantomu v závislosti na objemu na obrázku 4.5 má značně rostoucí trend. Špatné určení objemu může vést ve špatně zvolený kalibrační faktor, kvůli kterému může dojít k chybné kvantifikaci. Tento efekt není tolik pozorován u segmentace algoritmem RG, viz obrázek 4.6, kde citlivosti antropomorfního fantomu dosahují výrazně bližších hodnot v závislosti na objemu. Z toho vyplývá, že data z kalibrace algoritmem RG jsou robustnější vůči špatně zvolenému objemu a je tak nižší pravděpodobnost, že bude zavedena výrazná chyba do procesu výpočtu absorbované dávky.

Na obrázcích 4.5 a 4.6 lze navíc pozorovat u nižších objemů vyšší odchylky mezi metodou orgánové kalibrace a metodou křížové kalibrace s využitím RC koeficientů. K obdobnému pozorování u nižších objemů došli i autoři v publikaci Carnegie-Peake et al., 2022 [68].

V případě tomografické kvantifikace lze pro odhad relativní nejistoty zjištění objemu podle CT převzít výpočet $\sqrt{1,5 \cdot (a/d)^2}$ z publikace Peters et al., 2020 [63], kde a je šířka voxelu CT obrazu a d je šířka ložiska. Při šířce voxelu $a = 0,175$ cm a aproximaci standardní štítné žlázy sférou o hmotnosti 20 g je výsledná nejistota zaznačení objemu 6,5 %. Pro menší štítné žlázy o hmotnosti např. 6 g je to necelých 10 %.

V takové situaci není nejistota zaznačení objemu nejvyšší nejistotou v rámci dozimetrického řetězce stanovení dávky, jelikož její rozšířená hodnota se srovnatelná s průměrnými rozšířenými relativními nejistotami citlivostí získanými segmentací na CT (11,6 %) a segmentací algoritmem RG (20,9 %). Dle Gear et al., 2018 [59] je dalším výrazným procesem vnášející nejistotu do výpočtu proklad naměřených hodnot aktivit v čase. Uvádějí, že nejistoty parametrů z prokladu u jaterních lezí podobného objemu jako ŠŽ mohou dosahovat cca 30 %. I přesto, že studie prováděla jinou dozimetrii je kvůli absenci obdobných dat změřených na tkáni ŠŽ tato nejistota využita k porovnání metod kalibrace.

Z naměřených kalibračních dat segmentovanými podle CT obrazu, viz obrázek 4.5, vyplývá, že v případě zvolení NEMA IEC PET tělového fantomu místo antropomorfního pro kalibraci měření aktivity štítné žlázy se segmentací na CT by se uživatel dopustil chyby mnohem vyšší, než je nejistota parametrů prokladu. V případě válcového fantomu se nad objemy 10 ml chyba nejeví tak vysoká, nicméně hodnota citlivosti 15ml stříkačky dosahuje odchylky 22,6 %. V takové situaci by uživatel volbou této hodnoty navýšil nejistotu parametrů prokladu na 37,6 % z původních 30 %. Ke kalibraci pomocí segmentace na CT by tedy měl být využit výhradně antropomorfní fantom.

Z výsledků tomografické kalibrace se segmentací pomocí algoritmu RG vyplývá, že nad objemy 10 ml se uživatel výběrem jiného než antropomorfního fantomu pro kalibraci nedopustí chyby, která by výrazně přispívala k chybě v tomografické kvantifikaci, jelikož hodnoty citlivostí jsou si velmi blízké, viz obrázek 4.6. Při objemu 5-7 ml uživatel výběrem NEMA IEC PET tělového fantomu navýší nejistotu z 30 % na $\sqrt{0,3^2 + 0,36^2} \doteq 46,9$ %. Výběrem válcového fantomu by ve stejné oblasti objemů navýšil nejistotu parametrů prokladu dokonce na 78,0 %. Proto by v oblasti objemů menších

než 10 ml měl být ke kalibraci využit pouze antropomorfní fantom. Nad 10 ml je chyba výběru zanedbatelná.

Oproti přípravě válcového fantomu byl v procesu přípravy antropomorfního fantomu jeden krok navíc, a to přesunutí radioaktivního roztoku z injekční stříkačky do vložky ŠŽ a zajištění, aby se v ní roztok dostal do všech částí. Dále bylo nutné vstupní otvory vložek zalepit lepící páskou, aby roztok neunikal. Je tedy nutná vyšší obozřetnost a šetrná manipulace k zamezení okolní kontaminace. Může se tedy zdát, že v tomto ohledu je práce s antropomorfním fantomem náročnější než práce s fantomem válcovým. Ovšem hlavním faktorem proti výběru antropomorfního fantomu je délka jeho výroby, resp. 3D tisku, která může trvat až několik desítek hodin.

Jednou z limitací práce je nedostatek naměřených dat, jelikož s vyšším počtem měření by se zvýšila statistická výpovědní hodnota a odlehlé hodnoty by se ustálily na střední hodnotě, případně by bylo možné je z měření vyřadit. Další limitací je nenalezení literatury, která by se přímo zabývala nejistotami v dozimetrickém řetězci ve stanovení dávky ve tkáni ŠŽ s využitím ^{131}I . Kvůli tomuto faktoru musely být někdy převzaty hodnoty z měření s jinými radionuklidy a tím pádem i jiným nastavením SPECT přístroje jako je typ kolimátoru, střed a šířka energetického okna apod. V důsledku toho nemusí být srovnání v oblasti objemů korektní.

Závěr

Práce se věnuje kalibraci SPECT kamery pro měření aktivity ŠŽ v planárním a tomografickém režimu pomocí různých metod a fantomů. První metoda, orgánová kalibrace, byla aplikována na plastový válcový fantom s otvorem pro injekční stříkačky a antropomorfní fantom krku s vyměnitelnými vložkami ŠŽ. Druhou metodou byla křížová kalibrace s využitím RC koeficientů. K její aplikaci byl použit Jaszczak fantom po vyjmutí vnitřních struktur a NEMA IEC PET tělový fantom disponující šesti různě objemnými sférami.

Metodu orgánové kalibrace lze použít pro kalibraci v obou režimech, zatímco metodu křížové kalibrace s využitím RC koeficientů lze aplikovat pouze při kalibraci v tomografickém režimu. Za referenční fantom, neboli zlatý standard, byl v obou režimech zvolen antropomorfní fantom krku s vyměnitelnými vložkami štítné žlázy, jelikož se anatomicky nejvíce podobá člověku a většina částí je vyplněna tkání ekvivalentní substancí.

Vhodnost výběru fantomu ke kalibraci byla rozhodnuta na základě porovnání odchylek citlivostí s nejvyšší nejistotou v rámci celého dozimetrického řetězce stanovení absorbované dávky ve ŠŽ. Tato nejistota je v případě planárního vyšetření ŠŽ nejvyšší u zjištění jejího objemu (20 %) a v případě tomografického vyšetření u parametrů prokladu hodnot změřených aktivit v závislosti na čase (30 %).

Při planární kalibraci byly porovnávány pouze dva fantomy, válcový a antropomorfní. V planárních snímcích byl k zakreslení ROI využit algoritmus RG s prahem P o hodnotách 3-25 %. Ze snímků byla získána citlivost metodou orgánové kalibrace, jejíž hodnoty byly mezi fantomy porovnávány v závislosti na objemu a vzdálenosti. Hodnoty citlivostí obou fantomů se mezi sebou lišily do 10 %. V porovnání s nejistotou určení objemu nepřispívá výběr válcového fantomu namísto antropomorfního pro kalibraci v planárním režimu výraznou chybou při stanovení střední absorbované dávky ve tkáni ŠŽ a lze ho tedy ke kalibraci využít.

Z výsledků navíc plyne, že při opomenutí závislosti citlivosti na objemu ŠŽ nebo vzdálenosti detektoru od pacienta při planárním vyšetření, se uživatel může dopustit chyby až 10 % ve výběru kalibračního koeficientu. Nicméně i tato chyba je v porovnání s nejistotou zjištěného objemu zanedbatelná.

V rámci tomografické kalibrace byly citlivosti ze SPECT obrazů válcového a antropomorfního fantomu, získané metodou orgánové kalibrace, navíc porovnány i s citlivostmi sfér NEMA IEC PET tělového fantomu, získanými metodou křížové kalibrace a RC koeficientů. Metody byly mezi sebou srovnány v rámci již zmíněných dvou typů segmentace.

Prvním typem segmentace bylo manuální zakreslení ROI v CT obrazu fantomu a jeho následná aplikace na koregistrovaný snímek. K tomuto účelu byl využit veřejně dostupný software 3D Slicer.

Při porovnání dat z NEMA IEC PET tělového fantomu s fantomem antropomorfním byl pozorován rozdíl až 174 % u hraničních objemů štítné žlázy (5-7 ml). U objemů v rozmezí 10-12 ml se odchylka snižuje na 61 %. Pro kvantifikaci odchylek u vyšších objemů by bylo nutné doplnit měření s více vzorky objemů v NEMA IEC PET tělovém fantomu.

Ovšem i přes trend blížících se hodnot citlivostí u vyšších objemů k hodnotám citlivostí antropomorfnímu fantomu může uživatel výběrem NEMA IEC PET tělového fantomu pro kalibraci s využitím segmentace na CT přispět výraznou chybou do výpočtu absorbované dávky ve tkáni ŠŽ, a proto by s tímto fantomem kalibrace v kombinaci se segmentací na CT neměla být prováděna.

Využitím citlivosti stanovené válcovým fantomem u objemů 5-7 ml je chyba oproti antropomorfnímu fantomu 48 %. U vyšších objemů než 10 ml klesá na hodnotu cca 20 %. Ovšem i přes nižší hodnoty odchylek citlivostí válcového fantomu od antropomorfního v porovnání s NEMA IEC PET tělovým fantomem je chyba v důsledku aproximace tkáně ŠŽ jiným tvarem stále vysoká a při kalibraci v kombinaci s CT segmentací přináší do výpočtu výraznou chybu. Proto by k tomografické kalibraci s využitím segmentace na CT měl být vždy využit antropomorfní fantom.

Druhým typem segmentace byl algoritmus RG s prahy 3-25 %, který byl využit i na planárních snímcích. U hraničně malých objemů ŠŽ (5-7 ml) je rozdíl mezi výsledky získané NEMA IEC PET tělovým fantomem a antropomorfním fantomem 36 %. Z dat je zřejmé, že u menších objemů než 5 ml se odchylka bude zvyšovat. U objemů nad 10 ml je rozdíl mezi citlivostmi do 5 %, a proto lze nad tuto hodnotu objemu NEMA IEC PET tělový fantom k tomografické kalibraci v kombinaci s RG algoritmem využít.

Odchylky od citlivostí vložek antropomorfního fantomu do 5 % lze pozorovat i u objemů injekčních stříkaček nad 15 ml ve válcovém fantomu. V oblasti 10-12 ml dosahuje odchylka od antropomorfního fantomu 12 % a u hraničních objemů ŠŽ (5-7 ml) přes 72 %. Tato hodnota by měla být ověřena dalším měřením. Pro vyšší objemy než 10 ml je válcový fantom vhodný k tomografické kalibraci s využitím algoritmu RG a jeho výběrem není zanesena do výpočtu výrazná chyba. Pro objemy nižší 10 ml je správnější zvolit antropomorfní fantom.

Z dat navíc vyplývá výrazná závislost citlivosti na tvaru ložiska u tomografické kalibrace s využitím segmentace na CT. Tato závislost není u objemů nad 10 ml v případě segmentace algoritmem RG pozorována. Navíc při využití kalibračních dat ze segmentace na CT je důležitá znalost přesného objemu ŠŽ. Rozdíly mezi nejnižší a nejvyšší citlivostí u antropomorfního fantomu jsou u segmentace podle CT 211 % a u segmentace algoritmem RG pouze 49 %. Při špatně určeném objemu se tedy v případě výběru citlivosti, získané kalibrací se segmentací algoritmem RG, uživatel dopustí menší chyby, než při výběru citlivosti, získané z kalibrace se segmentací na CT.

Literatura

1. JISKRA, Jan. Poruchy štítné žlázy. *Praha: Mladá fronta*. 2011. Dostupné také z: https://www.vnbrno.cz/dokumenty/endokrinologie/porucha_stitne_zlazy.pdf.
2. SOLNÝ, Pavel; PRCHALOVÁ, D.; KRÁČMEROVÁ, T.; HARTMANOVÁ, M.; JANKE, R. Problematika dozimetrie v cílené radionuklidové terapii [online]. 2017 [cit. 2023-11-05]. Dostupné z: https://www.sujb.cz/fileadmin/sujb/docs/radiacni_ochrana/lekarske_ozareni/ZAVERECNA_ZPRAVA_-_reserse_-_final_TK.pdf.
3. DEWARAJA, Yuni K.; FREY, Eric C.; SGOUROS, George; BRILL, A. Bertrand; ROBERSON, Peter; ZANZONICO, Pat B.; LJUNGBERG, Michael. 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 [cit. 2023-12-27]. ISSN 0161-5505. Dostupné z DOI: [10.2967/jnumed.111.100123](https://doi.org/10.2967/jnumed.111.100123).
4. ICRP. *Adult Reference Computational Phantoms*. [online]. 39. vyd. ICRP Publication 110, 2009 [cit. 2023-12-20]. ISBN 978-0-7020-4186-0. Dostupné z: <https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20110>.
5. VIDUETSKY, Alexander; HERREJON, Christi Lauve. Sonographic Evaluation of Thyroid Size: A Review of Important Measurement Parameters. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2019, roč. 35, č. 3, s. 206–210. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1177/8756479318824290>.
6. NOVOTNÝ, Ivan; HRUŠKA, Michal. *Biologie člověka pro gymnázia*. 3. vyd. Praha: Fortuna, 2003. ISBN 80-7168-819-3.
7. BARRET, Kim E; BOITANO, Scott; BARMAN, Susan M.; BROOKS, Heddwen L. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23. vyd. Mc Graw Hill Medical, 2010. ISBN 978-0-07-160568-7.
8. LÍMANOVÁ, Zdeňka; BEZDÍČKOVÁ, Drahomíra; ČÁP, Jan; DIBLÍK, Pavel; DUŠKOVÁ, Jaroslava; HNÍKOVÁ, Olga; HORÁČEK, Jiří; JISKRA, Jan; RYPÁČKOVÁ, Blanka; SMUTEK, Daniel; ŠTĚPÁN, Jan; SVAČINA, Štěpán; VLČEK, Petr. *Štítná žláza*. 1. vyd. Praha: Galén, 2006. ISBN 80-7262-400-8.
9. STÁRKA, Luboslav. *Endokrinologie*. Vyd. 1. Praha: Triton, 2010. ISBN 978-80-7387-328-8.
10. GREENSPAN, Francis S. *Základní a klinická endokrinologie*. 4. vyd., (1. české vyd.) Praha: H & H, 2003. ISBN 80-86022-56-0.

11. BRUNOVÁ, Jana; BRUNA, Josef. *Klinická endokrinologie a zobrazovací diagnostika endokrinopatií*. 1. vyd. Praha: Maxdorf, 2009. ISBN 978-80-7345-190-5.
12. LOEVINGER, Robert; BERMAN, Mones. MIRD pamphlet no. 1, revised. *Society of Nuclear Medicine*. 1976. Dostupné také z: <https://s3.amazonaws.com/rdcms-snm/production/public/MIRD%20Pamphlet%20No.%201%20Revised.pdf>.
13. HÄNSCHEID, Heribert; CANZI, Cristina; ESCHNER, Wolfgang; FLUX, Glenn; LUSTER, Markus; STRIGARI, Lidia; LASSMANN, Michael. EANM Dosimetry Committee Series on Standard Operational Procedures for Pre-Therapeutic Dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2013, s. 1126–1134 [cit. 2023-10-29]. ISSN 1619-7070. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-013-2387-x](https://doi.org/10.1007/s00259-013-2387-x).
14. BOLCH, Wesley E.; ECKERMAN, Keith F.; SGOUROS, George; THOMAS, Stephen R. 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 [cit. 2023-10-29]. ISSN 0161-5505. Dostupné z DOI: [10.2967/jnumed.108.056036](https://doi.org/10.2967/jnumed.108.056036).
15. BAILEY, Dale L; HUMM, JL; TODD-POKROPEK, Andrew; VAN ASWEGEN, A; MEDICINE, American Association of Physicists in et al. *Nuclear medicine physics: A handbook for teachers and students*. International Atomic Energy Agency, 2014. Dostupné také z: <https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1617web-1294055.pdf>.
16. MCPARLAND, Brian J. *Nuclear Medicine Radiation Dosimetry*. 2010. vyd. London: Springer London, 2010. ISBN 978-1-84882-125-5. Dostupné z DOI: [10.1007/978-1-84882-126-2](https://doi.org/10.1007/978-1-84882-126-2).
17. ENDERLE, John D. Chapter 7 - Compartmental Modeling. In: ENDERLE, John D.; BRONZINO, Joseph D. (ed.). *Introduction to Biomedical Engineering*. 3. vyd. Boston: Academic Press, 2012, s. 359–445. Biomedical Engineering. ISBN 978-0-12-374979-6. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374979-6.00007-1>.
18. DEWARAJA, Yuni K.; LJUNGBERG, Michael; GREEN, Alan J.; ZANZONICO, Pat B.; FREY, Eric C.; BOLCH, Wesley E.; BRILL, A. Bertrand; DUNPHY, Mark; FISHER, Darrell R.; HOWELL, Roger W.; MEREDITH, Ruby F.; SGOUROS, George; WESSELS, Barry W. MIRD Pamphlet No. 24: Guidelines for Quantitative ¹³¹I SPECT in Dosimetry Applications. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2013, roč. 54, č. 12, s. 2182–2188 [cit. 2023-10-31]. ISSN 0161-5505. Dostupné z DOI: [10.2967/jnumed.113.122390](https://doi.org/10.2967/jnumed.113.122390).
19. CAPALA, Jacek; GRAVES, Stephen A.; SCOTT, Aaron; SGOUROS, George; JAMES, Sara St.; ZANZONICO, Pat; ZIMMERMAN, Brian E. Dosimetry for Radiopharmaceutical Therapy: Current Practices and Commercial Resources. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2021, roč. 62, č. Supplement 3, 3S–11S [cit. 2023-10-31]. ISSN 0161-5505. Dostupné z DOI: [10.2967/jnumed.121.262749](https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262749).

20. GRAVES, Stephen A.; BAGEAC, Alexandru; CROWLEY, James R.; MERLINO, Denise A.M. Reimbursement Approaches for Radiopharmaceutical Dosimetry: Current Status and Future Opportunities. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2021, roč. 62, č. Supplement 3, 48S–59S [cit. 2023-10-31]. ISSN 0161-5505. Dostupné z DOI: [10.2967/jnumed.121.262752](https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262752).
21. CHAUVIN, Maxime; BORYS, Damian; BOTTA, Francesca; BZOWSKI, Pawel; DABIN, Jérémie; DENIS-BACELAR, Ana M.; DESBRÉE, Aurélie; FALZONE, Nadia; LEE, Boon Quan; MAIRANI, Andrea; MALARODA, Alessandra; MATHIEU, Gilles; MCKAY, Erin; MORA-RAMIREZ, Erick; ROBINSON, Andrew P.; SARRUT, David; STRUELENS, Lara; GIL, Alex Vergara; BARDIÈS, Manuel. OpenDose: Open-Access Resource for Nuclear Medicine Dosimetry. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2020, roč. 61, č. 10, s. 1514–1519 [cit. 2023-11-01]. ISSN 0161-5505. Dostupné z DOI: [10.2967/jnumed.119.240366](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.240366).
22. BOUCHET, Lionel G.; BOLCH, Wesley E.; WEBER, DA; ATKINS, HL; POSTON, SW Sr. 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, č. 3, 62S–101S [cit. 2023-11-02]. Dostupné z: <https://jnm.snmjournals.org/content/jnumed/40/3/62S.full.pdf>.
23. BOUCHET, Lionel G.; BOLCH, Wesley E.; BLANCO, H Pablo; WESSELS, Barry W; SIEGEL, Jeffrey A; RAJON, Didier A; CLAIRAND, Isabelle; SGOUROS, George. MIRD Pamphlet No. 19: Absorbed fractions and radionuclide S values for six age-dependent multiregion models of the kidney. *Journal of Nuclear Medicine*. 2003, roč. 44, č. 7, s. 1113–1147. Dostupné také z: <https://jnm.snmjournals.org/content/jnumed/44/7/1113.full.pdf>.
24. SEGARS, William P.; TSUI, Benjamin M.W.; FREY, Eric C.; JOHNSON, G.Allan; BERR, Stuart S. Development of a 4-D digital mouse phantom for molecular imaging research. *Molecular Imaging and Biology*. 2004, roč. 6, č. 3, s. 149–159. ISSN 1536-1632. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mibio.2004.03.002>.
25. DIVOLI, Antogni; CHIAVASSA, Sophie; FERRER, Ludovic; BARBET, Jacques; FLUX, Glenn D; BARDIÈS, Manuel. 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 [cit. 2023-11-02]. ISSN 0161-5505. Dostupné z DOI: [10.2967/jnumed.108.056705](https://doi.org/10.2967/jnumed.108.056705).
26. BOLCH, Wesley E; BOUCHET, Lionel G; ROBERTSON, James S; WESSELS, Barry W; SIEGEL, Jeffrey A; HOWELL, Roger W; ERDI, Alev K; AYDOGAN, Bulent; COSTES, Sylvain; WATSON, Evelyn E et al. MIRD pamphlet no. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions—radionuclide S values at the voxel level. *Journal of Nuclear Medicine*. 1999, roč. 40, č. 1, 11S–36S. Dostupné také z: <https://jnm.snmjournals.org/content/jnumed/40/1/11S.full.pdf>.
27. ZAMRAZIL, Václav; ČEŘOVSKÁ, Jarmila. *Jod a štítná žláza: optimální přívod jodu a poruchy z jeho nedostatku*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2014. ISBN 978-80-204-3302-2.

28. SÚJB, Státní úřad pro jadernou bezpečnost. *Postupy pro stanovování biokinetiky a absorbovaných dávek při cílené terapii otevřenými radionuklidovými zdroji*. 2019. Dostupné také z: https://www.sujb.cz/fileadmin/sujb/docs/radiacni-ochrana/lekarske_ozareni/Doporuceni_NM/Dozimetrie_pracovni_verze.pdf.
29. ČSNM. *Návrh způsobu implementace fyzikálních postupů dle § 8 dost. 2 vyhlášky č. 422/2016 Sb. do klinických procesů léčby v nukleární medicíně. Oddíl 1.: Léčba hypertyreózy a zmenšení objemu strumy pomocí aplikace radiojodu*. 2018. Dostupné také z: https://www.sujb.cz/fileadmin/sujb/docs/radiacni-ochrana/lekarske_ozareni/Doporuceni_NM/01_Terapeuticka_dozimetrie_Hypertyreoza_final.pdf.
30. CAMPENNI, Alfredo; AVRAM, Anca M.; VERBURG, Frederik A.; IAKOVOU, Ioannis; HÄNSCHEID, Heribert; KEIZER, Bart de; OVČARIČEK, Petra Petranovič; GIOVANELLA, Luca. The EANM guideline on radioiodine therapy of benign thyroid disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2023, roč. 50, č. 11, s. 3324–3348 [cit. 2023-12-16]. ISSN 1619-7070. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-023-06274-5](https://doi.org/10.1007/s00259-023-06274-5).
31. REINHARDT, Michael J.; BRINK, Ingo; JOE, Alexius Y.; MALLEK, Dirk von; EZZIDDIN, Samer; PALMEDO, Holger; KRAUSE, Thomas M. Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2002, roč. 29, č. 9, s. 1118–1124 [cit. 2023-11-15]. ISSN 1619-7070. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-002-0877-3](https://doi.org/10.1007/s00259-002-0877-3).
32. REINHARDT, Michael J.; JOE, Alexius; MALLEK, Dirk von; ZIMMERLIN, Martina; MANKA-WALUCH, Agnieszka; PALMEDO, Holger; KRAUSE, Thomas M. Dose selection for radioiodine therapy of borderline hyperthyroid patients with multifocal and disseminated autonomy on the basis of ^{99m}Tc-pertechnetate thyroid uptake. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2002, roč. 29, č. 4, s. 480–485 [cit. 2023-11-15]. ISSN 1619-7070. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-001-0722-0](https://doi.org/10.1007/s00259-001-0722-0).
33. DUNKELMANN, S; ENDLICHER, D; PRILLWITZ, A; RUDOLPH, F; GROTH, P; SCHÜMICHEN, C. Results of TcTUs-optimized radioiodine therapy in multifocal and disseminated autonomy. *Nuklearmedizin. Nuclear medicine*. 1999, roč. 38, č. 5, 131–139. ISSN 0029-5566. Dostupné také z: <http://europepmc.org/abstract/MED/10488479>.
34. MANDERS, Jeroen M.; CORSTENS, Frans H. Radioiodine therapy of euthyroid multinodular goitres. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2002, roč. 29, č. S2, S466–S470 [cit. 2023-11-15]. ISSN 1619-7070. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-002-0876-4](https://doi.org/10.1007/s00259-002-0876-4).
35. HÄNSCHEID, Heribert; LASSMANN, Michael; REINERS, Christoph. Dosimetry prior to I-131-therapy of benign thyroid disease. *Zeitschrift für Medizinische Physik*. 2011, roč. 21, č. 4, s. 250–257. ISSN 0939-3889. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2011.01.006>.

36. LUSTER, M.; CLARKE, S. E.; DIETLEIN, M.; LASSMANN, M.; LIND, P.; OYEN, W. J. G.; TENNVALL, J.; BOMBARDIERI, E. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2008, roč. 35, č. 10, s. 1941–1959 [cit. 2023-11-23]. ISSN 1619-7070. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-008-0883-1](https://doi.org/10.1007/s00259-008-0883-1).
37. FLUX, Glenn D.; HAQ, Masud; CHITTENDEN, Sarah J.; BUCKLEY, Susan; HINDORF, Cecilia; NEWBOLD, Kate; HARMER, Clive L. A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2010, roč. 37, č. 2, s. 270–275 [cit. 2023-11-23]. ISSN 1619-7070. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-009-1261-3](https://doi.org/10.1007/s00259-009-1261-3).
38. LASSMANN, Michael; HÄNSCHIED, Heribert; CHIESA, Carlo; HINDORF, Cecilia; FLUX, Glenn; LUSTER, Markus. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2008, roč. 35, č. 7, s. 1405–1412 [cit. 2023-11-23]. ISSN 1619-7070. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-008-0761-x](https://doi.org/10.1007/s00259-008-0761-x).
39. ČSNM. *Návrh způsobu implementace fyzikálních postupů dle § 8 dost. 2 vyhlášky č. 422/2016 Sb. do klinických procesů léčby v nukleární medicíně. Oddíl 2.: Léčba diferencovaného karcinomu štítné žlázy*. 2019. Dostupné také z: https://www.sujb.cz/fileadmin/sujb/docs/radiacni-ochrana/lekarske_ozareni/Doporuceni_NM/fHjG_103922019_sslscan_20190520_105538.pdf.
40. GEAR, Jonathan; CHIESA, Carlo; LASSMANN, Michael; GABIÑA, Pablo Mínguez; TRAN-GIA, Johannes; STOKKE, Caroline; FLUX, Glenn. 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 [cit. 2023-11-24]. ISSN 2197-7364. Dostupné z DOI: [10.1186/s40658-020-0282-7](https://doi.org/10.1186/s40658-020-0282-7).
41. MÍNGUEZ, Pablo; FLUX, Glenn; GENOLLÁ, José; GUAYAMBUCO, Sonía; DELGADO, Alejandro; FOMBELLIDA, José Cruz; GLEISNER, Katarina Sjögren. Dosimetric results in treatments of neuroblastoma and neuroendocrine tumors with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine with implications for the activity to administer. *Medical Physics* [online]. 2015, roč. 42, č. 7, s. 3969–3978 [cit. 2023-11-24]. ISSN 0094-2405. Dostupné z DOI: [10.1118/1.4921807](https://doi.org/10.1118/1.4921807).
42. VÖÖ, Stefan; BUCERIUS, Jan; MOTTAGHY, Felix M. I-¹³¹-MIBG therapies. *Methods*. 2011, roč. 55, č. 3, s. 238–245. ISSN 1046-2023. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2011.10.006>. Nuclear Molecular Therapies.
43. ZAKNUN, John J.; BODEI, L.; MUELLER-BRAND, J.; PAVEL, M. E.; BAUM, R. P.; HÖRSCH, D.; O'DORISIO, M. S.; O'DORISIO, T. M.; HOWE, J. R.; CREMONESI, M.; KWEKKEBOOM, D. J. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2013, roč. 40, č. 5, s. 800–816 [cit. 2023-11-26]. ISSN 1619-7070. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-012-2330-6](https://doi.org/10.1007/s00259-012-2330-6).

44. RINDI, Guido. 3. The ENETS Guidelines: The New TNM Classification System. *Tumori Journal* [online]. 2010, roč. 96, č. 5, s. 806–809 [cit. 2023-11-26]. ISSN 0300-8916. Dostupné z DOI: [10.1177/030089161009600532](https://doi.org/10.1177/030089161009600532).
45. GLEISNER, Katarina Sjögren; CHOUIN, Nicolas; GABINA, Pablo Minguez; CICCONE, Francesco; GNESIN, Silvano; STOKKE, Caroline; KONIJNENBERG, Mark; CREMONESI, Marta; VERBURG, Frederik A.; BERNHARDT, Peter; EBERLEIN, Uta; GEAR, Jonathan. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of ¹⁷⁷Lu-labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2022, roč. 49, č. 6, s. 1778–1809 [cit. 2023-12-20]. ISSN 1619-7070. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-022-05727-7](https://doi.org/10.1007/s00259-022-05727-7).
46. TENNVALL, Jan; FISCHER, Manfred; DELALOYE, Angelika Bischof; BOMBARDIERI, Emilio; BODEI, Lisa; GIAMMARILE, Francesco; LASSMANN, Michael; OYEN, Wim; BRANS, Boudewijn. EANM procedure guideline for radioimmunotherapy for B-cell lymphoma with ⁹⁰Y-radiolabelled ibritumomab tiuxetan (Zevalin). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2007, roč. 34, č. 4, s. 616–622 [cit. 2023-11-25]. ISSN 1619-7070. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-007-0372-y](https://doi.org/10.1007/s00259-007-0372-y).
47. DELALOYE, Angelika Bischof; ANTONESCU, Cristian; LOUTON, Thomas; KUHLMANN, Jens; HAGENBEEK, Anton. Dosimetry of ⁹⁰Y-Ibritumomab Tiuxetan as Consolidation of First Remission in Advanced-Stage Follicular Lymphoma: Results from the International Phase 3 First-Line Indolent Trial. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2009, roč. 50, č. 11, s. 1837–1843 [cit. 2023-11-25]. ISSN 0161-5505. Dostupné z DOI: [10.2967/jnumed.109.067587](https://doi.org/10.2967/jnumed.109.067587).
48. GIAMMARILE, Francesco; BODEI, Lisa; CHIESA, Carlo; FLUX, Glenn; FORRER, Flavio; KRAEBER-BODERE, Françoise; BRANS, Boudewijn; LAMBERT, Bieke; KONIJNENBERG, Mark; BORSON-CHAZOT, Françoise; TENNVALL, Jan; LUSTER, Markus. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2011, roč. 38, č. 7, s. 1393–1406 [cit. 2023-11-25]. ISSN 1619-7070. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-011-1812-2](https://doi.org/10.1007/s00259-011-1812-2).
49. CREMONESI, Marta; CHIESA, Carlo; STRIGARI, Lidia; FERRARI, Mahila; BOTTA, Francesca; GUERRIERO, Francesco; DE CICCIO, Concetta; BONOMO, Guido; ORSI, Franco; BODEI, Lisa et al. Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective. *Frontiers in oncology*. 2014, roč. 4, s. 210. Dostupné z DOI: [10.3389/fonc.2014.00210](https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00210).
50. EANM Procedure Guidelines for Radiosynovectomy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2003, roč. 30, č. 3, B12–B16 [cit. 2023-11-26]. ISSN 1619-7070. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-002-1058-0](https://doi.org/10.1007/s00259-002-1058-0).
51. BARBER, Thomas W.; CHERK, Martin H.; POWELL, Anne; YAP, Kenneth S. K.; BILLAH, Baki; KALFF, Victor. Correlation of clinical outcomes with bremsstrahlung and ⁹⁰Y PET/CT imaging findings following ⁹⁰Y radiosynoviorthesis: a prospective study. *EJNMMI Research* [online]. 2016, roč. 6, č. 1 [cit. 2023-11-26]. ISSN 2191-219X. Dostupné z DOI: [10.1186/s13550-016-0201-z](https://doi.org/10.1186/s13550-016-0201-z).

52. BODEI, Lisa; LAM, Marnix; CHIESA, Carlo; FLUX, Glenn; BRANS, Boudewijn; CHITI, Arturo; GIAMMARILE, Francesco. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2008, roč. 35, č. 10, s. 1934–1940 [cit. 2023-11-26]. ISSN 1619-7070. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-008-0841-y](https://doi.org/10.1007/s00259-008-0841-y).
53. POEPEL, Thorsten D.; HANDKIEWICZ-JUNAK, Daria; ANDREEFF, Michael; BECHERER, Alexander; BOCKISCH, Andreas; FRICKE, Eva; GEWORSKI, Lilli; HEINZEL, Alexander; KRAUSE, Bernd J.; KRAUSE, Thomas; MITTERHAUSER, Markus; SONNENSCHNEIN, Wilfried; BODEI, Lisa; DELGADO-BOLTON, Roberto C.; GABRIEL, Michael. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2018, roč. 45, č. 5, s. 824–845 [cit. 2023-11-26]. ISSN 1619-7070. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-017-3900-4](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3900-4).
54. *První aplikace 177-Lu-PSMA-617 v ČR* [online]. 2021. [cit. 2023-12-16]. Dostupné z: <https://www.fnol.cz/aktuality/nova-metoda-lecby-dava-nadeji-nemocnym-s-pokrocilou-rakovinou-prostaty-fakultni-nemocnice-olomouc-ji-hodnoti-v-klinicke-studii>.
55. KRATOCHWIL, Clemens; FENDLER, Wolfgang P.; EIBER, Matthias; HOFMAN, Michael S.; EMMETT, Louise; CALAIS, Jeremie; OSBORNE, Joseph R.; IRAVANI, Amir; KOO, Phillip; LINDENBERG, Liza; BAUM, Richard P.; BOZKURT, Murat Fani; BOLTON, Roberto C. Delgado; EZZIDDIN, Samer; FORRER, Flavio; HICKS, Rodney J.; HOPE, Thomas A.; KABASAKAL, Levent; KONIJNENBERG, Mark; KOPKA, Klaus; LASSMANN, Michael; MOTTAGHY, Felix M.; OYEN, Wim J. G.; RAHBAR, Kambiz; SCHODER, Heiko; VIRGOLINI, Irene; BODEI, Lisa; FANTI, Stefano; HABERKORN, Uwe; HERMANN, Ken. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of 177Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (177Lu-PSMA-RLT). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2023, roč. 50, č. 9, s. 2830–2845 [cit. 2023-12-16]. ISSN 1619-7070. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-023-06255-8](https://doi.org/10.1007/s00259-023-06255-8).
56. *Studie NCT03511664* [online]. [cit. 2023-12-16]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511664>.
57. KRATOCHWIL, Clemens; FENDLER, Wolfgang Peter; EIBER, Matthias; BAUM, Richard; BOZKURT, Murat Fani; CZERNIN, Johannes; BOLTON, Roberto C. Delgado; EZZIDDIN, Samer; FORRER, Flavio; HICKS, Rodney J.; HOPE, Thomas A.; KABASAKAL, Levant; KONIJNENBERG, Mark; KOPKA, Klaus; LASSMANN, Michael; MOTTAGHY, Felix M.; OYEN, Wim; RAHBAR, Kambiz; SCHÖDER, Heiko; VIRGOLINI, Irene; WESTER, Hans-Jürgen; BODEI, Lisa; FANTI, Stefano; HABERKORN, Uwe; HERRMANN, Ken. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with 177Lu-labelled PSMA-ligands (177Lu-PSMA-RLT). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2019, roč. 46, č. 12, s. 2536–2544 [cit. 2023-11-26]. ISSN 1619-7070. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-019-04485-3](https://doi.org/10.1007/s00259-019-04485-3).
58. ZHAO, Wei; ESQUINAS, Pedro L.; HOU, Xinchu; URIBE, Carlos F.; GONZALEZ, Marjorie; BEAUREGARD, Jean-Mathieu; DEWARAJA, Yuni K.; CELLER, Anna. Determination of gamma camera calibration factors for quantitation of therapeutic

- radioisotopes. *EJNMMI Physics* [online]. 2018, roč. 5, č. 1 [cit. 2023-11-29]. ISSN 2197-7364. Dostupné z DOI: [10.1186/s40658-018-0208-9](https://doi.org/10.1186/s40658-018-0208-9).
59. GEAR, Jonathan I.; COX, Maurice G.; GUSTAFSSON, Johan; GLEISNER, Katarina Sjögreen; MURRAY, Iain; GLATTING, Gerhard; KONIJNENBERG, Mark; FLUX, Glenn D. 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 [cit. 2023-12-01]. ISSN 1619-7070. Dostupné z DOI: [10.1007/s00259-018-4136-7](https://doi.org/10.1007/s00259-018-4136-7).
60. HEEMSKERK, Jan W. T.; DEFRISE, Michel. Gamma detector dead time correction using Lambert W function. *EJNMMI Physics* [online]. 2020, roč. 7, č. 1 [cit. 2023-12-02]. ISSN 2197-7364. Dostupné z DOI: [10.1186/s40658-020-00296-w](https://doi.org/10.1186/s40658-020-00296-w).
61. CHERRY, Simon R.; PHELPS, Michael E.; SORENSON, James A. *Physics in nuclear medicine*. 4. vyd. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2012. ISBN 978-1-4160-5198-5.
62. BOUDRAA, A. O.; ZAIDI, H. Image Segmentation Techniques in Nuclear Medicine Imaging. In: *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging* [online]. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2006, s. 308–357 [cit. 2023-12-01]. ISBN 0-387-23854-9. Dostupné z DOI: [10.1007/0-387-25444-7_10](https://doi.org/10.1007/0-387-25444-7_10).
63. PETERS, Steffie M. B.; VIOL, Sebastiaan L. Meyer; WERF, Niels R. van der; JONG, Nick de; VELDEN, Floris H. P. van; MEEUWIS, Antoi; KONIJNENBERG, Mark W.; GOTTHARDT, Martin; JONG, Hugo W. A. M. de; SEGBERS, Marcel. Variability in lutetium-177 SPECT quantification between different state-of-the-art SPECT/CT systems. *EJNMMI Physics* [online]. 2020, roč. 7, č. 1 [cit. 2023-12-27]. ISSN 2197-7364. Dostupné z DOI: [10.1186/s40658-020-0278-3](https://doi.org/10.1186/s40658-020-0278-3).
64. EU, Evropská Unie. *Směrnice Rady 2013/59/EURATOM ze dne 5. prosince 2013* [online]. 2013. [cit. 2023-12-29]. Dostupné z: <https://esipa.cz/sbirka/sbsrv.dll/sb?DR=SB&CP=32013L0059>.
65. LJUNGBERG, Michael. *Handbook of Nuclear Medicine and Molecular Imaging for Physicists: Activity Quantification from Planar Images* [online]. 1. vyd. New York: CRC Press, 2022 [cit. 2024-01-01]. ISBN 9780429489556. Dostupné z DOI: [10.1201/9780429489556](https://doi.org/10.1201/9780429489556).
66. ANDERMANN, P.; SCHLÖGL, S.; MÄDER, U.; LUSTER, M.; LASSMANN, M.; REINERS, Chr. Intra- and interobserver variability of thyroid volume measurements in healthy adults by 2D versus 3D ultrasound. *Nuklearmedizin* [online]. 2007, roč. 46, č. 01, s. 01–07 [cit. 2024-01-05]. ISSN 0029-5566. Dostupné z DOI: [10.1055/s-0037-1616621](https://doi.org/10.1055/s-0037-1616621).
67. BRAUER, V.F.H.; EDER, P.; MIEHLE, K.; WIESNER, T.D.; HASENCLEVER, H.; PASCHKE, R. Interobserver Variation for Ultrasound Determination of Thyroid Nodule Volumes. *Thyroid* [online]. 2005, roč. 15, č. 10, s. 1169–1175 [cit. 2024-01-07]. ISSN 1050-7256. Dostupné z DOI: [10.1089/thy.2005.15.1169](https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.1169).
68. CARNEGIE-PEAKE, Lily; TAPROGGE, Jan; MURRAY, Iain; FLUX, Glenn D.; GEAR, Jonathan. Quantification and dosimetry of small volumes including associated uncertainty estimation. *EJNMMI Physics* [online]. 2022, roč. 9, č. 1 [cit. 2024-01-05]. ISSN 2197-7364. Dostupné z DOI: [10.1186/s40658-022-00512-9](https://doi.org/10.1186/s40658-022-00512-9).

A || Region-growing funkce

A.1 Region-growing funkce pro planární snímky

```
def region_growing(image, threshold):

    seed = np.unravel_index(np.argmax(image), image.shape)
    mask = np.zeros_like(image, dtype=bool)

    q = Queue()
    q.put(seed)

    while not q.empty():
        pixel = q.get()

        if image[tuple(map(int, pixel))] > threshold:
            mask[tuple(pixel)] = True

            neighbors = np.array([
                [pixel[0] - 1, pixel[1]],
                [pixel[0] + 1, pixel[1]],
                [pixel[0], pixel[1] - 1],
                [pixel[0], pixel[1] + 1]
            ])

            for neighbor in neighbors:
                if (
                    0 <= neighbor[0] < image.shape[0] and
                    0 <= neighbor[1] < image.shape[1] and
                    not mask[tuple(neighbor)] and
                    image[tuple(map(int, neighbor))] >
threshold
                ):
                    mask[tuple(neighbor)] = True
                    q.put(tuple(neighbor))

    return mask
```

A.2 Region-growing funkce pro tomografické obrazy

```
def region_growing3D(image, threshold):

    seed = np.unravel_index(np.argmax(image), image.shape)
    mask = np.zeros_like(image, dtype=bool)

    q = Queue()
    q.put(seed)

    while not q.empty():
        pixel = q.get()

        if image[tuple(map(int, pixel))] > threshold:
            mask[tuple(pixel)] = True

            neighbors = np.array([
                [pixel[0] - 1, pixel[1], pixel[2]],
                [pixel[0] + 1, pixel[1], pixel[2]],
                [pixel[0], pixel[1] - 1, pixel[2]],
                [pixel[0], pixel[1] + 1, pixel[2]],
                [pixel[0], pixel[1], pixel[2] - 1],
                [pixel[0], pixel[1], pixel[2] + 1]
            ])

            for neighbor in neighbors:
                if (
                    0 <= neighbor[0] < image.shape[0] and
                    0 <= neighbor[1] < image.shape[1] and
                    0 <= neighbor[2] < image.shape[2] and
                    not mask[tuple(neighbor)] and
                    image[tuple(map(int, neighbor))] >
threshold
                ):
                    mask[tuple(neighbor)] = True
                    q.put(tuple(neighbor))

    return mask
```

A.3 Region-growing funkce pro tomografický obraz NEMA IEC PET tělového fantomu

```
def region_growing3D_for_nema(image, threshold, starting_point):

    seed = starting_point
    mask = np.zeros_like(image, dtype=bool)

    q = Queue()
    q.put(seed)

    while not q.empty():
        pixel = q.get()

        if image[tuple(map(int, pixel))] > threshold:
            mask[tuple(pixel)] = True

            neighbors = np.array([
                [pixel[0] - 1, pixel[1], pixel[2]],
                [pixel[0] + 1, pixel[1], pixel[2]],
                [pixel[0], pixel[1] - 1, pixel[2]],
                [pixel[0], pixel[1] + 1, pixel[2]],
                [pixel[0], pixel[1], pixel[2] - 1],
                [pixel[0], pixel[1], pixel[2] + 1]
            ])

            for neighbor in neighbors:
                if (
                    0 <= neighbor[0] < image.shape[0] and
                    0 <= neighbor[1] < image.shape[1] and
                    0 <= neighbor[2] < image.shape[2] and
                    not mask[tuple(neighbor)] and
                    image[tuple(map(int, neighbor))] >
threshold
                ):
                    mask[tuple(neighbor)] = True
                    q.put(tuple(neighbor))

    return mask
```


B || Tabulky parametrů a, b, c, g empirické funkce (4.10)

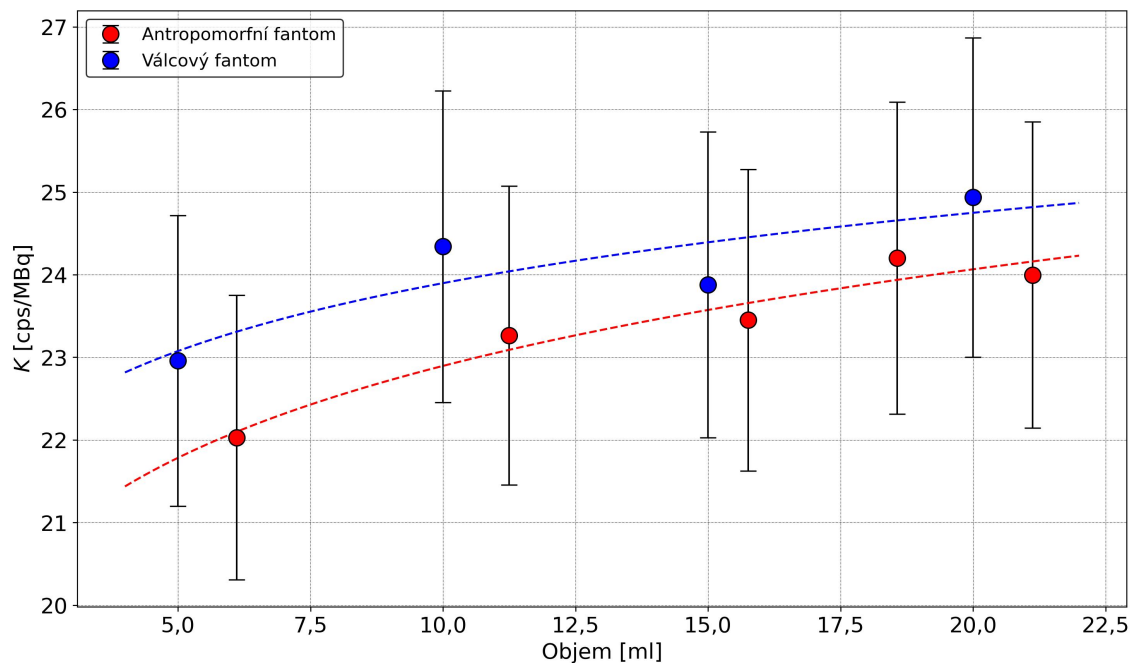
Tabulka B.1: Výsledné parametry a, b, c, g ke grafům C.1 - C.5 z prokladů funkcí (4.10) při fixní vzdálenosti 10 cm.

$P = 3 \%$				
Fantom	a	b	c	g
Antrop	13,07746	-0,26598	0,17136	0,68431
Válec	10,35201	-0,22555	0,3128	0,56986
$P = 5 \%$				
Fantom	a	b	c	g
Antrop	12,64733	-0,24966	0,15312	0,65822
Válec	13,20783	-0,50486	0,20606	1,19369
$P = 10 \%$				
Fantom	a	b	c	g
Antrop	8,08929	-0,30013	0,34058	0,75258
Válec	18,22877	-0,28803	0,03174	0,69863
$P = 15 \%$				
Fantom	a	b	c	g
Antrop	12,09222	-0,57389	0,11780	1,39388
Válec	6,24382	-0,16567	0,44922	0,43358
$P = 20 \%$				
Fantom	a	b	c	g
Antrop	8,88247	-0,26456	0,22581	0,67533
Válec	6,08978	-0,16972	0,38283	0,48505
$P = 25 \%$				
Fantom	a	b	c	g
Antrop	8,73870	-0,27550	0,19905	0,69438
Válec	8,76830	-0,24270	0,16192	0,6813

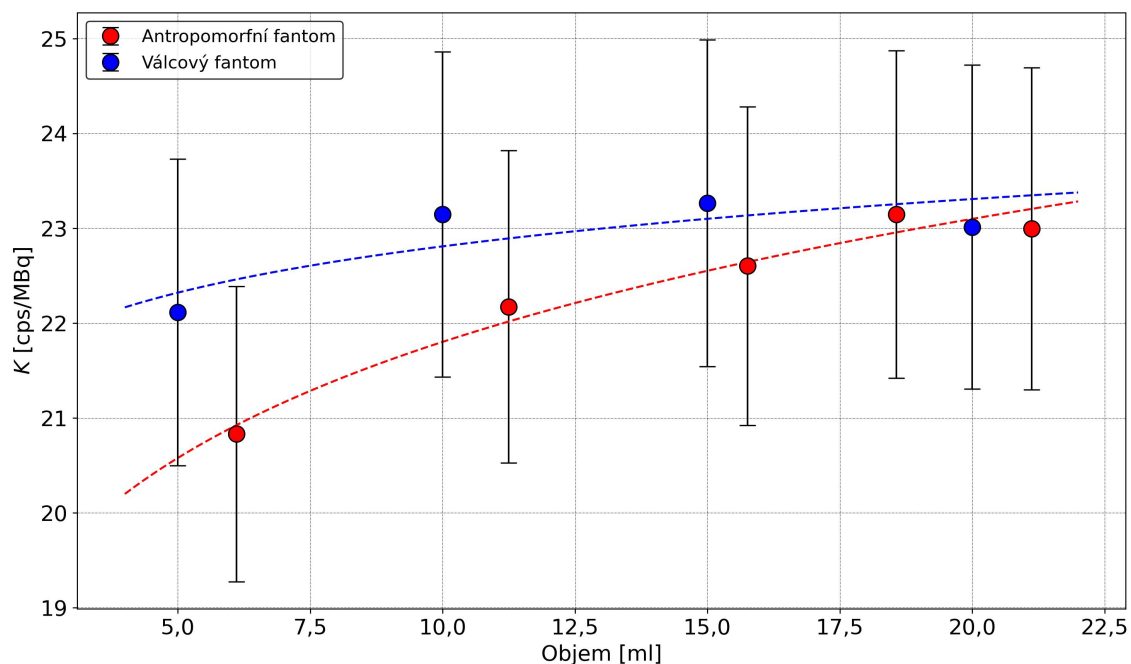
Tabulka B.2: Výsledné parametry a, b, c, g ke grafům C.6 - C.10 z prokladů funkcí (4.10) při různých objemech. Hodnota P určuje práh segmentovacího algoritmu RG v rovnici (4.9).

$P = 3 \%$						$P = 15 \%$					
Fantom	V [ml]	a	b	c	g	Fantom	V [ml]	a	b	c	g
Válec	5,00	44,61546	-0,60090	0,92166	-0,34975	Válec	5,00	27,06780	-0,62397	0,93394	-0,12111
Antrop	6,11	47,11552	-0,56987	0,97914	-0,35090	Antrop	6,11	29,50511	-0,57373	0,99806	-0,21617
Antrop	11,25	44,29025	-0,49588	1,10268	-0,17178	Antrop	11,25	33,05742	-0,52906	1,16791	-0,12116
Antrop	15,76	52,42579	-0,44763	1,15636	-0,22101	Antrop	15,76	36,85341	-0,47570	1,23510	-0,16153
Antrop	18,57	41,08086	-0,43935	1,19470	-0,11457	Antrop	18,57	45,61785	-0,38009	1,00815	-0,19963
Antrop	21,12	63,02833	-0,47028	1,34746	-0,24616	Antrop	21,12	57,19964	-0,36663	1,04801	-0,28896
$P = 5 \%$						$P = 20 \%$					
Fantom	V [ml]	a	b	c	g	Fantom	V [ml]	a	b	c	g
Válec	5,00	33,57661	-0,59680	0,91474	-0,19655	Válec	5,00	41,19215	-0,55576	0,80263	-0,40473
Antrop	6,11	33,64188	-0,52866	0,9106	-0,19357	Antrop	6,11	24,95801	-0,55870	0,95300	-0,14299
Antrop	11,25	43,57647	-0,46790	1,04923	-0,19928	Antrop	11,25	37,16849	-0,53140	1,13938	-0,17355
Antrop	15,76	50,45682	-0,48027	1,24671	-0,21938	Antrop	15,76	34,63189	-0,48771	1,23607	-0,13725
Antrop	18,57	47,72185	-0,43627	1,18460	-0,17698	Antrop	18,57	34,76291	-0,48085	1,29810	-0,13065
Antrop	21,12	43,10719	-0,45394	1,31934	-0,15351	Antrop	21,12	49,71372	-0,47878	1,39317	-0,26900
$P = 10 \%$						$P = 25 \%$					
Fantom	V [ml]	a	b	c	g	Fantom	V [ml]	a	b	c	g
Válec	5,00	30,33385	-0,64311	0,98545	-0,17496	Válec	5,00	55,79827	-0,61569	0,90202	-0,64958
Antrop	6,11	25,77158	-0,54855	0,93669	-0,07361	Antrop	6,11	25,96275	-0,54878	0,94423	-0,22774
Antrop	11,25	41,74488	-0,46318	1,02326	-0,19796	Antrop	11,25	118,55792	-0,52763	1,06919	-0,63345
Antrop	15,76	43,45403	-0,53739	1,39496	-0,18383	Antrop	15,76	38,92604	-0,51882	1,31166	-0,20063
Antrop	18,57	45,74766	-0,47283	1,28761	-0,18381	Antrop	18,57	49,93052	-0,48932	1,32514	-0,28680
Antrop	21,12	45,23590	-0,45238	1,33220	-0,20520	Antrop	21,12	35,73999	-0,56763	1,66064	-0,19186

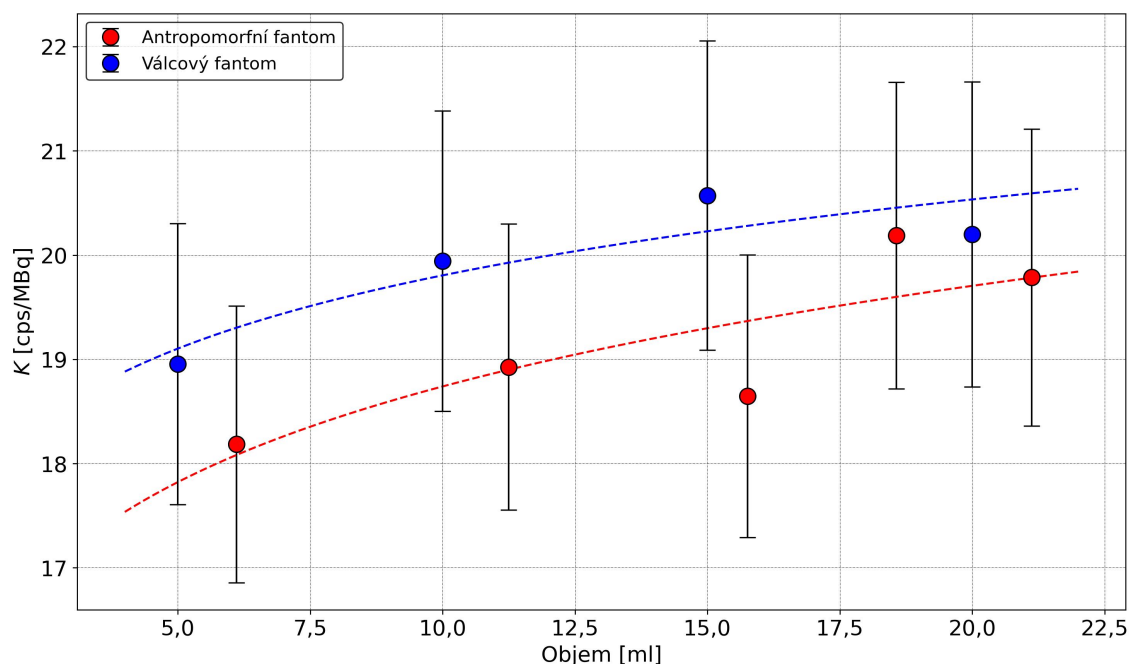
C || Zbylé obrázky porovnání metod kalibrace pomocí planárních snímků



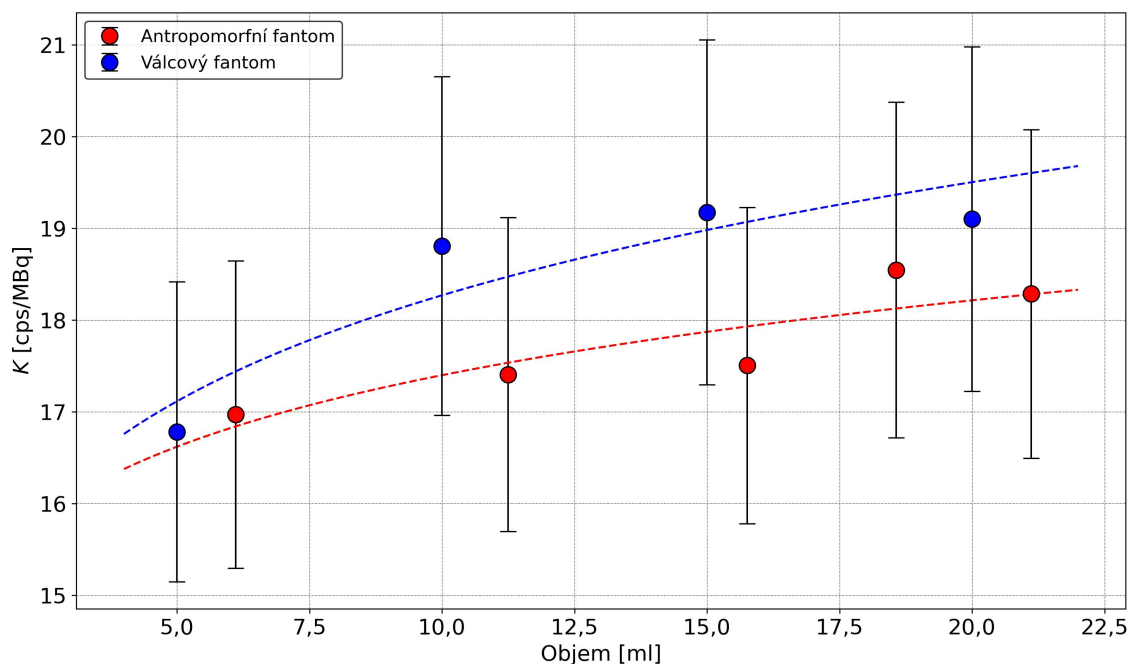
Obrázek C.1: Porovnání K válcového a antropomorfního fantomu v závislosti na objemu při fixní vzdálenosti fantomu od detektoru 10 cm, $P = 3\%$. Hodnoty citlivostí proloženy experimentálně zjištěnou funkcí (4.10). Výsledky prokladů lze nalézt v příložené tabulce B.1.



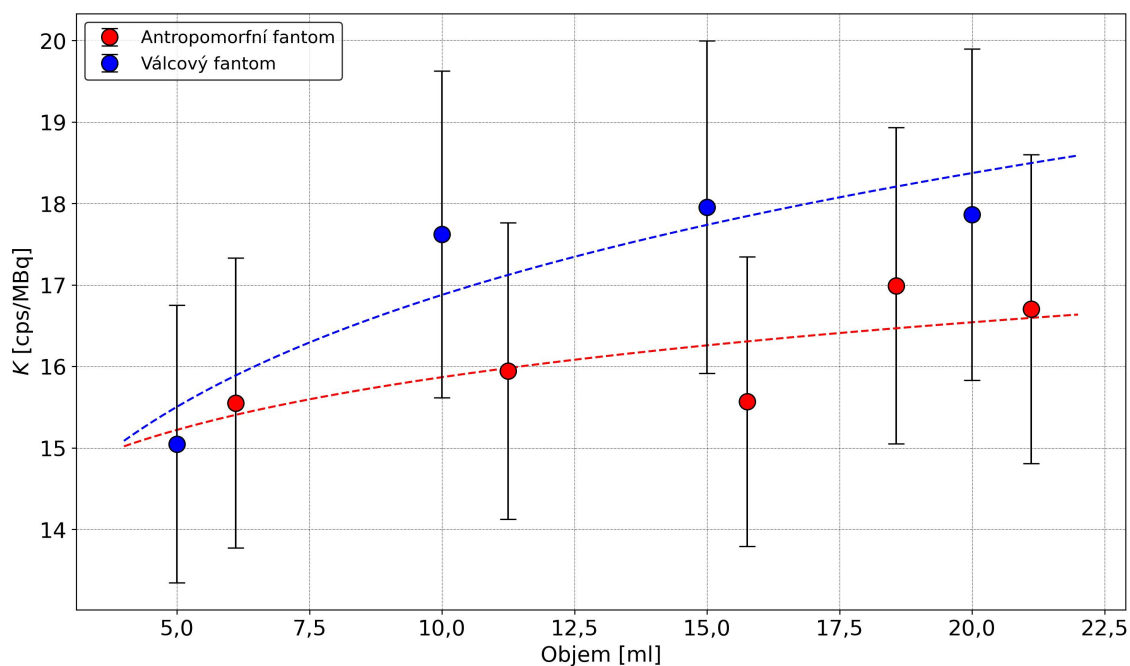
Obrázek C.2: Porovnání K válcového a antropomorfního fantomu v závislosti na objemu při fixní vzdálenosti fantomu od detektoru 10 cm, $P = 5\%$. Hodnoty citlivostí proloženy experimentálně zjištěnou funkcí (4.10). Výsledky prokladů lze nalézt v příložené tabulce B.1.



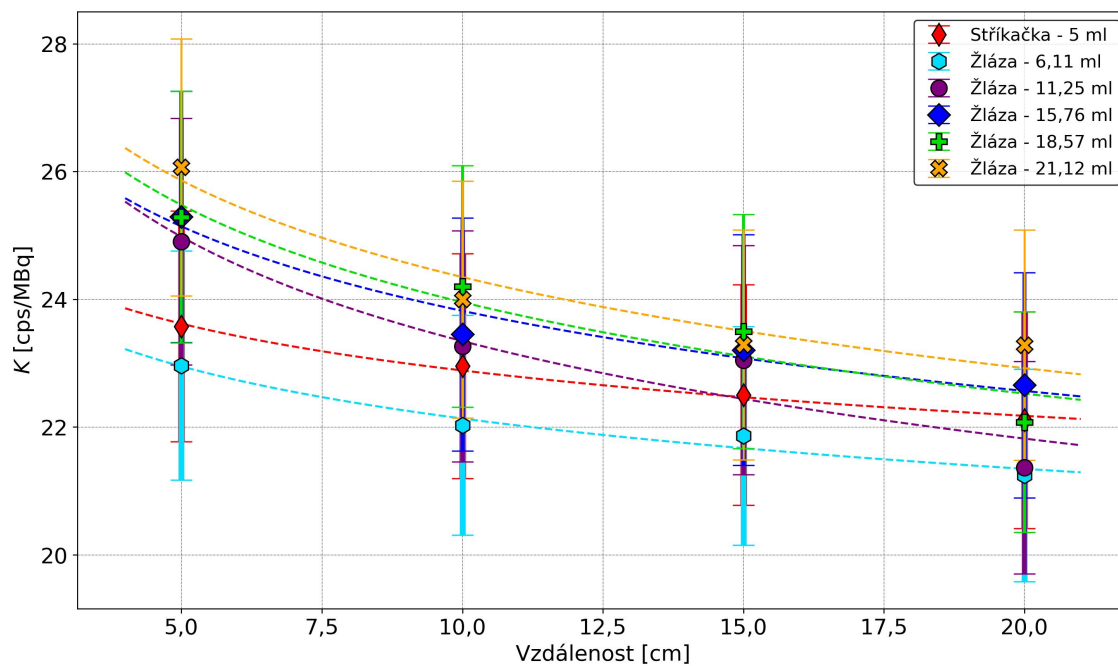
Obrázek C.3: Porovnání K válcového a antropomorfního fantomu v závislosti na objemu při fixní vzdálenosti fantomu od detektoru 10 cm, $P = 15\%$. Hodnoty citlivostí proloženy experimentálně zjištěnou funkcí (4.10). Výsledky prokladů lze nalézt v příložené tabulce B.1.



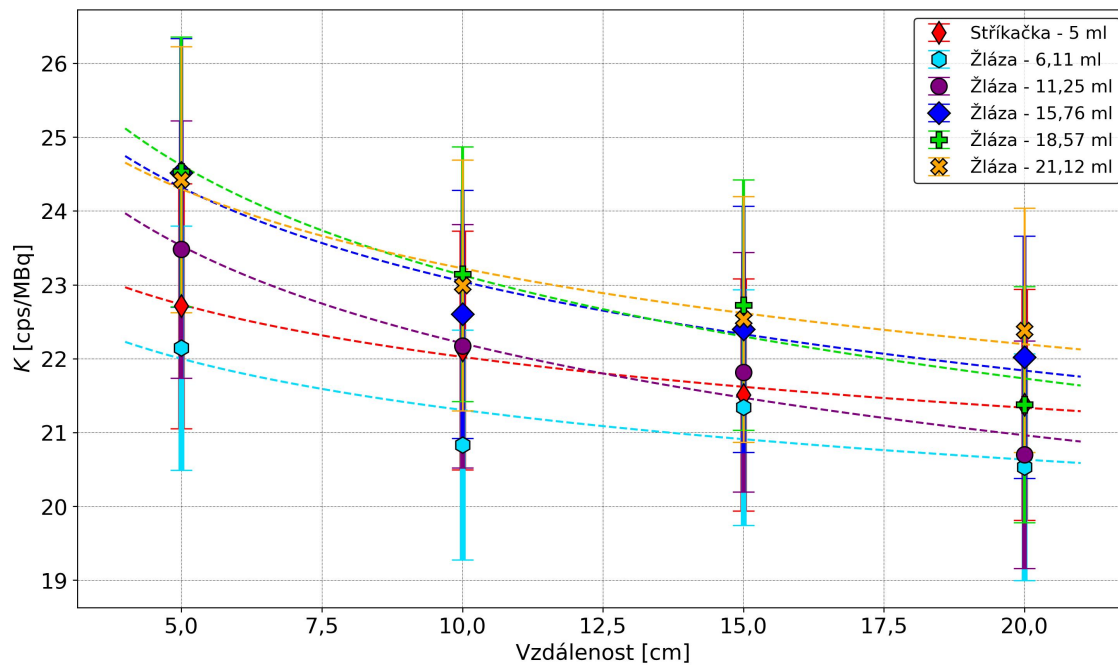
Obrázek C.4: Porovnání K válcového a antropomorfního fantomu v závislosti na objemu při fixní vzdálenosti fantomu od detektoru 10 cm, $P = 20 \%$. Hodnoty citlivostí proloženy experimentálně zjištěnou funkcí (4.10). Výsledky prokladů lze nalézt v příložené tabulce B.1.



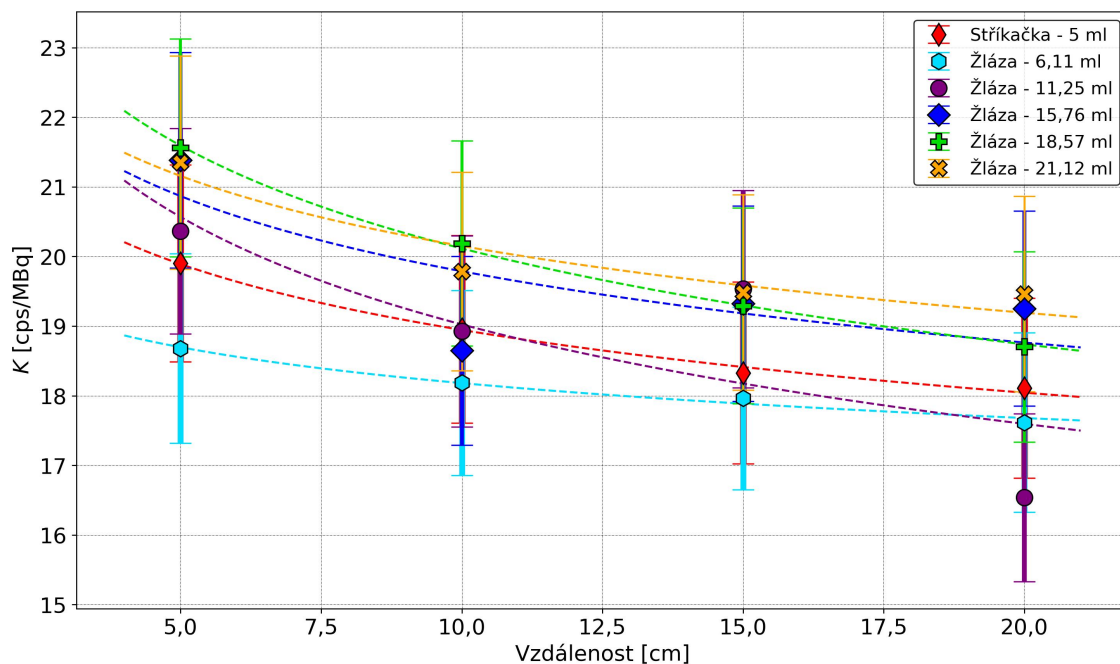
Obrázek C.5: Porovnání K válcového a antropomorfního fantomu v závislosti na objemu při fixní vzdálenosti fantomu od detektoru 10 cm, $P = 25 \%$. Hodnoty citlivostí proloženy experimentálně zjištěnou funkcí (4.10). Výsledky prokladů lze nalézt v příložené tabulce B.1.



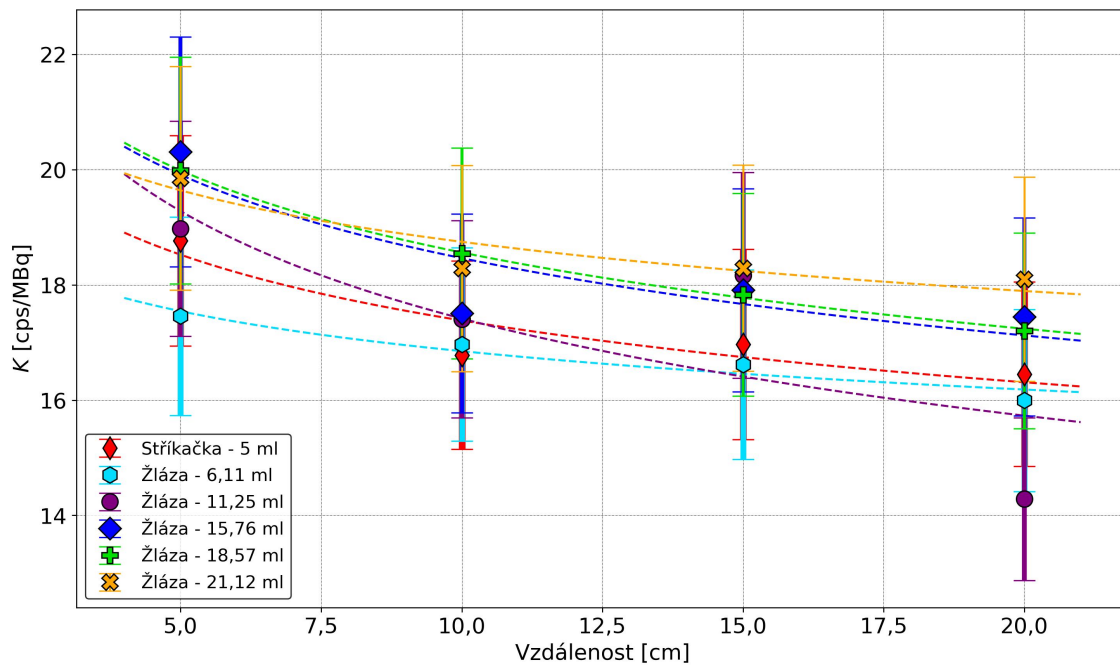
Obrázek C.6: Porovnání K válcového a antropomorfního fantomu v závislosti na vzdálenosti, $P = 3 \%$. Hodnoty citlivostí proloženy experimentálně zjištěnou funkcí (4.10). Výsledky prokladů lze nalézt v příložené tabulce B.2.



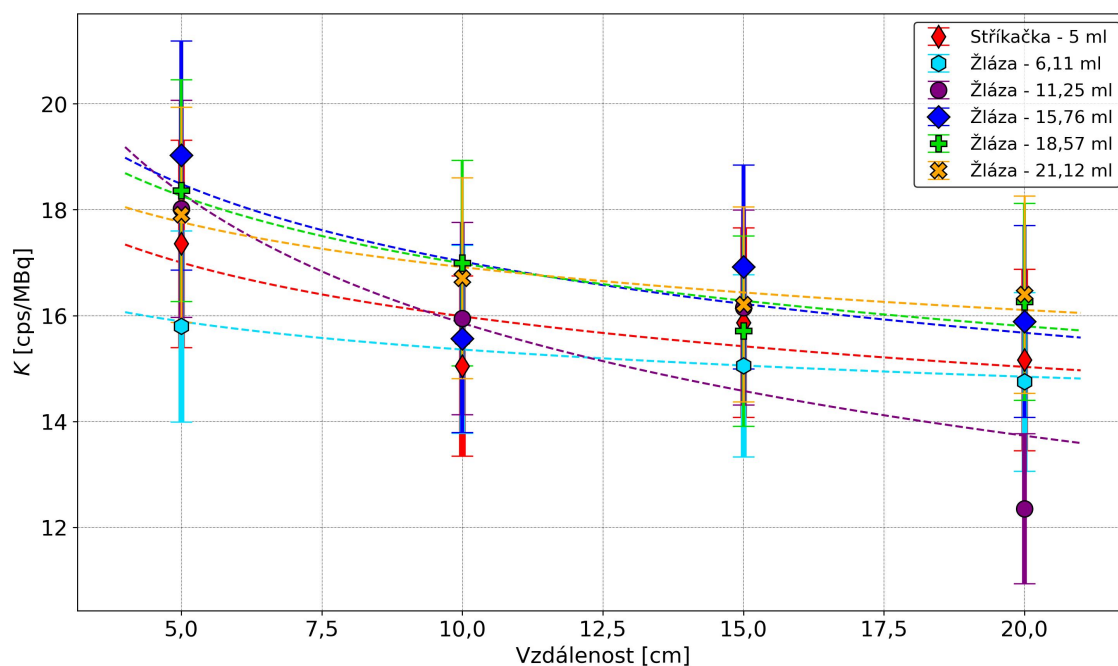
Obrázek C.7: Porovnání K válcového a antropomorfního fantomu v závislosti na vzdálenosti, $P = 5 \%$. Hodnoty citlivostí proloženy experimentálně zjištěnou funkcí (4.10). Výsledky prokladů lze nalézt v příložené tabulce B.2.



Obrázek C.8: Porovnání K válcového a antropomorfního fantomu v závislosti na vzdálenosti, $P = 15 \%$. Hodnoty citlivostí proloženy experimentálně zjištěnou funkcí (4.10). Výsledky prokladů lze nalézt v příložené tabulce B.2.

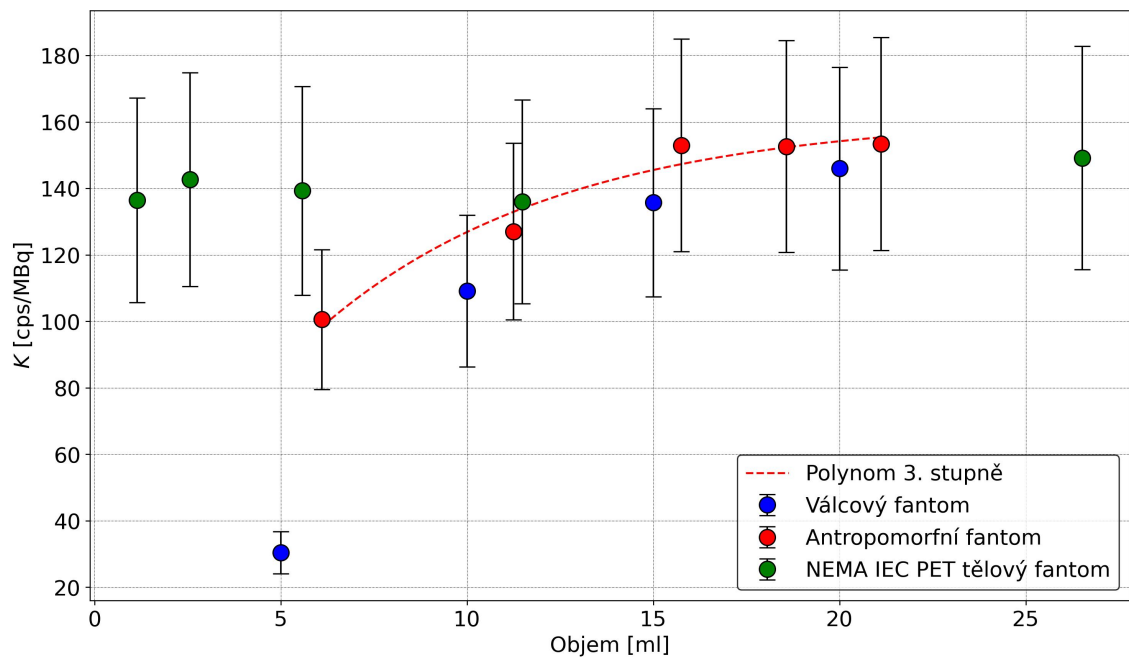


Obrázek C.9: Porovnání K válcového a antropomorfního fantomu v závislosti na vzdálenosti, $P = 20 \%$. Hodnoty citlivostí proloženy experimentálně zjištěnou funkcí (4.10). Výsledky prokladů lze nalézt v příložené tabulce B.2.

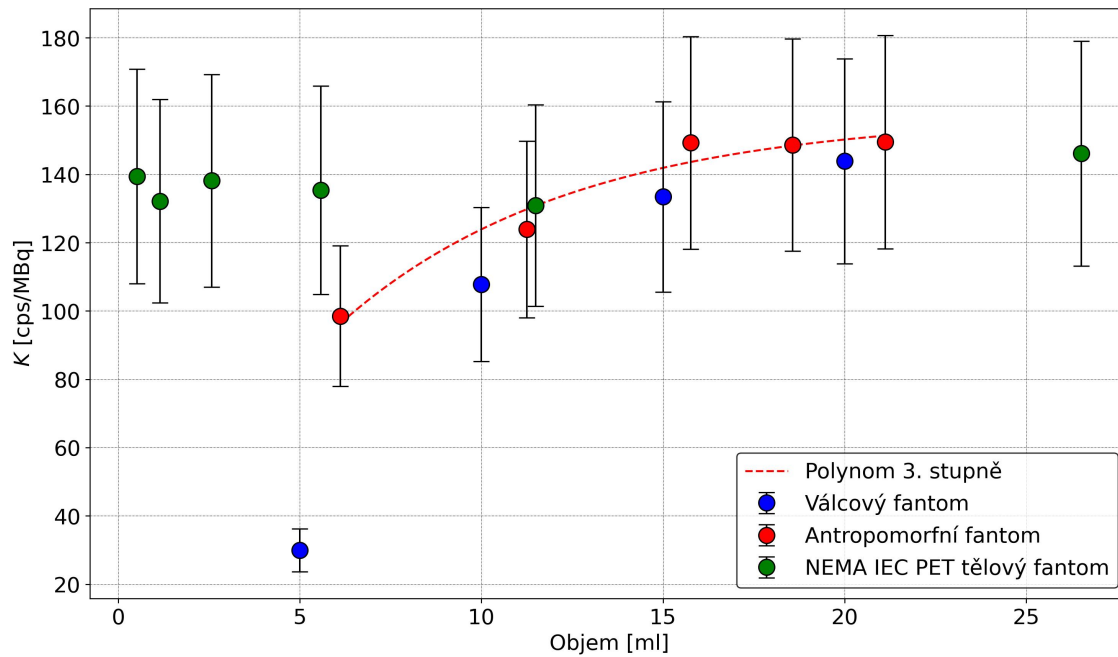


Obrázek C.10: Porovnání K válcového a antropomorfního fantomu v závislosti na vzdálenosti, $P = 25 \%$. Hodnoty citlivostí proloženy experimentálně zjištěnou funkcí (4.10). Výsledky prokladů lze nalézt v příložené tabulce B.2.

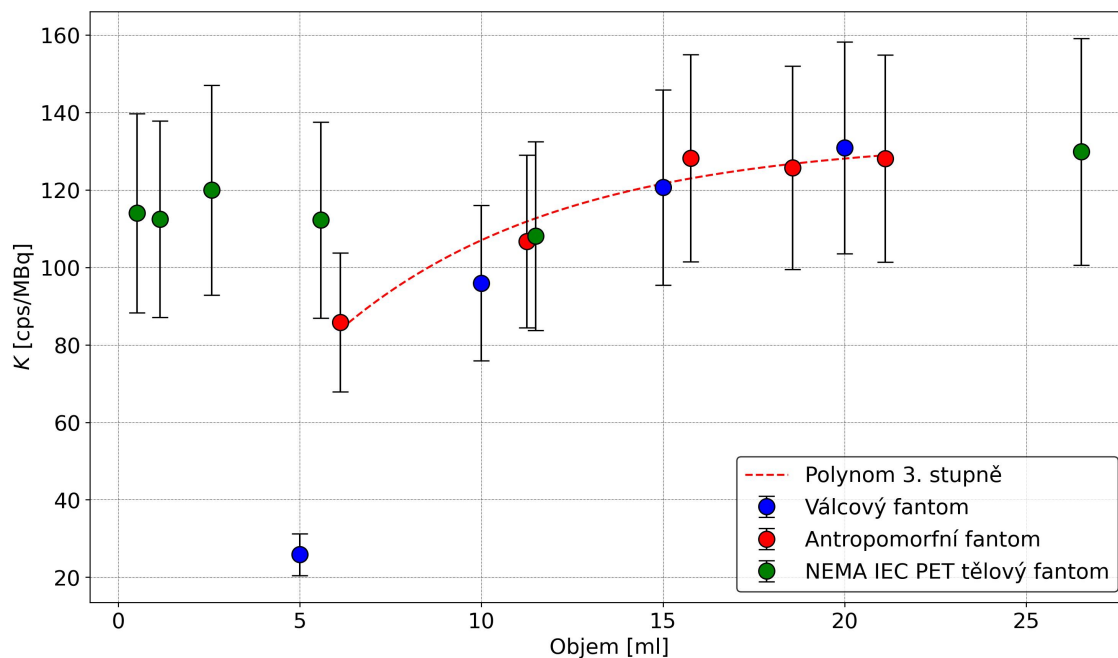
D || Zbylé obrázky porovnání metod kalibrace pomocí SPECT obrazů



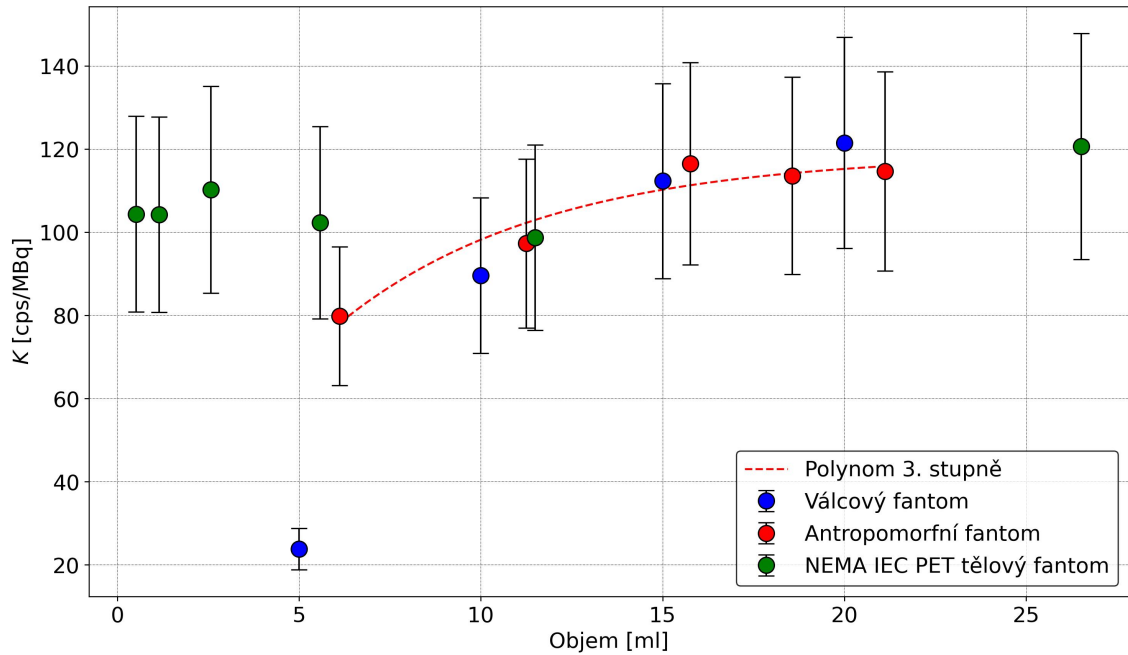
Obrázek D.1: Porovnání K válcového, antropomorfního a NEMA IEC PET tělového fantomu v závislosti na aktivním objemu při využití algoritmu RG k segmentaci ROI. $P = 3\%$. Polynomem 3. stupně jsou proloženy citlivosti antropomorfního fantomu.



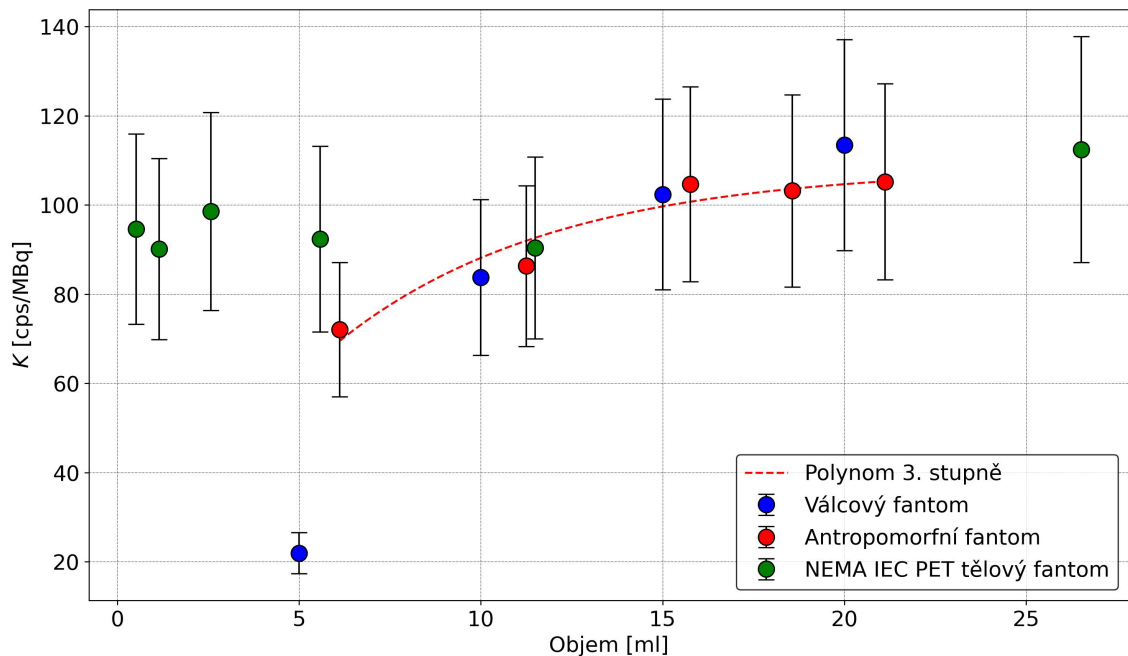
Obrázek D.2: Porovnání K válcového, antropomorfního a NEMA IEC PET tělového fantomu v závislosti na aktivním objemu při využití algoritmu RG k segmentaci ROI. $P = 5 \%$. Polynomem 3. stupně jsou proloženy citlivosti antropomorfního fantomu.



Obrázek D.3: Porovnání K válcového, antropomorfního a NEMA IEC PET tělového fantomu v závislosti na aktivním objemu při využití algoritmu RG k segmentaci ROI. $P = 15 \%$. Polynomem 3. stupně jsou proloženy citlivosti antropomorfního fantomu.



Obrázek D.4: Porovnání K válcového, antropomorfního a NEMA IEC PET tělového fantomu v závislosti na aktivním objemu při využití algoritmu RG k segmentaci ROI. $P = 20 \%$. Polynomem 3. stupně jsou proloženy citlivosti antropomorfního fantomu.

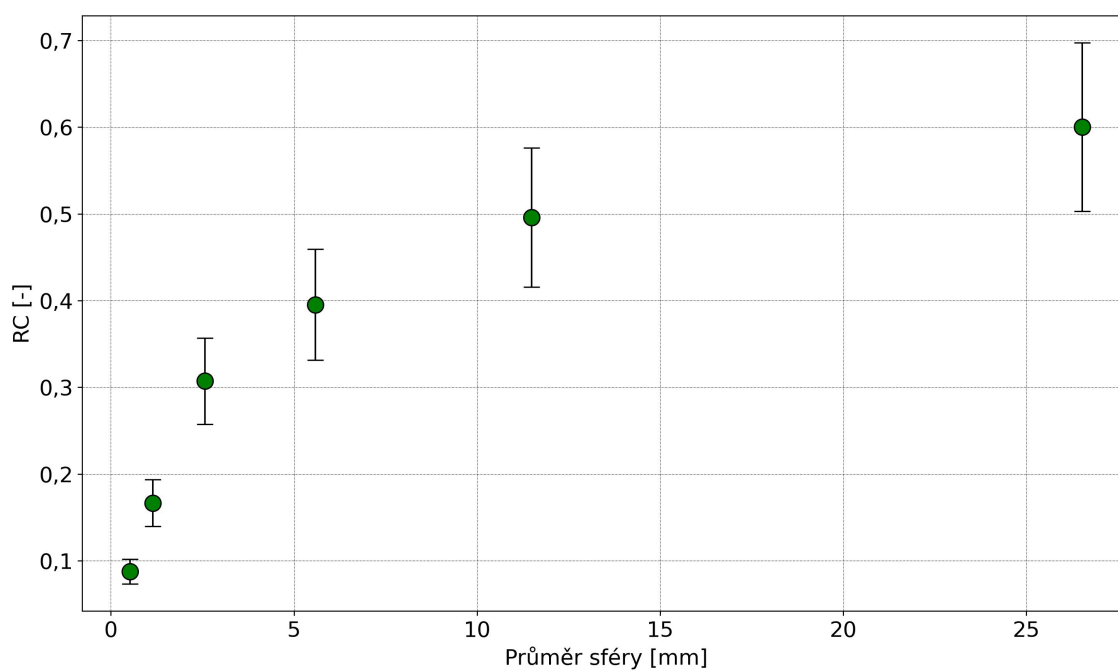


Obrázek D.5: Porovnání K válcového, antropomorfního a NEMA IEC PET tělového fantomu v závislosti na aktivním objemu při využití algoritmu RG k segmentaci ROI. $P = 25 \%$. Polynomem 3. stupně jsou proloženy citlivosti antropomorfního fantomu.

E || Vypočtené RC koeficienty

Tabulka E.1: Vypočtené RC koeficienty pro sféry NEMA IEC PET tělového fantomu vztahem (4.17) segmentované podle CT obrazu. Nejistoty spočteny vztahem (4.18) a zapsány jako rozšířené nejistoty s $k = 2$.

V [ml]	RC [-]	$\sigma(\text{RC})$ [-]
0,52	0,087	0,014
1,15	0,166	0,027
2,57	0,307	0,050
5,58	0,395	0,064
11,49	0,496	0,080
26,52	0,600	0,097



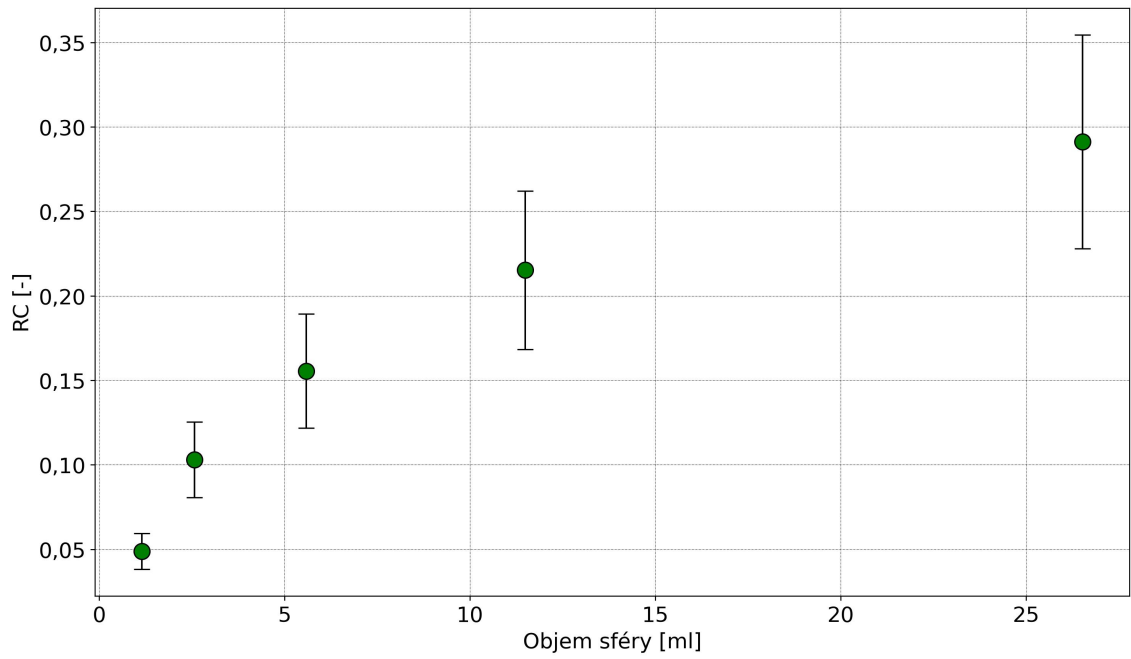
Obrázek E.1: Vizuální zobrazení závislosti RC koeficientů na objemu. Segmentováno podle CT.

Tabulka E.2: Vypočtené RC koeficienty pro sféry NEMA IEC PET tělového fantomu vztahem (4.17) segmentované algoritmem RG. Nejistoty spočteny vztahem (4.18) a zapsány jako rozšířené nejistoty s $k = 2$.

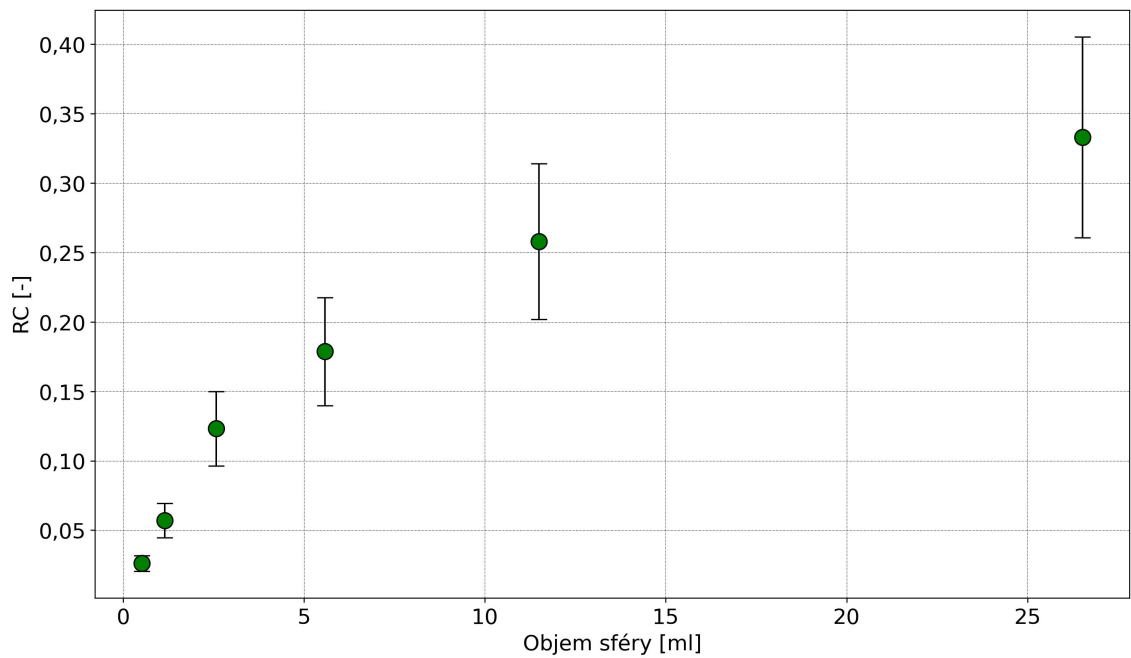
$P = 3 \%$			$P = 15 \%$		
V [ml]	RC [-]	$\sigma(\text{RC})$ [-]	V [ml]	RC [-]	$\sigma(\text{RC})$ [-]
0,52	0,072	0,016	0,52	0,041	0,009
1,15	0,049	0,011	1,15	0,085	0,018
2,57	0,103	0,022	2,57	0,175	0,038
5,58	0,156	0,034	5,58	0,280	0,061
11,49	0,215	0,047	11,49	0,401	0,087
26,52	0,291	0,063	26,52	0,476	0,103

$P = 5 \%$			$P = 20 \%$		
V [ml]	RC [-]	$\sigma(\text{RC})$ [-]	V [ml]	RC [-]	$\sigma(\text{RC})$ [-]
0,52	0,026	0,006	0,52	0,046	0,010
1,15	0,057	0,012	1,15	0,093	0,020
2,57	0,123	0,027	2,57	0,198	0,043
5,58	0,179	0,039	5,58	0,315	0,068
11,49	0,258	0,056	11,49	0,453	0,098
26,52	0,333	0,072	26,52	0,538	0,117

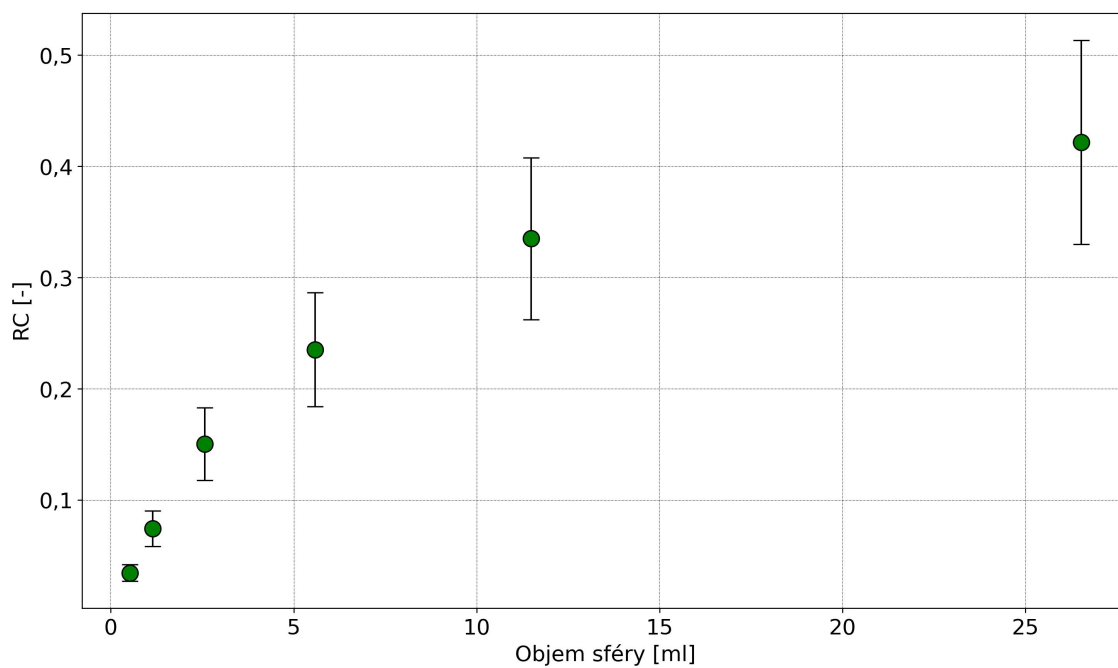
$P = 10 \%$			$P = 25 \%$		
V [ml]	RC [-]	$\sigma(\text{RC})$ [-]	V [ml]	RC [-]	$\sigma(\text{RC})$ [-]
0,52	0,034	0,007	0,52	0,051	0,011
1,15	0,074	0,016	1,15	0,107	0,023
2,57	0,150	0,033	2,57	0,224	0,049
5,58	0,235	0,051	5,58	0,348	0,076
11,49	0,335	0,073	11,49	0,495	0,108
26,52	0,422	0,092	26,52	0,588	0,128



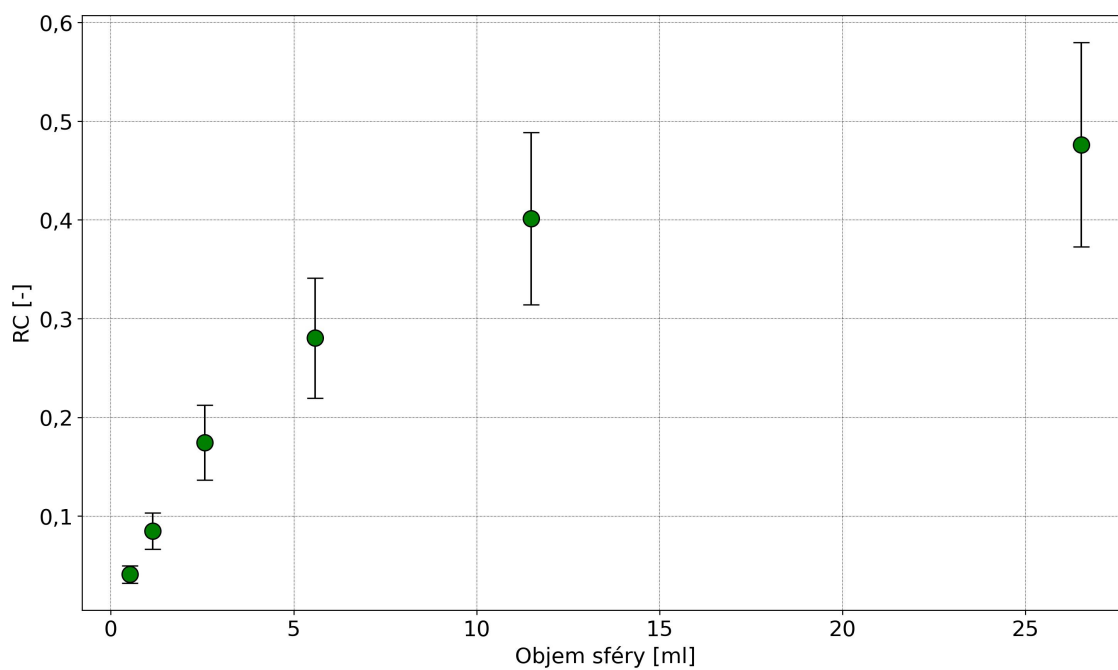
Obrázek E.2: Vizuální zobrazení závislosti RC koeficientů na objemu z tabulky E.2, $P = 3 \%$.



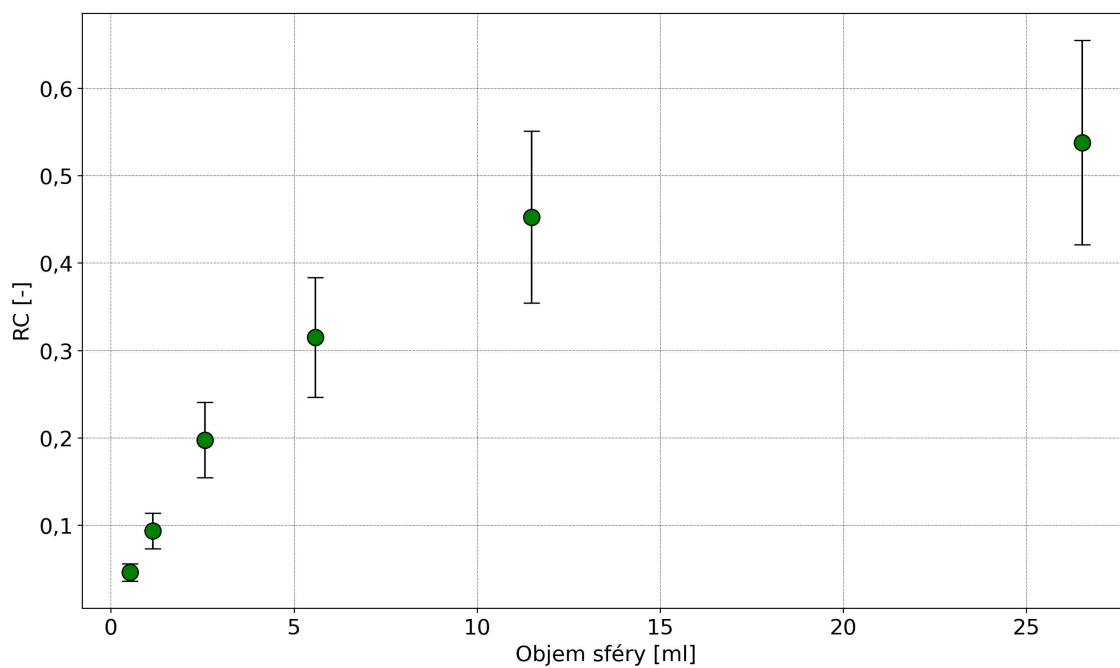
Obrázek E.3: Vizuální zobrazení závislosti RC koeficientů na objemu z tabulky E.2, $P = 5 \%$.



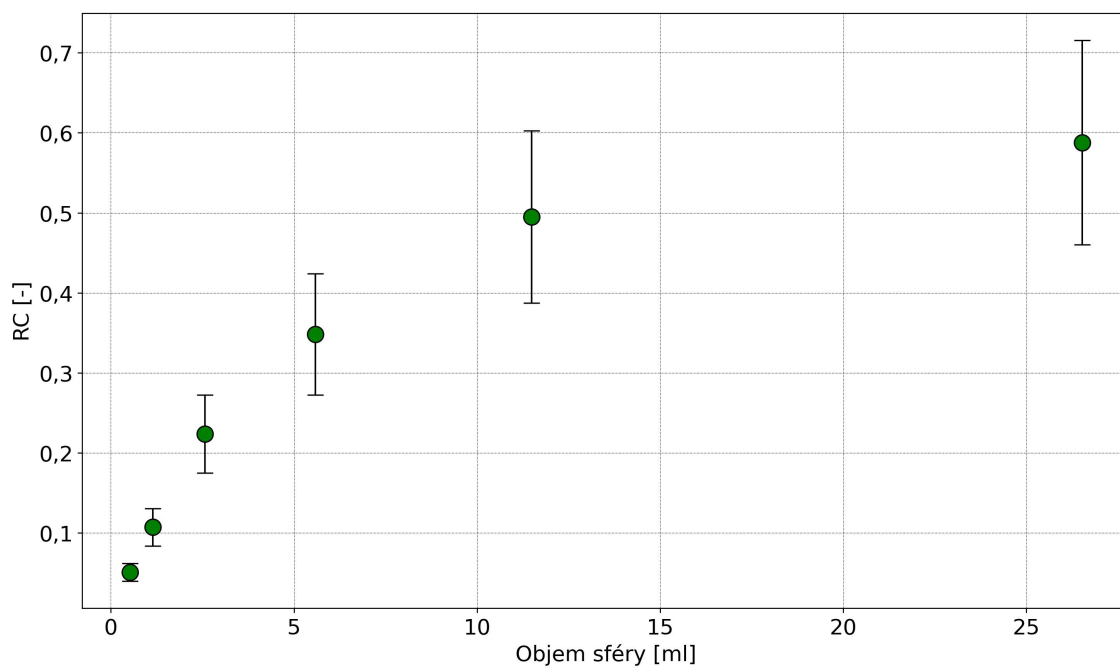
Obrázek E.4: Vizuální zobrazení závislosti RC koeficientů na objemu z tabulky E.2, $P = 10\%$.



Obrázek E.5: Vizuální zobrazení závislosti RC koeficientů na objemu z tabulky E.2, $P = 15\%$.



Obrázek E.6: Vizuální zobrazení závislosti RC koeficientů na objemu z tabulky E.2, $P = 20\%$.



Obrázek E.7: Vizuální zobrazení závislosti RC koeficientů na objemu z tabulky E.2, $P = 25\%$.