



Ilościowe badanie SPECT – kliniczne znaczenie oceny SUV

Ingeborga Charzyńska, Leszek Królicki, Radostaw Kuliński

Mazowiecki Szpital Bródnowski, Zakład Medycyny Nuklearnej, ul. Ludwika Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa, tel. +48 22 326 54 71,
e-mail: i.charzyńska@brodnowski.pl

Wprowadzenie

Badania z zakresu medycyny nuklearnej pozwalają na coraz dokładniejsze obrazowanie wybranych procesów czynnościowych badanego narządu (nasilenia przemian metabolicznych, ekspresji układów receptorowych, przepływu krwi, innych). Jednak ich ocena opiera się przede wszystkim na analizie jakościowej; ocenia się stopień gromadzenia radiofarmaceutyku, porównując z inną – z reguły – symetryczną okolicą ciała, lub okolicą referencyjną. Dla mózgowia okolicą referencyjną jest przeważnie symetryczna struktura w drugiej półkuli mózgu lub mózdzek, dla nerek – druga nerka, dla kości długich – symetryczna kość drugiej kończyny. Metody te są bardzo praktyczne, jednak nie pozwalają na uzyskanie szeregu istotnych informacji klinicznych. Tylko niektóre procedury umożliwiają uzyskiwanie bezwzględnych wartości oceniających czynność badanego narządu. Należy do nich na przykład badanie dynamiczne nerek pozwalające na określenie w wartościach bezwzględnych rozdzielczej funkcji każdej z nerek: GFR czy ERPF.

Dopiero wprowadzenie badania PET wymusiło opracowanie bardziej zaawansowanych technik oceny gromadzenia radiofarmaceutyków. Jedną z form rozwiązania tego problemu jest pomiar standaryzowanego współczynnika gromadzenia radiofarmaceutyku (SUV). Metoda ta – mimo że obarczona wieloma ograniczeniami – okazała się bardzo przydatna w praktyce klinicznej (1). Wartość SUV oznacza aktywność radiofarmaceutyku w badanym obszarze (głównie w obrębie zmiany chorobowej), skorygowaną względem masy ciała badanego i podanej aktywności radiofarmaceutyku. SUV jest wartością bezwymiarową. Pozwala ona na porównywanie stopnia gromadzenia zastosowanego radiofarmaceutyku w różnych narządach czy też porównywanie gromadzenia znacznika w trakcie leczenia, wyrażając wartość w formie liczbowej. Do podstawowych ograniczeń metody SUV należy jej wrażliwość na parametry aparatu, na którym wykonywane jest badanie, sposób rekonstrukcji obrazów czy też skład chemiczny ciała. Z tego powodu wprowadzono szereg modyfikacji tej wartości: SUVmax, SUVmean, SUL i inne.

SUVmax jest najczęściej stosowanym parametrem, łatwym w użyciu i niezależnym od operatora. Jednak na jego wartość wpływają fluktuacje statystyczne promieniowania (zwłaszcza, gdy czas akwizycji jest zbyt krótki). Przyjmuje się, że bardziej wiarygodnym parametrem jest SUVpeak. Jest on uśrednioną wartością SUV nie w całej objętości guza, ale w ściśle określonej – reprezentatywnej jego próbce. Jest on mniej wrażliwy na artefakty związane z fluktuacjami pomiarowymi. Przyjmuje się, że pomiar SUVpeak jest szczególnie przydatny w monitorowaniu odpowiedzi guza na leczenie. Główną wadą SUVpeak jest brak jednoznacznie zdefiniowanej objętości obszaru zainteresowania, w obrębie którego należy wykonać pomiary: objętość ta (VOIpeak) powinna być wystarczająco duża, aby zapobiec wpływom fluktuacji pomiarowych i efektowi *partial volume*, a jednocześnie VOIpeak nie powinien być zbyt duży, aby uniknąć włączenia do pomiarów wokseli położonych poza guzem. Zgodnie z klasyczną definicją SUVpeak standardowa objętość tkanki, w obrębie której program oblicza wartości SUVmax i uśrednia je, wynosi 1 cm³. Objętość ta zalecana jest również w protokole pomiarów PERCIST.

Wartości SUV mogą być stosowane do porównania gromadzenia radiofarmaceutyku w obrębie obszaru badanego do obszaru przyjętego jako referencyjny – wartość taką oznacza się z kolei skrótem SUVR.

$$SUV = \frac{\text{Aktywność w ROI } (\mu\text{Ci/ml})}{\text{dawka (mCi)/waga (kg)}}$$

Ważnym parametrem jest także wartość SUL – czyli wartość SUV, ale z uwzględnieniem we wzorze tzw. beztłuszczowej masy ciała. Metoda ta ogranicza wpływ na uzyskiwane wartości zróżnicowanego składu ciała. Zakłada się, że tkanka tłuszczowa nie bierze istotnego wpływu w metabolizmie glukozy i nie gromadzi [¹⁸F]FDG. Z tego powodu uwzględnianie wagi tkanki tłuszczowej (waga pacjenta) w ocenie SUV jest przyczyną nawet znacznych artefaktów, zwłaszcza w trakcie kontroli leczenia chorego, gdy badania PET wykonywane są w wielomiesięcznych odstępach, w których możliwe są nawet znaczące zmiany wagi chorego. Metoda ta odgrywa szczególne znaczenie w definiowaniu SUV wątroby u chorych, u których wartość ta jest przyjmowana jako

referencyjna w badaniach porównawczych dotyczących efektów leczenia. Beztłuszczową wagę ciała ocenia się, stosując wzór Janmahasatiana (2):

$$\text{SUL (lean body mass: LBM)} = \frac{9,27 \times 10^3 \times \text{BW}}{6,68 \times 10^3 + 216 \times \text{BMI}}$$

Ze względu na szereg ograniczeń aparaturowych procedury związane z oceną wartości SUV nie były stosowane w technice SPECT. Jednak postęp w oprogramowaniu i możliwość korekcji zjawiska pochłaniania w oparciu o badanie typu SPECT-CT umożliwił przełamanie tych trudności (3). Obecne gamma-kamery SPECT umożliwiają zbliżoną ocenę gromadzenia radiofarmaceutyków w klasycznych procedurach radioizotopowych. Co więcej, uważa się, że pomiary te w badaniach techniką SPECT będą spełniały znacznie większą rolę niż w PET.

Do podstawowych zalet SPECT umożliwiających szersze zastosowanie pomiaru SUV jest przede wszystkim stosowanie radioizotopów o znacznie dłuższym czasie półtrwania. Dzięki temu obrazowanie procesów metabolicznych jest dokładniejsze, a pomiary radioaktywności w wybranych narządach są bardziej stabilne.

W piśmiennictwie podkreśla się również inną zaletę techniki SPECT – możliwość jednoczesnego podania różnych radiofarmaceutyków znakowanych różnymi radioizotopami emitującymi promieniowanie gamma o różnej charakterystyce. Pozwala to na jednoczesne obrazowanie różnych procesów metabolicznych w tym samym czasie. Przykładem może być zastosowanie dwóch różnych radiofarmaceutyków – znakowanych np. ^{99m}Tc i ^{123}I – w badaniach serca [4–6]. Dzięki temu możliwy jest jednoczesny pomiar przepływu krwi (^{99m}Tc Tc-MIBI) i unerwienia (^{123}I I-MIBG) w mięśniu sercowym. Innym przykładem jest jednoczesny pomiar przepływu krwi w mózgu (^{99m}Tc Tc-HM-PAO) i aktywności układu dopaminergicznego (^{123}I I-DaTSCAN). W badaniu PET aktywność każdego emitera promieniowania pozytonowego mierzy się, wykorzystując promieniowanie anihilacji o stałej wartości 511 keV; a więc obrazowanie w tym samym czasie rozkładu promieniowania dwóch radiofarmaceutyków znakowanych emiterami pozytonów nie jest możliwe.

Zaletą techniki SPECT jest także możliwość stosowania znacznie większej palety różnych radiofarmaceutyków w porównaniu do PET.

Rola pomiarów SUV w technice SPECT wiąże się również z wprowadzaniem coraz większej liczby procedur leczniczych

opartych na zasadach teranostyki i koniecznością monitorowania zarówno przebiegu leczenia, jak i oceny dozymetrycznej po podaniu radiofarmaceutyków terapeutycznych znakowanych ^{177}Lu i ^{131}I [7–10].

Coraz więcej danych wskazuje, że ocena SUV w badaniach SPECT znajduje zastosowanie praktyczne nie tylko w onkologii [11], ale także w ortopedii [12, 13], kardiologii [14] i neurologii [15].

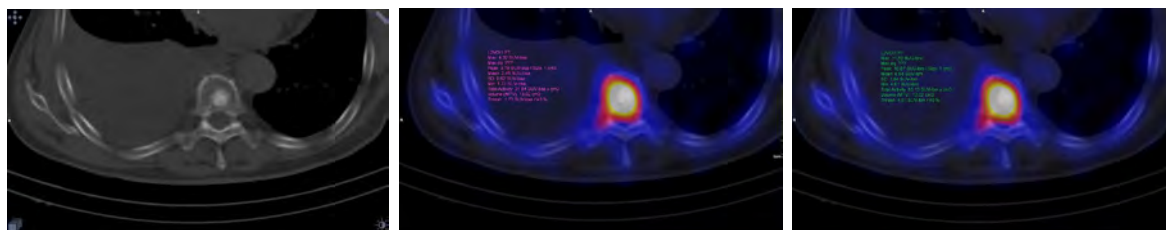
Metoda oceny ilościowej w technice SPECT (ocena wartości SUV) wymaga przestrzegania dokładności i poprawności koniecznych pomiarów kalibracyjnych. Przestrzeganie tych wymagań jest bardzo istotne, ponieważ pozwalają one na uniknięcie błędów pomiarowych, a tym samym umożliwiają właściwą interpretację uzyskiwanych wyników.

Protokoły obrazowania dla ilościowego SPECT-CT

Podstawowym celem tak zwanego ilościowego badania SPECT-CT jest uzyskanie wartości stężenia radiofarmaceutyku w poszczególnych voxelach. W celach dozymetrycznych ważne jest uzyskanie bezwzględnych wartości aktywności (w Bq) w obrębie każdego voxela oraz każdego wyodrębnionego narządu. Natomiast w innych aplikacjach wystarczającym celem jest otrzymanie znormalizowanych wartości gromadzenia radiofarmaceutyku, czyli wystarczającym parametrem jest wartość SUV. Krytycznym warunkiem jest powtarzalność wyników. Tylko wówczas możliwe jest zastosowanie wartości SUV, np. do śledzenia efektów leczenia. W badaniach metodą SPECT możliwe jest otrzymywanie podobnych wskaźników (SUVmax, SUVmean, SUVpeak), jak w badaniach PET. Każda z tych wartości wykazuje również podobne ograniczenia. W praktyce klinicznej stosowane są wszystkie wymienione wskaźniki. Wybór jednego z nich zależy od celu pomiarów.

Czynniki wpływające na wartość SUV można podzielić na dwie kategorie: czynniki zależne od osoby wykonującej pomiary (czynniki kontrolowalne) i czynniki zależne od stosowanej aparatury (niekontrolowalne) [3].

Proces optymalizacji badania ilościowego SPECT-CT musi uwzględniać wpływ zmiennych kontrolowalnych na dokładność i powtarzalność pomiarów pochodzących z obrazu. Natomiast protokół badania i wybrane parametry akwizycyjne powinny być tak dobrane, aby zminimalizować wpływ czynników niekontrolowalnych.



Ryc. 1 Przykład różnych wartości SUV w badaniu SPECT/CT ^{99m}Tc -MDP dla tego samego obszaru zainteresowania. SUV BSA max = 4.32, a SUV LBM max = 11,52. Wyznaczone są również min. wartości peak, min, SD, MTV

Źródło: Opracowanie własne.



Warunki kalibracji i parametry gamma-kamery stosowane do uzyskiwania obrazów scyntygraficznych mogą prowadzić zarówno do niedoszacowania, jak i przeszacowania wartości SUV. Wpływ na wartość SUV mają metody korekcji zjawiska pochłaniania, rozproszenia i metody rekonstrukcji; czynniki te z reguły prowadzą do przeszacowania wartości SUV. Natomiast zjawisko *partial volume* jest odpowiedzialne za jej niedoszacowanie.

Poniżej przedstawiono czynniki decydujące o dokładności pomiarów SUV w badaniach SPECT [3].

Podawana radioaktywność – wpływa na wartości SUV, zwłaszcza na wartość SUV_{max}, ponieważ zależy od niej wielkość szumu w uzyskiwanych obrazach scyntygraficznych. Wpływ podanej radioaktywności będzie mniejszy, jeśli badany obszar zainteresowania będzie większy (obserwuje się wówczas redukcję szumu).

Czas pomiaru – dłuższy czas akwizycji pozwala na uzyskanie większej liczby zliczeń, co zmniejsza wartość szumu.

Kolimator – typ kolimatora związany jest z jego wpływem na rozdzielczość przestrzenną obrazów.

Wielkość matrycy – im matryca jest większa, tym liczba zliczeń zarejestrowana w pojedynczej klatce matrycy jest mniejsza, a więc wzrasta zaszumienie obrazu i uzyskiwane wartości są mniej wiarygodne.

Promień orbity SPECT – im promień obrotu jest większy, tym rozdzielczość uzyskiwanych akwizycji jest gorsza, co z kolei prowadzi do niedoszacowania wartości SUV.

Liczba iteracji – zbyt mała liczba powoduje niedoszacowanie wartości SUV.

Filtr wygładzający po rekonstrukcji – w wyniku rozmycia obrazu prowadzi do niedoszacowania wartości SUV.

Czas martwy detektora – wpływa na pomiary wartości SUV wówczas, gdy stosowane są duże radioaktywności i następuje „wysycenie” detektora – nie pozwala to na właściwe pomiary radioaktywności.

Rozmiary i kształt badanych narządów – na pomiary SUV wpływa wielkość badanego narządu (wielkość ROI); zbyt mały VOI powoduje niedoszacowanie wartości SUV.

Kontrast między narządami a tłem – nie wpływa na uzyskiwane wartości SUV.

Lokalizacja narządów – niedoszacowanie wynika z odległości badanego narządu od detektora.

Ruch badanego – niedoszacowanie wynika z rozmycia konturów badanych narządów.

Najważniejszym elementem w pomiarach ilościowych w technice SPECT jest odpowiednia kalibracja gamma-kamery. Kalibracja polega na określeniu, jaka radioaktywność (podana w Bq) odpowiada liczbie zliczeń zmierzonej za pomocą gamma-kamery. Tak więc konieczne jest określenie współczynnika kalibracji między gamma-kamerą i kalibratorem. Błąd w pomiarze współczynnika kalibracji ma charakter systemowy i będzie zaburzał wyniki kolejnych etapów procedury. Metody kalibracji mogą się różnić w zależności od producenta aparatury czy też stosowanego radioizotopu. Międzynarodowe wytyczne zalecają dokładność

pomiarów radioaktywności rzędu 5–10% dla radionuklidów diagnostycznych i 5% dla radionuklidów terapeutycznych [16, 17].

Po przeprowadzeniu kalibracji należy zweryfikować jej wiarygodność w oparciu o badania fantomowe. Pomiary te należy wykonać zgodnie z protokołem opracowanym dla planowanego badania klinicznego.

Protokół wykonania pomiarów współczynnika kalibracji

Określenie współczynnika kalibracji wykonywane jest dla określonego zestawu: miernika aktywności i systemu gamma-kamery. Pomiar w liczniku właściwej porcji radioizotopu (w celu uzyskania oczekiwanego stężenia) należy wykonać zgodnie z geometrią stosowaną podczas wzorcowania kalibratora. Zmierzona o ustalonej porze aktywność przenoszona jest do cylindra wypełnionego wodą o znanej objętości. Zmierzoną aktywność resztkową należy odjąć (z uwzględnieniem czasu rozpadu radioizotopu), aby uzyskać wartość netto znajdującą się w fantomie. Po uzyskaniu jednorodnej mieszaniny (o znanej koncentracji aktywności) odbywa się skanowanie według tego samego protokołu, którym będą badani pacjenci. Rekonstrukcja obrazów fantomu powinna uwzględniać tę samą liczbę iteracji, podzbiorów, filtrację, korekcje. Ostatecznie liczba zarejestrowanych metodą SPECT zliczeń przypisywana jest ściśle określonej radioaktywności. Dopiero tego typu postępowanie zapewnia spójność pomiarów.

W celu określenia współczynnika kalibracji zależnego od objętości (uwzględniającego *partial volume effect*) należy zeskanować fantom wodny (np. NEMA IEC Body Phantom) zawierający wkłady o różnej objętości wypełnione roztworem o znanym stężeniu radioaktywności.

Zastosowania kliniczne ilościowego badania SPECT-CT

Wstępne obserwacje kliniczne wskazują, że metoda ilościowego badania SPECT znajduje zastosowanie w ocenie zmian chorobowych w badaniach scyntygraficznych układu kostnego, diagnostyce choroby niedokrwiennej serca, amyloidozy serca oraz choroby Parkinsona. Wydaje się, że procedura ta znajdzie również zastosowanie, jak zaznaczono, w badaniach dozymetrycznych.

Dozymetria – do niedawna w procedurach leczniczych stosowany był przede wszystkim ¹³¹I – emiter promieniowania beta – do leczenia schorzeń tarczycy. Dawki radioaktywności w leczeniu zarówno łagodnych, jak i złośliwych schorzeń tarczycy zostały określone empirycznie i znaczenie pomiarów dozymetrycznych było stosunkowo małe. Jednak wprowadzane obecnie procedury lecznicze, zwłaszcza oparte na zastosowaniu ¹⁷⁷Lu w leczeniu rozsiaanych procesów nowotworowych (guzy neuroendokrynne, rak prostaty) wymagają optymalizacji stosowanych dawek radiofarmaceutyków. Wynika to ze zróżnicowanych parametrów farmakokinetycznych w poszczególnych ogniskach



chorobowych (przerzutowych). Każdy z przerzutów może gromadzić radiofarmaceutyk w różnym stopniu, efektywny czas półtrwania dla radiofarmaceutyku leczniczego może być bardzo zróżnicowany, wrażliwość i dawka pochłonięta promieniowania przez narządy krytyczne – szpik kostny, nerki, ślinianki – mogą znacznie się różnić. Personalizacja leczenia radioizotopowego powinna zwiększyć wskaźnik odpowiedzi na terapię bez znaczącego wzrostu toksyczności [18].

Kardiologia – badanie przepływu krwi w mięśniu sercowym przy użyciu [^{99m}Tc]Tc-sestambi SPECT-CT jest nadal najlepiej sprawdzoną (zwalidowaną) metodą obrazową w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca, ocenie jej nasilenia i monitorowaniu leczenia [19]. Analiza scyntygrafii perfuzyjnej opiera się na ocenie gromadzenia radiofarmaceutyku w poszczególnych regionach ściany lewej komory w porównaniu do obszaru ściany komory wykazującego największy wychwyt [^{99m}Tc]Tc-sestambi. Badanie okazuje się bardzo skuteczne, jeśli niedokrwienie dotyczy pojedynczego naczynia wieńcowego. W przypadku choroby wielonaczyniowej lub zmian naczyniowych na poziomie mikrokrążenia (jak w przebiegu na przykład cukrzycy) stopień nasilenia zmian niedokrwienych może być niedoszacowany (ze względu na uogólnione niedokrwienie ściany lewej komory – a więc również niedokrwienie obszaru referencyjnego). Obecnie jedyną formą uniknięcia tego typu błędów były pomiary przepływu krwi w wartościach bezwzględnych (np. z zastosowaniem jako radiofarmaceutyku znakowanej tlenem [¹⁵O] wody i wykonaniem badania dynamicznego). Metoda ta jest jednak bardzo kosztowna i dostępna tylko w niektórych ośrodkach medycyny nuklearnej. Alternatywnym rozwiązaniem może być zastosowanie właśnie ilościowego badania SPECT [20, 21, 22].

Amyloidoza – jest chorobą wieloukładową. Polega na pozakomórkowym odkładaniu się nieprawidłowych białek. Prowadzi to do postępującej dysfunkcji zajętego narządu, w tym również czynności lewej komory serca [23]. Wyróżnia się obecnie dwa podstawowe typy amyloidozy – pierwotną (AL) i wtórną (ATTR). W przebiegu AL amyloid składa się z łańcuchów lekkich immunoglobulin. W przypadku ATTR amyloid związany jest z transtyretyną. Wyróżnia się dwa typy amyloidozy ATTR: ATTR wild- type, określaną mianem amyloidozy starczej oraz formę dziedziczną (ATTRm). Wykazano, że w przebiegu amyloidozy transtyretynowej występują mikrozwapnienia, które gromadzą radiofarmaceutyki stosowane w schorzeniach układu kostnego: [^{99m}Tc]Tc-kwas 3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksylowy [DPD], [^{99m}Tc]Tc-pirofosforan [PYP], lub [^{99m}Tc]Tc-hydroksymetylen difosfonian [HMDF] [24]. Odkrycie to spowodowało, że badanie scyntygraficzne serca u chorych z podejrzeniem amyloidozy typu ATTR stało się kluczowym badaniem diagnostycznym [25]. Czutość i swoistość badania scyntygraficznego są na tyle duże, że badanie to pozwala na odstąpienie od biopsji mięśnia sercowego [26]. Początkowo ocena stopnia gromadzenia radiofarmaceutyku w mięśniu sercowym opierała się na wskaźnikach jakościowych (porównywanie radioaktywności w sercu i żebrach) [27]. Analiza ta wykazuje jednak szereg ograniczeń. Wykazano, że


zastosowanie techniki ilościowego badania SPECT pozwala na otrzymanie bardziej miarodajnych wskaźników oceniających stopień zaawansowania choroby [28]. Powtarzalna i ilościowa ocena przebiegu choroby odgrywa coraz większą rolę, ponieważ możliwe staje się zastosowanie odpowiedniego leczenia farmakologicznego i konieczność kontrolowania jego przebiegu.

Neurologia – w badaniach neurologicznych ilościowe badanie SPECT okazuje się przydatne w ocenie gromadzenia radiofarmaceutyku [¹²³I]IDaTScan. Radiofarmaceutyk ten jest pochodną kokainy i pozwala na ocenę mechanizmów transportujących zwrotnie dopaminę przez błony presynaptyczne neuronów układu dopaminergicznego. Metoda ta staje się standardową techniką obrazową w diagnostyce choroby Parkinsona i innych schorzeń neurodegeneracyjnych prowadzących do uszkodzenia układu dopaminergicznego (MSA, PSP, CBS, parkinsonizm polekowy, parkinsonizm naczyniopochodny). Podstawowym zastosowaniem klinicznym badania scyntygraficznego jest różnicowanie między drżeniem samoistnym i parkinsonizmem polekowym a innymi przyczynami występowania objawów neurologicznych. Zwraca się również uwagę, że badanie scyntygraficzne pozwala na różnicowanie między chorobą Alzheimera (prawidłowe gromadzenie radiofarmaceutyku) i otępieniem z obecnością ciał Lewy'ego. Badanie scyntygraficzne [¹²³I]IDaTScan z reguły interpretowane jest jakościowo – ocenia się stopień gromadzenia radiofarmaceutyku w porównaniu do gromadzenia w okolicy potylicznej [29]. Analiza ta okazuje się jednak niewystarczająca i subiektywna [30]. Z tego względu zastosowanie ilościowego badania SPECT powinno okazać się skutecznym narzędziem w praktyce klinicznej.

Badania układu kostnego: Jednym z podstawowych wskazań do badania scyntygraficznego układu kostnego jest diagnostyka zmian przerzutowych i ocena stopnia zaawansowania choroby nowotworowej [31]. Badanie to wykazuje bardzo dobrą czułość, natomiast znacznie mniejszą swoistość – przebudowa kości i gromadzenie radiofarmaceutyków osteotropowych występuje również w przebiegu zmian zwyrodnieniowo-wytwórczych. Wykazano, że SUV dla ognisk przerzutowych do kręgosłupa wynosi ponad 6 [32]. Obecnie przyjmuje się, że ogniskami podejrzanymi o charakter przerzutowy są zmiany, dla których SUV przekracza wartość 9 [33, 34]. Tak więc zastosowanie ilościowego badania SPECT pozwala na znaczne zwiększenie swoistości badania scyntygraficznego. Drugie zastosowanie oceny SUV w badaniu układu kostnego wiąże się z oceną skuteczności leczenia onkologicznego. Wyniki oparte na pomiarach SUV okazały się bardziej adekwatne niż ocena jakościowa scyntygrafii kości [35].

Podsumowując, ocena ilościowa z zastosowaniem metody oceniającej wartość SUV w analizie stopnia gromadzenia radiofarmaceutyku znajduje obecnie zastosowanie nie tylko w badaniu PET, ale również w klasycznych badaniach scyntygraficznych wykonywanych techniką SPECT-CT. Szereg obserwacji wskazuje, że metoda ta pozwala na lepszą charakterystykę stopnia zaawansowania choroby oraz śledzenie efektów leczenia. Posługiwanie się opisaną procedurą wymaga jednak szczególnej



uwagi – zwłaszcza ze strony fizyka medycznego/elektroterapii – ponieważ metoda ta jest wrażliwa na szereg czynników także zależnych od wykonującego pomiaru (czynników kontrolowanych). 

Piśmiennictwo

1. P.E. Kinahan, J.W. Fletcher: *Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy*, *Semin Ultrasound CT MR*, 31, 2010, 496–505.
2. A.K. Tahari, D. Chien, J.R. Azadi, R.L. Wahl: *Optimum lean body formulation for correction of standardized uptake value in PET imaging*, *J Nucl Med.*, 55, 2014, 1481–1484.
3. J.C. Dickson, I.S. Armstrong, P.M. Gabiña, A.M. Denis-Bacelar, A.K. Krizsan, J.M. Gear, T. Van den Wyngaert, L.F. de Geus-Oei, K. Herrmann: *EANM practice guideline for quantitative SPECT-CT*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 50, 2023, 980–995.
4. F. Capocchetti, E. Biggi, G. Rossi, C. Manni, E. Brianzoni: *Differentiated thyroid carcinoma: diagnosis and dosimetry using 124I PET/CT*, *Clin Transl Imaging*, 1, 2013, 185–193.
5. T. Liu, M. Karlens, A.M. Karlberg, K.R. Redalen: *Hypoxia imaging and theranostic potential of [64Cu][Cu(ATSM)] and ionic Cu(II) salts: a review of current evidence and discussion of the retention mechanisms*, *EJNMMI Res.*, 10, 2020, 33.
6. T. Blaire, A. Bailliez, F. Ben Bouallegue, D. Bellevre, D. Agostini, A. Manrique: *First assessment of simultaneous dual isotope (123I/99mTc) cardiac SPECT on two different CZT cameras: a phantom study*, *J Nucl Cardiol.*, 25, 2018, 1692–1704.
7. Y.K. Dewaraja, et al.: *MIRD pamphlet No. 24: Guidelines for quantitative 131I SPECT in dosimetry applications*, *J Nucl Med.*, 54, 2013, 2182–2188.
8. M. Ljungberg, A. Celler, M.W. Konijnenberg, K.F. Eckerman, Y.K. Dewaraja, K. Sjögren-Gleisner: *MIRD pamphlet no. 26: Joint EANM/MIRD guidelines for quantitative 177Lu SPECT applied for dosimetry of radiopharmaceutical therapy*, *J Nucl Med.*, 57, 2016, 151–162.
9. S.L. Brady, B.L. Shulkin: *Analysis of quantitative [I-123] mIBG SPECT/CT in a phantom and in patients with neuroblastoma*, *EJNMMI Phys.*, 6, 2019, 31.
10. H. Dittmann et al.: *The prognostic value of quantitative bone scan SPECT/CT prior to 223 Ra treatment in metastatic castration resistant prostate cancer*, *J Nucl Med.*, 62, 2021, 48–54.
11. T. Umeda et al.: *Evaluation of bone metastatic burden by bone SPECT/CT in metastatic prostate cancer patients: defining threshold value for total bone uptake and assessment in radium-223 treated patients*, *Ann Nucl Med.*, 32, 2018, 105–113.
12. R. De Laroche et al.: *Clinical interest of quantitative bone SPECT-CT in the preoperative assessment of knee osteoarthritis*, *Medicine (Baltimore)*, 97, 2018, e11943.
13. M. Jreige et al.: *A novel assessment of Tc-99m-diphosphonate bone scan quantification in fibrous dysplasia using a combined planar and SPECT/CT analysis*, *J Nucl Med.*, 62(supplement 1), 2021, 1164.
14. A. Van De Burgt et al.: *Experimental validation of absolute SPECT/CT quantification for response monitoring in patients with coronary artery disease*, *EJNMMI Phys.*, 8, 2021, 48.
15. A. Torihara et al.: *Semiquantitative analysis using standardized uptake value in 123I-FP-CIT SPECT/CT*, *Clin Imaging*, 52, 2018, 57–61.
16. American Association of Physics in Medicine: *The selection, use, calibration, and quality assurance of radionuclide calibrators used in nuclear medicine*, Report of AAPM task group 181. Maryland 2012. <https://doi.org/10.37206/137>.
17. International Atomic Energy Agency: *Tech Report Series no. 454. Quality assurance for radioactivity measurement in nuclear medicine*, Vienna 2006. Available online at <https://www.iaea.org/publications/7480/quality-assurance-for-radioactivity-measurement-in-nuclear-medicine>. Accessed 5 Oct 2022.
18. A. Sundlöv et al.: *Phase II trial demonstrates the efficacy and safety of individualized, dosimetry-based 177Lu-DOTATATE treatment of NET patients*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 49, 2022, 3830–3840.
19. C. Jaarsma et al.: *Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis*, *J Am Coll Cardiol.*, 59, 2012, 1719–1728.
20. A. Van De Burgt et al.: *Experimental validation of absolute SPECT/CT quantification for response monitoring in patients with coronary artery disease*, *EJNMMI Phys.*, 8, 2021, 48.
21. R. Klein et al.: *Feasibility and operator variability of myocardial blood flow and reserve measurements with 99mTc-sestamibi quantitative dynamic SPECT/CT imaging*, *J Nucl Cardiol.*, 21, 2014, 1075–1088.
22. A. Van De Burgt: *Experimental validation of absolute SPECT/CT quantification for response monitoring in patients with end-stage coronary artery disease*, Twente: University of Twente, 2019.
23. P.R. Scully et al.: *DPD quantification in cardiac amyloidosis: a novel imaging biomarker*, *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13, 1353–1363.
24. S. Dorbala et al.: *ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNM-MI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging*, *Circ Cardiovasc Imaging*, 14, 2021, e000029.
25. S. Dorbala et al.: *ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNM-MI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging*, *J Nucl Cardiol.*, 26, 2019, 2065–2123.
26. J.D. Gillmore et al.: *Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis*, *Circulation*, 133, 2016, 2404–2412.
27. A. Castano et al.: *Multicenter study of planar Technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging: predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis*, *JAMA Cardiol.*, 1, 2016, 880–889.
28. C. Ren et al.: *Assessment of cardiac amyloidosis with 99mTc-pyrophosphate (PYP) quantitative SPECT*, *EJNMMI Phys.*, 8, 2021, 3.
29. S. Morbelli et al.: *EANM practice guideline/SNM-MI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0.*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 47, 2020, 1885–1912.
30. N.L. Albert et al.: *Implementation of the European multicentre database of healthy controls for [(123)I]FP-CIT SPECT increases diagnostic accuracy in patients with clinically uncertain parkinsonian syndromes*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 43, 2016, 1315–1322.
31. T. Van den Wyngaert et al.: *The EANM practice guidelines for bone scintigraphy*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 43, 2016, 1723–1738.
32. M. Cachovan, A.H. Vija, J. Hornegger, T. Kuwert: *Quantification of 99mTc-DPD concentration in the lumbar spine with SPECT/CT*, *EJNMMI Res.*, 3, 2013, 45.
33. A.H. Vija et al.: *ROC study and SUV threshold using quantitative multi-modal SPECT for bone imaging*, *Eur J Hybrid Imaging*, 3, 2019, 10.
34. A. Ulano et al.: *Distinguishing untreated osteoblastic metastases from enostoses using CT attenuation measurements*, *Am J Roentgenol.*, 207, 2016, 362–368.
35. M. Beck, J.C. Sanders, P. Ritt, J. Reinfelder, T. Kuwert: *Longitudinal analysis of bone metabolism using SPECT/CT and (99m)Tc-diphosphono-propanedicarboxylic acid: comparison of visual and quantitative analysis*, *EJNMMI Res.*, 6, 2016, 60.