

ПРИМЕНЕНИЕ ВИРТУАЛЬНЫХ ИСПЫТАНИЙ С ЦЕЛЬЮ ПОВЫШЕНИЯ ТОЧНОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ОЦЕНОК ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ОЧАГОВ МЕТОДОМ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОБЛАСТОМОЙ

Н.В. Денисова¹, М.А. Гурко¹, Ю.Н. Ликарь², С.А. Рыжов^{2,3,4}

¹ Институт теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича СО РАН, Новосибирск

² Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва

³ Ассоциация медицинских физиков России, Москва

⁴ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий, ДЗМ, Москва

APPLICATION OF VIRTUAL TRIALS TO IMPROVE THE ACCURACY OF QUANTITATIVE ASSESSMENTS OF PATHOLOGICAL LESIONS BY SINGLE-PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY IN PATIENTS WITH NEUROBLASTOMA

N.V. Denisova¹, M.A. Gurko¹, Yu.N. Likar², S.A. Ryzhov^{2,3,4}

¹ S.A. Khristianovich Institute of Theoretical and Applied Mechanics, Novosibirsk, Russia

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

³ Association of Medical Physicists of Russia, Moscow, Russia

⁴ Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia

Реферат

Цель: Развитие метода имитационного математического моделирования является актуальной задачей для ядерной медицины в педиатрии в связи с этическими ограничениями проведения клинических испытаний. Математическая модель пациента-ребенка позволяет безопасно провести испытания в различных условиях облучения, при этом компьютерные эксперименты могут проводиться без ограничений с различными сценариями. Благодаря реалистичному моделированию, виртуальные испытания предлагают эффективный способ оценки и оптимизации технологий визуализации. Данное исследование является первой работой, направленной на разработку и валидацию программных средств математического моделирования с использованием цифровых двойников пациентов с нейробластомой с целью повышения точности количественных оценок патологических очагов.

Материал и методы: Разработан программный комплекс (ПК) "Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ с ^{123}I -MIBG в детской онкологии", который является симулятором процедуры ОФЭКТ-сканирования. Развита методология создания "виртуальных пациентов" – цифровых двойников реальных пациентов с нейробластомой. Проведено имитационное моделирование клинического случая обследования пациента с нейробластомой на аппарате Discovery NM/CT 670 с радиофармпрепаратом ^{123}I -MIBG в НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева.

Результаты: Получено хорошее согласие между клиническими “сырыми” данными, записанными с реального пациента, и проекционными данными, рассчитанными методом Монте-Карло с его виртуального цифрового двойника. Оценка метастатического очага, полученная в имитационных испытаниях, показала занижение количественных показателей накопления в 2,7 раза по сравнению с точным эталонным значением, заданным в “виртуальном пациенте”. Этот результат согласуется с рекомендациями Европейской ассоциации по ядерной медицине (EANM) о необходимости использования поправочных коэффициентов восстановления (Recovery Coefficient – RC) для точной количественной оценки накопленной активности в очагах малого размера.

Заключение: Результаты данного пилотного исследования позволяют предположить, что количественные значения интенсивности накопления РФП в патологических очагах малого размера на клинических изображениях пациентов-детей с нейробластомой могут быть существенно занижены, поэтому необходимо применять соответствующие поправочные коэффициенты RC. Необходимо провести исследования, направленные на расчет кривых RC для ОФЭКТ с ^{123}I и коллиматорами различных типов.

Ключевые слова: детская онкология, нейробластома, ОФЭКТ/КТ, имитационное математическое моделирование, цифровые двойники пациентов и сканеров, количественные оценки патологических очагов

Abstract

Purpose: The development of a simulation mathematical modeling method is an urgent task for pediatric nuclear medicine due to the ethical limitations of clinical trials. A mathematical model of a pediatric patient allows for safe testing under various irradiation conditions, while computer experiments can be conducted without restrictions under different scenarios. Thanks to realistic modeling, virtual trials offer an effective way to evaluate and optimize imaging technologies. This study is the first work aimed at developing and validating mathematical modeling software using digital twins of patients with neuroblastoma to improve the accuracy of quantitative assessments of pathological lesions.

Material and methods: A software package “Virtual Platform for Simulation Trials of the ^{123}I MIBG SPECT/CT Method in Pediatric Oncology” has been developed, which acts as a simulator for the SPECT scanning procedure. A methodology for creating “virtual patients” – digital twins of real patients with neuroblastoma – has been established. Simulation modeling of a clinical case involving a patient with neuroblastoma examined on a Discovery NM/CT 670 scanner with the ^{123}I -MIBG radiopharmaceutical at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology was conducted.

Results: Good agreement was obtained between the clinical “raw” data recorded from a real patient and the projection data calculated by the Monte Carlo method from their virtual digital twin. The evaluation of the metastatic lesion obtained in simulation trials showed an underestimation of quantitative accumulation parameters by a factor of 2.7 compared to the exact reference value set in the “virtual patient”. This result is consistent with the recommendations of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) on the necessity of using Recovery Coefficients (RC) for the accurate quantitative assessment of accumulated activity in small lesions. Conclusion: The results of this pilot study suggest that the quantitative values of radiopharmaceutical accumulation intensity in small pathological lesions on clinical images of pediatric patients with neuroblastoma can be significantly underestimated; therefore, it is necessary to apply appropriate RC correction factors. Further studies aimed at calculating RC curves for ^{123}I for different types of collimators are required.

Key words: pediatric oncology, neuroblastoma, SPECT/CT, simulation mathematical modeling, digital twins of patients and scanners, quantitative assessments of pathological lesions

E-mail: denisova@itam.nsc.ru

<https://doi.org/10.52775/1810-200X-2026-110-2-24-37>

1. Введение

Нейробластома является наиболее распространенной солидной экстракраниальной опухолью у детей. Около 60 % пациентов, у ко-

торых впервые диагностирована нейробластома, имеют метастазы [1, 2]. Наиболее часто при нейробластомах встречается метастазирование в скелет. Стандартным методом визуализации первичной опухоли и ее метастазов являет-

ся планарная сцинтиграфия всего тела с ^{123}I -MIBG (мета-йод-бензил-гуанидин). При наличии сомнительных или неоднозначных результатов на планарных изображениях рекомендуется выполнять протокол однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ). Исследования показали, что выполнение протокола ОФЭКТ/КТ имеет огромную диагностическую значимость для первичной диагностики/стадирования, оценки ответа на лечение и позволяет выполнить количественную оценку накопления в очагах при нейробластоме [3]. Планарные изображения ^{123}I -MIBG сцинтиграфии позволяют выполнить только визуальную полуколичественную оценку, что ограничивает диагностические и прогностические возможности. В мировой практике используются две визуальные полуколичественные оценки планарных изображений ^{123}I -MIBG сцинтиграфии для определения прогноза заболевания: оценка Кюри [4] и оценка Европейского общества детской онкологии (SIOPE) [5]. Оценка Кюри рассчитывается для 10 сегментов тела в зависимости от количества и размеров патологических очагов в каждом из сегментов. В литературе нет единого мнения относительно прогностической ценности полуколичественных оценок Кюри и SIOPE [4].

Усилия исследователей направлены на решение проблемы получения точных количественных оценок патологических очагов. Количественные значения обычно получают в виде стандартизированного уровня накопления активности (Standardized Uptake Value – SUV). SUV рассчитывается как отношение объемной активности на изображении очага (кБк/мл) к полной введенной активности на единицу массы (объема) пациента (кБк/г или кБк/мл). Поскольку реконструированные изображения обычно представлены в единицах импульс/воксел, необходимо выполнить предварительные измерения для определения калибровочного коэффициента [6–8].

Создание изображений с точными количественными значениями активности или SUV могут предоставить клинически значимые характеристики для определения стадии опухоли, оценки ответа на терапевтические воздействия и прогноза выживаемости. Количественная оценка SUV потенциально может стать маркером диапазона нормальной и опухолевой ткани, основой для неинвазивного определения гистологического варианта опухоли [8]. И

хотя количественная оценка SUV на ОФЭКТ/КТ системах коммерчески доступна уже несколько лет, в настоящее время отсутствуют стандартизированные протоколы исследования. Следствием этого является большой разброс параметров сбора данных и алгоритмов реконструкции у разных исследователей, что приводит к неопределенности в точности и воспроизводимости оценок SUV. В целом количественная ОФЭКТ/КТ с ^{123}I -MIBG пока не имеет надлежащей валидации и стандартизации и требует проведения широких исследований.

Клинические исследования *in vivo* данной проблемы ограничены из-за этических соображений и невозможности определить точность полученной оценки путем сравнения с истинным значением накопленной активности в очагах непосредственно у пациентов. Поэтому большинство исследований выполнено *in vitro* с использованием стандартизированных фантомов. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по ядерной медицине (EANM) [9], методология количественной ОФЭКТ/КТ должна включать использование поправочных коэффициентов восстановления (Recovery Coefficient – RC). Эти коэффициенты определяются в предварительных экспериментальных измерениях на вещественном стандартизированном фантоме NEMA IEC с шестью сферами, имитирующими очаги разных размеров.

В работе [6] были выполнены экспериментальные исследования с фантомом NEMA IEC, заполненным раствором ^{123}I -MIBG. Фантом использовался для расчета коэффициентов RC и определения точности оценки SUV_{max} в сферах. Учет поправок RC позволил получить количественные оценки SUV_{max} с погрешностью порядка 5–10 %. Затем этот же подход был ретроспективно применен к ОФЭКТ-изображениям пациентов.

В работе [7] представлены расчетные исследования *in silico* проблемы количественной оценки очагов поражений методом ОФЭКТ/КТ с I-123 и I-131 . Система Siemens T16 с коллиматорами низкой и средней энергий была смоделирована с использованием метода Монте-Карло. Были рассчитаны калибровочные коэффициенты. Цифровые фантомы цилиндра, заполненного водой, и органов грудной клетки реального пациента были смоделированы с помощью КТ. В эти фантомы помещались цифровые модели поражений в виде сфер разного размера. Отношение активности очаг/фон составляло 100:1. Смоделированные проекционные

данные были реконструированы алгоритмом OSEM с учетом ослабления (AC), рассеяния (SC), восстановления разрешения (RR) и коэффициентом восстановления (RC). Большое внимание уделено проблеме оптимального количества обновлений (число итераций $\times$ число подгрупп) алгоритма OSEM.

Однако в этих работах [6, 7] осталось много неисследованных вопросов, таких как, зависимость коэффициентов RC от отношения опухоль/фон, влияние параметров алгоритма реконструкции и роль фильтрации на оценку SUV_{max} . Важным вопросом остается применимость результатов, полученных на фантомах NEMA IEC, в области педиатрии, поскольку эти фантомы не соответствуют реальной анатомии пациентов-детей. В рекомендациях EANM [9] отмечается, что исследования количественной ОФЭКТ/КТ “должны проводиться с использованием антропоморфных фантомов, имитирующих клиническую ситуацию”. Однако создание популяции вещественных фантомов, моделирующих пациентов разного возраста с разнообразием анатомии и патологий, и проведение исследований с такими фантомами нереально. Современной альтернативой таким исследованиям является метод имитационного математического моделирования, основанный на использовании цифровых двойников пациентов и цифровых двойников систем визуализации. В англоязычной литературе этот новый подход получил название Virtual Clinical Imaging Trials – “виртуальные клинические испытания визуализации” и стремительно развивается в приложении к КТ-визуализации [10].

В настоящей работе впервые представлено развитие методологии виртуальных испытаний применительно к ОФЭКТ/КТ-визуализации пациентов с нейробластомой. Целью работы является разработка программного комплекса (ПК) “Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ с ^{123}I -MIBG в детской онкологии” и проведение исследований, направленных на оптимизацию протокола количественной ОФЭКТ/КТ для получения точных количественных оценок изображений патологических очагов. Данное исследование является первой работой, направленной на разработку и валидацию программных средств математического моделирования гамма-эмиссионной визуализации детей с нейробластомой.

2. Методы

2.1. Математическое моделирование метода ОФЭКТ/КТ

Математическое моделирование метода ОФЭКТ/КТ строится в дискретном представлении. Пусть в декартовой системе координат задана ограниченная дискретизированная область исследования F размерностью J , внутри которой находится пациент. Трехмерная матрица $f = \{f_j; j=1, \dots, J\}$ задает распределение активности введенного радиофармпрепарата. В данной работе f_j задавались числами на основе интенсивности накопления ^{123}I -MIBG клинических ОФЭКТ-изображений пациента. Вне тела виртуального пациента $f_j=0$.

Пусть также задано двумерное геометрическое пространство G , описывающее положение плоскости детектора при разных углах. Плоскость детектора разделена на пиксели, в которых задана двумерная матрица чисел, представляющих “сырые” данные $g = \{g_i; i=1, \dots, I\}$, измеряемых числом зарегистрированных импульсов в i -ом детекторе за время экспозиции для каждого угла поворота гамма-камеры [импульс/пиксел]. Тогда процедура ОФЭКТ сканирования (сбора “сырых” данных) может быть представлена в операторном виде как $A:F \rightarrow G$ и описывается системой линейных алгебраических уравнений:

$$\sum_j a_{ij} f_j = g_i, \quad (1)$$

где суммирование осуществляется по всем вокселям j , a_{ij} – это случайный оператор, который описывает какая часть гамма-квантов, испускаемых из j -го вокселя, регистрируется i -м пикселем детектора. Вследствие закона радиоактивного распада f_j – это пуассоновские случайные величины с неизвестными средними значениями $\bar{f}_j$, а g_i – регистрируемые пуассоновские случайные величины с неизвестными средними значениями $\bar{g}_i$. Средние значения $\bar{f}_j$ и $\bar{g}_i$ также связаны системой линейных уравнений:

$$\sum_j \bar{a}_{ij} \bar{f}_j = \bar{g}_i, \quad (2)$$

где $\bar{a}_{ij}$ – это вероятность того, что гамма-квант, испущенный j -м вокселем, будет зарегистрирован i -м пикселем детектора. Вероятности $\bar{a}_{ij}$ образуют системную матрицу, которая учитывает физические эффекты, связанные с переносом

гамма-излучения из вокселя испускания j до пикселя детектирования i . В такой постановке f_j должно быть представлено в единицах импульс/воксел.

Проблема реконструкции изображения формулируется следующим образом: найти $\bar{f}_j$ по заданным $\bar{a}_{ij}$ и g_i . В современной математике эта проблема относится к классу обратных некорректных задач с пуассоновскими данными. Для ее решения практически на всех современных системах ОФЭКТ применяется статистический итерационный алгоритм Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM), который учитывает пуассоновский характер данных $g=\{g_i, i=1, \dots, I\}$. OSEM представляет собой ускоренную версию метода максимального правдоподобия за счет разделения проекционных данных на подмножества [11, 12]:

$$\bar{f}_j^{(n+1)} = \frac{\bar{f}_j^{(n)}}{\sum_{i \in S_b} \bar{a}_{ij}} \sum_{i \in S_b} \frac{g_i \bar{a}_{ij}}{\sum_k \bar{a}_{ik} \bar{f}_k^{(n)}}, \quad (3)$$

где n – номер итерации, S_b – подмножество проекционных данных ($b=1, \dots, B$), где B – общее количество подмножеств, на которые сгруппированы ракурсы (углы) сбора данных. Алгоритм OSEM работает по принципу итеративной регуляризации, то есть предполагает прерывание итерационного процесса на некоторой выбранной итерации. На начальном шаге ($n=0$) распределение $\bar{f}_j^{(0)}$ задаётся однородным.

2.2. Проблема получения точного решения в очагах поражений при использовании алгоритма реконструкции изображений OSEM

В медицинской литературе встречается мнение, что для получения точного решения задачи реконструкции изображений достаточно в алгоритме OSEM (3) учесть все поправки, связанные с физическими явлениями переноса гамма-излучения от точки испускания до регистрации в детекторе. К настоящему времени в результате усилий исследователей многих научных групп в мире в современных алгоритмах реконструкции изображений OSEM включены поправки на ослабление гамма-излучения в теле пациента (Attenuation Correction – AC), рассеяние (Scatter Correction – SC), а также поправки на эффекты прохождения через коллиматор и кристалл детектора (Resolution Recovery – RR). Тем не менее, исследования *in vitro* с вещественным фантомом NEMA IEC с шестью сферами

разного диаметра, имитирующими очаги, показали, что алгоритм OSEM-AC-SC-RR занижает активность в несколько раз в сферах малого диаметра [13, 14]. Это явление не совсем корректно объяснили влиянием эффекта частичного объема (Partial Volume Effect – PVE), возникающим из-за дискретизации задачи [15–17].

Для получения точных количественных оценок очагов поражений, включая оценки SUV (Standardized Uptake Value), EANM рекомендовала применять поправки (PVE correction) в виде коэффициентов восстановления Recovery Coefficient – RC [9]. RC определяется из измерений с фантомом NEMA IEC как отношение реконструированной активности в сфере к ее точному значению. Обычно эти поправки рассчитываются для максимального значения $RC_{\max}$ и представляются в виде кривых $RC_{\max}$ в зависимости от диаметра сфер. Чтобы рассчитать точную количественную оценку накопленной активности в патологических очагах на клинических изображениях, рекомендуется полученное в реконструкции максимальное значение в очаге разделить на соответствующий размеру очага коэффициент $RC_{\max}$, полученный в измерениях с фантомом NEMA IEC.

Однако в руководстве EANM [9] практически не обсуждается вопрос о том, при каких параметрах алгоритма OSEM должно быть получено изображение очагов. В работе [18] исследовалось влияние фильтрации на количественную оценку очагов поражений. Было показано, что решения без фильтрации не проявляют никакого эффекта PVE, наоборот, дают завышенные значения в очагах малого размера за счет краевых артефактов. Эти результаты подтверждаются экспериментальными измерениями [19, 20]. Таким образом, не эффект PVE является причиной неточности оценки очагов поражений. Главная причина – некорректная природа задачи реконструкции ОФЭКТ/КТ изображений. Практический метод ее точного решения пока математиками не предложен, что сдерживает развитие количественной ОФЭКТ. Как это часто случалось в истории развития науки и техники в аналогичной ситуации, предложены “временные костыли” в виде поправочных (подгоночных) коэффициентов RC, которые определяются в измерениях. В наших предыдущих исследованиях, выполненных с цифровым двойником фантома NEMA IEC, было получено следующее условие достижения точной количественной оценки в очагах поражений [21] – реконструкция алгоритмом OSEM

с фильтрацией и затем применение к полученному изображению очагов поправочных коэффициентов $RC_{\max}$.

2.3. Клинические исследования

При исследовании методом ОФЭКТ/КТ пациентов с нейробластомой в/в вводится препарат на основе соединения мета-йод-бензилгуанидин (MIBG), меченый радионуклидом ^{123}I . MIBG имеет сходство с норадреналином и после внутривенного введения поглощается нейроэктодермальной тканью, включая опухоли нейроэктодермального происхождения. При распаде радионуклида ^{123}I испускаются гамма-кванты с энергией 159 кэВ, которые регистрируются детекторами с разных углов вращающейся вокруг пациента гамма-камеры. Число углов сбора данных варьируется в разных центрах от 40 до 120, время экспозиции на каждом угле обычно одинаковое и может составлять 30–75 с.

В настоящей работе имитационное моделирование применено к клиническому случаю исследования методом ОФЭКТ/КТ пациента с диагнозом нейробластома. Исследования выполнены в НМИЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева на аппарате GE Discovery NM/CT 670 с параметрами сканирования, указанными в табл. 1.

На рис. 1 представлены планарные изображения сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ (передний и задний детектор) клинического случая пациента с нейробластомой. У пациента после проведенной терапии наблюдается положительная динамика в виде подавления очагов накопления РФП.

Однако ОФЭКТ/КТ исследование выявило сохраняющееся накопление в левой подвздошной кости. На рис. 2 показан этот очаг накопления в аксиальном сечении на ОФЭКТ/КТ изображениях.

Для исследования характеристик визуализации ОФЭКТ/КТ с ^{123}I -МИБГ и анализа данного клинического случая в настоящей работе развит подход на основе метода имитационного моделирования.

2.4. Программный комплекс для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ с ^{123}I -MIBG в детской онкологии

В основе разработки программного комплекса имитационного моделирования процедуры ОФЭКТ/КТ с ^{123}I -MIBG лежит физико-ма-

Таблица 1

Параметры ОФЭКТ/КТ сканирования

Параметр	Значение
Матрица детектора	128×92 пикселей
Время экспозиции на кадр	75 секунд
Угол между проекциями	9 градусов
Оборот каждого детектора	180 градусов
Количество проекций	40
Общее число импульсов	2 120 000
Алгоритм реконструкции	OSEM-AC-SC-RR
Количество подгрупп	8
Количество итераций	4
Пост-фильтрация	Фильтр Гаусса, частота 0,9

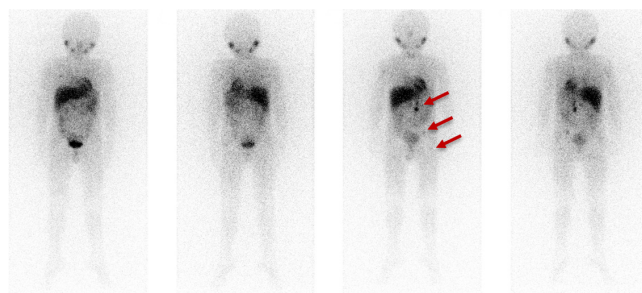


Рис. 1. Планарные изображения сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ (передний и задний детектор) от 20.12.2023 и 27.03.2024. Красными стрелками указаны патологические очаги накопления при исследовании от 20.12.2023. У пациента после проведенной терапии на изображениях 27.03.2024 наблюдается положительная динамика в виде нивелирования очагов

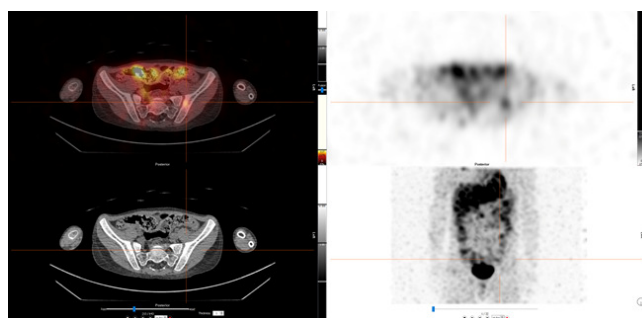


Рис. 2. ОФЭКТ/КТ от 27.03.2024. У пациента сохраняется накопление в левой подвздошной кости

тематическая модель, описывающая физические процессы, связанные с переносом гамма-излучения в биологических тканях пациента и в системе регистрации гамма-камеры. При распаде радионуклида ^{123}I испускаются гамма-кванты с энергией 159 кэВ, которые проходят через биологические ткани пациента разной

плотности и при этом частично рассеиваются за счет эффекта Комптона. Затем излучение проходит через свинцовый коллиматор, который представляет собой решетку с гексагональными отверстиями и пропускает только кванты определенного направления. Далее гамма-кванты попадают в кристалл детектора и регистрируются как импульсы, вызванные сцинтилляцией кристалла под действием гамма-излучения.

В имитационных испытаниях реальный пациент заменяется его цифровым близнецом – виртуальным пациентом, а реальная процедура сбора “сырых” данных – виртуальным томографом. Данные, полученные с виртуального пациента с помощью виртуального томографа, должны максимально соответствовать клиническим данным реального пациента. Реконструкция изображений с использованием “сырых” данных виртуального пациента должна осуществляться теми же алгоритмами, которые установлены на клинических ОФЭКТ/КТ-системах. В данной работе представлена разработка программного комплекса (ПК) “Виртуальная платформа для имитационных испытаний метода ОФЭКТ/КТ с ^{123}I -MIBG в детской онкологии” и первые результаты его применения. ПК состоит из следующих модулей:

- 1) виртуальный пациент;
- 2) виртуальный томограф;
- 3) реконструкция изображений;
- 4) количественные оценки очагов поражений”.

В каждом модуле осуществляется математическое моделирование последовательных этапов обследования пациентов с нейробластомой методом ОФЭКТ/КТ с ^{123}I -MIBG.

2.4.1. Модуль “Виртуальный пациент”

Метод создания персонализированных вычислительных фантомов – цифровых двойников реальных пациентов – основан на сегментации клинических ОФЭКТ- и КТ-изображений, представленных в формате DICOM. В декартовой системе координат задается дискретизированная область исследования, внутри которой расположен виртуальный пациент. Размер и дискретизация области определяются исходя из размерности клинических ОФЭКТ-изображений. При создании цифрового двойника для описанного клинического случая была сформирована область исследования размерностью $128 \times 128 \times 90$ с размером стороны вокселя в плоскости поперечного сечения 4,2 мм.

Поскольку при создании цифрового двойника используются ОФЭКТ- и КТ-изображения, виртуальный пациент фактически представляет собой двухсоставный фантом. Первый представляет 3D цифровую карту активности, созданную на основе ОФЭКТ и описывающую распределение радиофармпрепарата в органах и тканях виртуального пациента. Вторым описывает 3D распределение плотности тканей в теле пациента и представляет цифровую карту ослабления, которую формируют по КТ-изображениям.

Для создания такого виртуального пациента использовался программный пакет 3D Slicer, который находится в открытом доступе и широко используется для математического моделирования в медицине. 3D Slicer предоставляет возможность работать непосредственно с клиническими изображениями в формате DICOM. В наших исследованиях осуществлялась ручная сегментация ОФЭКТ- и КТ-изображений с помощью модуля Segment Editor. Сегментация изображения – это метод разбиения цифрового изображения на отдельные подгруппы, которые называются сегментами изображения. Затем всем вокселям, принадлежащим к одному и тому же сегменту, назначается одинаковое значение (метка).

2.4.2. 3D Карта ослабления

Для создания карты ослабления виртуального пациента использовались КТ-изображения реального пациента, соответствующие клиническому случаю, представленному на рис. 1 и 2. Изображения КТ формируются на основе трехмерной матрицы чисел Хаунсфилда (HU), обозначающих коэффициенты ослабления рентгеновского излучения в веществе. Для воздуха $HU = -1000$, для воды $HU = 0$. Мягкие ткани и кости имеют значения HU выше 0, жировые ткани могут иметь значения от -150 и выше. Инструмент Threshold позволяет задавать нижнее и верхнее пороговые значения HU , поэтому с его помощью можно выделять структуры с различными значениями HU , соответствующим различной плотности вещества. В наших исследованиях с использованием инструмента Threshold выделялись легкие, кости, жировые и мягкие ткани, а также воздух вне тела пациента и в виде отдельных островков внутри тела. С помощью модуля mask volume генерировалась карта ослабления на сетке $128 \times 128 \times 90$, описывающая плотность вещества в каждом вокселе. На рис. 3 показано сравнение клинических КТ-изображений реаль-

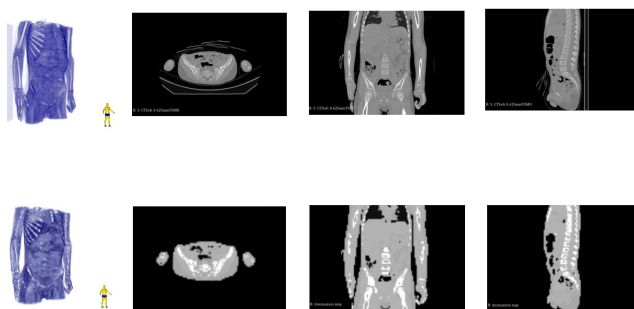


Рис. 3. Сравнение клинических КТ-изображений реального пациента, полученных в НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева (верхний ряд) и карты ослабления его цифрового двойника, рассчитанной в данной работе (нижний ряд). Представлены 3D изображения (слева) и по одному выделенному срезу для коронального, аксиального и сагиттального сечений

ного пациента, исследования которого методом ОФЭКТ/КТ с ^{123}I -MIBG описаны в предыдущем параграфе, и карты ослабления его цифрового двойника, сгенерированной на основе этих изображений. Представлено по одному выделенному срезу для коронального, аксиального и сагиттального сечений.

2.4.3. 3D Карта активности

Цифровая карта активности этого пациента генерировалась на основе сетки уже созданной карты ослабления размерностью $128 \times 128 \times 90$. В дальнейшем это обеспечивало совпадение соответствующих вокселей карты активности и карты ослабления. Значения накопленной активности в каждом вокселе задавались на основе клинических ОФЭКТ-изображений в единицах импульс/воксел. Здесь единица “импульс” определяется числом импульсов, зарегистрированных за промежуток времени экспозиции на каждом ракурсе. Если изображения представлены в условных единицах интенсивности, то при расчете “сырых” данных определялся нормировочный коэффициент и эти изображения также пересчитывались в единицах импульс/воксел. На рис. 4 представлены клинические ОФЭКТ-изображения, описывающие распределение препарата $^{123}\text{I-MIBG}$ в органах реального пациента и его цифровой двойник – карта активности виртуального пациента. Изображения представлены в тех же сечениях, что и карта ослабления на рис. 3.

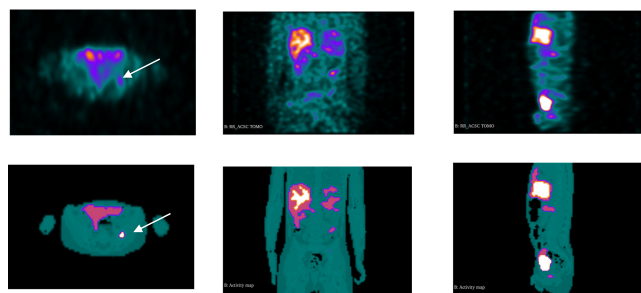


Рис. 4. Клинические ОФЭКТ-изображения, описывающие распределение препарата ^{123}I -MIBG в органах реального пациента (верхний ряд), и его цифровой двойник – карта активности виртуального пациента (нижний ряд). Стрелкой указан очаг накопления активности в подвздошной кости. Изображения представлены в тех же сечениях, что и карта ослабления

Как видно из рис. 4, значения активности в очаге в цифровом двойнике взяты значительно выше, чем на клинических изображениях пациента. Это связано с тем, что в первых испытаниях, когда значение интенсивности изображения в очаге соответствовало клиническому ОФЭКТ-изображению, на реконструкции этот очаг не был проявлен, поэтому значение интенсивности в очаге цифрового близнеца было подобрано таким образом, чтобы реконструированное изображение цифрового двойника было близко к клиническому изображению. В результате интенсивность в очаге виртуального пациента была увеличена в 2,7 раза по сравнению с клиническим ОФЭКТ-изображением.

2.4.4. Модуль “Виртуальный томограф” (моделирование сбора “сырых” проекционных данных)

Моделирование сбора “сырых” проекционных данных с виртуального пациента осуществлялось методом Монте-Карло с использованием специально разработанного отечественного программного кода NMSim Toolkit, который описан в работе [22]. Учитывался сложный энергетический спектр испускания при распаде ^{123}I :

158,97 кЭВ – 83,0 %; 528,96 кЭВ – 1,39 %;
440,02 кЭВ – 0,428 %; 538,54 кЭВ – 0,382 %
505,33 кЭВ – 0,316 %; 346,35 кЭВ – 0,126 %

Моделировалась установка ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670 с низкоэнергетическим коллиматором высокого разрешения (LEHR) и

кристаллом детектора NaI(Tl). По аналогии с клиническими исследованиями реального пациента данные собирались с 40 ракурсов (углов) с одинаковым временем экспозиции на каждом ракурсе. Расчет продолжался до тех пор, пока общее число импульсов (total counts) не достигало уровня счета, сопоставимого с клиническими изображениями MIBG: общее набранное число импульсов при моделировании 1 245 000 за время записи со всех ракурсов соответствует клиническому случаю 1 244 533. Именно эти цифры – набранное число импульсов за время записи со всех ракурсов определяют нормировку для приближения имитационного моделирования к реальным клиническим исследованиям.

По аналогии с клиническими исследованиями моделирование сбора данных осуществлялось в режиме двойного энергетического окна (Double Energy Window-DEW): основное окно ориентировано на фотопик $159 \text{ кэВ} \pm 10 \%$ (143,1–174,9 кэВ), дополнительное окно рассеяния с более низкой энергией – на $130 \text{ кэВ} \pm 5 \%$ (117–143 кэВ). Чтобы исключить вклад рассеянных фотонов (Scatter Correction), число зарегистрированных импульсов в каждом пикселе дополнительного окна умножали на коэффициент 0,5 и вычитали из числа импульсов в соответствующих пикселях основного окна. Полученные данные для 40 углов были представлены в матрицах 128×90 с размером пиксела 4,2 мм. Сравнение клинических “сырых” данных и данных, рассчитанных методом Монте-Карло для цифрового двойника пациента, представлено на рис. 5. Показаны данные для 4 углов из 40.

2.4.5. Модуль “Реконструкция изображений”

Реконструкция распределения активности в теле виртуального пациента из “сырых” дан-

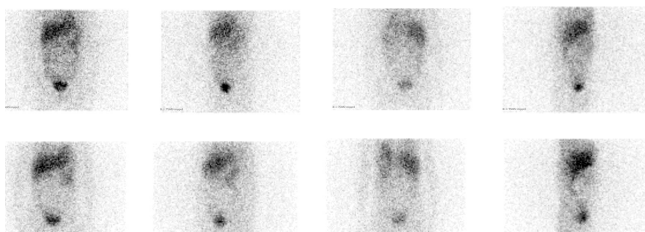


Рис. 5. Сравнение клинических “сырых” данных (верхний ряд) и данных, сгенерированных с использованием кода NMSim Toolkit с фантома, представленного на рис. 4 (нижний ряд). Клинические “сырые” данные ОФЭКТ/КТ исследований пациента были получены в НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева (Москва)

ных, насчитанных методом Монте-Карло, была выполнена с использованием стандартного алгоритма реконструкции OSEM (3) в соответствии с клиническим протоколом с учетом Attenuation Correction (AC), Scatter Correction (SC) и Resolution Recovery (RR). Использовались 8 подгрупп, 4 итерации, выполнялась пост-фильтрация с фильтром Гаусса.

Поскольку соответствующие коды по расчету поправок AC, SC и RR являются коммерческой собственностью фирм-разработчиков и закрыты для пользователей, в данном модуле были разработаны отечественные программы по расчету этих поправок. При расчете поправки AC использовалась карта ослабления виртуального пациента. Значения коэффициентов ослабления в вокселях для гамма-квантов с различными энергиями, испускаемых радионуклидом ^{123}I , определялись путём интерполяции таблиц, основанных на NIST XCOM [23].

Учет поправки RR был основан на расчете функции рассеяния точечного источника (ФРТИ) для ^{123}I и низкоэнергетического коллиматора LEHR. Расчет был выполнен методом Монте-Карло с учетом геометрии коллиматора, септального рассеяния и проникновения, а также с учетом размытия, связанного с внутренним откликом кристалла детектора. Для моделирования ФРТИ использовалось эмпирическое приближение, описываемое гауссовой функцией [24]. Обе поправки AC и RR входят в системную матрицу $\bar{a}_{ij}$ алгоритма реконструкции OSEM (3).

Как известно, при комптоновском рассеянии происходит уменьшение энергии гамма-квантов в зависимости от угла рассеяния. При этом часть рассеянных фотонов меняет направление, но сохраняет энергию в пределах основного энергетического окна детектора и регистрируется наравне с “правильными” первичными фотонами. Если вклад рассеянных фотонов становится значительным, это приводит к ошибкам в реконструкции изображений. В стандартной клинической практике при использовании радионуклида ^{123}I коррекция рассеяния осуществляется с помощью двойных энергетических окон – dual energy windows (DEW). Поправка на рассеяние SC вводится непосредственно в алгоритм реконструкции путем вычитания из данных g_i фотопика, измеренных в основном энергетическом окне:

$$\bar{f}_j^{(n+1)} = \frac{\bar{f}_j^{(n)}}{\sum_{i \in S_b} \bar{a}_{ij}} \sum_{i \in S_b} \frac{(g_i - g_i^{sc}) \bar{a}_{ij}}{\sum_k \bar{a}_{ik} \bar{f}_k^{(n)}}. \quad (4)$$

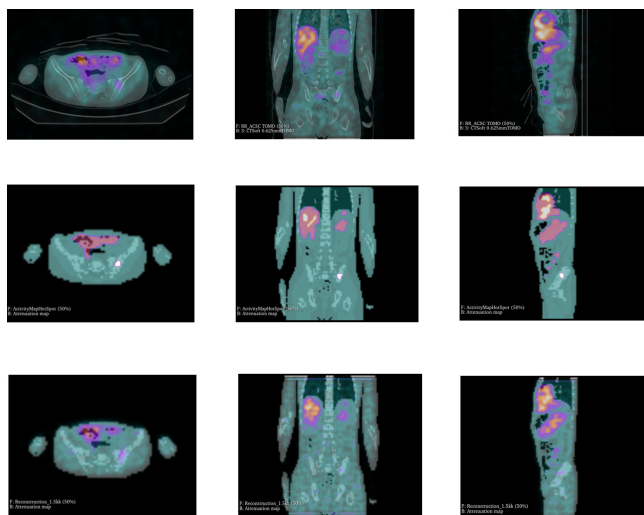


Рис. 6. Сравнение реконструированных клинических изображений реального пациента (верхний ряд) и реконструированных изображений, полученных в имитационном моделировании с использованием его цифрового двойника (нижний ряд). В среднем ряду представлено гибридные изображения виртуального пациента – цифрового двойника реального пациента. Показаны совмещенные ОФЭКТ/КТ-изображения

При клинических исследованиях поправка g_i^{sc} рассчитывается на основе измерений в дополнительном энергетическом окне. Как говорилось в предыдущем параграфе, в имитационном моделировании по аналогии с клиническими исследованиями реального пациента моделирование сбора данных осуществлялось в режиме двойного энергетического окна. Чтобы исключить вклад рассеянных фотонов, число зарегистрированных импульсов в каждом пикселе дополнительного окна умножали на коэффициент 0,5 и вычитали из числа импульсов в соответствующих пикселях основного окна.

На рис. 6 представлено сравнение реконструированных клинических изображений реального пациента и реконструированных изображений, полученных в имитационном моделировании с использованием его цифрового двойника. Представлены совмещенные ОФЭКТ/КТ-изображения в выделенных аксиальном, корональном и сагиттальном сечениях, демонстрирующих патологический очаг в подвздошной кости. Изображения были нормированы по максимальному значению. В верхнем ряду представлены клинические изображения пациента, в среднем ряду – аналогич-

ные сечения его цифрового двойника, в нижнем ряду показаны результаты реконструкции виртуального пациента по его сырым данным, рассчитанным методом Монте Карло.

2.4.6. Количественные оценки очагов поражений

В имитационном моделировании с виртуальными пациентами в отличие от клинических исследований реальных пациентов существует возможность для оценки точности реконструкции активности в очагах на основе сравнения реконструированной активности и ее точного значения, заданного в цифровом двойнике пациента. Рассчитывается коэффициент восстановления (Recovery Coefficient RC_{max}), равный отношению максимального значения полученного решения в очаге к его точной величине:

$$RC_{max} = A_{reconstr(max)} / A_{true(max)}, \quad (5)$$

где $A_{reconstr(max)}$ – максимум реконструированной активности в области очага, A_{true} – истинное значение активности. Величина RC_{max} , близкая к 1, свидетельствует о том, что максимальное значение активности на реконструированном изображении соответствует точному значению активности.

В результате имитационного моделирования данного клинического случая было получено значение $RC_{max} = 0,37$ для очага в подвздошной кости. Это означает, что в результате реконструкции получено занижение активности в очаге примерно в 2,7 раза.

3. Результаты и обсуждение

С математической точки зрения задача реконструкции ОФЭКТ-изображений относится к классу обратных некорректных задач с пуассоновскими данными, и для ее решения должен применяться метод статистической регуляризации [25]. Алгоритм OSEM не является регуляризированным, поэтому с ростом числа итераций его решение стремится удовлетворить пуассоновским данным и становится сильно «зашумленным». При этом, как показано в работе [21], на изображениях хорошо видны очаги малого размера (сфера 13 мм фантома NEMA IEC), т.е. так называемый эффект частичного объема (Partial Volume Effect) в этом случае не проявляет себя. Однако решение за-

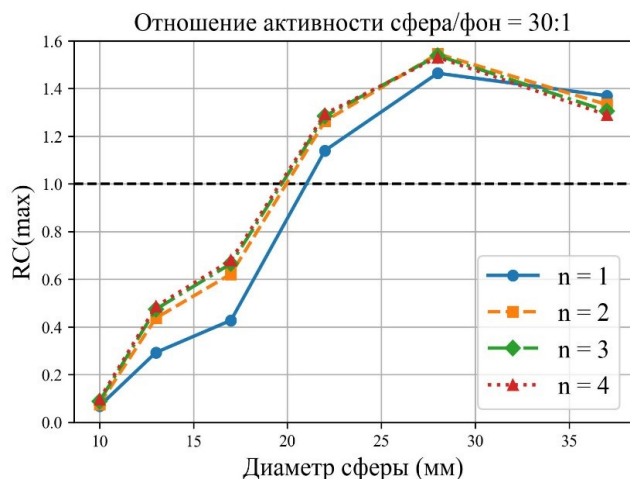


Рис. 7. Значения RC_{max} в зависимости от диаметра сферы для различных итераций n (1–4) и отношения объемной активности сфера/фон 30:1 [21]

висит от номера итерации, что вносит неопределенность в количественную оценку очагов поражений. Применение фильтрации, с одной стороны, стабилизирует решение, т.е. начиная с некоторого номера итерации решение практически не изменяется, но с другой стороны, фильтрация занижает количественную оценку накопленной активности в малых очагах.

В работе [21] были выполнены имитационные исследования с цифровым двойником фантома NEMA IEC и получены кривые RC_{max} в зависимости от диаметра очагов для ^{99m}Tc и коллиматора низкой энергии LEHR такой же установки ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670, как использовалась в настоящей работе. Было показано, что кривые RC_{max} остаются практически одинаковыми для разных значений отношения активности сфера/фон. На рис. 7 представлены полученные зависимости коэффициента восстановления RC_{max} от диаметра сферы (размера патологического очага) при значениях отношения объемной активности сфера/фон 30:1. Показаны кривые, соответствующие решениям, полученным с использованием фильтрации на разных итерационных шагах алгоритма OSEM. Видно, что уже начиная со 2-ой итерации (20 обновлений) эти кривые практически совпадают. Фотопик ^{99m}Tc составляет 140 кэВ, а фотопик ^{123}I – 159 кэВ, поэтому можно ожидать, что кривые RC_{max} для этих нуклидов при одинаковых условиях будут более-менее похожи.

Значение $RC_{max}=0,37$ для очага в подвздошной кости, которое получено в настоящей работе, соответствует диаметру очага 10–13 мм. В нашем случае очаг несферичный, необходимо учесть небольшую поправку на несферичность. Тем не менее, полученные результаты позволяют предположить, что полученные на клинических изображениях пациента количественная оценка накопленной активности в очаге в подвздошной кости может быть занижена примерно в 2,7 раза.

Заключение

Несмотря на то, что ОФЭКТ/КТ с ^{123}I -MIBG стал стандартным методом визуализации первичной нейробластомы и ее метастазов, отсутствуют четкие указания относительно оптимальных параметров сбора данных (число углов и время экспозиции, выбор коллиматора и энергетических окон), а также параметров алгоритма реконструкции (число обновлений, применение фильтрации). В литературе представлены отдельные исследования, направленные на разработку протокола количественной ОФЭКТ/КТ с ^{123}I -MIBG, которые проводятся с использованием вещественных фантомов. Однако существующие фантомы не отражают популяцию пациентов в детской онкологии, а проведение широких испытаний с варьированием большого количества параметров ограничено из-за лучевой нагрузки на исследователей и высокой стоимости. В данной работе была впервые разработана, проверена и применена к клиническому случаю новая методология исследований на основе математического моделирования с использованием цифровых двойников пациента и сканера ОФЭКТ/КТ. Разработанная методология создания персонализированных цифровых двойников пациентов и виртуального томографа на основе метода Монте-Карло позволяет проводить имитационные испытания, невыполнимые в клинической практике по этическим соображениям. Результаты пилотного исследования продемонстрировали хорошее согласие между клиническими данными реального пациента и данными, рассчитанными с его цифрового двойника, что подтверждает адекватность разработанной физико-математической модели.

Практическая значимость работы заключается в том, что количественные значения интенсивности накопления РФП в метастатиче-

ских очагах малого размера на клинических изображениях пациентов с нейробластомой могут быть существенно занижены. Это имеет критическое значение для оценки ответа на терапию и прогноза заболевания. Применение соответствующих поправочных коэффициентов RC может повысить точность количественной ОФЭКТ/КТ визуализации и улучшить стратификацию пациентов по группам риска. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на расчет кривых RC для ^{123}I для различных типов коллиматоров и систем ОФЭКТ/КТ. Такой подход открывает большие перспективы для последующих исследований условий оптимизации количественной ОФЭКТ в детской онкологии.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на расширение когорты виртуальных пациентов различного возраста с множественными метастатическими очагами различных размеров и локализаций; расчет кривых RC для ^{123}I -MIBG для различных типов коллиматоров и параметров реконструкции; разработку алгоритмов автоматической сегментации для ускорения создания цифровых двойников; оптимизацию протоколов ОФЭКТ/КТ-сканирования с целью снижения лучевой нагрузки при сохранении диагностической точности; клиническую валидацию разработанных поправочных коэффициентов на расширенной группе пациентов.

Разработанная виртуальная платформа представляет собой перспективный инструмент для оптимизации количественной ОФЭКТ/КТ-визуализации в педиатрической онкологии и может быть адаптирована для других радионуклидов и нозологий.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов.

1. Настоящая работа представляет собой пилотное исследование, основанное на одном клиническом случае. Таким образом валидация разработанного программного комплекса выполнена только для одного пациента с нейробластомой, что не позволяет распространить полученные выводы на всех пациентов с различными анатомическими особенностями, возрастом и локализацией патологических очагов.
2. В исследовании анализировался единственный метастатический очаг. Для получения надежных кривых зависимости коэффициентов восстановления RC от размера очагов необходимы исследования с множественными очагами различных размеров, форм и локализаций. Кроме того, в работе использовались кривые RC, полученные ранее для радионуклида $^{99\text{mTc}}$, тогда как в данном исследовании применялся ^{123}I -MIBG. Хотя фотопики этих радионуклидов близки (140 кэВ и 159 кэВ соответственно), точные кривые RC для ^{123}I с коллиматором LEHR требуют отдельного исследования.
3. Интенсивность накопления в очаге виртуального пациента была подобрана эмпирически путем увеличения в 2,7 раза по сравнению с клиническим ОФЭКТ-изображением, чтобы реконструированное изображение цифрового двойника соответствовало клиническому. Такой подход, хотя и необходим для валидации, является достаточно сложным для прямого количественного сопоставления виртуальных и реальных данных.
4. Исследование не охватывает вопросы оптимизации параметров сбора данных (число углов, время экспозиции, выбор коллиматора) и параметров алгоритма реконструкции (число обновлений, типы фильтрации) для различных клинических сценариев. Эти аспекты требуют дальнейших систематических исследований с использованием разработанной виртуальной платформы.

Список литературы

1. Bar-Sever Z, Biassoni L, Shulkin B, et al. Guidelines on nuclear medicine imaging in neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45 (11): 2009-24. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4070-8>.
2. Samim A, Tytgat GAM, Bleeker G, Wenker STM, Chatalic KLS, Poot AJ, et al. Nuclear Medicine Imaging in Neuroblastoma: Current Status and New Developments. *J Pers Med*. 2021; 11 (4): 270. <https://doi.org/10.3390/jpm11040270>.
3. Киреева ЕД, Кайлаш А, Шаманская ТВ, Ядгаров МЯ, Качанов ДЮ, Ликарь ЮН. Значение протокола однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, при сканти-

- графии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином у детей с нейробластомой. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 22-32.
- Kireeva ED, Kailash A, Shamanskaya TV, Yadgarov MY, Kachanov DY, Likar YN. The value of single-photon emission computed tomography combined with computed tomography imaging in ^{123}I -Metaiodobenzylguanidine scintigraphy in children with neuroblastoma. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2021; 20 (4): 22-32. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2021-20-4-22-32>.
4. Matthay KK, Edeline V, Lumbroso J, Tanguy ML, Asselain B, Zucker JM, et al. Correlation of early metastatic response by ^{123}I -metaiodobenzylguanidine scintigraphy with overall response and event-free survival in stage IV neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 2486-91. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.09.122>.
 5. Lewington V, Lambert B, Poetschger U, Sever ZB, Giammarile F, McEwan AJB, et al. ^{123}I -MIBG scintigraphy in neuroblastoma: Development of a SIOPEN semi-quantitative reporting, method by an international panel. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44: 234-41. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3516-0>.
 6. Brady SL, Shulkin BL. Analysis of quantitative [I-123] mIBG SPECT/CT in a phantom and in patients with neuroblastoma. *EJNMMI Phys*. 2019; 6 (1): 31. <https://doi.org/10.1186/s40658-019-0267-6>.
 7. Morphis M, van Staden JA, du Raan H, Ljungberg M. Evaluation of Iodine-123 and Iodine-131 SPECT activity quantification: a Monte Carlo study. *EJNMMI Phys*. 2021; 8 (1): 61. <https://doi.org/10.1186/s40658-021-00407-1>.
 8. Кайлаш А, Киреева ЕД, Вдовина ИС, Ядгаров МЯ, Шаманская ТВ, Рощин ВЮ, и др. Неинвазивное определение неблагоприятного гистологического варианта у детей с нейрогенными опухолями по накоплению ^{123}I -МИБГ с использованием полуколичественной и количественной оценок. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (1): 68-78.
Kailash A, Kireeva ED, Vdovina IS, Yadgarov MY, Shamanskaya TV, Roshin VY, et al. Noninvasive prediction of an unfavorable histological variant in patients with neuroblastic tumors using the quantitative and semiquantitative assessment of ^{123}I -MIBG uptake. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020; 19 (1): 68-78. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-1-68-78>.
 9. Dickson JC, Armstrong IS, Gabica PM, Denis-Bacelar AM, Krizsan AK, Gear JM, et al. EANM practice guideline for quantitative SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023; 50 (4): 980-95. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-06028-9>.
 10. Abadi E, Segars WP, Tsui BMW, Kinahan PE, Bottenus N, Frangi AF, et al. Virtual clinical trials in medical imaging: a review. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2020; 7 (4): 042805. <https://doi.org/10.1117/1.JMI.7.4.042805>.
 11. Shepp LA, Vardi Y. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE Trans Med Imaging*. 1982; 1 (2): 113-22. <https://doi.org/10.1109/TMI.1982.4307558>.
 12. Hudson HM, Larkin RS. Accelerated Image Reconstruction Using Ordered Subsets of Projection Data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 1994; 13 (4): 601-9. <https://doi.org/10.1109/42.363108>.
 13. Gnesin S, Ferreira PL, Malterre J, et al. Phantom validation of Tc-99m absolute quantification in a SPECT/CT commercial device. *Comput Math Methods Med*. 2016; 2016: 4360371. <https://doi.org/10.1155/2016/4360371>.
 14. Piwowarska-Bilska H, Supińska A, Birkenfeld B. What validation tests can be done by the clinical medical physicist while waiting for the standardization of quantitative SPECT/CT imaging? *EJNMMI Phys*. 2022; 9 (1): 8. <https://doi.org/10.1186/s40658-022-00434-6>.
 15. Marquis H, Willowson KP, Bailey DL. Partial volume effect in SPECT & PET imaging and impact on radionuclide dosimetry estimates. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2023; 11 (1): 44-54. <https://doi.org/10.22038/AOJNMB.2022.63827.1448>.
 16. Grings A, Jobic C, Kuwert T, et al. The magnitude of the partial volume effect in SPECT imaging kidneys: a phantom study. *EJNMMI Phys*. 2022; 9: 18. <https://doi.org/10.1186/s40658-022-00446-2>.
 17. Jalilifar M, Sadeghi M, Emami-Ardekani A, Geravand K, Geramifar P. Quantifying partial volume effect in SPECT and planar imaging: optimizing region of interest for activity concentration estimation in different sphere sizes. *Nucl Med Commun*. 2024; 45 (6): 487-98. <https://doi.org/10.1097/MNM.00000000000001835>.

18. Нестерова АВ, Денисова НВ. “Подводные камни” на пути количественной оценки тяжести онкологических поражений в диагностической ядерной медицине. Журнал технической физики. 2022; 92 (7): 1018-27. <https://doi.org/10.21883/JTF.2022.07.52659.331-21>.
Nesterova AV, Denisova NV. “Pitfalls” in the path of quantitative assessment of the severity of oncological lesions in diagnostic nuclear medicine. Technical Physics. 2022; 92 (7): 1018-27. <https://doi.org/10.21883/JTF.2022.07.52659.331-21> (in Russ).
19. Kangasmaa T, Sohlberg A, Kuikka JT. Int J Mol Imaging. 2011; 2011: 630813. <https://doi.org/10.1155/2011/630813>.
20. Tsutsui Y, Awamoto S, Himuro K, Umezue Y, Baba S, Sasaki M. Asia Ocean J Nucl Med Biol. 2017; 5 (2): 134-43. <https://doi.org/10.22038/aojnmb.2017.8802>.
21. Нестерова АВ, Денисова НВ, Минин СМ, Анашбаев ЖЖ, Усов ВЮ. Определение поправочных коэффициентов при количественной оценке костных патологических очагов методом гамма-эмиссионной томографии. Компьютерные исследования и моделирование. 2025; 17 (4): 677-96.
Nesterova AV, Denisova NV, Minin SM, Anashbaev ZZ, Usov VY. Determination of post-reconstruction correction factors for quantitative assessment of pathological bone lesions using gamma emission tomography. Computer Research and Modeling. 2025; 17 (4): 677-96. <https://doi.org/10.20537/2076-7633-2025-17-4-677-696>.
22. Гурко МА, Денисова НВ. Моделирование сбора “сырых” проекционных данных в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Журнал технической физики. 2022; 92 (5): 747.
Gurko MA, Denisova NV. The Modelling of the acquiring of “raw” projection data in single-photon emission computed tomography. Technical Physics. 2022; 67 (5): 634-43. <https://doi.org/10.21883/TP.2022.05.53682.264-21>.
23. Seltzer S. XCOM-Photon Cross Sections Database, NIST Standard Reference Database 8. National Institute of Standards and Technology. 1987. <https://doi.org/10.18434/T48G6X>.
24. Frey EC, Tsui BMW. In: Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging, ed. by H. Zaidi (Springer, Boston, 2006), p. 103. https://doi.org/10.1007/0-387-25444-7_5.
25. Bertero M, Boccacci P, Ruggiero V. Inverse Imaging with Poisson Data: From Cells to Galaxies (IOP Publishing, Bristol, 2018). <https://doi.org/10.1088/978-0-7503-1437-4>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа Н.В. Денисовой и М.А. Гурко выполнена в рамках государственного задания ИТФ СО РАН (номер гос. регистрации: 124021400036-7).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 10.03.2026. Принята к публикации: 17.06.2026.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work by N.V. Denisova and M.A. Gurko was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (No. 124021400036-7).

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 10.03.2026. Accepted for publication: 17.06.2026.