



**HAL**  
open science

# Apport des technologies TEMP et TEP numériques en médecine nucléaire dans le domaine de l'oncologie clinique et préclinique

Cedric Desmonts

► **To cite this version:**

Cedric Desmonts. Apport des technologies TEMP et TEP numériques en médecine nucléaire dans le domaine de l'oncologie clinique et préclinique. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2023. Français. NNT : 2023NORMC429 . tel-04443919

**HAL Id: tel-04443919**

**<https://theses.hal.science/tel-04443919v1>**

Submitted on 7 Feb 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité **RECHERCHE CLINIQUE, INNOVATION TECHNOLOGIQUE, SANTE PUBLIQUE**

Préparée au sein de l'**Université de Caen Normandie**

## Apport des technologies TEMP et TEP numériques en médecine nucléaire dans le domaine de l'oncologie clinique et préclinique

Présentée et soutenue par  
**CEDRIC DESMONTS**

**Thèse soutenue le 20/12/2023**  
devant le jury composé de :

MME CATHERINE CHEZE LE REST	Professeur des universités PraticienHosp - UNIVERSITE POITIERS	Rapporteur du jury
M. DAVID BOURHIS	Docteur - CHRU de Brest	Membre du jury
MME LAETITIA IMBERT	Docteur - Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Nancy	Membre du jury
MME CHARLINE LASNON	Docteur - Université de Caen Normandie	Membre du jury Co-encadrante
MME IRENE BUVAT	Directeur de recherche au CNRS - UNIVERSITE PARIS 11 PARIS-SUD	Président du jury
M. LAURENT POULAIN	Directeur de recherche - Université de Caen Normandie	Directeur de thèse
M. DENIS AGOSTINI	Professeur des universités PraticienHosp - Université de Caen Normandie	Co-directeur de thèse

Thèse dirigée par **LAURENT POULAIN** (Cancers et préventions (Caen)) et **DENIS AGOSTINI** (Université de Caen Normandie)





## Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers toutes les personnes ayant contribué à la réalisation de cette thèse, menée au sein du service de Médecine Nucléaire du CHU de Caen Normandie, en parallèle de mon activité de physicien médical.

Je souhaite tout particulièrement remercier :

Monsieur le Professeur Nicolas AIDE, Médecin Nucléaire, pour m'avoir encouragé à reprendre cette thèse et pour avoir accepté de m'encadrer. Les circonstances ne nous ont pas permis de mener ce travail à son terme ensemble et je regrette cette issue.

Madame le Docteur Charline LASNON, Médecin Nucléaire au Centre de Lutte Contre le Cancer François Baclesse à Caen, pour son co-encadrement et nos échanges qui ont toujours été efficaces et constructifs. Je te suis également reconnaissant d'avoir assumé un rôle qui a surpassé les attentes lors de la finalisation de cette thèse.

Monsieur Laurent POULAIN, Directeur de Recherche au Centre de Lutte Contre le Cancer François Baclesse à Caen et Directeur Adjoint de l'Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers (INSERM U1086 ANTICIPE), pour avoir accepté de prendre en charge la direction de cette thèse dans la dernière ligne droite. Ton engagement s'est révélé indispensable pour mener ce projet à son terme. J'espère que nous aurons l'opportunité de collaborer pour des projets futurs.

Monsieur le Professeur Denis AGOSTINI, Chef du Service de Médecine Nucléaire du CHU de Caen Normandie, pour avoir accepté d'être co-directeur de cette thèse. Cela marque plusieurs années de collaboration enrichissantes qui m'ont permis de progresser à tes côtés. Je te remercie également pour ton dynamisme, ton optimisme inébranlable, ainsi que pour tous les projets que tu as menés en leader et dont j'ai pu bénéficier.

Madame Irène BUVAT, Directrice de Recherche et Responsable du Laboratoire d'Imagerie Translationnelle en Oncologie (INSERM U1288 LITO) à l'Institut Curie, de m'avoir

fait l'honneur de participer à mon jury en tant que rapporteur. Votre expertise reconnue dans le domaine apporte un éclairage précieux à ce travail.

Madame le Professeur Catherine CHEZE-LE REST, Médecin Nucléaire au CHU de Poitiers, pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury en tant que rapporteur. Il était essentiel pour moi qu'une spécialiste de médecine nucléaire en oncologie puisse apporter sa vision à ce travail.

Madame Laetitia IMBERT, Physicienne Médicale au CHRU de Nancy, pour avoir accepté d'examiner ce travail de thèse. Ton expertise dans le domaine des caméras CzT n'est plus à démontrer et rend d'autant plus important ta participation à ce jury de thèse.

Monsieur David BOURHIS, Physicien Médical au CHRU de Brest, pour avoir accepté d'examiner ce travail de thèse. J'espère que nous aurons l'opportunité de collaborer dans des projets futurs.

Les membres de mon CSI, Monsieur Nicolas CHOUIN, Madame Isabelle GATTIN, Madame Charlène RENOULT et Monsieur Luc SIMON, pour leur bienveillance, leur écoute attentive et leur réactivité lorsque cela a été nécessaire.

Je tiens également à remercier tout le personnel du service de Médecine Nucléaire, le service de Radioprotection et l'ensemble des services du CHU de Caen Normandie avec qui je travaille depuis plusieurs années à vos côtés.

A mes parents, à ma sœur, à ma famille, belle-famille  
et amis

A Carole, à Agathe et à sa future petite sœur ou son  
futur petit frère que nous attendons avec impatience

# Table des matières

Liste des tableaux .....	9
Liste des figures et illustrations.....	10
Liste des abréviations .....	13
Préambule .....	16
1. Introduction.....	17
1.1. Introduction générale.....	18
1.2. Objectif de la thèse.....	22
2. Matériels et méthodes .....	24
2.1. Caméra TEMP CzT 360° .....	25
2.1.1. Détecteurs CzT.....	25
2.1.2. Caméra SPECTRUM-DYNAMICS Veriton.....	27
2.2. Caméra TEP SiPM.....	30
2.2.1. Détecteurs SiPM .....	30
2.2.2. Caméra TEP SIEMENS Biograph Vision 450 .....	32
2.2.3. Performances cliniques des caméras numériques SIEMENS Biograph Vision	37
2.3. Principaux fantômes utilisés dans le cadre de ces recherches .....	40
2.3.1. Fantômes précliniques.....	40
2.3.1.1. Fantôme NEMA NU4.....	40
2.3.1.2. Micro Hollow Sphere Phantom (MHS Phantom).....	40
2.3.1.3. Fantômes rat imprimés en 3D .....	43
2.3.2. Fantômes cliniques .....	44
2.3.2.1. Fantômes tête et corps.....	44
2.3.2.2. Fantôme de Jaszczak.....	45
2.4. Acquisition des images .....	46

2.4.1.	Géométrie de comptage.....	47
2.4.2.	Durée d'acquisition.....	48
2.4.3.	Fenêtre spectrométrique.....	49
2.5.	Reconstruction.....	49
2.5.1.	Algorithmes de reconstruction.....	50
2.5.1.1.	Reconstruction analytique : rétroprojection filtrée.....	50
2.5.1.2.	Reconstruction itérative.....	51
2.5.2.	Méthodes de correction.....	52
2.5.2.1.	Correction de l'atténuation.....	52
2.5.2.2.	Correction du diffusé.....	53
2.5.2.3.	Correction de la réponse impulsionnelle du système (modélisation PSF)	54
2.5.3.	Autres paramètres.....	55
2.5.3.1.	Matrice de reconstruction.....	55
2.5.3.2.	Filtres de reconstruction.....	57
2.6.	Paramètres de performance intrinsèque des caméras.....	57
2.6.1.	Résolution spatiale.....	57
2.6.2.	Résolution en énergie.....	60
2.6.3.	Sensibilité.....	62
2.6.4.	Qualité image.....	63
2.6.4.1.	Evaluation de la qualité image en TEMP clinique.....	64
2.6.4.2.	Evaluation de la qualité image en TEMP préclinique.....	65
2.6.4.3.	Evaluation de la qualité image en TEP préclinique.....	65
2.7.	Quantification.....	66
2.7.1.	Paramètres semi-quantitatifs en TEMP.....	68
2.7.2.	Paramètres quantitatifs en TEP.....	69

3.	Résultats .....	72
3.1.	Evaluation des performances intrinsèques des caméras CzT 360° en utilisation clinique et comparaison aux caméras de Anger .....	73
3.1.1.	Objectif de l'étude .....	73
3.1.2.	Evaluation of a new multipurpose whole-body CzT-based camera : comparison with a dual-head Anger camera and first clinical images .....	74
3.1.3.	Principaux résultats .....	90
3.1.4.	Images complémentaires .....	91
3.1.4.1.	Images fantôme de Jaszczak.....	91
3.1.4.2.	Images cliniques complémentaires .....	93
3.2.	Faisabilité d'imager des petits animaux à l'aide d'une caméra CzT 360° en recherche préclinique .....	101
3.2.1.	Objectif de l'étude .....	101
3.2.2.	Feasibility of imaging small animals on a 360° whole-Body Cadmium Zinc Telluride SPECT camera : a phantom study .....	102
3.2.3.	Principaux résultats .....	112
3.2.4.	Images de fantôme complémentaires.....	113
3.3.	Quantification chez le petit animal à l'aide d'une caméra TEP digitale clinique 116	
3.3.1.	Objectifs de l'étude.....	116
3.3.2.	PET imaging and quantification of small animals using a clinical SiPM-based camera 118	
3.3.3.	Principaux résultats .....	137
4.	Discussion et perspectives .....	139
4.1.	Discussion .....	140
4.2.	Perspectives.....	148
5.	Conclusion .....	152

Bibliographie.....	154
ANNEXES.....	163
Annexe 1 - Advances in PET/CT Technology : An Update .....	164
Annexe 2 – EANM Springer Price Best Paper 2021 .....	179
Annexe 3 - Additional file 1 : Tables of results obtained for spatial resolution, image quality parameters and RC values calculated for various acquisition and reconstruction settings .....	180
Annexe 4 – Additional file 2 : SPECT images of the NEMA NU4-2008 phantom and CT images of the 3D-printed rat phantoms .....	186



## Liste des tableaux

Tableau 1. Principales caractéristiques physiques des cristaux de scintillation utilisés en TEP .....	33
Tableau 2. Spécifications techniques de la caméra SIEMENS Biograph Vision 450.....	36
Tableau 3. Spécifications techniques du Micro Hollow Sphere phantom .....	41
Tableau 4. Energie d'émission $\gamma$ des radioéléments utilisés pour la mesure de résolution en énergie .....	61
Tableau 5. Paramètres d'acquisition et de reconstruction utilisés pour les différents examens cliniques .....	96

## Liste des figures et illustrations

Figure 1. Evolution des caméras TEMP et TEP : passage de technologies analogiques vers des technologies numériques basées sur des détecteurs à semi-conducteur .....	21
Figure 2. Photos de la caméra TEMP CzT 360° SPECTRUM-DYNAMICS Veriton (à gauche) et TEP SIEMENS Biograph Vision 450 (à droite) : visualisation des caméras de profil (en haut) et de face (en bas) .....	23
Figure 3. Représentation schématique de la théorie des bandes des matériaux solides .....	26
Figure 4. Image d'un module CzT composé d'une matrice de 16x16 pixels (source Chattopadhyay et al. (26)) et schéma du principe de fonctionnement d'une unité CzT.....	27
Figure 5. Comparaison de l'architecture (en haut) et du principe de détection (en bas) entre une caméra de Anger (à gauche) et une caméra CzT 360° (à droite) .....	28
Figure 6. Constitution d'une colonne de détecteur CzT (a), schéma de fonctionnement de la caméra CzT 360° avec les différents mouvements réalisés durant l'acquisition (b) et principe du mode focus (c).....	29
Figure 7. Comparaison entre un comptage photonique réalisé à l'aide de tubes photomultiplicateurs conventionnels sur un système TEP analogique (en haut) et à l'aide de détecteurs SiPM sur un système TEP numérique (en bas) .....	31
Figure 8. Principe d'une jonction p-n et régime de fonctionnement des photodiodes à avalanche (a), représentation schématique d'un module SiPM de taille 3x2 (b) et image d'un détecteur SiPM (c).....	32
Figure 9. Constitution des unités de détection TEP de la caméra SIEMENS Biograph Vision 450 utilisant des cristaux LSO couplés à des détecteurs SiPM.....	34
Figure 10. Comparaison des acquisitions TEP en mode pas à pas (à gauche) et en mode continu (à droite) .....	35
Figure 11. Localisation des évènements dans une ligne de réponse (LOR) sans TOF (en haut) et avec TOF pour un système équipé de PMT (au centre) ou de détecteur SiPM (en bas). Un exemple d'images obtenues avec le fantôme NEMA NU2 est également présenté pour chaque configuration (à droite). Source <a href="http://www.siemens-healthineers.com">www.siemens-healthineers.com</a> .....	36

Figure 12. Fantômes utilisés pour l'évaluation préclinique des caméras : schémas représentatifs et images correspondantes du fantôme NEMA NU4 (a et b), du Micro Hollow Sphere Phantom (b et c) et du rat imprimé en 3D (e et f) .....	42
Figure 13. Photo de l'imprimante 3D (a) et schéma de son principe de fonctionnement (b) .....	44
Figure 14. Fantômes utilisés pour l'évaluation des performances cliniques : fantôme tête (a), fantôme corps (b), couvercle nécessaire à l'insertion des sources linéaires (c) et sources linéaires utilisées pour l'évaluation de résolution spatiale (d).....	45
Figure 15. Fantôme de Jaszczak utilisé pour l'évaluation de la qualité image en TEMP muni de six sphères solides, six secteurs de tubes capillaires de différentes dimensions et d'une partie uniforme .....	46
Figure 16. Erreur de localisation des lignes de réponse et mesure de la réponse impulsionnelle du système en différents points du champ de vue de la caméra TEP .....	55
Figure 17. Estimation de la résolution spatiale pour trois sources positionnées dans le champ de vue de la caméra CzT 360° : coupe transverse centrée sur les trois sources linéaires (au centre) et profils correspondants (à droite).....	59
Figure 18. Calcul de la FWHM déterminée par interpolation .....	60
Figure 19. Exemple de spectres mesurés sur la caméra de Anger pour les quatre radioéléments étudiés .....	62
Figure 20. Illustration de l'augmentation graduelle de l'effet du volume partiel, mesurée de gauche à droite, pour une source radioactive sphérique .....	70
Figure 21. Images du fantôme de Jaszczak obtenues pour les caméras CzT 360° (en haut) et de Anger (en bas) pour les différents temps d'acquisition testés : 30, 20, 10 et 5 min (de gauche à droite). Les images sont présentées pour trois plans de coupe axiaux, centrés sur les sphères de contraste, la partie uniforme et les tubes capillaires. Les images ont été reformatées pour obtenir une épaisseur de coupe 5 mm.....	92
Figure 22. Schéma de désintégration du $^{223}\text{Ra}$ (A) avec les principales caractéristiques d'émission alpha des éléments fils (B), accompagnés des principales émissions gamma (C) et mesure du spectre énergétique correspondant sur une gamma-caméra de type PHILIPS forte (D) selon Flux et al. (85).....	94
Figure 23. Scintigraphies osseuses de 10 minutes réalisées successivement sur la caméra CzT 360° (ligne du haut) et la caméra de Anger (ligne du bas) après injection de $^{66}\text{Tl}$	

MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -HDP. Les images sont présentées selon les trois plans de coupe et visualisées selon un même fenêtrage (0-85%)..... 97

Figure 24. Scintigraphies rénales de 10 minutes réalisées successivement sur la caméra CzT 360° (ligne du haut) et la caméra de Anger (ligne du bas) après injection de 91 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA. Les images sont présentées selon les trois plans de coupe et visualisées selon un même fenêtrage (0-75%)..... 98

Figure 25. Scintigraphies thyroïdiennes de 10 minutes réalisées successivement sur la caméra CzT 360° (lignes du haut) et la caméra de Anger (ligne du bas) après injection de 117 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnétate. Cinq coupes coronales successives centrées sur la thyroïde sont présentées pour la caméra CzT 360° sans (ligne du haut) et avec le mode focus activé (ligne centrale) et la caméra de Anger (ligne du bas) selon un même fenêtrage (0-80%) ..... 99

Figure 26. Scintigraphies de rayonnement de freinage d'une durée de 30 minutes obtenues 48 heures après l'injection de 5,27MBq de  $^{223}\text{Ra}$  sur la caméra CzT 360° (ligne du haut) et la caméra de Anger (ligne du bas). Les images sont présentées selon les trois plans de coupe et visualisées selon un même fenêtrage (0-25%). Les flèches rouges présentent une métastase osseuse au niveau de l'épaule gauche ..... 100

Figure 27. Images TDM et TEMP du MHS Phantom obtenues pour les acquisitions au  $^{99m}\text{Tc}$  et à l' $^{123}\text{I}$  d'une durée de 20 minutes et un contraste de 1/10 entre les sphères et le fond du fantôme. Une coupe centrée sur la plus grosse sphère est présentée pour les plans de coupe axial, coronal et sagittal (de gauche à droite) ..... 114

Figure 28. Images TDM et TEMP fusionnées du fantôme rat imprimé en 3D obtenues pour les acquisitions au  $^{99m}\text{Tc}$  (en haut) et à l' $^{123}\text{I}$  (en bas) d'une durée de 20 minutes. Différentes coupes sont présentées selon les plans de coupe axiaux et coronaux ..... 115

## Liste des abréviations

APD : Avalanche Photodiode

BGO : Bismuth Germanium Oxide

CCCF : Cross Calibration Correction Factor

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CzT : Cadmium-zinc Telluride

COV : Coefficient of Variation

CPRC : Cancer de la Prostate Résistant à la Castration

Ddp : Différence de Potentiel

DMSA : Dimercaptosuccinic Acid

EANM : European Association of Nuclear Medicine

ECF : Efficiency Calibration Factor

FBP : Filtered Back Projection

FDG : Fluorodéoxyglucose

FDM : Fused Deposition Modeling

FOV : Field of View

FWHM : Full Width at Half Maximum

FWTM : Full Width at Tenth maximum

GSO : Gadolinium Orthosilicate

HDP : Hydroxyméthylène Diphosphonate de Sodium

LOR : Line of Response

LSO : Orthosilicate de Lutétium

MPI : Magnetic Particle Imaging

MHS Phantom : Micro Hollow Sphere Phantom

NEMA : National Electrical Manufacturers Association

Nal : Iodure de Sodium

OSEM : Ordered Subset Expectation Maximization

PETG : Polyéthylène Téréphtalate Glycol

PMMA : Polyméthacrylate de Méthyle

PMT : Photomultiplicateur

PSF : Point Spread Function

PVC : Partial Volume Correction

RC : Recovery Coefficient

RIS : Radiothérapie Interne Sélective

RIV : Radiothérapie Interne Vectorisée

RMS : Root Mean Square

ROI : Region of Interest

SD : Standard Deviation

SiPM : Silicium Photomultiplicator

SNMMI : Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

SOR : Spillover Ratio

SUV : Standardized Uptake Value

TEMP : Tomographie d'Emission Monophotonique

TEP : Tomographie d'Emission de Positons

TDM : Tomodensitométrie

TEP/TDM : Tomographie d'Emission de Positons / Tomodensitométrie

TEP/IRM : Tomographie d'Emission de Positons /Imagerie par Résonance  
Magnétique

TB-PET : Total-Body Positron Emission Tomography

TEW : Triple Energy Window

TNE : Tumeur Neuroendocrine

TOF : Time of Flight

VOI : Volume of Interest

## Préambule

En 2018, le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Caen a été le premier établissement au monde à accueillir au sein de son service de médecine nucléaire une nouvelle génération de gamma-caméra basée sur des détecteurs au Cadmium-zinc Telluride (CzT), capable de réaliser des explorations tomoscintigraphiques sur 360°. Cette caméra a tout d'abord été installée en version bêta, dans le cadre du projet RIN2017 financé par la région Normandie, ce qui a permis de finaliser son développement, d'évaluer ses performances sur fantôme et de produire les premières acquisitions sur des patients en clinique. En 2018, cette machine a obtenu les marquages CE et FDA, ce qui a autorisé son utilisation en routine clinique, puis sa commercialisation.

Début 2021, le CHU de Caen a également vu l'installation d'une caméra TEP numérique SIEMENS Biograph Vision. Il s'agissait de la première installation en France de ce modèle de caméra digitale dans sa version 450. L'installation de cette machine a été précédée par celle d'une caméra numérique PHILIPS Vereos en 2018 au Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) François Baclesse, en partenariat avec le CHU de Caen dans le cadre d'un groupement de coopération sanitaire. Il s'agissait de la deuxième machine de ce type installée en France.

Le point commun entre ces systèmes d'imagerie réside dans l'utilisation de détecteurs semi-conducteurs, faisant ainsi passer les caméras TEMP et TEP d'une technologie analogique vers une technologie numérique. Ces nouveaux équipements promettent d'améliorer la résolution spatiale et la sensibilité des systèmes d'imagerie pour permettre ainsi une meilleure détectabilité des lésions. Le plateau technique d'imagerie de Caen a ainsi été pionnier dans l'utilisation de ces nouvelles technologies en santé. Dans ce contexte, l'objectif de cette thèse a été d'évaluer l'apport de ces nouvelles caméras numériques en médecine nucléaire dans le domaine de l'oncologie clinique et préclinique.



# 1. Introduction

## 1.1. Introduction générale

Le principe de base de la médecine nucléaire repose sur l'administration aux patients de molécules marquées par un traceur radioactif, appelées radiopharmaceutiques. Ces molécules sont utilisées soit pour effectuer des examens d'imagerie à visée diagnostique, soit à des fins thérapeutiques pour traiter certaines pathologies cancéreuses dans le cadre de la radiothérapie interne vectorisée (RIV). L'imagerie est réalisée à l'aide de détecteurs spécifiques capables de détecter les rayonnements gammas émis dans le patient. L'objectif est de localiser ces rayonnements de manière externe afin d'étudier la répartition du traceur dans l'organisme à un instant donné (imagerie statique) ou au cours du temps (imagerie dynamique). Ces techniques permettent ainsi d'étudier le métabolisme des organes ou de caractériser une fonction biologique. On parle ainsi d'imagerie fonctionnelle en opposition à l'imagerie anatomique, permettant seulement la visualisation de données morphologiques.

Les caméras utilisées en médecine nucléaire reposaient jusqu'à présent sur un même principe de détection, en associant des cristaux à scintillation, destinés à détecter les photons gammas et de les convertir en photon lumineux, à des tubes photomultiplicateurs permettant de transformer les photons lumineux en signal électrique. Ces systèmes ont connu des évolutions matérielles et logicielles importantes au cours du temps ayant permis d'améliorer leurs capacités et d'étendre leurs fonctionnalités (1,2). Toutefois, leurs performances souffrent toujours de certaines limitations liées au choix du mode de détection qui est resté inchangé (3). Ces limites concernent principalement la résolution spatiale, c'est-à-dire la capacité du système à distinguer deux sources aussi proches que possible, et la sensibilité, à savoir la capacité du système à détecter le plus de désintégrations radioactives par unité de temps émises par une source radioactive. La résolution spatiale et la sensibilité sont généralement liées et l'amélioration de l'une de ces caractéristiques se fait le plus souvent au détriment de l'autre. Le mode de détection utilisé jusqu'à ce jour, reposant sur un traitement analogique du signal, a très récemment évolué avec l'apparition de nouvelles caméras de tomographie à émission photonique (TEMP) et de tomographie à émissions de positons (TEP) utilisant des détecteurs semi-conducteurs (4,5). Ces détecteurs sont dits à conversion directe car ils ont pour particularité de convertir directement les photons détectés en signal électrique utilisé pour la formation de l'image.

En scintigraphie conventionnelle, les premières caméras TEMP utilisant des détecteurs semi-conducteurs sont apparues sur le marché dans les années 2010. Elles ont dans un premier temps été utilisées sur des caméras à petit champ pour des applications dédiées à la cardiologie. Ces caméras ont montré des performances accrues comparées aux caméras de Anger conventionnelles (6–8), notamment en termes de résolution en énergie ainsi qu'en sensibilité. Ces gains en performance ont permis d'améliorer la prise en charge des patients en réduisant les temps d'acquisition ou en diminuant les activités injectées, ce qui en fait aujourd'hui une technologie largement utilisée en imagerie de la perfusion myocardique (9,10). Depuis, des caméras grand champ ont été commercialisées permettant ainsi de couvrir plus largement l'ensemble des explorations réalisées en médecine nucléaire en TEMP. Dans un premier temps, des caméras munies de deux détecteurs plans rectangulaires composés d'une matrice de plusieurs modules de détecteurs CzT ont été développées. Ces caméras ont donc substitué les détecteurs à scintillation classiques par des détecteurs semi-conducteurs tout en gardant la même architecture de détection et le même mode de fonctionnement que les caméras de Anger conventionnelles. La société GE Healthcare est à ce jour le seul constructeur à commercialiser ce type d'équipement avec la caméra NM/CT 870 CZT (11). Depuis, ces détecteurs CzT ont été adaptés sur des caméras adoptant une nouvelle architecture de détection avec des colonnes de détections positionnées en couronne autour du patient sur 360° (12). Deux caméras de ce type sont commercialisées à ce jour en France par les sociétés SPECTRUM-DYNAMICS avec la caméra Veriton (13) et la société GE Healthcare avec la caméra Starguide (14).

Les technologies TEP ont également connu des avancées similaires avec l'adoption de détecteurs basés sur l'utilisation de semi-conducteurs. Les caméras TEP sont des caméras conçues pour la détection des photons d'annihilation émis par des radioéléments émetteurs bêta plus ( $\beta^+$ ). Jusqu'à présent, les détecteurs utilisés reposaient sur le même principe de base qu'une gamma-caméra, en couplant des cristaux scintillants à des tubes photomultiplicateurs. Les caractéristiques de ce type de caméra diffèrent des caméras de Anger par la nature des cristaux utilisés, plus dense que le NaI pour stopper des photons gamma d'énergie 511 keV et par la disposition des détecteurs en couronne pour détecter les photons d'annihilation émis en coïncidence. Les technologies TEP ont ainsi évolué récemment vers des systèmes numériques, avec l'apparition de nouvelles caméras utilisant des détecteurs SiPM en

remplacement des tubes photomultiplicateurs classiques (15). Les détecteurs SiPM ont tout d'abord été développés pour les caméras PET/IRM. Ces systèmes nécessitent en effet des détecteurs qui soient compatibles avec l'utilisation de champs magnétiques intenses, ce qui n'était pas le cas des caméras TEP analogiques équipés de tubes photomultiplicateurs conventionnels (16–19). Cette technologie a ensuite été adaptée sur les caméras TEP/TDM pour bénéficier des performances apportées par les détecteurs à semi-conducteur (20). La première caméra TEP numérique fût ainsi commercialisée en 2018 par la société PHILIPS Healthcare avec le modèle de caméra Vereos (21). Depuis, d'autres caméras numériques ont été commercialisées avec les modèles Discovery MI (22) développées par la société GE Healthcare et les modèles Vison 450 et 600 (23) développées par la société SIEMENS Healthineers. Plus récemment, des caméras basées sur l'utilisation de détecteurs SiPM et disposant d'un long champ de vue longitudinal, permettant de couvrir le corps entier, sont apparues avec les caméras SIEMENS Quadra (24) et UNITED-IMAGING Healthcare uExplorer (25).

L'évolution des caméras TEMP et TEP de technologies analogiques vers des technologies numériques est présentée schématiquement dans la Figure 1.

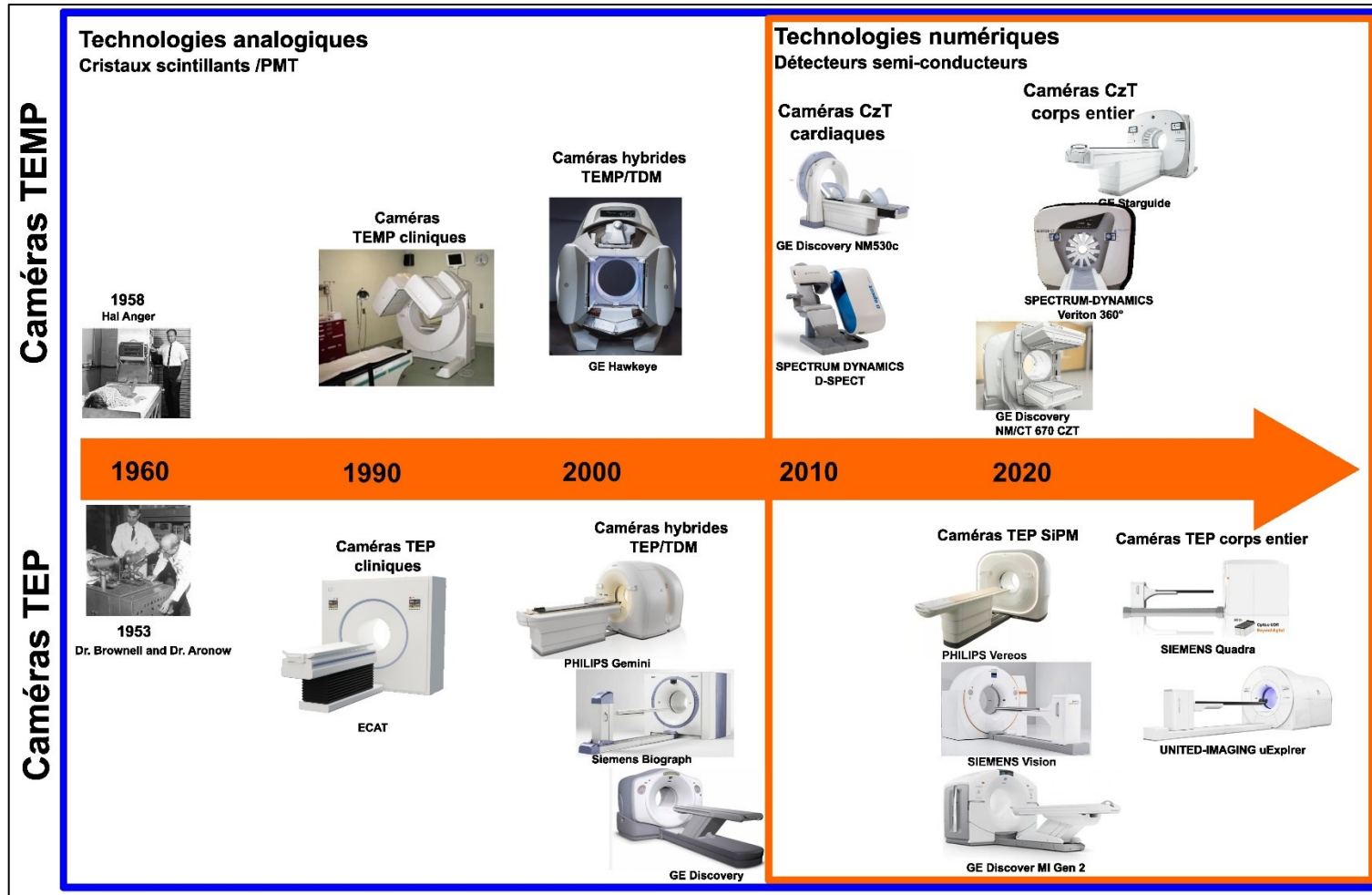


Figure 1. Evolution des caméras TEMP et TEP : passage de technologies analogiques vers des technologies numériques basées sur des détecteurs à semi-conducteur. Depuis leur découverte fin des années 50, les caméras tomographiques ont connu un essor important en clinique dans les années 90, renforcé par l'apparition des premières caméras hybrides dans les années 2000. Ce n'est que dans les années 2010 que sont apparues les premières caméras numériques, d'abord dédiées à la cardiologie, puis généralisées aux explorations corps entier dans les années 2020

## 1.2. Objectif de la thèse

L'objectif de cette thèse était d'évaluer les performances de ces deux nouveaux types de caméras TEMP et TEP numériques et leur apport dans le diagnostic en oncologie clinique et préclinique. Ce travail a impliqué l'étude des différents axes de recherche suivants, traités de manière indépendante :

- L'évaluation des performances des caméras TEMP CzT 360° en mode clinique et comparaison aux caméras de Anger à scintillation ;
- La faisabilité d'utiliser des caméras TEMP CzT 360° pour réaliser de l'imagerie chez le petit animal à des fins de recherche préclinique en cancérologie ;
- La faisabilité d'utiliser des caméras TEP numériques pour réaliser de l'imagerie et de la quantification chez le petit animal en recherche préclinique.

Ces différents axes de recherche ont tous fait l'objet d'une publication dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture. Les travaux de recherche menés n'ont pas comporté de partie spécifique sur l'évaluation des caméras TEP numériques en mode clinique, différentes études ayant déjà investigué ce sujet. Une revue de la littérature présentera toutefois un état de l'art des différents travaux publiés spécifiquement sur le modèle de caméra utilisé dans ce travail de thèse, dans la section Matériels et méthode.

Ces activités de recherche ont été menées au sein du service de Médecine Nucléaire du CHU de CAEN Normandie qui est équipé des caméras numériques évaluées dans cette étude. Le service possède une caméra CzT 360° SPECTRUM-DYNAMICS Veriton pour la réalisation d'examen de médecine nucléaire conventionnelle. Il s'agit de la première caméra de ce type installée en 2018 dans sa version bêta. Cette caméra a obtenu en 2021 les marquages CE et FDA autorisant sa commercialisation et son utilisation en routine clinique. Le service dispose par ailleurs d'une caméra TEP numérique de type SIEMENS Biograph Vision 450. Les photos des caméras sont présentées dans la Figure 2. Les études précliniques ont par ailleurs été réalisées en collaboration avec le CLCC François Baclesse de Caen, notamment

pour le développement et l'impression de modèles de fantôme 3D utilisés pour l'évaluation des caméras.

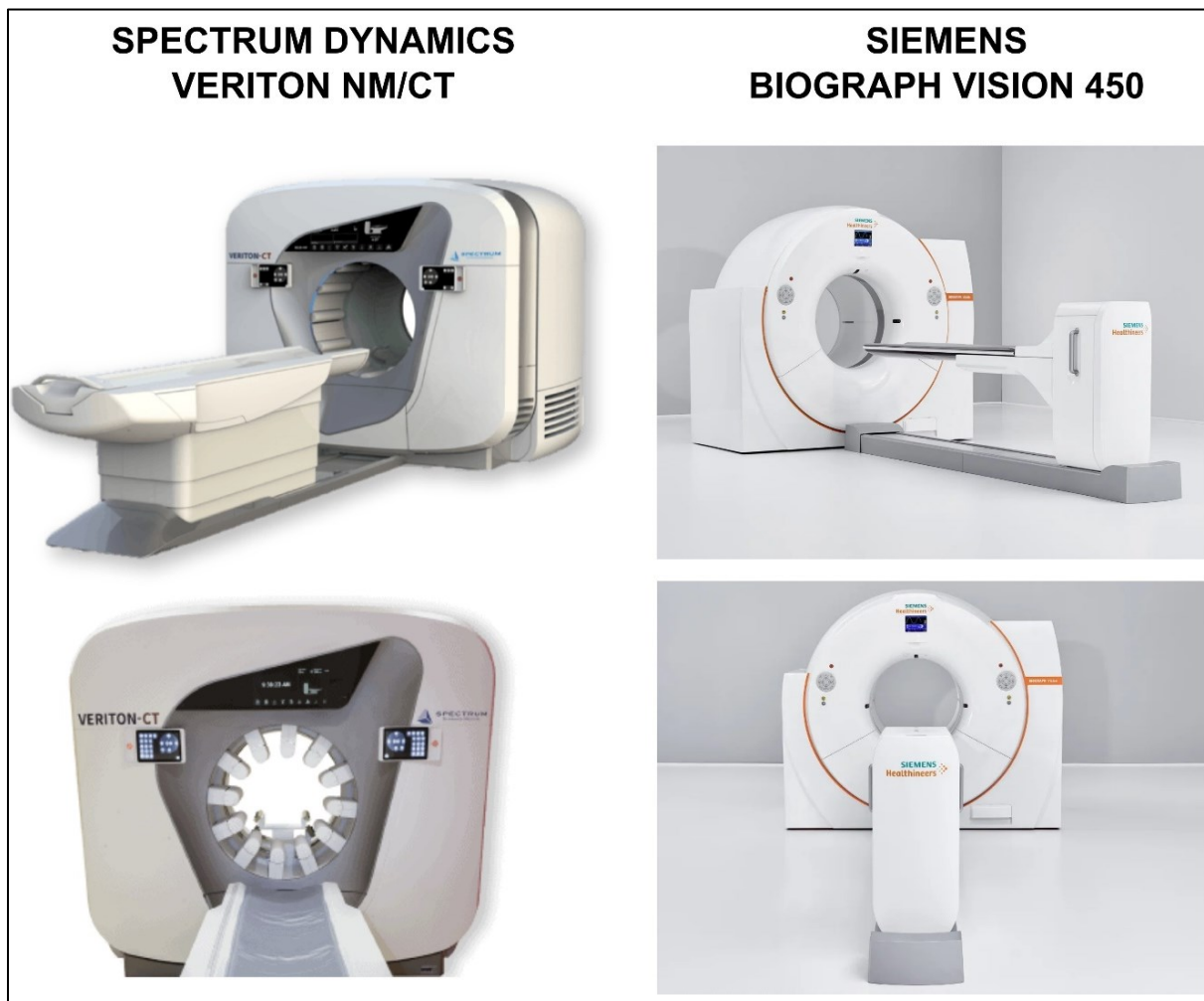


Figure 2. Photos de la caméra TEMP CzT 360° SPECTRUM-DYNAMICS Veriton (à gauche) et TEP SIEMENS Biograph Vision 450 (à droite) : visualisation des caméras de profil (en haut) et de face (en bas)

## 2. Matériels et méthodes



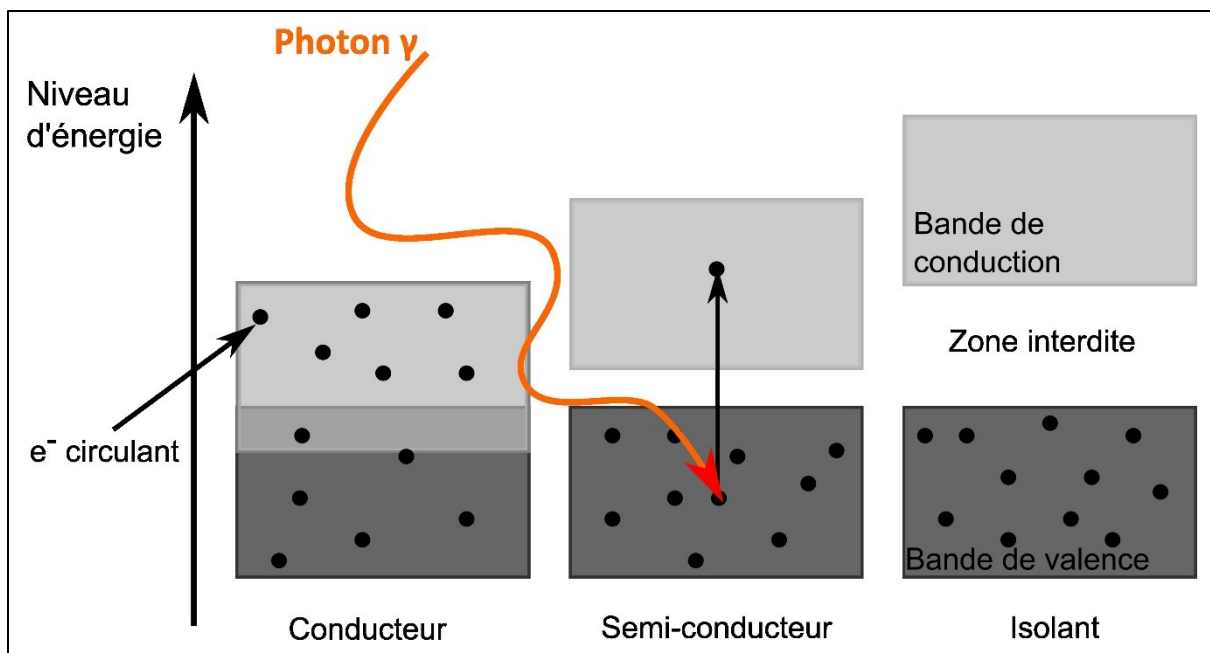
## 2.1. Caméra TEMP CzT 360°

### 2.1.1. Détecteurs CzT

Les détecteurs CzT sont constitués de matériaux semi-conducteurs solides qui ont pour particularité d'être isolants à température ambiante et porteurs de charge (conducteurs) quand ceux-ci sont excités (par excitation thermique, optique, rayonnement ionisant). Cet état intermédiaire entre matériau isolant et matériau conducteur peut s'expliquer par la théorie des bandes, représentée dans la Figure 3.

La théorie des bandes repose sur le fait que les électrons des matériaux solides peuvent occuper différents états énergétiques représentés par différentes bandes. Dans la bande de valence (de plus faible niveau énergétique), les électrons sont localisés et ne peuvent pas participer à la conduction électrique. Dans la bande de conduction (bande énergétique élevée), les électrons peuvent se déplacer librement d'un atome à l'autre, ils sont dits circulants et permettent donc la conduction électrique. Entre ces deux bandes, il existe un niveau énergétique intermédiaire appelé bande interdite, dans laquelle les électrons ne peuvent pas être véhiculés. Cette bande est de largeur plus au moins grande en fonction des types de matériaux solides.

Les matériaux conducteurs ne disposent pas de bande interdite. Le chevauchement entre bande de valence et bande de conduction permet ainsi aux électrons de passer librement d'une bande à l'autre. Les matériaux isolants disposent quant à eux d'une bande interdite d'une largeur telle qu'il est impossible pour les électrons de passer d'une bande énergétique à l'autre. Les matériaux semi-conducteurs représentent une catégorie intermédiaire entre les matériaux conducteurs et les isolants. Pour ce type de solide, la bande interdite est suffisamment étroite pour que les électrons puissent passer d'une bande à l'autre après excitation. Cette excitation peut être obtenue par une stimulation thermique, optique ou encore par interaction avec des rayonnements ionisants. Le matériau passe alors de l'état isolant à l'état conducteur.



**Figure 3. Représentation schématique de la théorie des bandes des matériaux solides**

Dans le cas des détecteurs CzT, les photons communiquent leur énergie aux électrons qui passent alors de la bande de valence à la bande de conduction, ce qui produit une paire électron-trou. Le nombre de paires électron-trou ( $e^-h^+$ ) est fonction du nombre d'interactions se produisant à l'intérieur du détecteur. Les charges ainsi créées vont alors être collectées grâce à une différence de potentiel (ddp) appliquée entre l'anode et la cathode. Le courant circulant est ainsi proportionnel à la quantité d'énergie déposée par le photon dans le milieu. C'est sur ce principe que les détecteurs semi-conducteurs permettent de créer un signal lorsqu'un photon interagit avec celui-ci. Un module semi-conducteur, représenté dans la Figure 4, est ainsi constitué d'une matrice de détecteurs CzT dont une unité correspond à un pixel dans l'image.

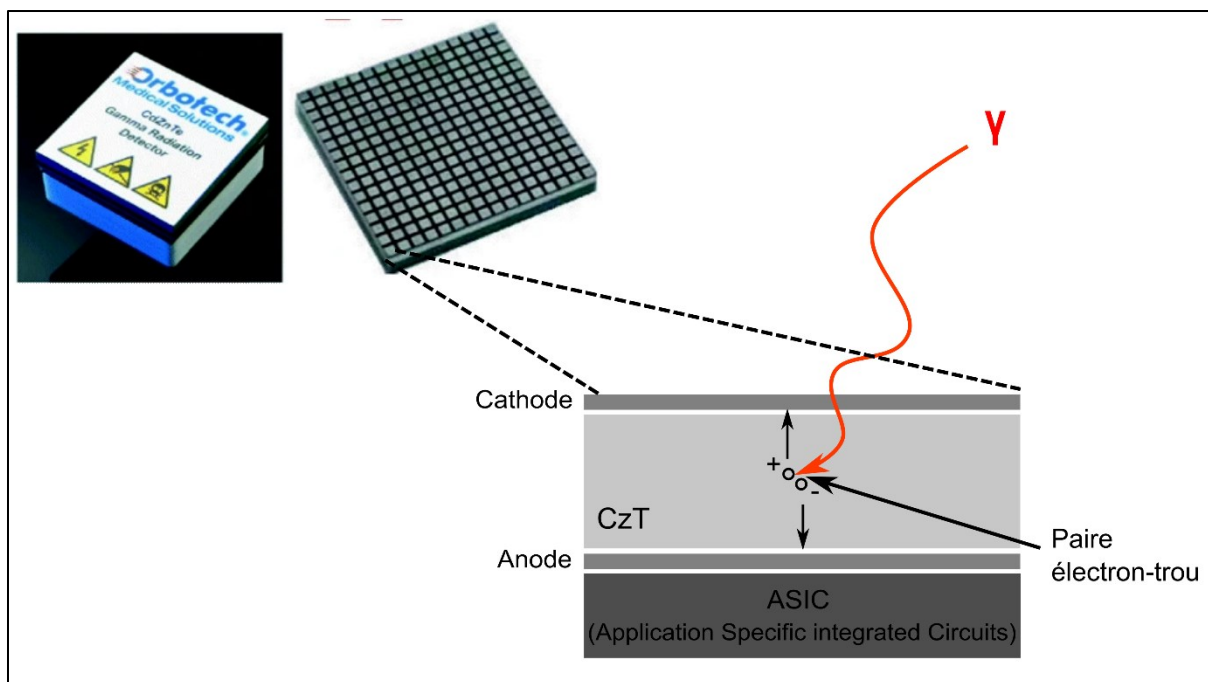


Figure 4. Image d'un module CzT composé d'une matrice de 16x16 pixels (source Chattopadhyay et al. (26)) et schéma du principe de fonctionnement d'une unité CzT

### 2.1.2. Caméra SPECTRUM-DYNAMICS Veriton

Comparées aux caméras de Anger, les caméras CzT 360° reposent à la fois sur l'utilisation de nouveaux types de détecteurs semi-conducteurs à conversion directe, mais également sur une architecture de détection novatrice. La Figure 5 compare schématiquement la conception des deux types de caméras ainsi que leur principe de détection.

Les caméras classiques de Anger sont équipées de deux détecteurs plans, composés d'un jeu de collimateur pour sélectionner l'incidence des photons d'émission, d'un cristal scintillant au NaI pour convertir les photons gamma en photons lumineux et d'un réseau de tubes photomultiplicateurs pour récupérer un signal électrique utilisé pour former une image. Ces deux détecteurs, fixés à un statif, peuvent tourner autour d'un axe de rotation pour permettre la réalisation d'acquisitions tomographiques.

Les gamma-caméras CzT 360°, quant à elles, sont composées de douze colonnes de détecteurs positionnées en couronne autour du patient, permettant de convertir directement les photons collectés en signal électrique.

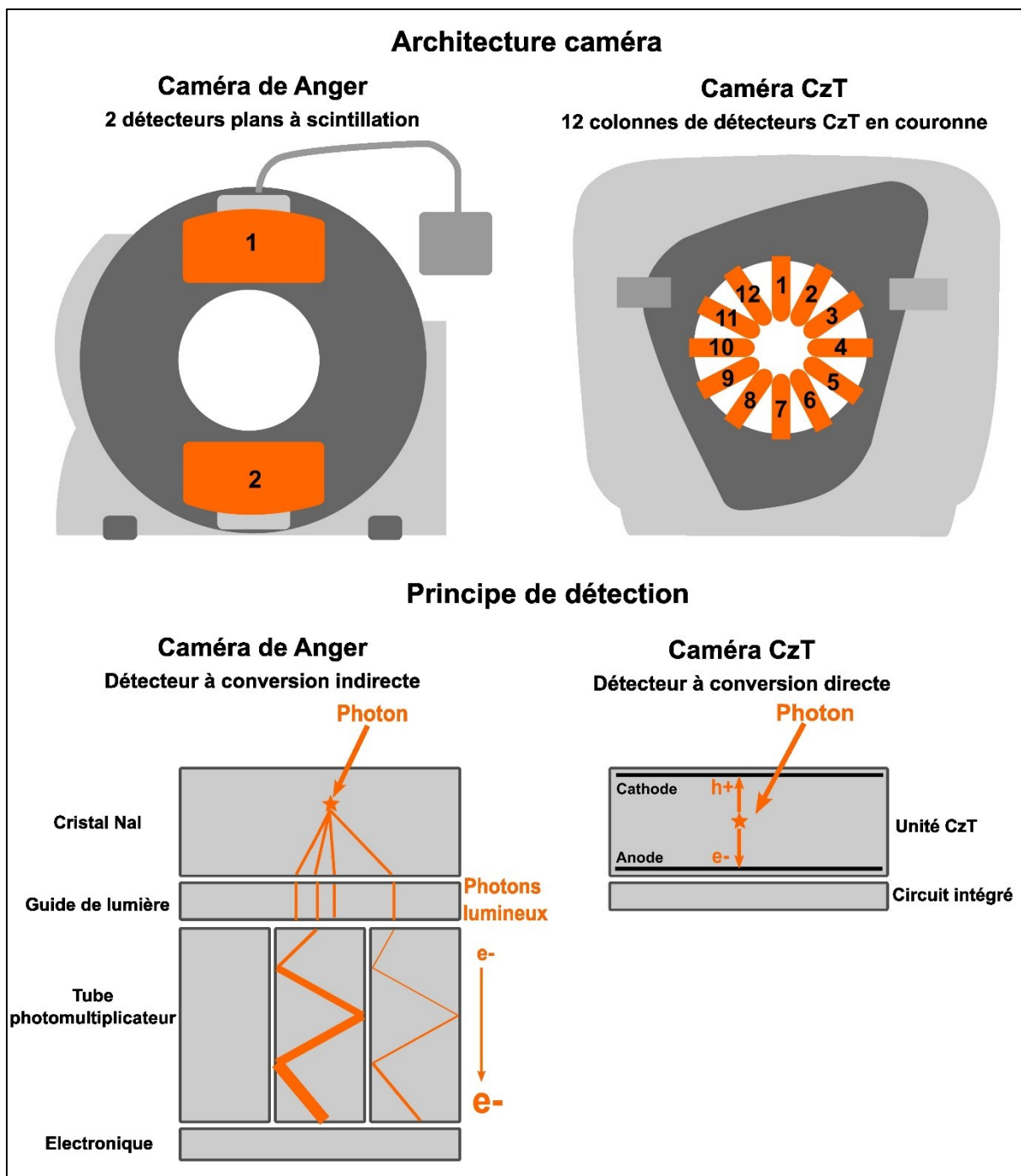
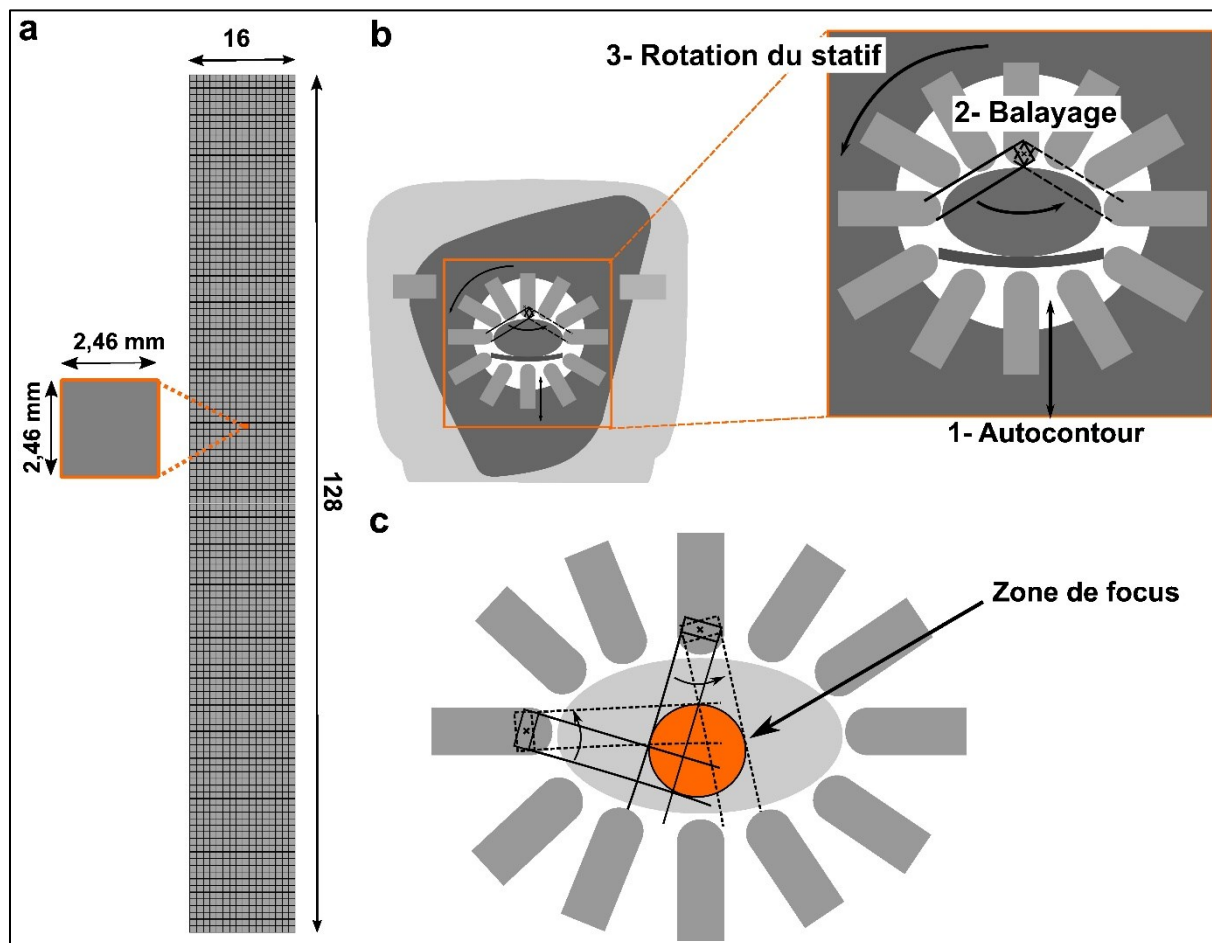


Figure 5. Comparaison de l'architecture (en haut) et du principe de détection (en bas) entre une caméra de Anger (à gauche) et une caméra CzT 360° (à droite)

Les unités de détection CzT ont une taille carrée de 2,46 mm de côté et 5 mm d'épaisseur. Chacune des douze colonnes de détection est constituée d'une matrice d'éléments CzT de taille 16x128. Les colonnes de détection sont équipées de collimateurs à trous parallèles en tungstène, d'ouverture carrée de 1,23 mm de dimension, en alignement

avec chaque unité de détection CzT. Les colonnes sont munies de capteurs capacitifs permettant d'approcher au plus près des contours du patient et sont recouvertes par un cache sensible à la pression, capable de stopper le mouvement des détecteurs en cas de contact avec le patient. Le champ de vue axial de la caméra est de 32 cm de longueur et l'ouverture du champ de vue dans le plan transverse peut varier de 23 cm jusqu'à 80 cm de diamètre.



**Figure 6. Constitution d'une colonne de détecteur CzT (a), schéma de fonctionnement de la caméra CzT 360° avec les différents mouvements réalisés durant l'acquisition (b) et principe du mode focus (c)**

Les différentes étapes d'acquisition sont illustrées dans la Figure 6 (b) et se déroulent selon les étapes suivantes :

- Les douze colonnes de détecteurs entrent à l'intérieur du statif pour s'approcher au plus près du patient ;

- Un premier balayage du champ de vue est effectué en faisant pivoter chaque colonne de détection autour de son axe de rotation ;
- L'opération est ensuite répétée sur trois ou quatre itérations, en fonction du diamètre du champ de vue à imager, après une rotation incrémentale du statif de quelques degrés autour de l'isocentre.

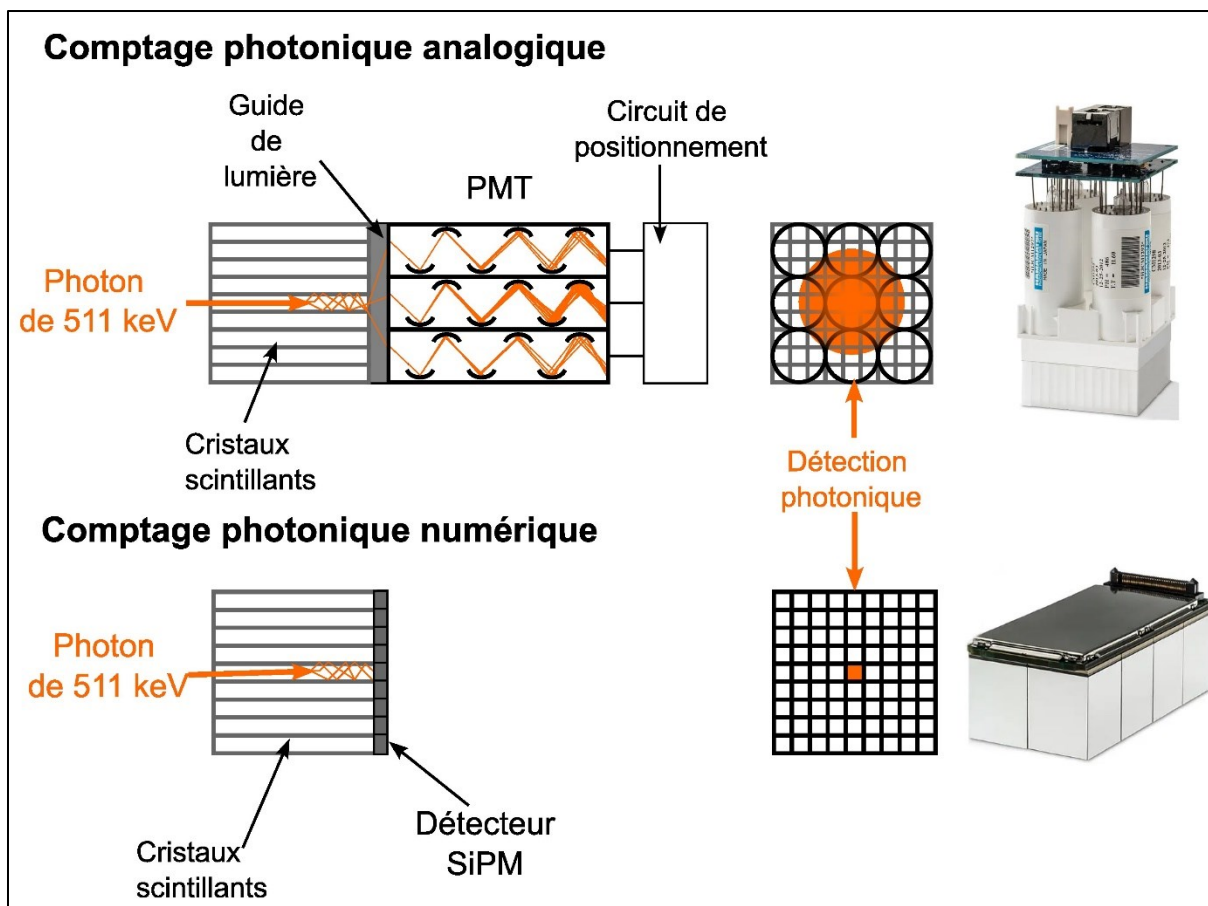
La caméra propose deux modes de fonctionnement : manuel et automatique. En mode manuel, l'utilisateur positionne les détecteurs autour du patient pour créer un champ de vue circulaire. En mode automatique, les détecteurs se rapprochent au plus près de la surface du patient en utilisant les capteurs capacitifs qui reconnaissent la surface corporelle sans contact direct.

La caméra dispose également d'un mode de mise au point appelé mode focus, qui permet de limiter la région examinée à une zone plus petite du champ de vue. Ce mode permet de limiter le champ de balayage des colonnes de détection à une zone spécifique définie par l'opérateur, en se basant sur une région d'intérêt définie lors d'une acquisition de repérage préalable, appelée « préscan ». Ainsi, le mode focus permet de réduire l'acquisition à une région d'intérêt plus petite que le champ de vue total couvert par la caméra comme représenté dans la Figure 6 (c).

## 2.2. Caméra TEP SiPM

### 2.2.1. Détecteurs SiPM

Les SiPM (Silicon Photomultipliers) sont des détecteurs de photons qui utilisent des photodiodes à avalanche (APD : avalanche photodiode) en silicium pour amplifier les signaux de lumière entrants. Sur les caméras TEP numériques, les détecteurs SiPM remplacent ainsi les tubes photomultiplicateurs (PMT) conventionnels utilisés sur les caméras analogiques, toujours en association avec des cristaux à scintillations pour détecter les photons gamma d'annihilation (27). La Figure 7 présente un schéma comparatif entre un comptage photonique réalisé sur un système TEP analogique et un système TEP numérique utilisant des détecteurs SiPM.



**Figure 7. Comparaison entre un comptage photonique réalisé à l'aide de tubes photomultiplicateurs conventionnels sur un système TEP analogique (en haut) et à l'aide de détecteurs SiPM sur un système TEP numérique (en bas)**

Les détecteurs APDs sont des photodétecteurs constitués de matériaux semi-conducteurs munis d'une anode et d'une cathode entre lesquelles est appliquée une forte ddp (28). Leur fonction est de convertir les photons lumineux en signal électrique par la création de paires électrons ( $e^-$ ) - trous ( $h^+$ ). La haute tension appliquée entre les bornes permet de créer des ionisations secondaires dans la zone d'avalanche de la diode pour amplifier le signal proportionnellement à la tension de polarisation appliquée. A partir d'une certaine tension, la photodiode fonctionne alors en mode Geiger en produisant des ionisations en cascade et permettant une efficacité quantique de détection élevée. Un circuit de résistance de quenching (ou circuit d'extinction) permet ensuite de stopper l'avalanche et de rendre le système de détection de nouveau disponible après un temps mort. Le principe de fonctionnement des détecteurs SiPM est présenté dans la Figure 8.

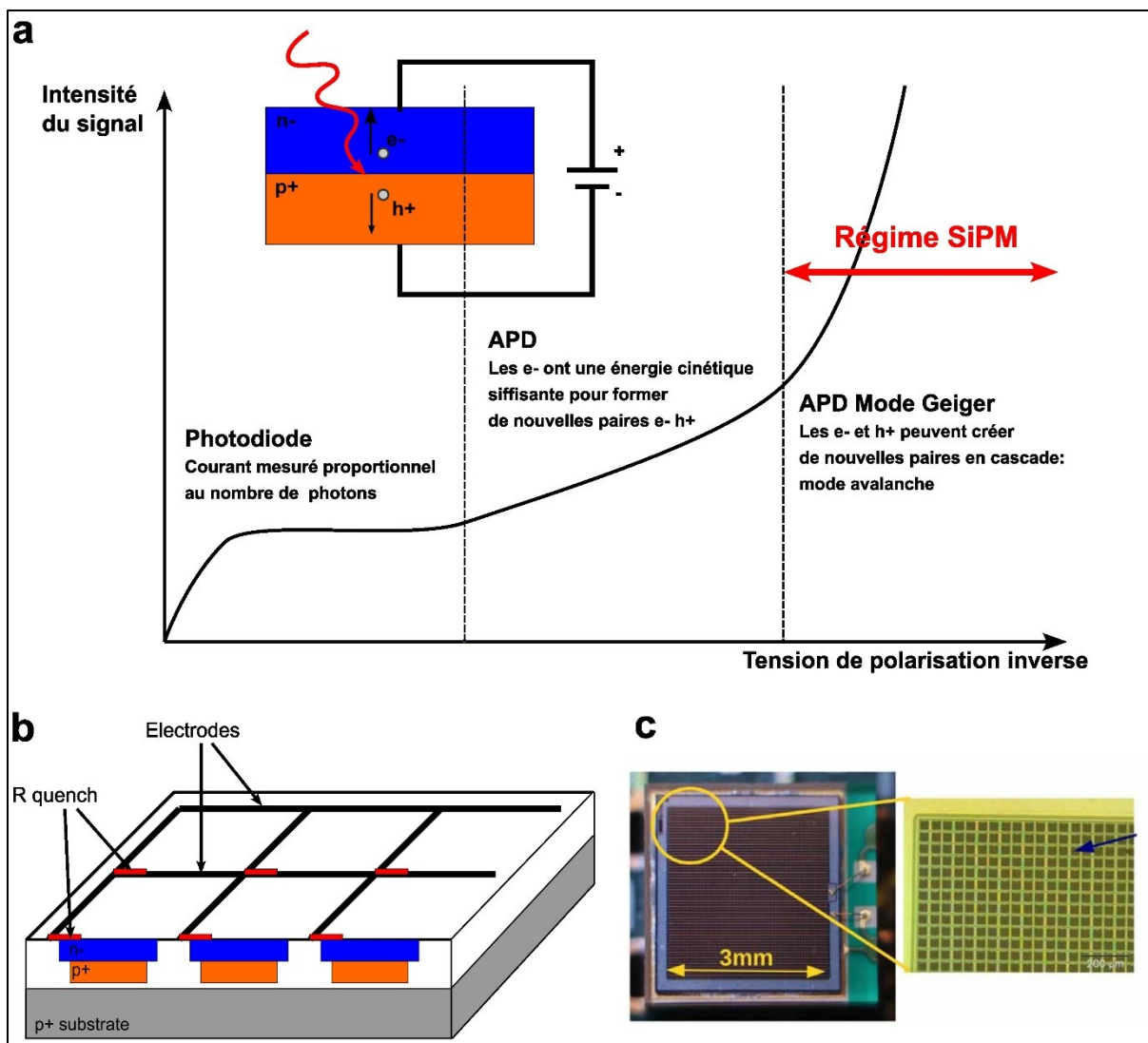


Figure 8. Principe d'une jonction p-n et régime de fonctionnement des photodiodes à avalanche (a), représentation schématique d'un module SiPM de taille 3x2 (b) et image d'un détecteur SiPM (c)

### 2.2.2. Caméra TEP SIEMENS Biograph Vision 450

La caméra TEP SIEMENS Biograph Vision 450 utilise l'orthosilicate de lutétium (LSO) comme matériau scintillant. Il s'agit actuellement du type de cristal le plus utilisé sur les caméras TEP grâce à ses caractéristiques physiques qui lui confère des propriétés optimales pour la détection des photons gamma de 511 keV, comparé aux autres cristaux scintillants disponibles sur le marché (29–32). Le Tableau 1 compare les principales caractéristiques physiques des cristaux de scintillation utilisés en TEP. Le LSO dispose ainsi d'un fort pouvoir d'arrêt avec une densité élevée, d'un temps mort faible avec une décroissance rapide des



cristaux après stimulation, et d'un rendement lumineux important permettant une meilleure réponse du système.

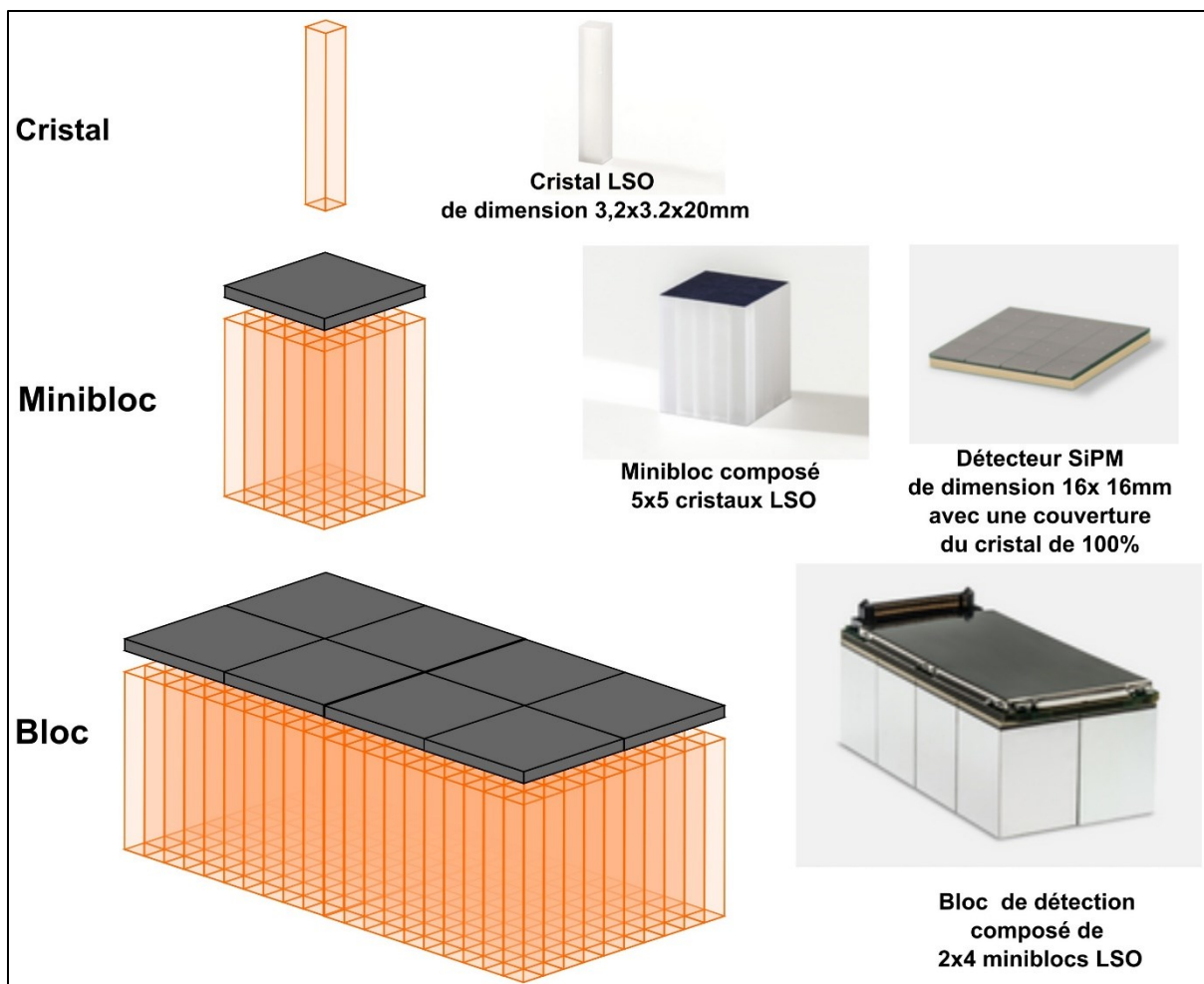
**Tableau 1. Principales caractéristiques physiques des cristaux de scintillation utilisés en TEP**

<b>Cristal</b>	<b>Numéro atomique Z</b>	<b>Densité (g.cm-3)</b>	<b>Résolution en énergie @511 keV (%)</b>	<b>Temps de décroissance (ns)</b>	<b>Rendement lumineux relatif (%)</b>
<b>Na(I)</b>	50	3,7	8	230	100
<b>BGO</b>	73	7,1	12	300	15
<b>LSO</b>	65	7,4	10	40	50-80*
<b>GSO</b>	58	6,7	9	60	20-40*

\*le rendement lumineux dépend de la concentration de dopage en cérium utilisé

Chaque élément de cristal possède une dimension de 3,2x3,2x20 mm. Un mini-bloc de détection est formé par association d'une matrice de cristaux scintillants de taille 5x5 à un module SiPM. Un bloc de détection TEP est alors formé en assemblant huit mini-blocs sous forme de matrice de taille 2x4. Les détecteurs SiPM sont dimensionnés de manière à assurer une couverture complète de la surface des cristaux scintillants, ce qui entraîne une efficacité de détection optimale. Le schéma représentatif des détecteurs est présenté dans la Figure 9. La caméra TEP Biograph Vision 450 est constituée au total de six couronnes de détection, avec trente-huit blocs de détection par couronne. Les spécifications techniques de la caméra sont résumées dans le Tableau 2.

Il existe par ailleurs sur le marché un modèle de caméra Vision 600 (33) qui dispose de deux couronnes de détection supplémentaires, avec une taille de champ axial qui passe ainsi de 19,4 cm à 26,3 cm. Plus récemment, le modèle Biograph Vision Quadra (24) à champ de vision axial étendu, a été commercialisé. Ce modèle est basé sur la même architecture de détection que les caméras Vision 450 et 600, mais avec un total de trente-deux couronnes de détection, correspondant à une longueur axiale totale de 106 cm.



**Figure 9. Constitution des unités de détection TEP de la caméra SIEMENS Biograph Vision 450 utilisant des cristaux LSO couplés à des détecteurs SiPM**

La machine dispose par ailleurs de nombreuses technologies permettant d'accroître les performances de la caméra telles que :

- L'acquisition en mode continu (Flowmotion®) qui permet de réaliser des acquisitions TEP avec un mouvement de balayage continu de la table d'examen sur l'ensemble de la région à explorer. Ce mode peut ainsi être utilisé en remplacement des acquisitions en mode pas par pas, qui nécessitent un recouvrement des champs d'acquisition pour obtenir une sensibilité homogène sur toute la longueur de champ de vue exploré comme montré dans la Figure 10. Le mode Flowmotion permet par ailleurs d'adapter la vitesse de balayage sur les différentes zones anatomiques imagées en fonction de la qualité image souhaitée.

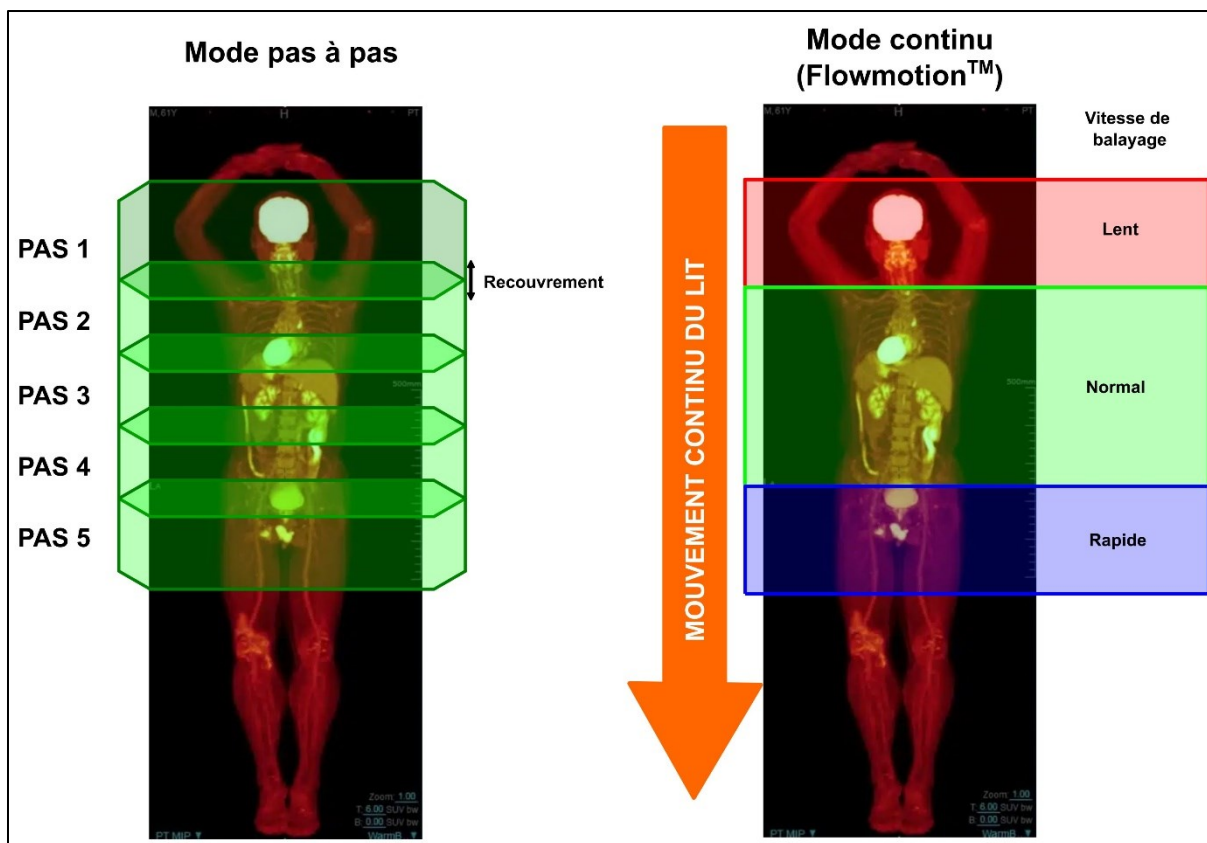


Figure 10. Comparaison des acquisitions TEP en mode pas à pas (à gauche) et en mode continu (à droite)

- La mesure du temps de vol (TOF : Time of Flight) (34) qui permet une mesure précise de la localisation des évènements d'annihilation au niveau de chaque ligne de réponse. Le TEP Biograph Vision 450 permet, par association de cristaux LSO et des détecteurs SiPM couvrant 100% de la surface de détection, d'atteindre une résolution temporelle de 210 ps (35), comme schématisé dans la Figure 11. La reconstruction des images incluant les informations de temps de vol conduit à une amélioration du rapport signal sur bruit mesuré ainsi qu'à une meilleure capacité à détecter de petites lésions (36) ;
- Un algorithme de reconstruction permettant la modélisation de la réponse impulsionnelle du système (PSF : Point Spread Function) (37), conduisant à une amélioration de la résolution spatiale et du contraste des images reconstruites. Cette technique est décrite dans la section 2.5.2.3.

L'utilisation combinée de ces différentes technologies (SiPM+TOF+PSF) conduit à une amélioration globale des performances intrinsèques du système. Nous avons décrit plus largement le principe et l'intérêt de ces nouvelles technologies TEP dans l'article « Advances in PET/CT Technology : An Update » publié dans la revue Seminars In Nuclear Medicine, jointe en Annexe 1.

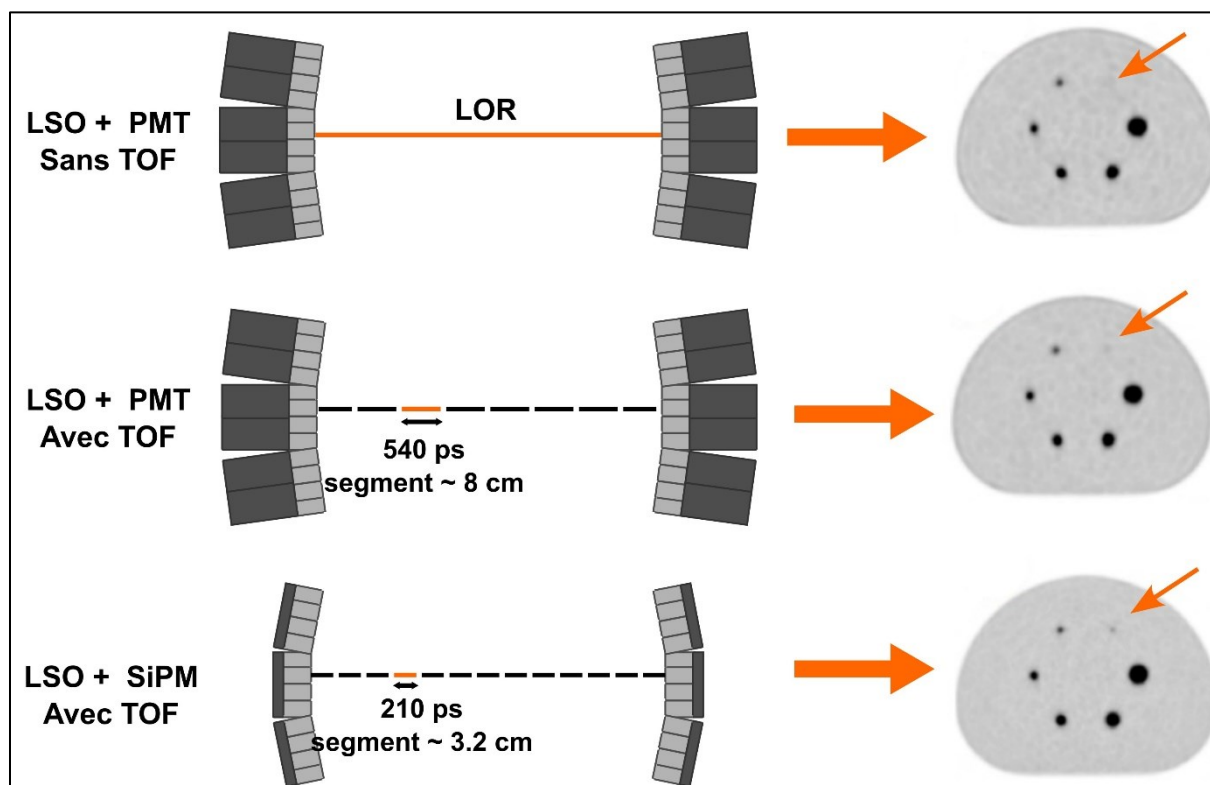


Figure 11. Localisation des événements dans une ligne de réponse (LOR) sans TOF (en haut) et avec TOF pour un système équipé de PMT (au centre) ou de détecteur SiPM (en bas). Un exemple d'images obtenues avec le fantôme NEMA NU2 est également présenté pour chaque configuration (à droite). Source [www.siemens-healthineers.com](http://www.siemens-healthineers.com)

Tableau 2. Spécifications techniques de la caméra SIEMENS Biograph Vision 450

Caractéristiques	Biograph Vision 450
Nature du cristal	LSO
Dimension du cristal	3,2x3,2x20 mm
Nombre de cristaux par minibloc	5x5
Nombre de miniblocs par bloc	4x2

<b>Nombre total de blocs par couronne</b>	38
<b>Nombre de couronnes</b>	6
<b>Taille de champ axial</b>	19,7cm
<b>Fenêtre de coïncidence</b>	4,7ns
<b>Fenêtre en énergie</b>	435-585 keV

### 2.2.3. Performances cliniques des caméras numériques SIEMENS Biograph

#### Vision

Plusieurs auteurs ont évalué les performances intrinsèques de la caméra TEP SIEMENS Biograph Vision dans la littérature. Ces évaluations ont été réalisées sur deux modèles de caméra différents : la Vision 450 utilisée dans cette étude et la Vision 600. Comme indiqué dans la section 2.2.2, ces deux modèles de caméra se différencient uniquement par le nombre de couronnes de détection dont ils disposent. La caméra Vision 450 dispose de six couronnes de détection correspondant à un champ de vue de 19,7 cm dans le plan axial. La caméra Vision 600 dispose quant à elle de deux couronnes supplémentaires (soit huit au total), le champ de vue passant alors de 19,7 à 26,3 cm et permettant ainsi d'accroître la sensibilité globale du système.

Van Sluis et al. (33) ont ainsi mesuré les performances de la caméra dans la version 600 selon la norme NEMA NU2, et comparé les résultats à ceux obtenus avec un TEP Biograph mCT, flow correspondant au modèle TEP SIEMENS analogique de dernière génération disposant de PMT conventionnels. Les auteurs ont ainsi pu démontrer que les performances intrinsèques mesurées sur la caméra Vision étaient largement supérieures. La résolution spatiale axiale au centre du champ de vue est ainsi passée de 4,3 mm pour la caméra analogique à 3,5 mm pour la caméra numérique, la sensibilité du système a été augmentée de 70,3%, le contraste mesuré sur des sphères de contraste a largement été amélioré, en particulier pour de petites tailles de sphère et la résolution temporelle du système est passée de 540 ps à 210 ps pour la caméra Vision.

Carlier et al. (38) ont également comparé les performances obtenues entre les deux modèles TEP numérique et analogique selon la norme NEMA NU2 en déterminant les paramètres d'acquisition et de reconstruction permettant d'obtenir une qualité image

similaire sur ces deux types de systèmes. Ils ont ainsi pu démontrer sur fantôme qu'une réduction du temps d'acquisition par un facteur deux sur la caméra Vision 450 permettait d'obtenir un même niveau de bruit dans les images que celui obtenu avec la caméra mCT, tout en améliorant le niveau de contraste obtenu. Pour un même niveau de bruit, les auteurs ont par ailleurs démontré qu'il était possible d'utiliser une matrice image plus fine (880x880 au lieu de 440x440) tout en réduisant le temps d'acquisition par un facteur 1,34 ; ce qui a permis une amélioration de la résolution spatiale intrinsèque et d'obtenir de meilleurs facteurs de contraste.

Les résultats de ces deux études menées sur fantôme ont permis de comparer les performances intrinsèques des caméras analogiques et numériques de même marque et de même génération. Les résultats ont clairement démontré que la caméra équipée de détecteurs SiPM était supérieure en termes de résolution spatiale et de sensibilité. Ces gains en performance mesurés sur fantôme suggèrent ainsi que l'utilisation de cette caméra pourrait améliorer le diagnostic et optimiser la prise en charge des patients en permettant de réduire le temps d'acquisition, sans compromettre la qualité d'image.

Van Sluis et al. (23) ont dans une étude portant sur trente patients ayant bénéficiés d'un examen oncologique au  $^{18}\text{F}$ -FDG sur une caméra Vision 600, évalué l'impact du temps d'acquisition sur la quantification. Les auteurs ont ainsi pu démontrer qu'en clinique, il était possible de diminuer le temps d'acquisition ou l'activité administrée par un facteur trois, sans avoir d'impact sur les valeurs de SUVmax et SUVpeak mesurées sur les lésions tumorales.

Ces résultats ont été confirmés par Alberts al. (39) qui ont comparé rétrospectivement, pour vingt-et-un patients ayant bénéficiés d'un examen au  $^{18}\text{F}$ -FDG sur une caméra Vision 600, l'effet d'une réduction du temps d'acquisition sur la détection des tumeurs. Ils ont ainsi pu tester pour chaque patient (acquisition de 2 minutes par pas en mode liste) trois jeux de reconstruction correspondant à des acquisitions de 2, 1 minute et 30 secondes par pas, respectivement. Les auteurs ont ainsi montré qu'en réduisant le temps d'acquisition par un facteur trois, le nombre de lésions détectées après relecture en aveugle n'a pas varié de manière significative (100 lésions pour les acquisitions de 2 et 1 minute par pas, contre 98 lésions pour un temps de 30 secondes par pas) et les mesures quantitatives SUVmax, SUVmean effectuées sur les tumeurs n'ont pas varié de manière significative pour les trois temps d'acquisition testés.

Ces études cliniques ont ainsi confirmé les résultats obtenus sur fantôme et montrent que cette technologie permet d'améliorer la qualité image obtenue, tout en améliorant la prise en charge des patients, en permettant de diminuer les doses injectées ou les temps d'acquisition.

Les études présentées ci-dessus décrivent les performances obtenues avec la caméra SIEMENS Biograph Vision utilisée dans ce travail de recherche. D'autres études ont également été conduites sur des caméras numériques de marques concurrentes, montrant des niveaux de performance comparables.

Gnesin et al. (40) ont ainsi comparé les performances NEMA NU2 obtenues sur cinq équipements TEP de différentes marques et différents modèles. Trois caméras testées étaient des caméras TEP numériques : GE Healthcare Discovery-MI (GE Healthcare, Waukesha, USA) (22), Philips Vereos (Philips Medical Systems, Cleveland, USA) (21) et Siemens Biograph Vision 600 (Siemens Healthineers, Knoxville, USA) (33). Deux caméras étaient des caméras TEP analogiques de dernière génération : GE Healthcare Discovery 690 (41) et Siemens Biograph mCT (42). Les auteurs ont ainsi montré qu'une qualité d'image similaire pouvait être obtenue sur les caméras digitales en réduisant le produit temps x activité injectée d'environ 40% comparés aux deux caméras analogiques. Ces résultats sont donc semblables à ceux mesurés sur la caméra Vision.

Enfin, plusieurs études cliniques ont comparé la détectabilité et la quantification des lésions tumorales entre les caméras de type analogique et numérique (43,44), pour différentes indications telles que le diagnostic d'adénomes parathyroïdiens (45), de tumeurs pulmonaires (46), de métastases hépatiques (47), ou encore de tumeurs de la prostate (48–50). Toutes ces études ont ainsi démontré une augmentation significative du nombre de tumeurs détectées en utilisant une caméra numérique.

## 2.3. Principaux fantômes utilisés dans le cadre de ces recherches

### 2.3.1. Fantômes précliniques

#### 2.3.1.1. Fantôme NEMA NU4

Il s'agit du fantôme de référence utilisé pour évaluer la qualité image des systèmes d'imagerie TEP dédiés à l'imagerie chez le petit animal en préclinique. Ce fantôme a été développé par la National Electrical Manufacturers Association (NEMA) et est décrite dans la norme NEMA NU 4-2008 (51). Ce fantôme cylindrique possède un diamètre interne de 3,3 cm et une hauteur de 6,3 cm et il se compose de trois parties distinctes. La première partie comprend deux cylindres remplis d'air et d'eau, positionnés à l'intérieur de la cavité remplissable du fantôme. Ces cylindres permettent d'évaluer la fraction de diffusion (SOR : SpillOver Ratio) dans ces deux matériaux de densité différente. Une seconde partie, située au centre du fantôme, consiste en une section dépourvue d'insert, destinée à évaluer l'uniformité des images reconstruites. Une troisième partie est composée de cinq tubes capillaires remplissables creusés dans le corps du fantôme en polyméthacrylate de méthyle (PMMA). Ces tubes capillaires de différents diamètres (1, 2, 3, 4, 5 mm) sont destinés à évaluer la résolution spatiale du système. Un schéma représentatif ainsi qu'une photo du fantôme sont présentés dans les Figure 12 (a et b).

#### 2.3.1.2. Micro Hollow Sphere Phantom (MHS Phantom).

Ce fantôme préclinique permet d'évaluer les performances des caméras TEMP et TEP dédiées aux petits animaux. Ce fantôme a été développé par la société Data Spectrum Corporation (Durham, Etats-Unis). Il est constitué d'un cylindre creux en PMMA. Quatre sphères creuses de différents diamètres peuvent être fixées à l'intérieur de la cavité pour simuler des lésions chaudes ou froides. Les dimensions précises du fantôme et des sphères sont présentées dans le Tableau 3. Une représentation schématique ainsi qu'une photo du fantôme sont présentées dans la Figure 12 (c et d).

Dans notre étude, nous avons utilisé ce fantôme en TEMP et en TEP pour évaluer la détectabilité des lésions et pour mesurer les performances quantitatives des équipements d'imagerie en calculant des facteurs de recouvrement (voir la section facteurs de



recouvrement) pour les différentes tailles de sphère. Au cours de nos expériences, les sphères et le fond du fantôme ont été remplis avec différentes solutions radioactives d'activité volumique précisément connue et mesurée à l'aide d'un activimètre calibré. Différents facteurs de contraste (contraste 1/4, 1/8...) entre les sphères et le fond ont été testés pour différents types de radioéléments.

Les rapports de concentration, calculés à partir des régions d'intérêt définies sur les images acquises du fantôme, ont ainsi permis d'évaluer les capacités du système à mesurer avec précision l'activité contenue dans les sphères.

**Tableau 3. Spécifications techniques du Micro Hollow Sphere phantom**

<b>Cavité creuse du fantôme</b>			
Diamètre interne (mm)	Diamètre externe (mm)	Hauteur interne (mm)	Hauteur externe (mm)
40	51	82	114
<b>Sphères remplissables</b>			
	Volume de remplissage (µL)	Diamètre interne (mm)	Diamètre externe (mm)
Sphère 1	250	7,86	9,9
Sphère 2	125	6,23	8,2
Sphère 3	63	4,95	6,9
Sphère 4	31	3,95	5,9

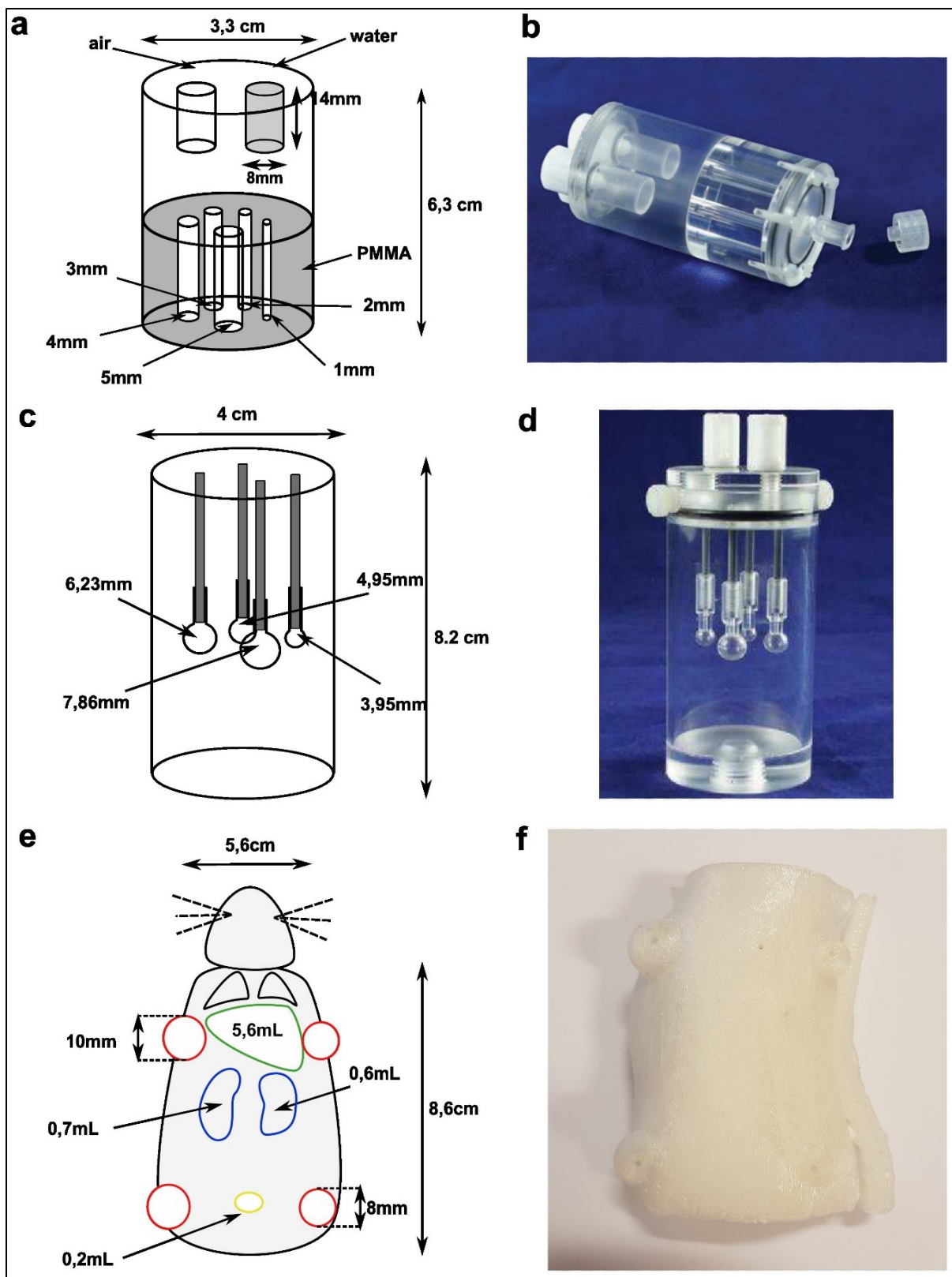


Figure 12. Fantômes utilisés pour l'évaluation préclinique des caméras : schémas représentatifs et images correspondantes du fantôme NEMA NU4 (a et b), du Micro Hollow Sphere Phantom (b et c) et du rat imprimé en 3D (e et f)

### 2.3.1.3. Fantômes rat imprimés en 3D

Les imprimantes 3D sont de plus en plus utilisées dans le domaine médical, notamment en chirurgie pour créer des modèles anatomiques ou des implants personnalisés (52–54). Cette technologie a également été utilisée en imagerie moléculaire pour développer et personnaliser des fantômes 3D remplissables chez l'homme (55–57) et le petit animal (52).

Dans cette étude, nous avons utilisé cette méthode d'impression pour développer un modèle de fantôme rat remplissable. Afin de conduire des expérimentations s'approchant au plus près des conditions réelles rencontrées en préclinique, le fantôme doit respecter un certain nombre de critères dans sa conception et sa fabrication. Il est d'abord nécessaire que le modèle de fantôme reproduise fidèlement l'anatomie réelle d'un rat en termes de dimensions et de géométrie. Ainsi, il doit inclure les principaux organes qui fixent le radiotraceur, en respectant leur taille et leur emplacement anatomique. Ces organes doivent être représentés sous forme de cavités creuses, munies d'un col pour permettre le remplissage à l'aide d'une solution radioactive. Pour assurer l'étanchéité et empêcher toute fuite des solutions de remplissage, le fantôme doit être fabriqué à partir d'un matériau solide et présenter un coefficient d'atténuation similaire à celui des tissus, aux énergies utilisées en médecine nucléaire.

Afin de développer un fantôme anatomique réaliste, l'imagerie scanner d'un rat nude a ainsi été utilisé comme modèle, en délimitant sur les images le contour de l'animal et des différents organes d'intérêts : poumons, foie, reins, vessie. L'objectif de l'étude portant sur la détectabilité et la quantification de tumeurs, quatre sphères creuses de 8 et 10 mm de diamètres ont été ajoutées pour mimer la présence de tumeurs sous-cutanées. Un schéma représentatif du fantôme et de ses différents compartiments ainsi que la photo du rat imprimé sont représentés dans la Figure 12 (c et d).

L'imprimante utilisée pour l'impression était une imprimante de type Tevo Tornado (Tevo 3D Electronic Technology Co. Ltd., Chine) fonctionnant sur le principe du Fused Deposition Modeling (FDM). Ce procédé consiste à imprimer des objets en déposant successivement de très fines couches de matériau par extrusion d'un filament de plastique fondu à une température supérieure à 200°C. La tête d'impression est montée sur un chariot pouvant se déplacer dans les trois coordonnées de l'espace : X, Y, Z. Les instructions

d'impression sont transmises à l'imprimante via un fichier contenant le modèle 3D de l'objet à imprimer. L'imprimante et son principe de fonctionnement sont présentés dans la Figure 13.

Le matériau utilisé pour l'impression du fantôme était du plastique de polyéthylène téréphtalate glycol (PETG). Ce matériau présente un intérêt particulier pour l'impression de fantômes remplissables en raison de sa dureté, de son étanchéité et de son faible coût. De plus, il est connu pour avoir un coefficient d'atténuation massique proche de celui des tissus dans la gamme d'énergie utilisée en imagerie (58,59).

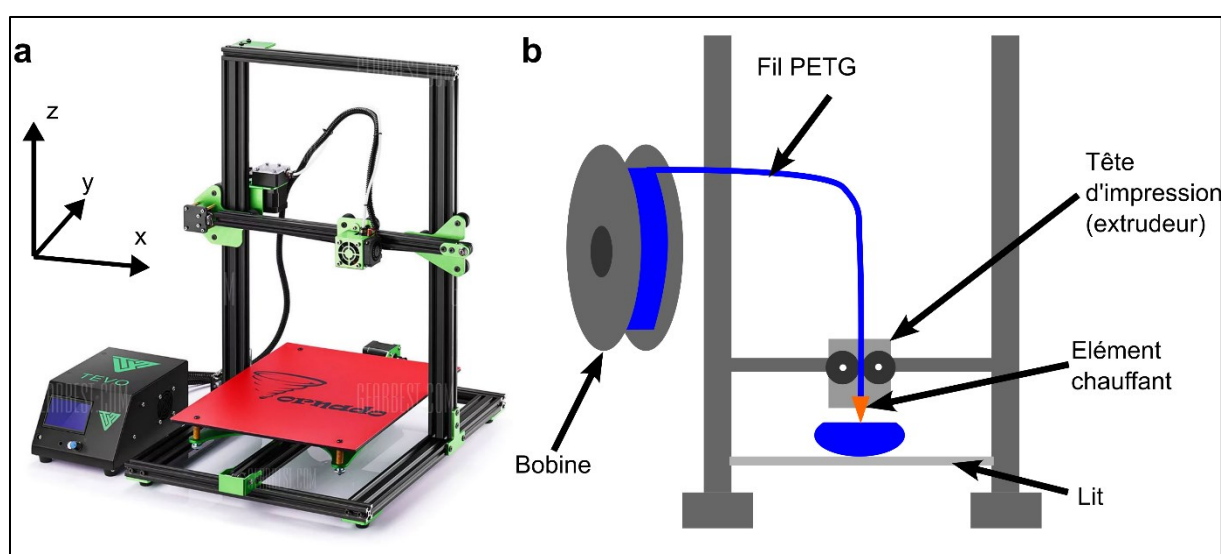


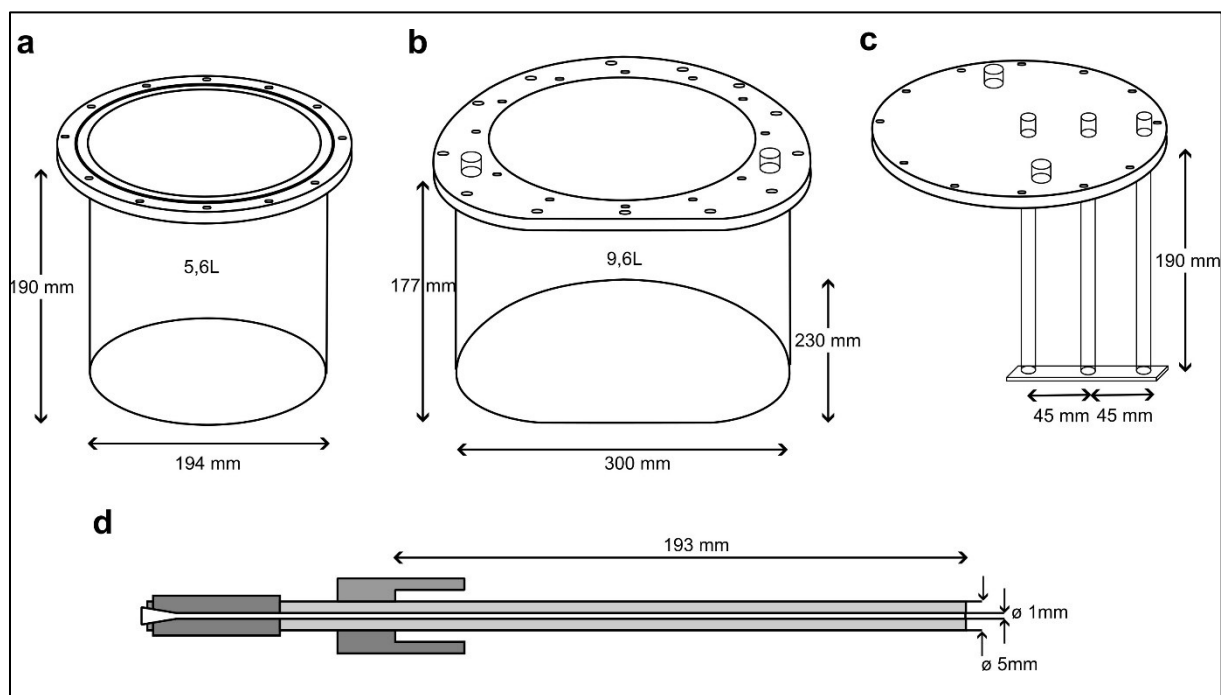
Figure 13. Photo de l'imprimante 3D (a) et schéma de son principe de fonctionnement (b)

## 2.3.2. Fantômes cliniques

### 2.3.2.1. Fantômes tête et corps

Les fantômes tête et corps (PTW, Freiburg) sont des fantômes remplissables conçus pour simuler en taille le crâne et le corps d'un patient. Ces fantômes peuvent être équipés d'un couvercle muni de trois tubes creux pouvant accueillir différents types d'inserts, telles que des sources ponctuelles ou des sources linéaires, à différentes positions à l'intérieur du fantôme (0, 4,5 et 9 cm du centre du fantôme en position radiale). Ces fantômes ont été utilisés pour évaluer la sensibilité globale des systèmes TEMP en condition clinique, après remplissage du fantôme à l'aide d'une solution radioactive d'activité connue. Ils ont également été utilisés

pour évaluer la résolution spatiale à différentes distances du centre du champ de vue et en présence de milieu diffusant, en utilisant les sources linéaires de diamètre interne 1 mm remplies d'une solution radioactive. Le schéma représentatif et les caractéristiques techniques des fantômes tête et corps, du couvercle avec inserts et des sources linéaires sont présentés dans la Figure 14.

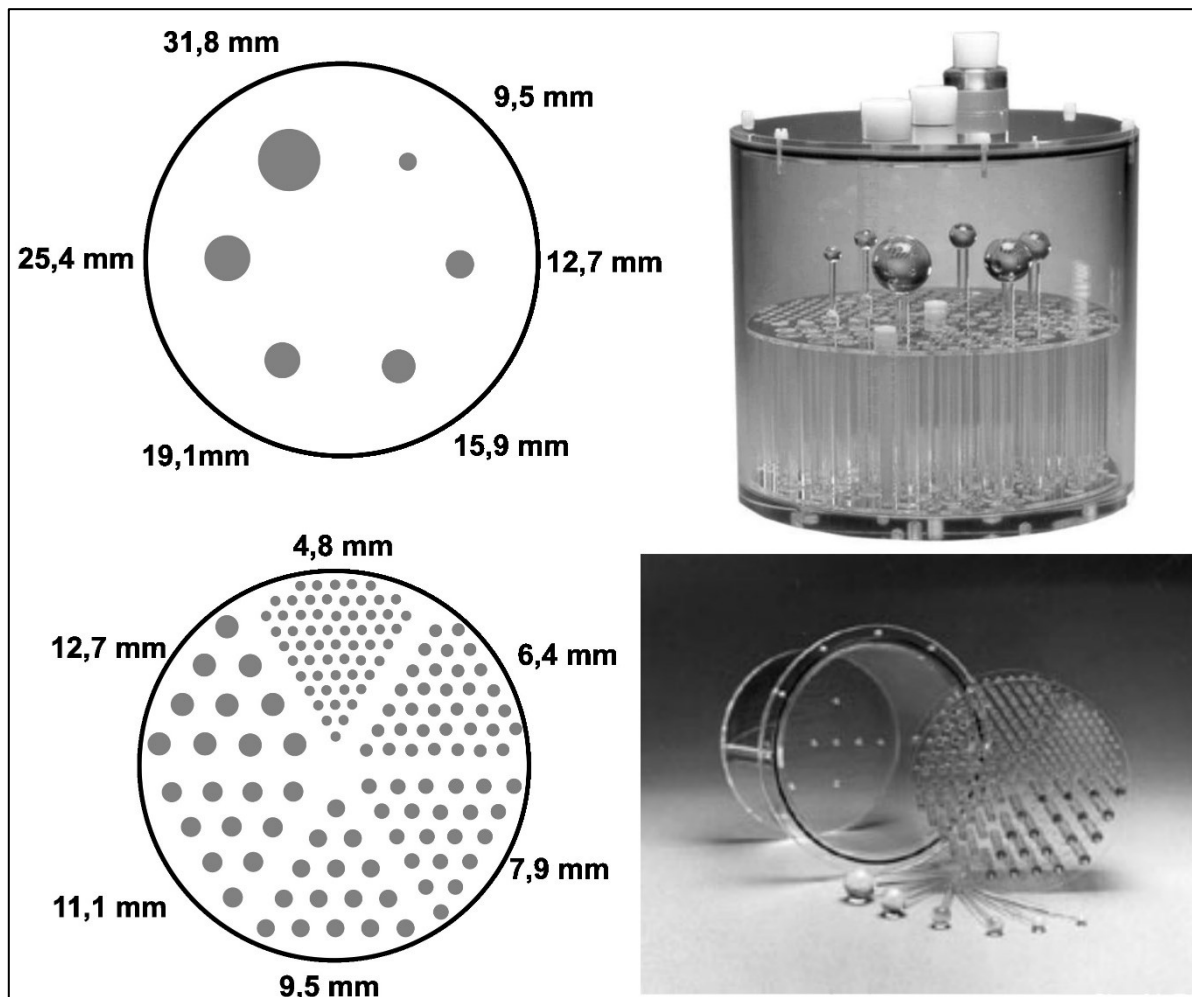


**Figure 14. Fantômes utilisés pour l'évaluation des performances cliniques : fantôme tête (a), fantôme corps (b), couvercle nécessaire à l'insertion des sources linéaires (c) et sources linéaires utilisées pour l'évaluation de résolution spatiale (d)**

#### 2.3.2.2. Fantôme de Jaszczak

Il s'agit du fantôme de référence utilisé pour l'évaluation de la qualité image obtenue à l'aide d'une gamma-caméra en mode tomographique (60–62). Il est utilisé pour comparer les performances intrinsèques des caméras, mais aussi pour évaluer l'impact des paramètres d'acquisition et de reconstruction utilisés sur la qualité image. Ce fantôme, présenté dans la Figure 15, est constitué d'un cylindre creux de 21,6 cm de diamètre interne et de 18,6 cm de hauteur pouvant être rempli à l'aide d'une solution radioactive. Une première partie, dépourvue d'insert, permet d'évaluer l'uniformité de l'image reconstruite. Une seconde partie

constituée de six sphères froides en plexiglass de différents diamètres permettent d'évaluer la détectabilité des lésions. Une troisième partie composée de six secteurs de tubes capillaires permet d'évaluer visuellement la résolution spatiale en mode tomographique du système.



**Figure 15. Fantôme de Jaszczak utilisé pour l'évaluation de la qualité image en TEMP muni de six sphères solides, six secteurs de tubes capillaires de différentes dimensions et d'une partie uniforme**

#### 2.4. Acquisition des images

Le choix du protocole d'acquisition utilisé est crucial lorsque que l'on souhaite évaluer les performances des équipements, les résultats obtenus étant directement affectés par les paramètres choisis. Il est par ailleurs essentiel de correctement les définir en amont, ces paramètres ne pouvant être modifiés à posteriori comme c'est le cas pour les paramètres de

reconstruction. Ces paramètres doivent par ailleurs être adaptés en fonction du sujet à imager (humain en clinique, petit animal en préclinique), du type de radioélément détecté, de l'activité totale présente dans le champ de vue afin d'optimiser la qualité image obtenue. L'objectif de ce paragraphe est de présenter les différents facteurs pris en compte pour le choix des paramètres de reconstruction utilisés dans cette thèse. Les paramètres spécifiques utilisés pour chaque test sont présentés dans la section matériels et méthode des articles suivants.

### 2.4.1. Géométrie de comptage

En imagerie nucléaire, l'objectif est de détecter le plus grand nombre possible de photons provenant d'une source de rayonnement donnée, afin d'obtenir une statistique de comptage suffisante à l'obtention d'une qualité image utile au diagnostic. L'efficacité de détection globale de la caméra dépendra non seulement de la sensibilité intrinsèque des détecteurs, mais également de la géométrie de comptage, c'est-à-dire de l'arrangement des détecteurs par rapport à la source de rayonnement. Ainsi, plus les détecteurs seront proches de la source d'émission, plus le taux de comptage sera important. Cette géométrie de comptage est à la fois conditionnée par la géométrie de la source d'émission gamma (volume de diffusion, forme, profondeur d'émission...) ainsi que par la géométrie de détection définie par l'architecture de la caméra (distance source-détecteur, surface de détection, angle solide de détection...).

En TEMP, il existe plusieurs modes d'acquisition permettant de modifier la géométrie de détection :

- Les acquisitions en mode circulaire, où les détecteurs décrivent une orbite circulaire autour d'un axe de rotation. Il est alors possible de modifier le rayon de rotation, correspondant à la distance entre la surface d'entrée du détecteur et le centre de rotation, afin de s'approcher au plus près du sujet à imager ;
- Les acquisitions en mode autocontour, où chaque détecteur s'approche individuellement, à chaque projection réalisée, au plus près de la surface d'entrée du patient ;

- Pour la caméra CzT 360°, l'utilisation du mode focus permet par ailleurs de modifier la géométrie de détection en contraignant chaque colonne de détection à balayer une zone plus restreinte du champ de vue (voir section 2.1.2).

L'utilisation de ces modes d'acquisition ayant une incidence sur le résultat des tests, le même mode a été utilisé pour comparer les résultats obtenus sur la caméra de Anger et la caméra CzT 360°. Les acquisitions réalisées sur des sources ponctuelles (mesure de résolution spatiale et de sensibilité dans l'air), ou à l'aide de fantômes de dimension inférieure à la taille du champ de vue transverse (fantômes précliniques, rat imprimés en 3D), ont été réalisées en mode circulaire. Les acquisitions réalisées à l'aide de fantômes cliniques (fantôme tête et corps, fantôme de Jaszczak, etc.) ont été, quant à elles, réalisées en mode auto-contour.

Sur les caméras TEP, il n'est pas possible de modifier la géométrie de détection, les détecteurs disposés en couronnes étant fixes. La géométrie de comptage est donc déterminée par l'architecture de la caméra en elle-même, définie par le nombre de détecteurs par couronne, le nombre de couronnes de détection, le diamètre du champ de vue, etc., et ne peut pas être modifié par l'utilisateur. Seule la position de lit permet d'ajuster la position du patient ou du fantôme au centre du champ de vue de la caméra.

#### 2.4.2. Durée d'acquisition

Pour une géométrie de détection donnée, le choix de la durée d'acquisition sera le second élément à prendre en compte. Cette durée d'acquisition pourra être définie de deux manières différentes :

- La méthode pré-temps, où l'acquisition est arrêtée après un certain temps défini par l'utilisateur au démarrage ;
- La méthode pré-coups, où l'acquisition est arrêtée lorsqu'un nombre suffisant d'évènements est détecté dans le champ de vue.

Toutes les acquisitions TEMP et TEP ont été réalisées en utilisant la méthode pré-temps, l'objectif étant de comparer les performances des équipements pour un temps d'acquisition défini.



### 2.4.3. Fenêtre spectrométrique

Pour chaque acquisition réalisée en imagerie nucléaire, une analyse spectrale des photons détectés est réalisée pour ne sélectionner que les photons n'appartenant qu'à une gamme d'énergie déterminée. L'énergie des photons ainsi enregistrés est comprise dans une fenêtre centrée sur le(s) pic(s) photoélectrique(s) du radioélément utilisé avec une largeur d'acceptation variable. Cette technique permet de ne sélectionner que les photons d'intérêt, tout en éliminant les photons correspondant aux rayonnements diffusés. Lors de l'acquisition, le choix de la fenêtre en énergie, et en particulier la largeur de fenêtre, est important, car elle peut impacter les différents tests de performances des équipements. Ainsi, opter pour une fenêtre plus large permet de détecter plus de photons, ce qui accroît la sensibilité du système. En revanche, cela entraîne également une comptabilisation plus élevée de photons diffusés, ce qui peut diminuer la qualité de l'image obtenue.

En TEMP, les mêmes fenêtres en énergie ont été utilisées pour comparer les performances de la caméra de Anger et de la caméra CzT 360°. Elles étaient centrées sur le pic photoélectrique des radioéléments avec une largeur de fenêtre de 15% (129-151 keV pour le  $^{99m}\text{Tc}$ ).

En TEP la fenêtre en énergie utilisée pour comptabiliser les photons d'annihilation était comprise entre 435 et 585 keV.

## 2.5. Reconstruction

Lors de l'évaluation des performances des caméras TEMP ou TEP, il est essentiel de tenir compte des méthodes de reconstruction d'image utilisées ainsi que des méthodes de corrections associées. Ces éléments ont des impacts significatifs sur plusieurs paramètres cruciaux relatifs à la qualité des images obtenues, tels que la résolution spatiale, le contraste image, l'uniformité des coupes reconstruites, ainsi que le niveau de bruit. En outre, il est important de souligner que le choix de ces paramètres a également un effet direct sur la précision des mesures quantitatives effectuées, ce qui implique la nécessité de choisir les

paramètres de reconstruction et de correction appropriées pour garantir des résultats fiables et reproductibles d'un équipement à l'autre.

## 2.5.1. Algorithmes de reconstruction

### 2.5.1.1. Reconstruction analytique : rétroprojection filtrée

La reconstruction par rétroprojection filtrée (FBP : filtered back projection) est une technique de reconstruction utilisée en tomographie pour créer une imagerie tridimensionnelle (imagerie en coupe) à partir d'une série d'images de projection 2D d'un objet. Le principe de la rétroprojection filtrée consiste à projeter les données acquises depuis différents angles de vue sur une grille volumique en 3D. Ces données de projection sont préalablement filtrées dans le domaine fréquentiel (par transformée de Fourier) afin de corriger les artéfacts pouvant apparaître durant le processus d'épandage des images de projection (artéfacts en étoile). C'est une méthode de reconstruction d'image qui n'est plus aujourd'hui utilisée pour la reconstruction d'images cliniques en médecine nucléaire, celle-ci ayant largement été remplacée par les techniques de reconstruction itératives. Cette méthode de reconstruction reste encore néanmoins utilisée pour la mesure des performances des caméras. Son utilisation permet en effet de reconstruire selon une même méthode des données image quelle que soit la caméra utilisée. Il est ainsi possible de comparer les performances intrinsèques de caméras de marque et modèle différents, tout en s'affranchissant de l'impact des algorithmes de reconstruction développés par chaque constructeur sur la qualité image globale obtenue (résolution spatiale, uniformités, bruit, etc.)

Pour l'évaluation des caméras TEMP cette technique de reconstruction n'a pas pu être utilisée, la caméra CzT 360° Veriton ne disposant pas de cette technique de reconstruction.

Pour l'évaluation de la caméra TEP, cette reconstruction a uniquement été utilisée pour l'évaluation de la résolution spatiale du système.

### 2.5.1.2. Reconstruction itérative

Comme pour la méthode de reconstruction par rétroprojection filtrée, la reconstruction itérative est une technique utilisée en tomographie pour créer une image tridimensionnelle à partir d'une série de projections bidimensionnelles mesurées d'un objet. Contrairement à la méthode FBP, qui utilise une approche analytique pour reconstruire l'image, la reconstruction itérative utilise une approche de type « essais et erreurs » pour affiner progressivement l'image de l'objet à reconstruire. Le principe de la reconstruction itérative consiste, à partir d'une estimation initiale de l'image de l'objet, à ajuster cette estimation en fonction des différences entre les projections réelles et les projections calculées. Ce processus est répété plusieurs fois jusqu'à ce que l'image 3D finale satisfasse des critères de qualité prédéfinis. Plus précisément, la reconstruction itérative utilise une approche d'optimisation mathématique pour minimiser la différence entre les projections réelles et les projections calculées. Cette différence est souvent mesurée à l'aide d'une fonction de coût. À chaque itération, l'algorithme de reconstruction ajuste l'estimation de l'image 3D en minimisant cette fonction.

La technique OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) est la méthode de reconstruction itérative la plus utilisée pour la reconstruction d'images tomographiques d'émission (63). Ce type d'algorithme nécessite de définir le nombre total d'itérations (itérations et sous-itérations) utilisé pour la reconstruction d'image. Le nombre d'itérations nécessaire pour converger vers une solution satisfaisante dépend de la qualité des données d'entrée et de la complexité de l'objet scanné. Un nombre d'itérations insuffisant conduit à une image peu bruitée, mais de faible résolution. À l'inverse, l'augmentation du nombre d'itérations permet d'améliorer la résolution spatiale, mais augmente le bruit dans l'image. Il est nécessaire pour chaque type d'algorithme de reconstruction et chaque type de caméra, d'optimiser ces paramètres afin d'obtenir la meilleure qualité image possible dans des conditions données. Plusieurs reconstructions ont été testées au cours des études, notamment en faisant varier le nombre total d'itérations ou en ajoutant des filtres post-reconstruction.

## 2.5.2. Méthodes de correction

### 2.5.2.1. Correction de l'atténuation

En médecine nucléaire, l'imagerie d'émission photonique présente une limitation liée à l'atténuation plus ou moins importante des photons émis dans le patient en fonction de la profondeur et de la densité des tissus traversés. Il en résulte un biais quantitatif sur le nombre d'événements détectés en fonction du lieu d'émission.

Il existe en pratique deux méthodes courantes pour corriger les images de l'atténuation. Une première méthode, toujours utilisée en TEMP, utilise un masque défini par seuillage sur les images de médecine nucléaire pour délimiter les contours du volume imagé. Une correction d'atténuation mathématique par la méthode de Chang (64,65) est ensuite effectuée, en appliquant sur les images un coefficient d'atténuation linéique  $\mu/cm$  en fonction de la profondeur. Cependant, la limite de cette méthode est qu'elle ne permet de définir qu'un seul coefficient d'atténuation, quelle que soit la nature des différents tissus traversés. La deuxième méthode consiste à utiliser une source externe de transmission, le plus souvent une imagerie scanner pour les caméras TEMP et TEP hybrides. Les images de transmission ainsi obtenues sont segmentées pour les principales densités tissulaires (air, eau, muscle, os). Une table de conversion est ensuite appliquée pour convertir les coefficients d'absorption de l'énergie des photons utilisés pour l'imagerie de transmission, vers l'énergie d'émission du radioélément utilisé en médecine nucléaire. La carte d'atténuation ainsi obtenue est alors utilisée lors de la reconstruction pour corriger les images d'émissions de l'atténuation (66).

La caméra CzT 360° corps entier ne disposait pas encore de scanner couplé au moment où ont été réalisés les tests de performance de la caméra. Les images ont donc été corrigées de l'atténuation par la méthode de Chang, en utilisant un facteur  $\mu$  de  $0,11 \text{ cm}^{-1}$  lorsque cela était nécessaire. Le même procédé a été utilisé sur la caméra de Anger bien que la correction d'atténuation à l'aide d'une imagerie scanner soit possible.

En TEP les images ont en revanche été systématiquement corrigées de l'atténuation à l'aide des images scanners.

### 2.5.2.2. Correction du diffusé

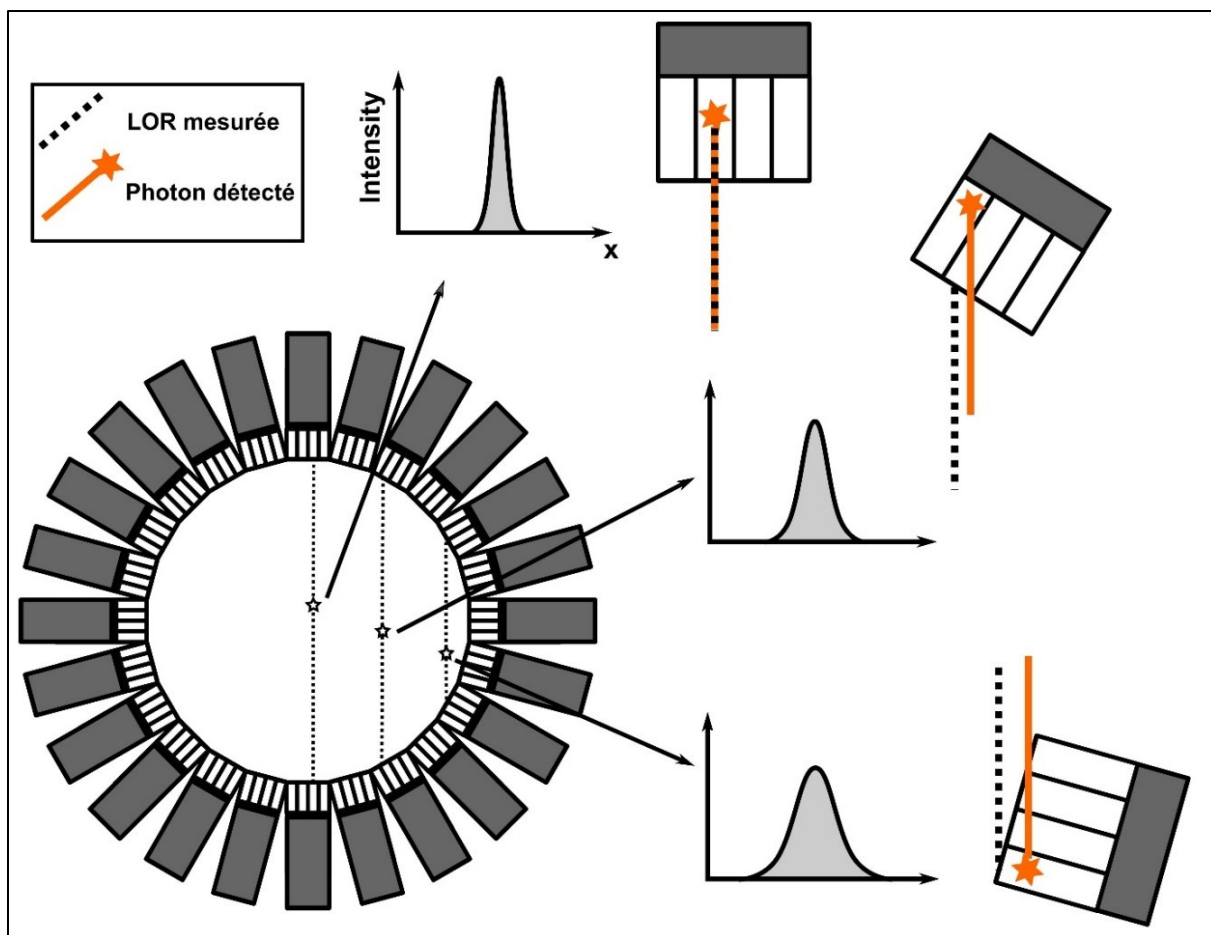
Les événements diffusés correspondent à la détection des photons qui ont interagi par effet Compton dans le patient, ou dans les détecteurs, et dont la trajectoire a été déviée par rapport à leur lieu d'émission. Cela conduit à détecter des événements dont la localisation est erronée. La plupart de ces photons sont éliminés en n'acceptant que les photons dont l'énergie est proche du pic photoélectrique du radioélément mesuré, les photons diffusés ayant perdu une partie de leur énergie lors de leur interaction. Cependant, la résolution en énergie des détecteurs n'étant pas parfaite, une partie de ces photons diffusés sont détectés dans la fenêtre en énergie retenue lors de l'acquisition. Ces photons peuvent alors conduire à l'enregistrement d'évènements dans des zones dépourvues d'activité, ou à une surestimation de l'activité réelle mesurée dans les zones de fixation. La correction du diffusé est donc importante, notamment pour réduire les biais quantitatifs de mesure.

En TEMP, la méthode de correction de diffusion par triple fenêtre en énergie (TEW : Triple Energy Window) (67) est la technique la plus couramment utilisée. Elle consiste à réaliser l'acquisition sur deux fenêtres décalées, inférieure et supérieure, encadrant directement la fenêtre correspondant au pic photoélectrique du radioélément utilisé pour estimer la part de photons diffusés détectés dans le pic principal. La correction du diffusé n'a pas été utilisée en TEMP, celle-ci n'étant pas disponible sur la caméra Veriton lors de nos travaux de recherche.

En TEP, la méthode la plus courante pour corriger les images TEP du diffusé consiste à ajuster dans l'image la distribution spatiale des photons diffusés (68–70). Les contours de l'objet imagé sont tout d'abord définis par segmentation sur la carte d'atténuation. Le contour est alors reporté sur les images d'émission pour définir les événements détectés en dehors de l'objet qui correspondent aux événements diffusés. Ces événements sont ajustés par une fonction analytique simple de type gaussienne pour modéliser la distribution du diffusé. Les sinogrammes sont alors filtrés à l'aide de la fonction ainsi définie pour soustraire la contribution du diffusé à l'intérieur de l'objet. En imagerie TEP, la correction du diffusé a systématiquement été appliquée lors de la reconstruction des images.

### 2.5.2.3. Correction de la réponse impulsionnelle du système (modélisation PSF)

En traitement du signal, la réponse impulsionnelle d'un système caractérise la réponse mesurée en sortie lorsque le système est stimulé en entrée par une impulsion. Dans le cas d'un détecteur gamma, lorsque le système est stimulé par une source ponctuelle, le signal mesuré en sortie prend généralement la forme d'une gaussienne, dont la largeur à mi-hauteur est caractéristique du détecteur. Sur une caméra de médecine nucléaire (TEMP ou TEP), cette réponse impulsionnelle (PSF : Point Spread Function) n'est pas uniforme sur l'ensemble du champ de vue. Il en résulte que la résolution spatiale mesurée dépendra de la localisation de la source dans le plan transverse du champ de vue, comme schématisé dans la Figure 16. En particulier, la résolution spatiale est meilleure au centre du champ de vue et diminue lorsque l'on s'approche de la surface d'entrée des détecteurs. En TEP, cette dégradation de la résolution en bord du champ de vue est liée à une erreur de mesure de la ligne de réponse en fonction du lieu d'interaction du photon dans le cristal. Afin de corriger ces effets, des techniques de correction de la PSF sont utilisées lors de la reconstruction de l'image. Le principe consiste à modéliser au préalable la réponse impulsionnelle du système en chaque point du champ de vue par une fonction mathématique, puis d'appliquer une fonction de correction inverse lors de la reconstruction d'image.



**Figure 16. Erreur de localisation des lignes de réponse et mesure de la réponse impulsionnelle du système en différents points du champ de vue de la caméra TEP**

La caméra TEP Biograph Vision 450 dispose d'un algorithme de reconstruction qui modélise la PSF (TrueX). Cette méthode a été utilisée dans cette étude pour la reconstruction des images TEP. En revanche, la méthode de correction de la PSF n'était pas disponible sur la caméra CzT 360° Veriton lors de la réalisation des tests de performance. Par conséquent, cette méthode de correction n'a pas été utilisée pour la reconstruction des images en TEMP.

### 2.5.3. Autres paramètres

#### 2.5.3.1. Matrice de reconstruction

La matrice de reconstruction définit le nombre de pixels composant l'image. Pour une dimension de champ de vue donnée, la matrice de reconstruction choisie va donc définir la

taille du pixel de l'image. En théorie, plus la taille de la matrice image sera grande pour un champ de vue donné, plus la taille de pixel sera petite et plus la résolution spatiale mesurée sera grande. Cependant, la résolution spatiale globale du système restera toujours limitée par la résolution spatiale intrinsèque du détecteur. Choisir une taille de pixel plus fine que la résolution intrinsèque de détecteur ne conduira donc pas à augmenter la résolution globale du système. Par ailleurs, l'augmentation de taille de la matrice entraînera, pour un nombre donné de coups détectés, une diminution du nombre de coups par pixel enregistré. La diminution de la statistique de comptage mesurée au niveau de chaque pixel va donc conduire à une augmentation de bruit dans l'image et donc à une dégradation potentielle de la qualité image. Il convient donc de choisir la taille de matrice de reconstruction de manière que la taille du pixel soit inférieure à la résolution spatiale intrinsèque du système, tout en évitant de choisir une matrice trop fine qui pourrait nuire à la qualité image obtenue.

Pour les caméras de Anger plusieurs tailles de matrice d'acquisition sont disponibles parmi les suivantes : 64x64, 128x128, 256x256, 512x512, 1024x1024. Le plus souvent, la taille de matrice recommandée sur les caméras de Anger conventionnelles est de 128x128 pour l'acquisition des images de projection en mode tomographique. Sur la caméra CzT 360°, seule la matrice image de taille 256x256 est disponible. Afin de comparer les performances obtenues entre les caméras de Anger et CzT 360°, une matrice de reconstruction de taille 256x256 a été choisie par défaut pour les tests de résolution spatiale et de qualité image sur les deux systèmes. Pour l'acquisition des images cliniques en revanche, la taille de matrice de 128x128 a été conservée sur la caméra de Anger suivant les recommandations des sociétés savantes.

En TEP, les caméras présentent une résolution spatiale intrinsèque nettement supérieure à celle observée en TEMP. La taille de matrice standard utilisée est généralement de 440x440. Toutefois, sur les caméras numériques, des études ont démontré qu'une matrice plus fine de 880x880 pouvait améliorer la détection des lésions, sans provoquer une augmentation significative du bruit (38). Toutes les reconstructions en TEP ont été réalisées avec une matrice 880x880 pour tirer pleinement parti de la résolution spatiale intrinsèque de la machine.



### 2.5.3.2. Filtres de reconstruction

Les algorithmes de reconstruction présentent certaines limites susceptibles d'affecter la qualité et la fidélité des images obtenues. En particulier, les algorithmes de reconstruction itératifs peuvent être à l'origine de bruit généré dans l'image, quand le nombre d'itérations utilisé lors de la reconstruction augmente. De plus, la méthode de reconstruction utilisée peut conduire à la formation de différents types d'artéfacts. Par exemple, les algorithmes de rétroprojection filtrée peuvent être à l'origine d'artéfacts en étoile, tandis que les algorithmes de reconstruction modélisant la PSF peuvent produire des artéfacts en anneau, appelé artéfacts de Gibbs (71). Ces artéfacts peuvent ainsi entraîner une distorsion dans les images et biaiser les analyses visuelles ou quantitatives.

Pour atténuer la présence du bruit et des artéfacts, l'ajout de filtres pré ou post-reconstruction peut être utilisé dans le domaine spatial ou fréquentiel (72,73). Par exemple, un filtre de type gaussien peut être appliqué après reconstruction, pour lisser les images reconstruites à l'aide d'un algorithme itératif et réduire le niveau de bruit présent dans les images. Ce filtre peut avoir un pouvoir lissant plus ou moins important en fonction du paramètre FWHM utilisé, exprimé en millimètres, et qui détermine la force du filtre appliqué.

## 2.6. Paramètres de performance intrinsèque des caméras

Ce chapitre présente les différents paramètres étudiés dans ces différents travaux de recherche pour caractériser les performances intrinsèques des caméras. Il est important de noter que la mise en œuvre de ces mesures dépendra du type de caméra testée (caméra TEMP ou TEP) et du contexte d'utilisation envisagé (évaluation en mode clinique ou en mode préclinique).

### 2.6.1. Résolution spatiale

L'évaluation de la résolution spatiale peut être effectuée de deux manières. D'une part, de manière qualitative, en utilisant des fantômes spécialement conçus pour évaluer la qualité des images produites par les systèmes précliniques (fantôme NEMA NU4 présenté dans la

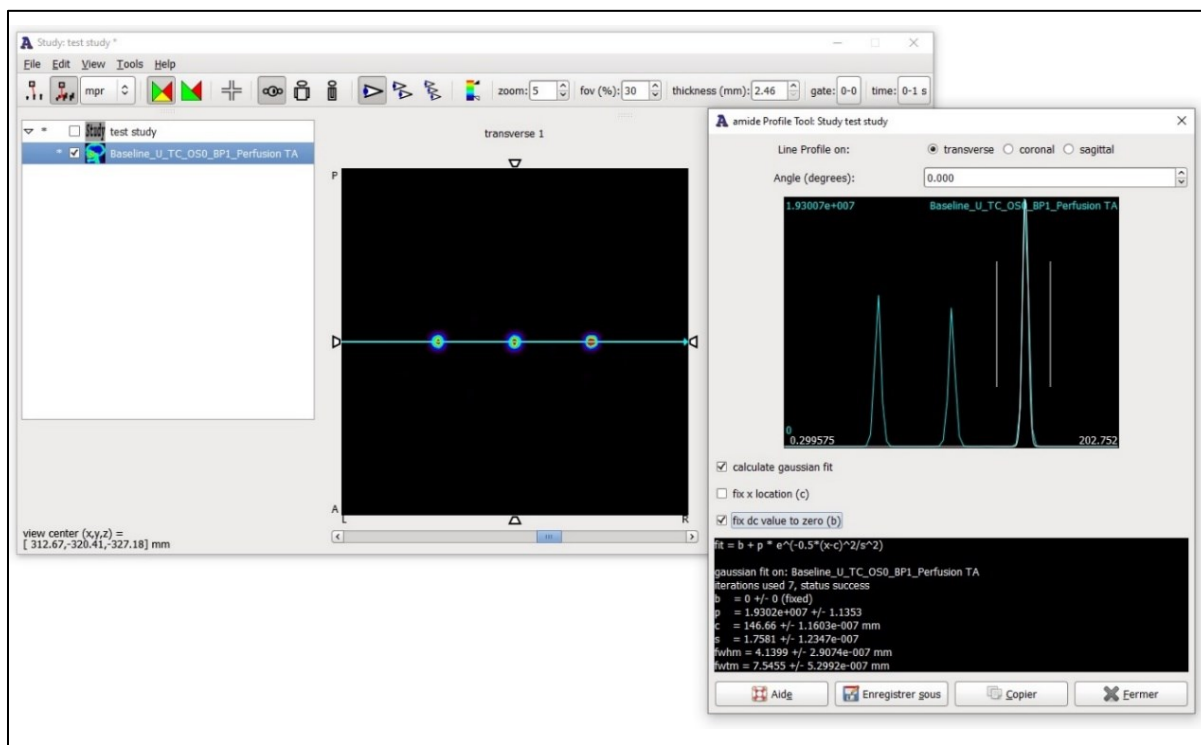
section 2.3.1.1) ou cliniques (tel que le fantôme de Jaszczak présenté dans la section 2.3.2.2). Ces fantômes sont constitués de secteurs comportant des tubes capillaires de différents diamètres, permettant d'apprécier visuellement la résolution spatiale du système. D'autre part, elle peut être réalisée de manière quantitative en utilisant des sources ponctuelles ou linéaires placées dans le champ de vue. Dans ce cas, la résolution spatiale est estimée en traçant un profil passant par le pixel maximal de l'image de la source dans les directions radiale, tangentielle et axiale. La résolution spatiale est alors définie en calculant la largeur à mi-hauteur (FWHM : Full Width at Half Maximum), et en complément la largeur au dixième de hauteur (FWTM : Full Width Tenth Maximum), du profil ainsi obtenu. Un exemple de profil obtenu avec le logiciel Amide (74) est donné dans la Figure 17, pour trois sources positionnées dans le champ de vue.

La résolution spatiale est un point critique pour un dispositif d'imagerie, car elle permet d'évaluer la capacité du système à discriminer deux sources ponctuelles positionnées à une distance le plus proche possible l'une de l'autre. Plusieurs facteurs peuvent avoir une influence sur la résolution spatiale mesurée, tels que la nature des détecteurs (matériau utilisé, épaisseur des cristaux...), les caractéristiques de système de collimation (largeur d'ouverture, épaisseur et profondeur des septas...), la distance entre la source et les détecteurs, la présence de matériaux diffusant autour de la source ou encore les paramètres de reconstruction utilisés (algorithme de reconstruction, nombre d'itérations, sous-itérations, filtre de reconstruction...).

La résolution spatiale peut être évaluée selon deux approches : en mode intrinsèque, c'est-à-dire sans collimateur positionné sur les détecteurs, ou en mode extrinsèque, avec des collimateurs fixés sur les détecteurs. La résolution intrinsèque représente une mesure maximale théorique de la résolution, celle-ci étant surtout utilisée pour comparer les caméras les unes aux autres. En revanche, la résolution spatiale extrinsèque offre une estimation plus réaliste de la résolution réellement atteinte par la caméra, car elle prend en compte tous les composants de la caméra ayant un impact sur la résolution. En effet, les caractéristiques des collimateurs utilisés, telles que l'ouverture, la longueur et l'épaisseur des septas, ont une incidence sur la résolution spatiale mesurée (75).

La caméra CzT 360° Veriton étant équipée de collimateurs non amovibles, toutes les mesures de résolution spatiale ont été réalisées sur les caméras TEMP en mode extrinsèque.

Il convient de souligner que la résolution spatiale n'est pas uniforme dans l'ensemble du champ de vue (FOV : Field Of View), car elle dépend de la distance entre la source et la surface d'entrée du détecteur. Par conséquent, son estimation a été réalisée en positionnant les sources capillaires au centre, puis à différentes positions dans le champ de vue.



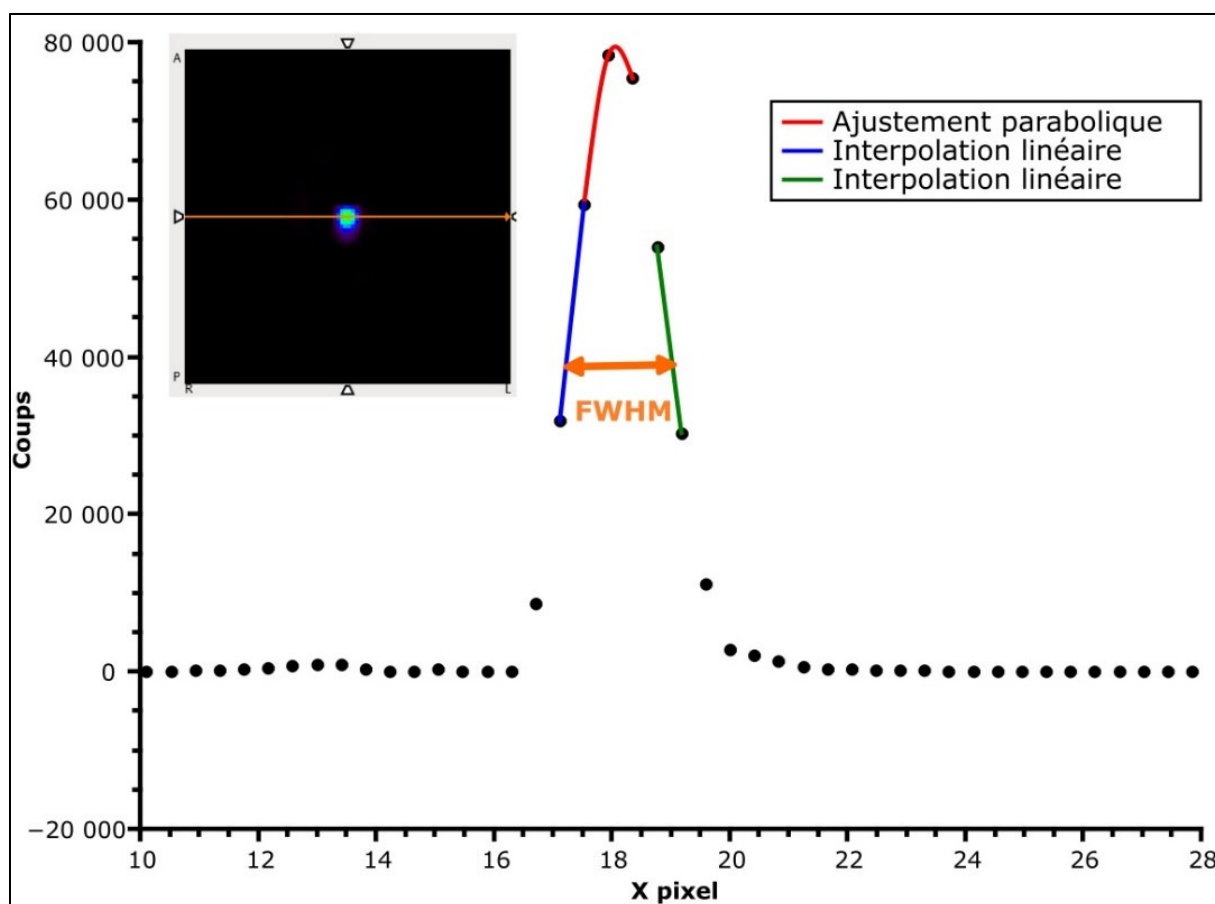
**Figure 17. Estimation de la résolution spatiale pour trois sources positionnées dans le champ de vue de la caméra CzT 360° : coupe transverse centrée sur les trois sources linéaires (au centre) et profils correspondants (à droite)**

Pour l'évaluation de la résolution spatiale en TEMP, les mesures ont été effectuées à l'aide de tubes capillaires remplis d'une solution de technétium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ), présentés dans la Figure 14 (d). Les mesures ont été effectuées dans l'air, à différentes positions dans le champ de vue (0, 4,5, 9 cm) puis en présence de matériau diffusant, en introduisant les tubes capillaires à l'intérieur du fantôme tête et du fantôme corps remplis d'eau à l'aide des inserts adaptés présentés dans la Figure 14 (c).

En TEP, la résolution a été estimée à l'aide de sources de fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) positionnées dans l'air, en l'absence de matériaux diffusant, au centre et à 5 cm du centre du champ de vue. Les valeurs FWHM et FWTM ont été calculées selon les recommandations NEMA NU4-2018, par interpolation linéaire entre les pixels adjacents encadrant la hauteur moitié, ou le

dixième de hauteur pour la FWTM, de la valeur maximale estimée de la fonction de réponse. La valeur maximale a été déterminée par un ajustement parabolique en utilisant le point de crête et les deux points voisins les plus proches de la valeur maximale, comme montré dans la Figure 18.

Les mesures de résolution spatiale ont été effectuées à l'aide de différents algorithmes et en testant différents paramètres de reconstruction, incluant la variation du nombre d'itérations et de sous-itérations utilisés avec les algorithmes de reconstruction itératifs.



### 2.6.2. Résolution en énergie

Lorsqu'une acquisition est réalisée à l'aide d'une gamma-caméra, une analyse spectrale est effectuée pour mesurer l'énergie de chaque rayonnement gamma détecté. Cela permet d'obtenir un spectre en énergie qui représente la distribution des événements

mesurés en fonction de leur énergie d'émission. Seuls les événements correspondant à l'énergie d'émission du radioélément (pic photoélectrique) sont ainsi pris en compte pour la formation de l'image, afin d'éliminer les rayonnements diffusés résultant de l'interaction des photons avec le patient ou dans les collimateurs.

Cependant, la précision de mesure en énergie d'une caméra n'est pas parfaite. Il existe une dispersion de mesure en énergie plus au moins importante pour les événements détectés autour de la valeur réelle. Le pic photoélectrique du radioélément mesuré possède ainsi une distribution de type gaussienne. Par conséquent, une fenêtre spectrale en énergie plus ou moins large (généralement d'environ 15 à 20%), centrée autour du pic photoélectrique, est nécessaire pour comptabiliser l'ensemble des événements issus du pic photoélectrique.

La résolution en énergie exprime ainsi la capacité d'un détecteur à discriminer avec précision l'énergie des rayonnements gamma détectés. Elle est souvent évaluée en mesurant la largeur à mi-hauteur (FWHM) du pic photoélectrique d'un radioélément mesuré, exprimée en pourcent. Plus la largeur du pic est réduite, meilleure est la résolution en énergie. Dans cette étude, la mesure de résolution en énergie a été réalisée pour les principaux radioéléments couramment utilisés en médecine nucléaire conventionnelle, dont les caractéristiques d'émissions sont détaillées dans le Tableau 4. Un exemple de spectre mesuré sur une caméra de Anger est donné dans la Figure 19.

**Tableau 4. Energie d'émission  $\gamma$  des radioéléments utilisés pour la mesure de résolution en énergie**

Radioélément	Demi-vie	Energie (keV)	Intensité (%)
<b>Thallium 201 (<math>^{201}\text{Tl}</math>)</b>	9,3h	69-71	73,7
		167	10,2
<b>Technétium 99m (<math>^{99\text{m}}\text{Tc}</math>)</b>	6 h	141	89
<b>Iode 123 (<math>^{123}\text{I}</math>)</b>	13,2 h	159	83
<b>Indium 111 (<math>^{111}\text{In}</math>)</b>	2,8 j	171	90,9
		245	94,2

Dans cette étude, ce test n'a été réalisé que sur les caméras TEMP uniquement (caméra de Anger et CzT 360°). Pour ce faire, une source linéaire a été préparée pour la caméra CzT 360°, tandis qu'une source ponctuelle a été utilisée pour la caméra de Anger, pour chaque

radioélément testé, conformément aux recommandations préconisées par le constructeur. Une acquisition spectrale a ensuite été réalisée. Les pics photoélectriques de chaque radioélément ont été ajustés à l'aide d'une fonction gaussienne, et la largeur à mi-hauteur calculée pour chaque pic d'intérêt.

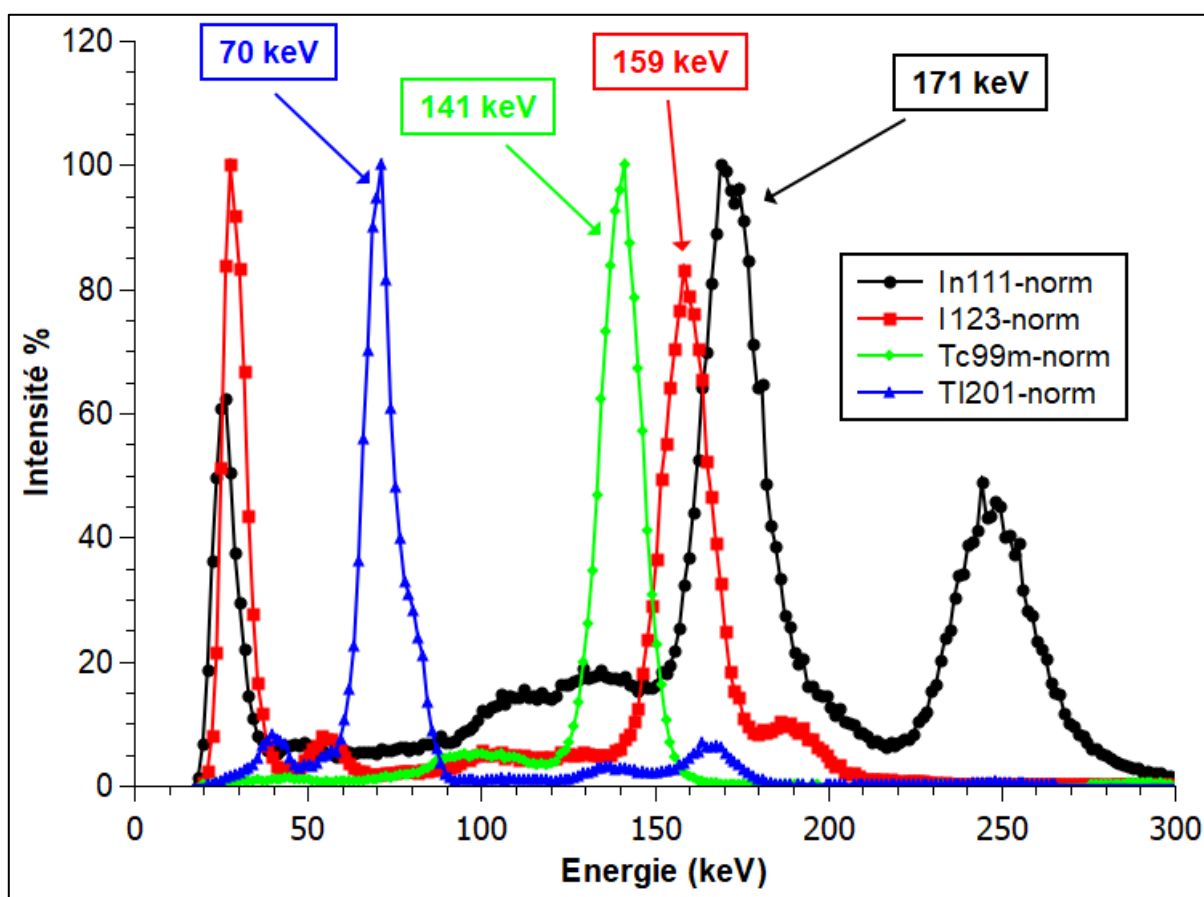


Figure 19. Exemple de spectres mesurés sur la caméra de Anger pour les quatre radioéléments étudiés

### 2.6.3. Sensibilité

La sensibilité d'un système exprime sa capacité à détecter le nombre maximum de désintégrations par unité de temps, lorsque les détecteurs sont exposés à une source radioactive placée dans le champ de vue. Une sensibilité plus élevée signifie qu'un plus grand nombre de coups est détecté par seconde, ce qui se traduit par une statistique de comptage et un rapport signal sur bruit plus élevés.

La sensibilité est mesurée en utilisant une source dont l'activité est connue avec précision, avec une géométrie spécifique telle qu'une source ponctuelle, une source cylindrique ou un fantôme tête ou corps. La source est positionnée généralement au centre du champ de vue, puis une acquisition est effectuée pendant un temps de comptage défini. La sensibilité est ensuite calculée en fonction du nombre total d'évènements détectés à l'issue de l'acquisition en utilisant la formule (1).

$$\text{Sensibilité (coups/s/MBq)} = \frac{\text{Nombre de coups détectés (coups)}}{\text{Temps d'acquisition (s)} \times \text{Activité source (MBq)}} \quad (1)$$

La mesure de la sensibilité est essentielle pour évaluer les performances d'un système d'imagerie, car elle permet de quantifier sa capacité à détecter efficacement les photons gamma émis par la source.

Dans cette étude, l'évaluation de la sensibilité a été effectuée pour les caméras TEMP de Anger et CzT 360° en mode clinique uniquement. La sensibilité globale d'un système dépend non seulement de la performance intrinsèque des détecteurs, mais également de la géométrie de comptage, qui est liée à l'architecture de la caméra (arrangement des détecteurs, surface totale de détection, distance entre les détecteurs et la source...). Ainsi, le test de sensibilité a été réalisé dans différentes conditions de mesure, en utilisant diverses sources de  $^{99m}\text{Tc}$ , et pour différentes configurations de caméra. Ainsi, la sensibilité a été évaluée à l'aide de sources ponctuelles, dans l'air ou en présence de milieu diffusant, ainsi qu'à l'aide des fantômes tête et corps remplis d'une solution radioactive uniforme, comme décrit dans la section 2.3.2.1. A l'issue de chaque acquisition, le nombre de coups enregistrés et le temps total d'acquisition ont été relevés. La sensibilité a ensuite été calculée selon l'équation (1).

#### 2.6.4. Qualité image

L'évaluation de la qualité image s'effectue en utilisant des fantômes conçus spécifiquement pour le type de caméra testé, qu'il s'agisse d'une caméra TEMP ou TEP, et selon son mode d'utilisation, clinique ou préclinique. L'objectif principal de cette évaluation est d'obtenir une mesure précise et fiable de la qualité de l'image, tout en minimisant la

variabilité entre les observateurs. Bien qu'une évaluation visuelle puisse être suffisante, l'évaluation de la qualité image est souvent complétée par l'extraction de paramètres calculés. Cette approche permet d'objectiver une analyse visuelle simple par des mesures quantitatives. Ces paramètres peuvent inclure des mesures de résolution spatiale, de contraste, d'uniformité, de rapport signal-sur-bruit, ou d'autres indicateurs spécifiques à l'imagerie nucléaire. En utilisant ces paramètres calculés, il est ainsi possible de comparer de manière objective les performances des différentes caméras.

#### 2.6.4.1. Evaluation de la qualité image en TEMP clinique

Pour évaluer la qualité des images TEMP en mode clinique, le fantôme de Jaszczak, rempli d'une solution uniforme de  $^{99m}\text{Tc}$ , a été utilisé. En complément d'une simple analyse visuelle, l'American Association of Physicists in Medicine (AAPM) a défini un certain nombre de paramètres calculés pouvant être extraits des images du fantôme (76).

Afin d'évaluer l'uniformité des coupes tomographiques reconstruites ainsi que le bruit dans l'image, une région d'intérêt (ROI : Region of Interest) carrée de taille 15x15 pixels a été tracée dans le fond du fantôme (partie uniforme). Les valeurs moyenne, min, max et l'écart-type ont été relevées. L'uniformité intégrale et l'erreur quadratique moyenne (RMS : Root Mean Square) ont ensuite été calculées à l'aide des formules (2) et (3).

$$\text{Uniformité intégrale} = \frac{\text{pixel max} - \text{pixel min}}{\text{pixel max} + \text{pixel min}} \times 100 \quad (2)$$

$$\text{RMS (\%)} = \frac{\text{écart - type des pixels}}{\text{moyenne des pixels}} \times 100 \quad (3)$$

Pour évaluer le contraste des sphères froides, une ROI carrée de 15x15 pixels a été tracée sur chaque sphère. Les valeurs moyenne et minimale des pixels de chaque sphère ont été relevées et le contraste entre les sphères et le fond du fantôme a ensuite été calculé à l'aide de la formule (4)

$$\text{contraste}_{\text{sphère}} = \frac{\text{moyenne des pixels}_{\text{fond}} - \text{pixels min}_{\text{sphère}}}{\text{pixel min}_{\text{fond}}} \quad (4)$$



#### 2.6.4.2. Evaluation de la qualité image en TEMP préclinique

L'évaluation de la qualité des images en TEMP préclinique a été évaluée à l'aide du MHS Phantom rempli de solutions diluées de  $^{99m}\text{Tc}$  ou d' $^{123}\text{I}$ , en testant différents rapports de concentration entre les sphères et le fond du fantôme. En utilisant des régions d'intérêts volumiques tracées autour des sphères et dans le fond du fantôme, les coefficients de variation (COV : Coefficient Of Variation) pour chaque sphère et le fond ont été calculés à l'aide de la formule (5). Parallèlement, le contraste des sphères chaudes a été évalué selon la formule (6).

$$COV_{\text{sphère ou fond}} = \frac{\text{Ecart - type}_{\text{sphère ou fond}}}{\text{moyenne pixels}_{\text{sphère ou fond}}} \quad (5)$$

$$\text{Contraste}_{\text{sphère}} = \frac{\text{pixel max}_{\text{sphère}}}{\text{moyenne pixels}_{\text{fond}}} \quad (6)$$

#### 2.6.4.3. Evaluation de la qualité image en TEP préclinique

Comme nous l'avons présenté dans la section 2.3.1.1, le fantôme NEMA NU4 permet d'évaluer trois indicateurs de qualité image pour les systèmes d'imagerie préclinique : la fraction de diffusé dans l'air et dans l'eau, l'uniformité de l'image reconstruite, ainsi que la résolution spatiale. Ces indicateurs ont ainsi été évalués en calculant pour chacun, des paramètres quantitatifs représentatifs.

Les fractions absorbées dans l'air et l'eau ont été calculées en traçant des volumes d'intérêt (VOI : Volume of Interest) cylindriques de 4 mm de diamètre et 7,5 mm de hauteur dans l'air et l'eau ainsi que dans le fond du fantôme. La valeur moyenne des pixels a été relevée pour chaque région d'intérêt tracée et les spillovers ratios calculés à l'aide de la formule (7).

$$SOR_{\text{air ou eau}} = \frac{\text{Moyenne pixels}_{\text{air ou eau}}}{\text{Moyenne pixels}_{\text{fond}}} \quad (7)$$

Pour l'évaluation de l'uniformité image, un VOI cylindrique de 22 mm de diamètre et de 10 mm de hauteur a été tracé sur la partie uniforme du fantôme. La valeur moyenne des

pixels ainsi que l'écart-type (SD : Standard Deviation) ont été relevés. L'uniformité a ensuite été calculée à l'aide de la formule (3).

$$SD(\%) = \frac{Ecart - type\ pixels_{fond}}{Moyenne\ pixels_{fond}} \times 100 \quad (3)$$

Pour l'évaluation de la résolution spatiale, les données image ont été reformatées pour obtenir une coupe de 10 mm d'épaisseur centrée sur les tubes capillaires. Des ROIs circulaires entourant chaque tube capillaire ont ensuite été tracées et la valeur du pixel max relevée. Le facteur de recouvrement (RC : Recovery Coefficient) a ensuite été calculé pour chaque tube capillaire à l'aide de la formule (4).

$$RC_{capillaire} = \frac{Pixel\ max_{capillaire}}{Moyenne\ pixels_{fond}} \quad (4)$$

## 2.7. Quantification

La quantification en imagerie TEMP et TEP consiste à mesurer la concentration du radioélément présente au niveau de chaque pixel de l'image, permettant ainsi de déterminer la distribution du radiotraceur dans le corps humain. Cette technique est particulièrement utile en cancérologie pour évaluer l'activité métabolique des tumeurs, notamment pour évaluer l'efficacité des traitements, en comparant l'intensité de fixation avant et après traitement (77,78). Cependant, il existe des sources de biais de mesure, notamment liées à la résolution spatiale limitée du système et aux artefacts de reconstruction tomographique. Par conséquent, il est essentiel d'évaluer l'exactitude des différents paramètres quantitatifs mesurés.

Pour réaliser des mesures quantitatives sur les images, les caméras doivent être préalablement calibrées afin de convertir le nombre de coups détectés par pixel en activité volumique (Bq/mL). Pour ce faire, un facteur de conversion est établi pour relier l'activité connue d'une source radioactive, mesurée à l'aide d'un activimètre de référence, au nombre de coups total détectés par la caméra.

En TEMP, cette calibration peut être réalisée à l'aide d'un fantôme cylindrique rempli d'une solution uniforme d'activité exactement connue et mesurée à l'aide de l'activimètre du service à l'aide de la formule (10).

$$F_{calibration} = \frac{A_{volumique\ fant\ome} (Bq/mL)}{N_{coups\ total} (coups/s/pixel)} \quad (10)$$

Avec  $A_{volumique\ fant\ome}$  l'activité volumique théorique du fantôme calculée à l'heure d'acquisition et  $N_{coups\ total}$  le nombre de coups total par pixel et par unité de temps, mesuré sur un VOI tracé sur l'image du fantôme.

En TEP, cette calibration est généralement réalisée à l'aide d'un fantôme solide de forme cylindrique de germanium-68 ( $^{68}\text{Ge}$ ) dont l'activité est calibrée à une date donnée. Sur les installations SIEMENS, l'acquisition quotidienne de ce fantôme permet de calculer une valeur appelée ECF (scanner efficiency calibration factor) exprimé en Bq.s/coups, qui correspond au rapport entre l'activité théorique du fantôme et le taux de comptage du système. Afin d'améliorer la précision de mesure par la caméra TEP, une calibration croisée avec l'activimètre calibré du service peut être effectuée pour déterminer un facteur de correction appelé Cross Calibration Correction Factor (CCCF). À cette fin, un fantôme cylindrique d'eau de volume connu est rempli avec une solution de  $^{18}\text{F}$  dont l'activité est mesurée précisément à l'aide de l'activimètre. Une acquisition du fantôme est alors réalisée et l'activité volumique est ensuite déterminée sur le VOI tracé sur l'image du fantôme. Le facteur CCCF est alors calculé à l'aide de l'équation (11).

$$CCCF = \frac{A_{th\eorique\ fant\ome} (Bq)}{V_{fant\ome} (mL) \times A_{volumique\ mesur\ee} \left(\frac{Bq}{mL}\right)} \quad (11)$$

Avec  $A_{th\eorique\ fant\ome}$  l'activité théorique de remplissage du fantôme à l'heure d'acquisition, mesurée à l'aide de l'activimètre,  $V_{fant\ome}$  le volume du fantôme et  $A_{volumique\ mesur\ee}$  l'activité volumique mesurée sur un VOI tracé sur les images reconstruites du fantôme.

### 2.7.1. Paramètres semi-quantitatifs en TEMP

La TEMP a longtemps été considérée comme une modalité d'imagerie non quantitative, en raison des nombreux biais de mesure liés aux capacités limitées des caméras à scintillation (faible résolution spatiale, absence de correction du diffusé et d'atténuation, etc.). Ces limites ont depuis été repoussées grâce à des détecteurs à cristaux haute résolution de plus faible épaisseur, de même qu'au recours à des algorithmes de reconstruction permettant de réaliser de la correction de diffusion, ou encore la démocratisation des systèmes hybrides TEMP/TDM permettant de réaliser en routine de la correction d'atténuation à partir des images scanner. Les enjeux en termes de quantification sont devenus d'autant plus importants que le développement de la radiothérapie interne vectorisée en médecine nucléaire nécessite d'utiliser des outils quantitatifs à des fins de dosimétrie pré et post-traitement. Malgré tout, les caméras de Anger encore en service à ce jour, ne disposent pas toujours des outils intégrés permettant de réaliser de manière directe de la quantification sur les images tomoscintigraphiques.

Dans cette étude, nous n'avons pas réalisé de quantification absolue en TEMP, mais seulement testé la quantification relative, ou semi-quantitative, en calculant des rapports de concentration T/N entre une zone tumorale et une zone non tumorale, telle qu'un tissu ou un organe sain (par exemple rapport Tumeur/Foie, Tumeurs/Reins, etc.). Le rapport T/N a été obtenu en traçant un VOI englobant la tumeur ou l'organe d'intérêt, puis calculé à partir de la valeur du pixel max relevée à l'aide de la formule (12).

$$T/N = \frac{\text{pixel max}_{\text{tumeur}}}{\text{pixel max}_{\text{organe}}} \quad (12)$$

Afin de tester la précision des mesures semi-quantitatives, des facteurs de recouvrement ont été calculés pour chaque rapport T/N à l'aide l'équation (13).

$$RC_{T/N} = \frac{T/N \text{ mesuré}}{T/N \text{ théorique}} \quad (13)$$

Avec  $T/N_{\text{mesuré}}$  le rapport de concentration théorique calculé à partir des activités mesurées des solutions de remplissage.

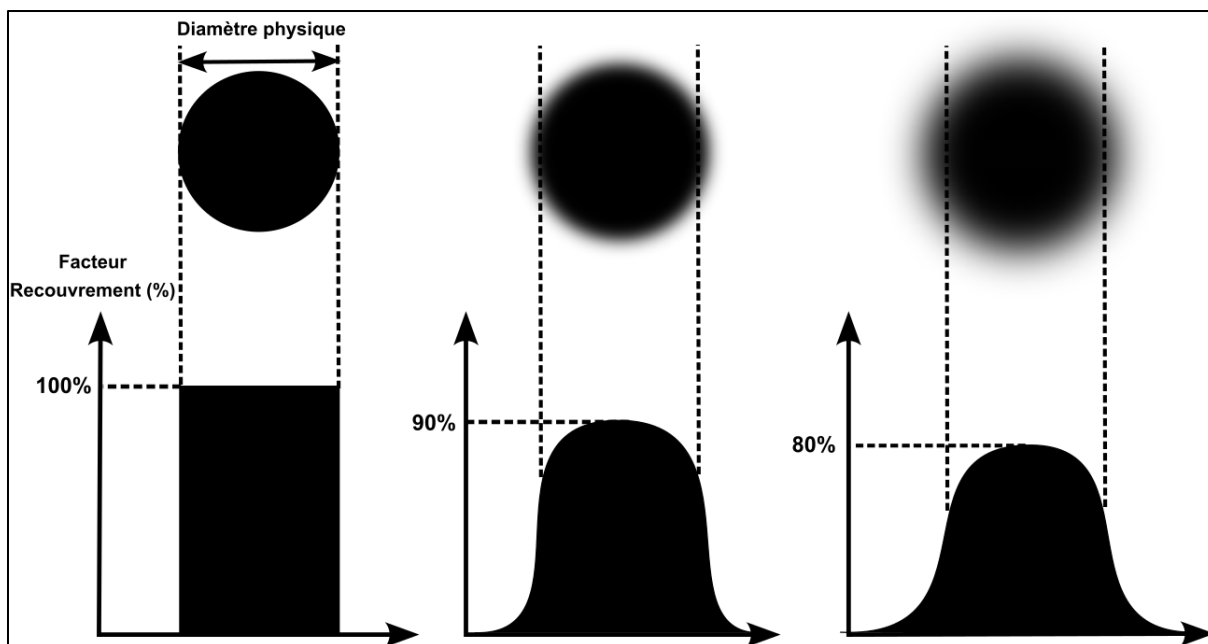
## 2.7.2. Paramètres quantitatifs en TEP

A l'inverse des caméras TEMP, l'imagerie TEP a toujours été largement utilisée pour réaliser de la quantification. En oncologie, le calcul de l'index SUV (Standardized Uptake value) et de ses valeurs dérivées, telles que le SUVmax, SUVmean, SUVpeak, etc., est la méthode la plus communément utilisée pour caractériser l'intensité de fixation du  $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) dans les tissus (79–81). Le calcul de ces index permet ainsi de caractériser l'activité métabolique des tumeurs en fonction de l'intensité de captation du radiotraceur, et d'évaluer l'efficacité thérapeutique en comparant l'intensité de fixation des lésions cancéreuses avant et après traitement. Les SUVs sont des valeurs de fixation normalisées, calculées à l'aide de l'équation (14).

$$SUV = \frac{\text{fixation du traceur dans la tumeur ou l'organe d'intérêt} (Bq \cdot mL^{-1})}{\text{activité totale injectée au patient} (Bq) \times \text{masse du patient} (g)} \quad (14)$$

Le calcul de ces index nécessite donc de mesurer le plus précisément possible l'activité volumique au niveau de chaque pixel de l'image.

Afin d'évaluer la précision de la quantification d'un système TEP, on a généralement recours au calcul de facteurs appelés coefficients de recouvrement (RC : Recovery Coefficient). Les facteurs RC correspondent au rapport entre l'activité volumique mesurée et l'activité volumique réelle présente dans des sphères de contraste. Ce rapport de recouvrement, idéalement égal à 1 pour un système parfait, est toutefois affecté par certain nombre de biais quantitatifs, liés aux performances physiques de la caméra, notamment à la résolution spatiale intrinsèque du système, mais également aux paramètres utilisés pour la reconstruction des images (algorithme de reconstruction, taille de la matrice image...). Ces biais de mesure sont liés à l'effet de volume partiel qui se caractérise par une sous-estimation plus ou moins importante de l'activité mesurée en fonction de la taille des sphères (82,83), comme illustré dans la Figure 20.



**Figure 20. Illustration de l'augmentation graduelle de l'effet du volume partiel, mesurée de gauche à droite, pour une source radioactive sphérique**

Afin d'évaluer la précision de la quantification sur le système TEP en mode préclinique, le MHS Phantom muni de quatre sphères remplissables de différentes dimensions, présenté dans la section 2.3.1.2, a été utilisé. Les sphères et le fond du fantôme ont été remplis avec différentes concentrations radioactives pour obtenir un rapport de contraste défini. Les expériences ont été répétées avec différents rapports d'activité entre sphères et fond et différents radioéléments couramment utilisés en oncologie préclinique tels que le fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) ou le gallium-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ). Différentes conditions d'acquisition (position du fantôme et nombre de sources présentes dans le champ de vue) et différents paramètres de reconstruction (algorithme, nombre d'itérations...) ont par ailleurs été testés.

En oncologie, il existe différentes méthodes pour mesurer l'intensité de fixation du radiotraceur (84) au niveau d'une région d'intérêt et ainsi calculer les index SUV à l'aide de l'équation (14). Les deux méthodes de quantification couramment employées en imagerie TEP, qui ont été utilisées dans cette étude pour calculer les facteurs de recouvrement, sont les suivantes :

- Amax, qui correspond à la valeur du pixel maximum mesuré dans un VOI de taille supérieure au diamètre physique de la sphère ;

- A50, qui correspond à la valeur moyenne des pixels calculée sur un VOI défini par un isocontour de 50% autour du pixel maximum.

A partir des valeurs de A<sub>max</sub> et A<sub>50</sub> déterminées sur les VOIs tracés sur les sphères chaudes du MHS Phantom, les facteurs de recouvrement pour chacun de ces paramètres ont été calculés à partir des formules (15) et (16).

$$RC A_{max} = \frac{A_{max} (Bq \cdot mL^{-1})}{A_{théorique\ sphère} (Bq \cdot mL^{-1})} \quad (15)$$

$$RC A_{50} = \frac{A_{50} (Bq \cdot mL^{-1})}{A_{théorique\ sphère} (Bq \cdot mL^{-1})} \quad (16)$$

Avec A<sub>théorique sphère</sub> l'activité théorique présente dans la sphère à l'heure d'acquisition et calculée à partir de l'activité de la solution mère utilisée pour le remplissage des sphères corrigé de la décroissance radioactive.

## 3. Résultats



### 3.1. Evaluation des performances intrinsèques des caméras CzT 360° en utilisation clinique et comparaison aux caméras de Anger

#### 3.1.1. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était de caractériser les performances d'une caméra TEMP CzT 360° en utilisant des conditions proches de celles utilisées en clinique, et de les comparer aux performances obtenues avec une caméra de Anger conventionnelle. Chaque test a été effectué dans les mêmes conditions sur la caméra SPECTRUM-DYNAMICS Veriton et sur une caméra de Anger de type SIEMENS Symbia T2. Les performances en termes de résolution spatiale, de résolution en énergie, de sensibilité et de qualité image ont ainsi été mesurées. La résolution spatiale extrinsèque a été évaluée à l'aide de sources linéaires placées à différentes positions dans le champ de vue. La résolution en énergie a été évaluée à l'aide d'acquisitions spectrales réalisées pour les principaux radioéléments utilisés en médecine nucléaire ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{111}\text{In}$ ). La sensibilité globale du système a été évaluée pour différentes géométries de source (sources ponctuelles, sources cylindriques, fantôme tête et corps). La qualité image a été évaluée à l'aide d'un fantôme de Jaszczak. Enfin, cet article a également présenté les premières images cliniques réalisées avec la caméra CzT 360° sur une sélection de différents types d'examens couramment pratiqués en médecine nucléaire, notamment la scintigraphie osseuse, la scintigraphie thyroïdienne ou la scintigraphie rénale ainsi qu'une imagerie réalisée après un traitement au radium-223 ( $^{223}\text{Ra}$ ). Comme pour l'étude sur fantôme, chaque patient a été successivement imagé sur les caméras CzT 360° et de Anger afin de comparer la qualité image obtenue.

### 3.1.2. Evaluation of a new multipurpose whole-body CzT-based camera : comparison with a dual-head Anger camera and first clinical images

Desmonts et al. *EJNMMI Physics* (2020) 7:18  
<https://doi.org/10.1186/s40658-020-0284-5>

EJNMMI Physics

YOUNG INVESTIGATORS

Open Access

## Evaluation of a new multipurpose whole-body CzT-based camera: comparison with a dual-head Anger camera and first clinical images



Cédric Desmonts<sup>1\*</sup> , Mohammed Abdeldjalil Bouthiba<sup>2</sup>, Blandine Enilorac<sup>1</sup>, Catherine Nganoa<sup>1</sup>, Denis Agostini<sup>1,2</sup> and Nicolas Aide<sup>1,2,3</sup>

\* Correspondence: [desmonts-c@chu-caen.fr](mailto:desmonts-c@chu-caen.fr)

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Caen University Hospital, Avenue de la côte de Nacre, 14033 Caen Cedex 9, France

Full list of author information is available at the end of the article

#### Abstract

**Background:** Evaluate the physical performance of the VERITON CzT camera (Spectrum Dynamics, Caesarea, Israel) that benefits from new detection architecture enabling whole-body imaging compared to that of a conventional dual-head Anger camera.

**Methods:** Different line sources and phantom measurements were performed on each system to evaluate spatial resolution, sensitivity, energy resolution and image quality with acquisition and reconstruction parameters similar to those used in clinical routine. Extrinsic resolution was assessed using <sup>99m</sup>Tc capillary sources placed successively in air, in a head and in a body phantom filled with background activity. Spectral acquisitions for various radioelements used in nuclear medicine (<sup>99m</sup>Tc, <sup>123</sup>I, <sup>201</sup>Tl, <sup>111</sup>In) were performed to evaluate energy resolution by computing the FWHM of the measured photoelectric peak. Tomographic sensitivity was calculated by recording the total number of counts detected during tomographic acquisition for a set of source geometries representative of different clinical situations. Sensitivity was also evaluated in focus mode for the CzT camera, which consisted of forcing detectors to collect data in a reduced field-of-view. Image quality was assessed with a Jaszczak phantom filled with 350 MBq of <sup>99m</sup>Tc and scanned on each system with 30-,20-,10- and 5-min acquisition times.

(Continued on next page)

(Continued from previous page)

**Results:** Extrinsic and tomographic resolution in the brain and body phantoms at the centre of the FOV was estimated at 3.55, 7.72 and 6.66 mm for the CzT system and 2.47, 7.75 and 7.72 mm for the conventional system, respectively. The energy resolution measured at 140 keV was 5.46% versus 9.21% for the Anger camera and was higher in a same manner for all energy peaks tested. Tomographic sensitivity for a point source in air was estimated at  $236 \text{ counts}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{MBq}^{-1}$  and increased to  $1159 \text{ counts}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{MBq}^{-1}$  using focus mode, which was 1.6 times and 8 times greater than the sensitivity measured on the scintillation camera ( $144 \text{ counts}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{MBq}^{-1}$ ). Head and body measurements also showed higher sensitivity for the CzT camera in particular with focus mode. The Jaszczak phantom showed high image contrast uniformity and a high signal-to-noise ratio on the CzT system, even when decreasing acquisition time by 6-fold. Representative clinical cases are shown to illustrate these results.

**Conclusion:** The CzT camera has a superior sensitivity, higher energy resolution and better image contrast than the conventional SPECT camera, whereas spatial resolution remains similar. Introduction of this new technology may change current practices in nuclear medicine such as decreasing acquisition time and activity injected to patient.

**Keywords:** Molecular imaging, Multipurpose CzT-camera, SPECT, Whole-body imaging

## Background

Dedicated cardiac CzT-based cameras have been commercially available for a decade. These cameras have a higher sensitivity and better energy resolution than Anger cameras [1–4]. Gains in sensitivity have drastically changed patient management of myocardial SPECT perfusion exploration in particular, with a decrease in acquisition time or total activity administered to the patient [5, 6]. Moreover, the better discrimination of radioisotope photopeaks opens new perspectives with dual-isotope acquisitions [7–9]. Most recently, new cameras equipped with wide-field CzT detectors have been introduced to extend the use of this technology to all nuclear medicine explorations. GE Healthcare was the first manufacturer to commercialize such a multi-purpose CzT camera [10]. This camera is equipped similarly to an Anger camera with two large, flat detectors, thus keeping the same detection geometry as conventional SPECT systems. More recently, Spectrum Dynamics has unveiled a new camera architecture with a ring-configuration CzT detector. The latter has been previously described by Goshen et al. [11].

The purpose of the present study was to evaluate the SPECT performance of the Veriton CzT camera and to compare it with a conventional scintillation camera using the recommended parameters for clinical routine.

## Methods

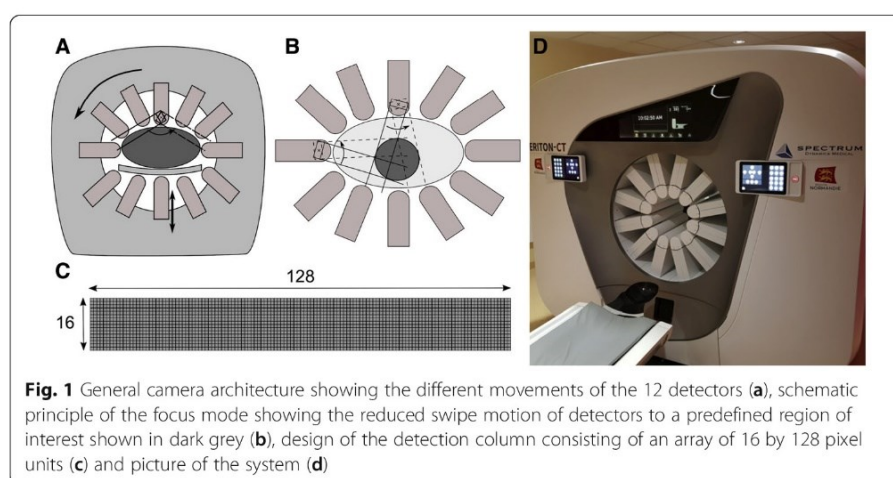
### CzT camera

All tests were performed on the first VERITON camera (Spectrum Dynamics, Caesarea, Israel) commercially available (FDA and EU clearance was obtained for the present study), installed at the University Hospital of Caen, France. The camera consisted of 12 columns of detectors arranged in a ring configuration. Each column was composed of a  $16 \times 128$  array of CzT pixel units and equipped with high sensitivity tungsten parallel-hole collimators in alignment with the pixel array. Detector surfaces were equipped with skin sensors to get as close to the body

contours as possible during acquisition. Acquisition could be performed either in manual mode with a circular field of view or in body-contouring mode. Acquisition consisted of a few angular acquisition steps ensured by a gantry rotation. The number of required steps, typically four for normal body contours, was dependent upon the size of the field of view. At each acquisition step, a sweeping motion of each column of detectors was performed to collect data from the entire field of view. A focus mode was also available to force detector movement to collect data in a region of interest defined by the user on a pre-scan acquisition. Figure 1 describes the general camera architecture and explains the focus mode. In this study, all acquisitions were performed with a default energy window set by manufacturer at 20% centred on the photopeak of  $^{99m}\text{Tc}$  and a matrix size of  $256 \times 256$ , resulting in a squared pixel size of 2.46 mm. Images were reconstructed with a proprietary OSEM algorithm including the use of an internal pre-iteration median convolution kernel for noise suppression, with 10 iterations, 32 subsets and without the use of a post-reconstruction filter.

#### Anger camera

The Anger camera used in this study was a dual-head Symbia camera (Siemens, Erlangen, Germany) equipped with a 3/8 inch NaI (Tl) crystal. Detectors were equipped with a low-energy, high-resolution (LEHR) collimator. A full calibration of the detector was done before the evaluation, and the camera passed all calibration tests. SPECT acquisitions were performed with standard reconstruction parameters used in clinical routine as recommended by the manufacturer. With the exception of some tests that needed default parameters to be adjusted, all acquisitions were performed with the following parameters: an energy window of 15% centred at  $^{99m}\text{Tc}$  photopeak (140 keV), 64 projections with a matrix size of  $128 \times 128$ , resulting in a 4.8-mm-square pixel size. Reconstructions were performed with a 2D-OSEM algorithm with 8 iterations and 4 subsets and without post-filtering.





### Patient examinations

As part of the FDA clearance scheme, several patients were imaged within the framework of a phase I study approved by the regional Ethics committee under the number ID RCB: 2017-A01448-45, registered at [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) with the following number: NCT03438123. We selected cases representative of various isotopes, organ sizes and shapes, as well as count statistics.

### Extrinsic resolution

Extrinsic resolution was assessed using 1-mm-diameter capillaries (PTW Freiburg) placed in air and filled with approximately 20 MBq/mL of  $^{99m}\text{Tc}$ . The three-line sources were positioned parallel to the longitudinal axis of rotation, 0, 4.5 and 9 cm from the centre of the field of view. Five-minute tomographic acquisitions were performed on both cameras with a circular shape, a radius of rotation of 15 cm and a matrix size  $256 \times 256$  to obtain the finest linear sampling. The resulting pixel size was 2.46 mm for the CzT camera and 2.40 mm for the Anger camera. Acquisitions were performed on the Anger camera with LEHR collimators. Different sets of images were reconstructed using an OSEM reconstruction algorithm by varying the total number of iterations from 8 to 640, except for the Anger camera for which the maximum number of iterations was limited to 320, and without post-reconstruction filters applied. Profiles passing through the maximum pixel value of each source were drawn in radial and tangential directions. A Gaussian function was fitted to compute the full width at half maximum (FWHM) of each profile measurement.

### Tomographic resolution

As final image resolution depends on both acquisition and reconstruction parameters, tomographic resolution was estimated with phantoms simulating different clinical situations used in routine.

To mimic a clinical brain acquisition, tomographic resolution was first estimated using a head phantom (from International Electrotechnical Commission (IEC) Standard 61675-2) equipped with three cavities located in the middle and at 4.5 and 9 cm from the centre. The same line sources used for extrinsic resolution measurement were introduced in the phantom filled with a background activity of 56 MBq of  $^{99m}\text{Tc}$ . The phantom was positioned at the centre of the camera, and acquisitions were performed with a circular radius of rotation of 15 cm. For the CzT camera, a 640-s acquisition was performed with a matrix size of  $256 \times 256$ , and for the Anger camera, 64 projections of 10 s per head were performed with a matrix size of  $128 \times 128$  and a zoom factor 1.45.

To mimic a clinical body acquisition, the same experiment was then carried out using a body phantom (from IEC standard 61675-1) filled with a 97-MBq background activity of  $^{99m}\text{Tc}$  using the previous line sources placed at the same distance from the centre of the phantom. Acquisitions were performed on both cameras with the phantom placed at the centre of field of view in autocontour mode. For the CzT camera, a 640 s was performed with a matrix size of  $256 \times 256$ , and for the Anger camera, 32 projections per head of 20 s were performed with a matrix size of  $128 \times 128$  without zoom factor. All acquisitions were

reconstructed by varying the total number of iterations from 8 to 640, except for the Anger camera for which the matrix size used limited the maximum number of iterations to 320 for the head phantom and 160 for the body phantom, and by applying a Gaussian post-reconstruction filter of 5-mm FWHM. A profile passing through the maximum pixel value of the sources was drawn. A Gaussian function was fitted to determine the FWHM of each line source in the radial and tangential directions.

### Energy resolution

Energy resolution was measured for the most commonly used radioelements in nuclear medicine:  $^{201}\text{Tl}$  (70 keV, 167 keV),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (140 keV),  $^{123}\text{I}$  (159 keV) and  $^{111}\text{In}$  (171 keV, 245 keV). Source preparation and spectral acquisition were carried out according to manufacturer's recommendations. For the CzT camera, energy spectra were acquired using fillable cylinders of around 42 cm-length and 0.9 cm of inner diameter, filled with a solution of 110 to 370 MBq depending on the tested radioisotope and placed at the centre of the field of view. On the Anger camera, point sources were used instead with an activity adjusted so that the count rate measured on the camera was between 15 and 50 kilocounts per second at acquisition start and centred in the field of view equidistant from the 2 detectors equipped with LEHR collimators. Energy spectra were acquired for all pixel elements on the CzT camera and for the two detectors on the Anger camera. Spectral acquisition was stopped when the number of counts per pixel reached 25 kilocounts for the CzT camera, and when the number of counts recorded at the maximum energy peak was about 32 kilocounts for the Anger camera. Each peak of energy was fitted by a Gaussian function to calculate FWHM. The resulting energy resolution was expressed as the mean FWHM for all pixel units  $\pm$  Standard Deviation (SD) for the CzT camera and as the mean FWHM for the two detectors  $\pm$  SD for the Anger camera.

### Tomographic sensitivity

The purpose of this test was to assess tomographic sensitivity under conditions used in clinical routine rather than to evaluate the intrinsic sensitivity of the system. Therefore, the default parameters used in clinical routine were selected. As the global sensitivity of the system depends both on the nature of the detectors and on the geometry of detection, sensitivity was assessed for different types of radiation sources, including conditions representative of clinical situations. Sensitivity was first evaluated on each camera with a point source of approximately 25 MBq of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  placed at the centre of the field of view and a radius of rotation of 15 cm. Measures were successively performed with the source placed in air, at the centre of a water-filled head phantom and at the centre of a water-filled body phantom (phantoms are those described in the tomographic resolution section). Two different count measurements were performed on the CzT camera: one on the entire field of view and a second with a focus of the detector on a circular region of interest centred on the point source. Sensitivity was then evaluated with the head and the body phantoms filled with a uniform solution of approximately 350 MBq of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  and placed at the centre of the field of view. Acquisition was

performed with a radius of rotation of 15 cm for the head phantom and in auto-contour mode for the body phantom. The exact activity of the prepared sources was assessed by applying radioactive decay correction to the measurement performed with a calibrated well counter (MEDI-405, Medisystem, Guyancourt, France). The total number of counts was recorded for each acquisition of 450-s duration, and the sensitivity was calculated as follows:

$$\text{Sensitivity (counts.MBq}^{-1}.\text{s}^{-1}) = \frac{\text{total recording counts}}{\text{acquisition time (s)} \times \text{source activity (MBq)}}$$

### Image quality

A Flangeless Deluxe Jaszczak phantom filled with 350 MBq of  $^{99m}\text{Tc}$  was scanned on each camera to evaluate global image quality, lesion detectability and uniformity of the reconstructed slice. Phantom was positioned on a headrest at the centre of the field of view, and acquisitions were performed in autocontour mode with the default parameters described above. Focus mode was not activated on CzT camera. Images were acquired on Anger camera with a zoom factor of 1.45 resulting in a squared pixel size of 3.3 mm. To evaluate the influence of acquisition time, four acquisitions were tested as follows: 30, 20, 10 and 5 min. Images were corrected for attenuation with the Chang attenuation method, applying a coefficient of attenuation of  $0.11 \text{ cm}^{-1}$ . For each acquisition, the total number of counts was recorded. To easily compare the SPECT performance of the two cameras, image quality was quantitatively assessed by computing contrast, uniformity and noise index values, as proposed by the American Association of Physicists in Medicine [12]. All regions of interest and statistical tests were computed using the AMIDE software [13].

### Image contrast

To calculate the image contrast for each dataset, the transverse slice where the cold spheres were the most visible was selected. The minimum pixel counts were determined for each spheres in the chosen slice, and the mean pixel value was calculated in a  $15 \times 15$ -pixel square ROI drawn in the uniform background of the phantom. The image contrast was then calculated for each cold sphere as follows:

$$\text{Contrast} = \frac{\text{mean pixel}_{\text{background}} - \text{min pixel}_{\text{coldsphere}}}{\text{mean pixel}_{\text{background}}}$$

### Tomographic uniformity

To calculate the image uniformity, a  $15 \times 15$ -pixel square ROI was drawn on a transaxial slice located on the uniform part of the phantom. The mean, maximum, minimum and standard deviations of the pixel values within the ROI were recorded. Integral uniformity and root mean square noise (RMS noise) were calculated with the following formulas:

$$\text{Integral uniformity (\%)} = \frac{(\text{max pixel} - \text{min pixel})}{\text{max pixel} + \text{min pixel}} \times 100$$

$$\text{RMS noise(\%)} = \frac{\text{standard deviation}}{\text{mean pixel value}} \times 100$$

### Clinical images

Four clinical cases were studied to compare image quality obtained on the CzT and Anger cameras: a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate thyroid scan (15 min after injection of 117 MBq, 10 min scan duration), a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP bone scintigraphy (3 h after injection of 643 MBq, 10-min scan duration), a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA renal scan (4-h after injection of 111 MBq, 10-min scan duration) and a prostate cancer treatment imaging study after injection of  $^{223}\text{Ra}$  (48-h after injection of 5.27 MBq, 30-min scan duration). Patients were scanned successively on each camera with the same acquisition time. The patients were first scanned on the Anger camera and then on the CzT camera with correction of scan duration for activity decay. To quantitatively assess image quality, the contrast-to-noise ratio (CNR) was computed for each lesion detected. Two spherical volumes of interest (VOI) of 5-mm diameter were manually drawn on clinical images using the AMIDE software [13]: the first one centred on the lesion and the second on healthy tissue near the lesion. CNR was calculated as follows:

$$\text{CNR} = \frac{\text{mean pixel value}_{\text{lesion}} - \text{mean pixel value}_{\text{healthy tissue}}}{\text{standard deviation}_{\text{healthy tissue}}}$$

All images were analysed, and VOIs were manually drawn jointly by a nuclear medicine physician and an expert in medical physics with more than 10 years of experience.

## Results

### Extrinsic resolution

Figure 2 a presents the measured FWHM as a function of number of iterations, at 0, 4.5 and 9 cm from the centre of the field of view for both cameras.

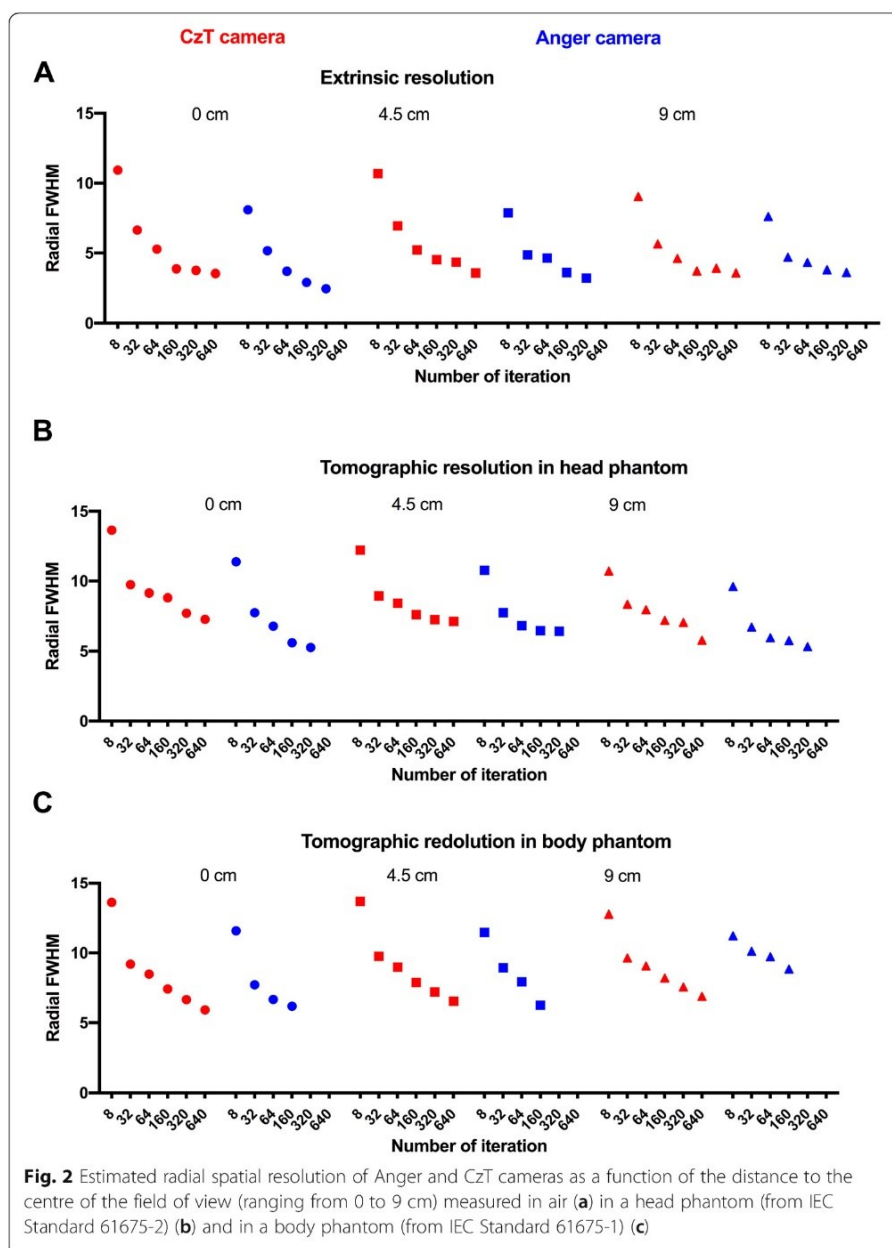
The maximum FWHM obtained at the convergence of the reconstruction algorithm on the CzT camera for the three-line sources placed at 0, 4.5 and 9 cm from the centre of the camera was 3.54, 3.58 and 3.59 mm, respectively, in the radial direction. The respective results obtained on the Anger camera were 2.47, 3.24 and 3.63 mm in the radial direction. While the measured extrinsic resolution was slightly higher for the Anger camera at the centre of the field of view, the resolution decreased when approaching the surface of detectors while it remained constant with the CzT camera whatever the source position.

### Tomographic resolution

Figure 2 b and c present the measured FWHM as a function of the number of iterations for the brain and body phantoms at 0, 4.5 and 9 cm from the centre of the field of view for both cameras.

For the brain phantom, using the standard reconstruction settings, the calculated FWHM obtained on the CzT camera with 10 iterations and 32 subsets for the three-line sources placed at 0, 4.5 and 9 cm from the centre of the camera were 7.72, 7.26 and 7.07 mm in the radial direction. The respective results obtained for the Anger camera with 4 iterations and 8 subsets were 7.75, 7.76 and 6.73 mm.





For the body phantom, using the standard reconstruction settings, the calculated FWHM obtained on the CzT camera for the three-line sources placed at 0, 4.5 and 9 cm from the centre of the camera were 5.92, 6.55 and 6.89 mm in the radial direction. The respective results obtained for the Anger camera were 7.72, 8.93 and 10.12 mm.

### Energy resolution

Table 1 shows the energy resolution estimated for the photoelectric peaks of the four tested radioisotopes. Energy resolution was expressed as the measured FWHM

**Table 1** Percent FWHM measured on CzT and Anger cameras for 6 energy peaks. Results are expressed in mean (SD)

Radioisotope	<sup>201</sup> Tl		<sup>99m</sup> Tc	<sup>123</sup> I	<sup>111</sup> In	
Energy peak (keV)	70	167	140	159	171	245
% FWHM Anger camera	14.08 (0.19)	11.98 (1.66)	9.21 (0.07)	10.24 (0.79)	10.78 (0.03)	9.03 (0.35)
% FWHM CzT camera	5.77 (1.30)	4.67 (1.13)	5.46 (0.59)	5.33 (0.62)	6.27 (1.08)	4.5 (0.75)

normalized by the theoretical energy of the photoelectric peak. Estimated energy resolution was superior for the CzT camera at each energy level, with a ratio in a range of 1.68 to 2.55 compared to the Anger camera.

### Tomographic sensitivity

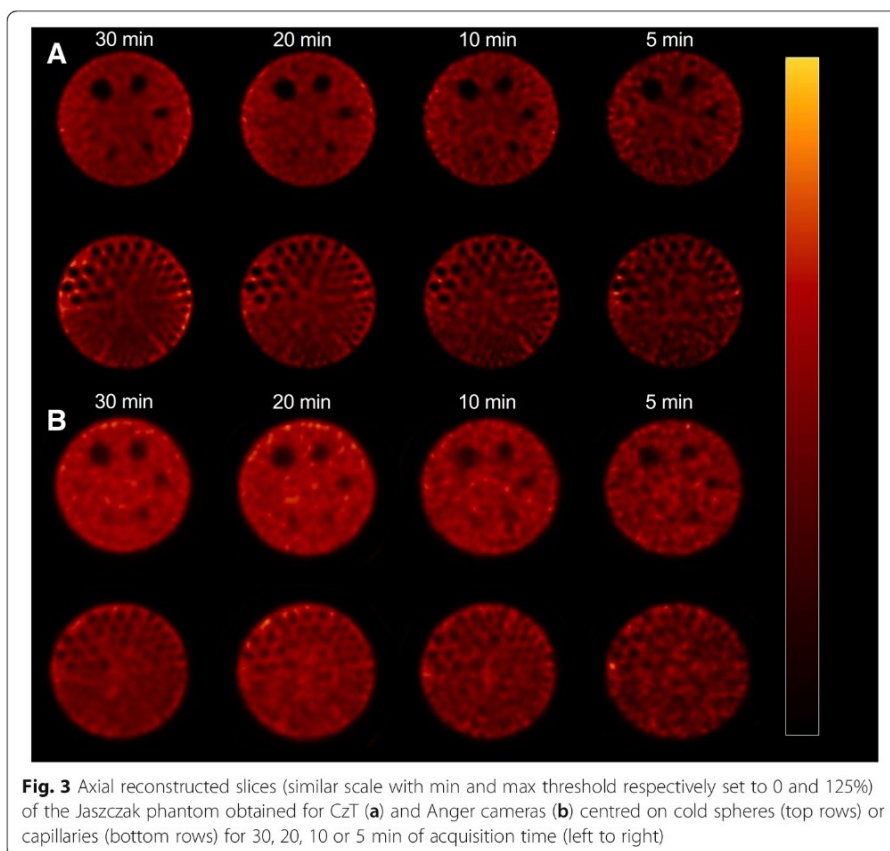
Table 2 shows the measured sensitivity obtained on both cameras for the different tested source geometries. For the point source placed in air, the recorded sensitivity was 1.6 times higher on the CzT camera than for the Anger camera and 8 times higher if the focus mode was activated. With the same source placed successively at the centre of a cold water-filled head and body phantom, sensitivities were respectively 1.28 and 1.08 times higher on the CzT camera and 6.01 and 5.75 times higher with the focus mode activated. For uniformly filled phantoms with radioactive solution, measured sensitivities were 1.5 and 1.25 times higher on the CzT camera respectively for the head and body phantoms.

### Image quality

Figure 3 shows the different parts of the Jaszczak phantom, rod sections and cold spheres, for the four tested acquisition times and for both cameras. For the 30-min acquisition performed on the CzT camera, the first five cold spheres, corresponding to the spheres with an inner diameter of 31.8, 25.4, 19.1, 15.9 and 12.7 mm, were clearly visible, with a good image contrast. The five largest sections of rods, corresponding to the rods with diameter of 12.7, 11.1, 9.5, 7.9 and 6.4 mm, were entirely to partially visible but showed a significant decrease in sharpness with depth in the last two sections of rods. Although the number of visible elements remained approximately the same when decreasing acquisition time, we noticed a decrease in global image quality, for the shortest acquisition time in particular, due to a significant increase in noise level. For the 30-min acquisition performed on the Anger camera, five cold spheres were visible, and only three rod sections were partially visible, with a relatively low image contrast

**Table 2** Sensitivity measured with different source geometries on Anger and CzT cameras with and without focus mode

Sensitivity in counts·s <sup>-1</sup> ·MBq <sup>-1</sup>	Anger camera	CzT camera without focus	CzT camera with focus
Point source in air	143.61	236.68	1159.33
Point source in head phantom	56.97	73.42	342.40
Point source in body phantom	35.94	39.05	207.70
Head phantom	72.69	107.18	na
Body phantom	52.75	65.79	na



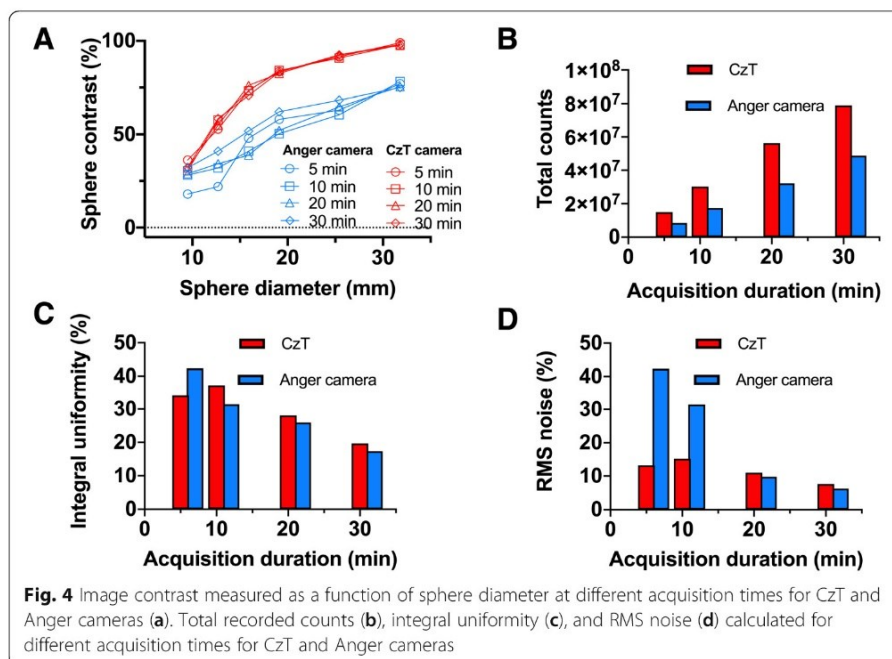
compared to that observed with the CzT camera. We also noticed a rapid decrease in the number of visible elements when the acquisition time decreased.

#### Image contrast

Figure 4 a shows the calculated image contrast as a function of sphere diameter for each acquisition time and both cameras. Contrast was far superior for the CzT camera for each sphere diameter, regardless of the acquisition time. Moreover, the contrast measured for a 5-min acquisition on the CzT camera was higher than that measured for a 30-min scan time on the Anger camera.

#### Tomographic uniformity

Figure 4 b–d present the number of total counts recorded; the calculated integral uniformity and RMS noise for each acquisition performed, respectively. The total recorded counts confirmed the previous sensitivity measurements, with a higher count statistic obtained for the CzT camera than for the Anger camera. This gain in count statistic was combined with a better uniformity and a lower noise level measured in the reconstructed slices for the two shortest acquisition times compared to the Anger camera. In particular, the noise remained relatively constant for the CzT camera when the acquisition time was reduced, while it increased drastically on the Anger camera.



**Fig. 4** Image contrast measured as a function of sphere diameter at different acquisition times for CzT and Anger cameras (a), Total recorded counts (b), integral uniformity (c), and RMS noise (d) calculated for different acquisition times for CzT and Anger cameras

### Clinical images

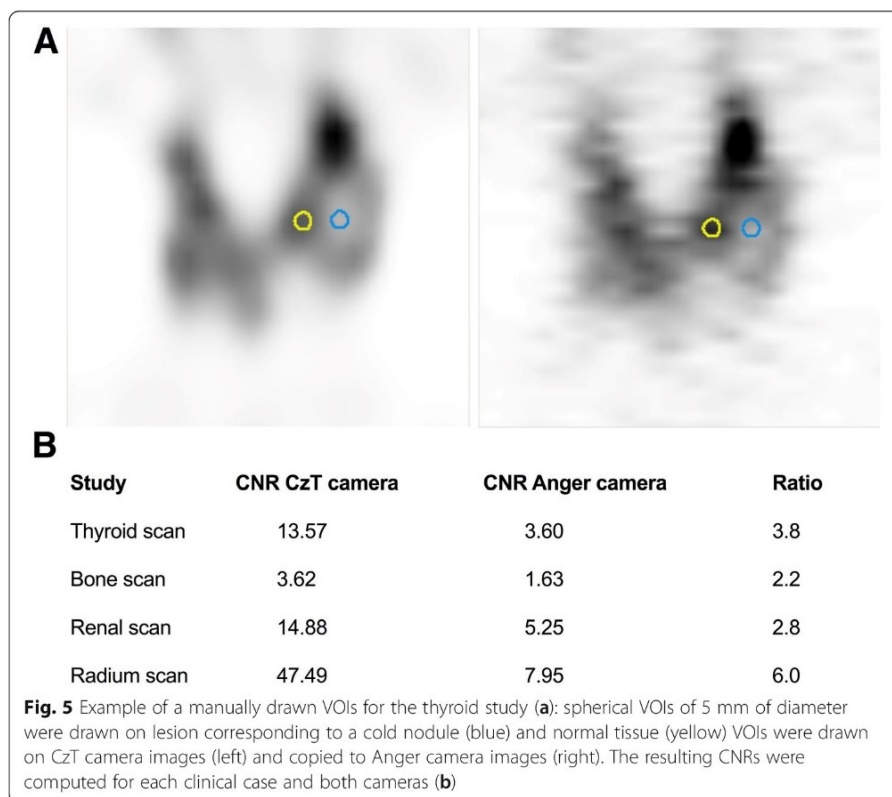
An example of VOI manually drawn for CNR calculation is presented in Fig. 5, with results obtained for each patient on both cameras. The CNR obtained was 2 to 6 times higher for the CzT camera, depending on the patient case. Enhanced detectability for cold or hot lesions can be seen on the thyroid scan displaying a cold nodule and on a  $^{223}\text{Ra}$  focus in a blastic lesion in a prostate cancer patient (Fig. 6).

### Discussion

The originality of the camera tested in this study is due not only to the nature of the detector used, but also to the proposed architecture of the camera. Indeed, the arrangement of detectors in a ring configuration mimics a Positron Emission Tomography (PET) system configuration and gives access to only fully 3D images (i.e. planar images are not feasible). To evaluate the performance of this type of camera, the use of classic standards of measurement, such as those proposed by the NEMA, is not fully applicable because of impossibility of performing planar images and removing collimators. When it comes to the evaluation in tomographic mode, we decided to measure the global performance of the camera with parameters similar to those employed in clinical routine.

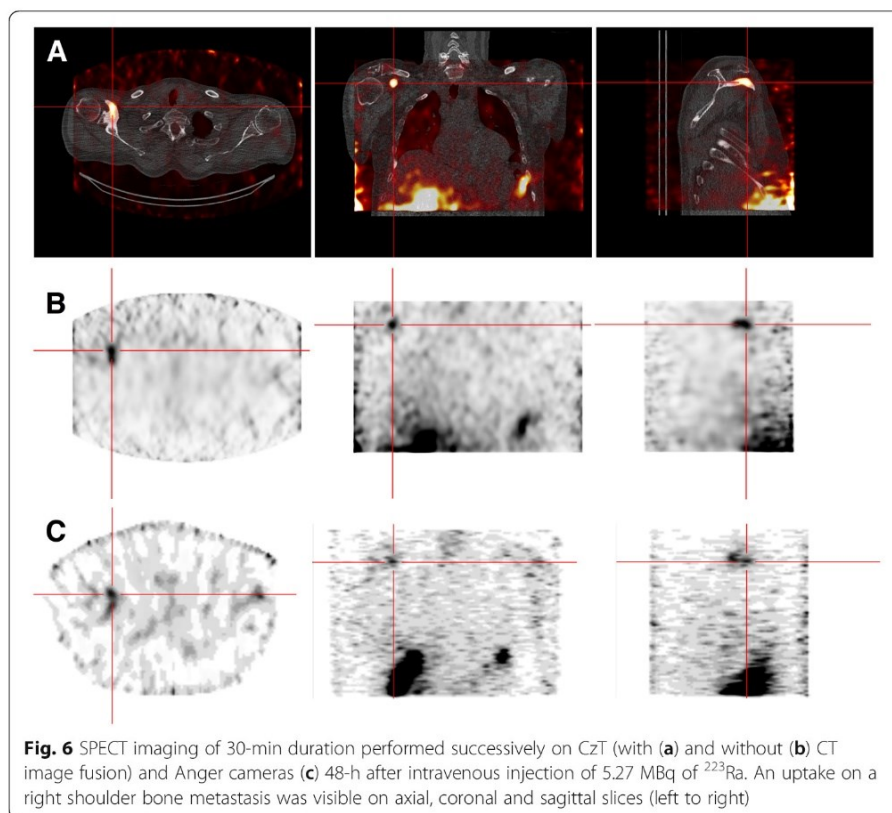
Spatial resolution depends both on intrinsic performances of the camera and on parameters used for image reconstruction. Iterative reconstruction algorithms used for image reconstruction are characteristic of each system, leading to inconsistent results when choosing the same reconstruction parameters to compare two different systems. Indeed, if the number of iterations used has an impact on the measured spatial resolution, the convergence of the algorithms is not the same. The choice of reconstruction parameters to be used must therefore be adapted for each camera. To obtain more realistic measurements and to fully evaluate spatial resolution of the systems, we tested





system capabilities both in extrinsic mode and for phantoms representative of clinical conditions, i.e. for head and body phantom in presence of background noise, with the acquisition and reconstruction parameters used in clinical routine. For both systems, the actual extrinsic resolution was close to the pixel size which is 2.40 and 2.56 mm for the Anger camera and the CzT camera, respectively. We also found that the reconstruction algorithm used with the CZT camera converges less quickly, according to the number of iterations, than for the Anger camera. An increase in the number of iterations for the CzT camera could have further improved the estimated extrinsic spatial resolution. Moreover, we also noticed for the Anger camera that for a high number of iterations, when the resolution becomes close to the pixel size, artefacts began to be visible on line sources. When it comes to tomographic resolution, no significant difference was observed between the systems. The differences between the two cameras for head and body phantoms are mainly due to source position in the FOV and also to the acquisition and reconstruction parameters used, such as the matrix size, the number of iterations or the reconstruction filters applied.

The energy resolution in this study was determined for a set of radioelements currently used in nuclear medicine. As it is impossible to remove collimators on the CzT camera, these were kept in place on both cameras to perform spectral measurements. This had an impact on measurement accuracy, due to the scattered photons created from interactions in the collimator material. In particular, we saw that the standard deviation was relatively higher for the lowest peak of dual energy isotopes (for example, at 70 keV for  $^{201}\text{Tl}$ ) or for peaks with a relatively low count rate intensity (at 167 keV for



$^{201}\text{Tl}$  or at 171 keV for  $^{111}\text{In}$ ). Despite this quantitative bias of measurement, the results obtained clearly showed the superiority of solid-state detectors over NaI(Tl) scintillation crystals, which corroborates the results obtained in previous studies comparing dedicated cardiac CzT-based camera with Anger cameras from various suppliers [1–3]. As a result, CzT detector can better discriminate the photoelectric peaks of two isotopes with a close photon energy emission, such as  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  and  $^{123}\text{I}$ . The introduction of a multipurpose CzT based camera offers the possibility to use two isotopes simultaneously and may yield new indications [8].

Sensitivity comparison of two systems based on different architecture is difficult, as results depend closely on measuring conditions. To avoid conditions that would favour one of the two systems, sensitivity was estimated for different measurement settings and source geometries. This study showed a higher sensitivity of the CzT camera, whatever the source geometry, and with or without the use of the focus mode. This can be explained by the nature of the detector used, CzT detectors having the particularity to be more sensitive than NaI detectors. Nevertheless, we saw that the global sensitivity was much higher when the focus mode was activated for point source imaging, whether in air or at the centre of the head and body phantoms. This can be explained by the swipe motion of the detectors during acquisition. In the case where the source is much smaller than the size of the field of view, photon counts can only be recorded during the period when the source is facing the detector's input surface. In order to benefit from the high sensitivity of CzT detectors, it is therefore important to use the focus mode to constrain the movement of the detectors to the region to be explored. This

will be particularly the case for imaging small organs such as the heart, thyroid or kidneys.

Image quality evaluation using a Jaszczak phantom showed a superior image resolution with more visible rod sections and a significant gain in contrast visible in the cold spheres, as opposed to results in terms of spatial resolution discussed above. Indeed, while spatial resolution measured with point sources did not show any significant difference between the two cameras (Fig. 2), the visual assessment of the resolution with cold capillaries of the Jaszczak phantom showed a better resolution on the CzT camera, the smallest rods detectable by the CzT system being 6.4 mm versus 9.5 mm for the Anger gamma camera, as shown in Fig. 3. Detection of small rods are not only explained by intrinsic performance of the camera, but also by the proprietary OSEM algorithm used for image reconstruction. Indeed, the proprietary OSEM algorithm used on the CzT camera includes a pre-iteration convolution kernel allowing noise suppression and improvement of image quality. In addition, we have seen that the decrease in acquisition time preserved global image quality for the CzT camera, with in particular, a much lower noise level under conditions of low count statistics compared to the Anger camera. The gain in sensitivity combined with better image contrast, uniformity and noise level made it possible to reduce acquisition time by a factor of about 2 or 3 to obtain an image quality similar to that obtained with the Anger camera.

Clinical images obtained for a set of clinical applications and a variety of radiopharmaceuticals, ranging from the widely used  $^{99m}\text{Tc}$  to the biodistribution of  $^{223}\text{Ra}$ , in line with phantom measurements, demonstrated the superiority of the CzT camera in terms of image quality, with a gain in image contrast compared to the Anger camera when the same acquisition time was used. The impact of acquisition time reduction on image quality has not yet been assessed in clinical conditions, which can be regarded as a limitation of the present study. Further studies are ongoing to demonstrate that a gain in sensitivity makes possible the decrease of acquisition time and/or activity administered to the patient, as demonstrated by our phantom measurements. This may drastically change patient management. In particular, scan time reduction may allow the direct use of 3D imaging instead of planar imaging or extend the exploration length without increasing the duration of the examination. Additionally, as shown in Fig. 6, the gain in sensitivity is expected to be useful in situations where a low count statistic is faced, such as the biodistribution imaging of  $^{223}\text{Ra}$ . Moreover, we have seen that the focus mode considerably improved count performance. Therefore, the use of this mode will optimize the imaging of small organs, such as the heart or thyroid, as shown in Fig. 5.

## Conclusion

Measurements performed in this study to compare the performance of the newly available 3D SPECT CzT based system to a conventional Anger camera showed a better sensitivity, energy resolution and image contrast. The increased sensitivity observed using the focus mode paves the way to a significant reduction in acquisition time and total activity injected into patients for medium or small size organs. Given the impact that dedicated cardiac CzT has had on patient management in nuclear cardiology, the availability of a multipurpose CzT camera could impact all conventional nuclear medicine practices in the same way.



### Abbreviations

CNR: Contrast to noise ratio; Cpp: counts per pixel; CZT: Cadmium zinc telluride; DMSA: Dimercaptosuccinic acid; FWHM: Full width at half maximum; GE: General electric; HMDP: Hydroxymethylene diphosphonate; IEC: International Electrotechnical Commission; NaI(Tl): Sodium iodide doped with thallium; NEMA: National Electrical Manufacturers Association; OSEM: Ordered subset expectation maximization; PET: Positron emission tomography; RMS noise: Root mean square noise; ROI: Region of interest; SPECT: Single photon emission computed tomography

### Authors' contributions

CD, NA and DA contributed to study design. CD and NA contributed to study coordination. CD, MAB, CN, BE and NA contributed to data gathering. CD and NA contributed to data analysis. CD and NA contributed to manuscript writing. All authors read and approved the final manuscript.

### Authors' information

CD is an expert in medical radiation physics from the department of Nuclear Medicine, University Hospital, Caen, France.

MAB is a research Engineer at Normandie University, Caen, France.

NA, CN and BE are nuclear medicine physicians at the University Hospital, Caen, France.

DA is head of the department of Nuclear Medicine, University Hospital, Caen, France.

### Funding

This project was funded by a Region de Normandie RIN 2017.

### Availability of data and materials

Data are available upon reasonable request.

### Ethics approval and consent to participate

As part of the FDA clearance scheme, several patients were imaged within the framework of a phase I study approved by the regional Ethics committee under the number ID RCB: 2017-A01448-45, registered at [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) with the following number: NCT03438123

### Consent for publication

Not applicable.

### Competing interests

DA and NA: travel grant (Spectrum dynamics), DA: honourarium (Spectrum dynamics).

The other authors declare that they have no competing interests.

### Author details

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Caen University Hospital, Avenue de la côte de Nacre, 14033 Caen Cedex 9, France.

<sup>2</sup>Normandie University, Caen, France. <sup>3</sup>Inserm Anticipo, Normandie University, Caen, France.

Received: 14 June 2019 Accepted: 26 February 2020

Published online: 17 March 2020

### References

1. Eriandsson K, Kacperski K, van Gramberg D, Hutton BF. Performance evaluation of D-SPECT: a novel SPECT system for nuclear cardiology. *Phys Med Biol*. 2009;54(9):2635–49.
2. Gambhir SS, Berman DS, Ziffer J, Nagler M, Sandler M, Patton J, et al. A novel high-sensitivity rapid-acquisition single-photon cardiac imaging camera. *J Nucl Med*. 2009;50(4):635–43.
3. Imbert L, Poussier S, Franken PR, Songy B, Verger A, Morel O, et al. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J Nucl Med*. 2012; 53(12):1897–903.
4. Takahashi Y, Miyagawa M, Nishiyama Y, Ishimura H, Mochizuki T. Performance of a semiconductor SPECT system: comparison with a conventional Anger-type SPECT instrument. *Ann Nucl Med*. 2013;27(1):11–6.
5. Buechel RR, Herzog BA, Husmann L, Burger IA, Pazhenkottil AP, Treyer V, et al. Ultrafast nuclear myocardial perfusion imaging on a new gamma camera with semiconductor detector technique: first clinical validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(4):773–8.
6. Nkoulou R, Pazhenkottil AP, Kuest SM, Ghadri JR, Wolfrum M, Husmann L, et al. Semiconductor detectors allow low-dose-low-dose 1-day SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med*. 2011;52(8):1204–9.
7. Barone-Rochette G, Zoreka F, Djaileb L, Piliro N, Calizzano A, Quesada JL, et al. Diagnostic value of stress thallium-201/rest technetium-99m-sestamibi sequential dual isotope high-speed myocardial perfusion imaging for the detection of haemodynamically relevant coronary artery stenosis. *J Nucl Cardiol*. 2018:1–11.
8. Blaire T, Bailliez A, Ben Bouallegue F, Bellevre D, Agostini D, Manrique A. First assessment of simultaneous dual isotope ((123)I)/(99m)Tc cardiac SPECT on two different CZT cameras: A phantom study. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(5):1692–704.
9. Imbert L, Roch V, Merlin C, Djabballah W, Cachin F, Perrin M, et al. Low-dose dual-isotope procedure planned for myocardial perfusion CZT-SPECT and assessed through a head-to-head comparison with a conventional single-isotope protocol. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(6):2016–23.
10. Morelle M, Bellevre D, Hossein-Foucher C, Manrique A, Bailliez A. First comparison of performances between the new whole-body cadmium-zinc-telluride SPECT-CT camera and a dedicated cardiac CZT camera for myocardial perfusion imaging: Analysis of phantom and patients. *J Nucl Cardiol*. 2019.



11. Goshen E, Beilin L, Stern E, Kenig T, Goldkorn R, Ben-Haim S. Feasibility study of a novel general purpose CZT-based digital SPECT camera: initial clinical results. *EJNMMI Physics*. 2018;5(1):6.
12. Graham LS, Fahey FH, Madsen MT, van Aswegen A, Yester MV. Quantitation of SPECT performance: report of task group 4, nuclear medicine committee. *Med Phys*. 1995;22(4):401–9.
13. Loening AM, Gambhir SS. AMIDE: a free software tool for multimodality medical image analysis. *Mol Imaging*. 2003;2(3):131–7.

### **Publisher's Note**

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Submit your manuscript to a SpringerOpen<sup>®</sup> journal and benefit from:**

- ▶ Convenient online submission
- ▶ Rigorous peer review
- ▶ Open access: articles freely available online
- ▶ High visibility within the field
- ▶ Retaining the copyright to your article

---

Submit your next manuscript at ▶ [springeropen.com](https://www.springeropen.com)

---

### 3.1.3. Principaux résultats

Cet article représente la première étude publiée ayant évalué les performances intrinsèques d'une caméra CzT 360° ainsi que les premières images cliniques obtenues avec cette caméra.

Les résultats de cette étude ont montré des performances supérieures obtenues avec la caméra CzT 360° comparé à une caméra de Anger conventionnelle. Plus précisément :

- Une meilleure résolution en énergie du système a été observée pour tous les radioéléments testés. Notamment, la FWHM obtenue pour le  $^{99m}\text{Tc}$  était de 5,46% pour la caméra CzT 360°, contre 9,27% pour la caméra de Anger, soit une amélioration de la résolution de 40%. Cette amélioration de la résolution en énergie permet une meilleure discrimination des pics en énergie et de réaliser des acquisitions en double isotope pour des radioéléments ayant des pics photoélectriques proches (comme par exemple avec le  $^{99m}\text{Tc}$  et l' $^{123}\text{I}$ ) ;
- Une sensibilité accrue a été obtenue, en particulier lorsque le mode focus était activé. Par exemple, la sensibilité mesurée à l'aide d'une source positionnée dans l'air au centre du champ de vue est ainsi passée de 145 cps/MBq pour la caméra de Anger à 1159 cps/MBq avec la caméra CzT 360° une fois le mode focus activé, soit une augmentation de 700%. Cette sensibilité accrue en mode focus rend ce système particulièrement performant pour l'imagerie de petites structures telles que la thyroïde, le cœur ou le cerveau, permettant ainsi pour ces explorations de réduire les temps d'acquisition, l'activité totale injectée ou encore d'améliorer la qualité globale des images grâce à une meilleure statistique de comptage ;
- Une amélioration de la qualité image, du contraste et de la détectabilité des lésions a été observée à la fois sur les images fantôme et sur les différents cas cliniques étudiés. Des rapports de contraste sur bruit de deux à cinq fois plus importants ont été mesurés sur la caméra CzT360° par rapport à la caméra de Anger, en fonction du type d'exploration réalisé.

En résumé, cette étude a démontré que la caméra CzT 360° offre des performances supérieures à celles de la caméra de Anger conventionnelle, en termes de résolution en énergie, de sensibilité et de qualité d'image. Ces résultats suggèrent que la caméra CzT

représente une évolution technologique prometteuse pour l'imagerie clinique en médecine nucléaire, offrant des avantages significatifs pour diverses applications cliniques, notamment en oncologie.

Les résultats préliminaires de cette étude ont fait l'objet d'une présentation sous format poster au congrès annuel 2019 de la Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) :

Cedric Desmots, Mohammed Abdeldjalil Bouthiba, Blandine Enilorac, Denis Agostini and Nicolas Aide. Performance evaluation of a new multipurpose whole-body CzT-based camera : comparison with a dual head Anger camera. Journal of Nuclear Medicine May 2019, 60 (supplement 1) 1384.

Cet article a également reçu le prix du meilleur article EJNMMI Physics 2021 (prix en Annexe 2) lors du congrès annuel de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM) organisé en 2021.

### 3.1.4. Images complémentaires

#### 3.1.4.1. Images fantôme de Jaszczak

Les images obtenues dans cette étude pour le fantôme de Jaszczak rempli avec 350 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$  sont présentées dans la Figure 21 pour les différents temps d'acquisition testés : 5, 10, 20 et 30 minutes. Les images ont été acquises successivement sur la caméra de Anger et sur la caméra CzT 360°. Pour chaque temps d'acquisition testé, les images montrent que la caméra CzT 360° présente un contraste amélioré (sphères froides), une meilleure résolution spatiale (tubes capillaires) et un niveau de bruit moins important (partie uniforme) par rapport à la caméra de Anger.

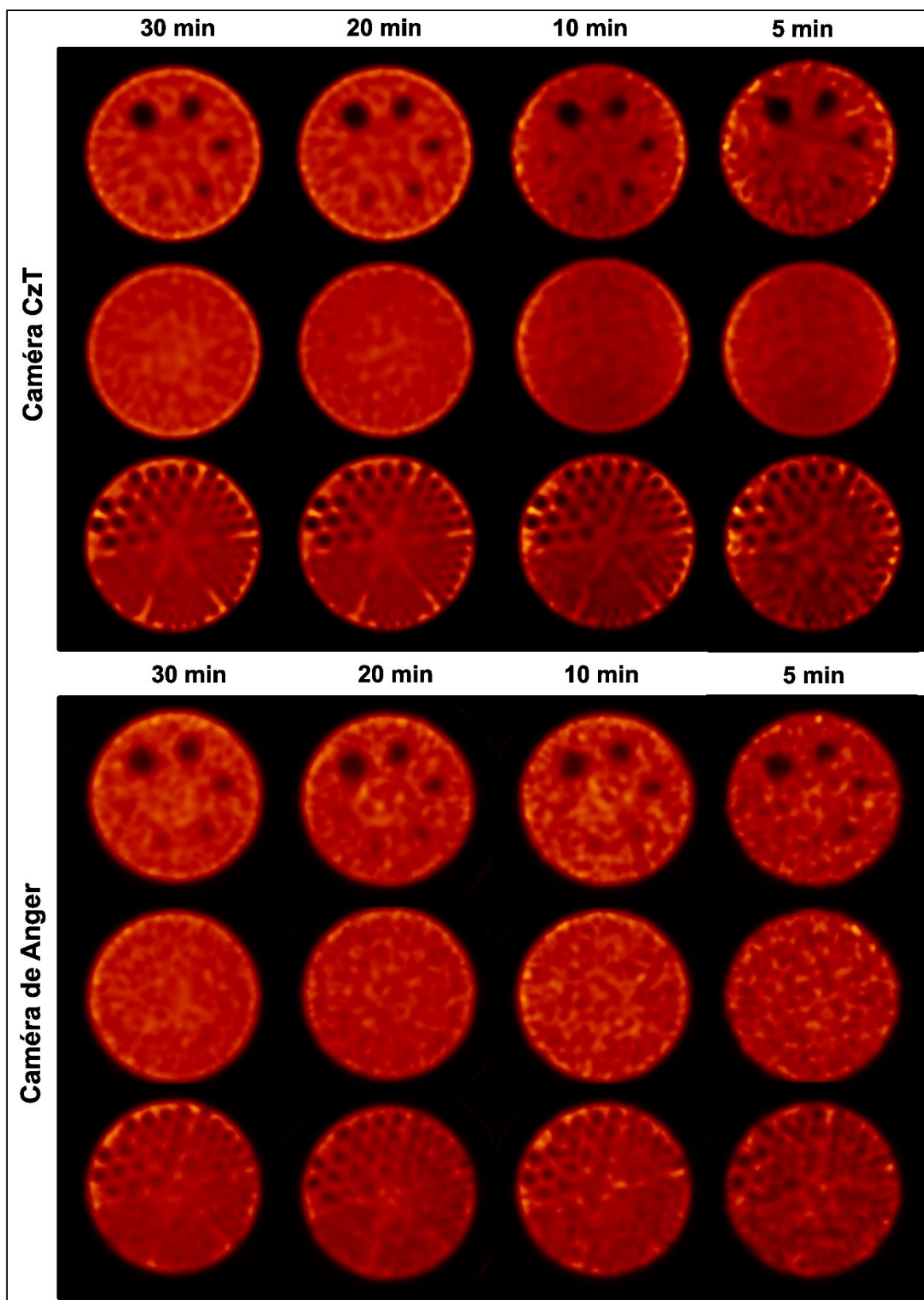


Figure 21. Images du fantôme de Jaszczak obtenues pour les caméras CzT 360° (en haut) et de Anger (en bas) pour les différents temps d'acquisition testés : 30, 20, 10 et 5 min (de gauche à droite). Les images sont présentées pour trois plans de coupe axiaux, centrés sur les sphères de contraste, la partie uniforme et les tubes capillaires. Les images ont été reformatées pour obtenir une épaisseur de coupe 5 mm

### 3.1.4.2. Images cliniques complémentaires

Les images cliniques obtenues dans cette étude pour des patients ayant bénéficiés successivement d'un examen sur la caméra de Anger et sur la caméra CzT 360° sont présentées les figures suivantes :

- Une scintigraphie osseuse après injection d'hydroxyméthylène diphosphonate de sodium marqué au technétium ( $^{99m}\text{Tc-HDP}$ ) dans la Figure 23. Il s'agit d'un examen de référence pour l'étude de la plupart des atteintes osseuses, qu'elles soient infectieuses, traumatiques ou tumorales (notamment la recherche de métastases osseuses) ;
- Une scintigraphie rénale après injection d'acide dimercaptosuccinic marqué au technétium ( $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ ) dans la Figure 24. Il s'agit d'un examen indiqué dans la recherche d'anomalies corticales en relation avec une infection urinaire haute, par exemple pour le diagnostic de pyélonéphrite aiguë ;
- Une scintigraphie thyroïdienne au pertechnétate de technétium dans la Figure 25. Cet examen est indiqué pour étudier le fonctionnement de la glande thyroïdienne en cas d'hyperthyroïdie ou en présence de nodules ;
- Une imagerie réalisée après un traitement au  $^{223}\text{Ra}$  dans la Figure 26. Ce traitement est indiqué pour soulager les douleurs causées par des métastases osseuses chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC). Le traitement consiste en une cure de six injections de dichlorure de  $^{223}\text{Ra}$  (Xofigo, Bayer AG, Leverkusen, Allemagne), administrées toutes les quatre semaines. L'administration se fait par injection intraveineuse en ambulatoire de 55 kBq/kg de poids corporel de produit. Il est possible de réaliser une imagerie à l'issue de l'injection pour contrôler la bonne fixation du produit. Bien que le  $^{223}\text{Ra}$  soit un émetteur alpha, ce type d'imagerie est possible, car la décroissance du  $^{223}\text{Ra}$  étant accompagnée de l'émission de trois photons gammas d'énergie 83, 154 et 270 keV (85,86), avec une probabilité d'émission supérieure à 1%. Le schéma de désintégration de  $^{223}\text{Ra}$  et ses principales caractéristiques d'émission alpha et gamma sont présentées dans la Figure 22. Néanmoins, cette imagerie est rendue complexe par la très faible proportion de photons gammas émis (<2%) et de la faible activité de  $^{223}\text{Ra}$

injectée (de l'ordre de 5MBq). Lors des acquisitions TEMP réalisées sur les caméras CzT 360° et de Anger, nous avons utilisé une fenêtre de largeur de 20% centrée sur 82 keV pour inclure les photons émis dans le pic principal d'émission.

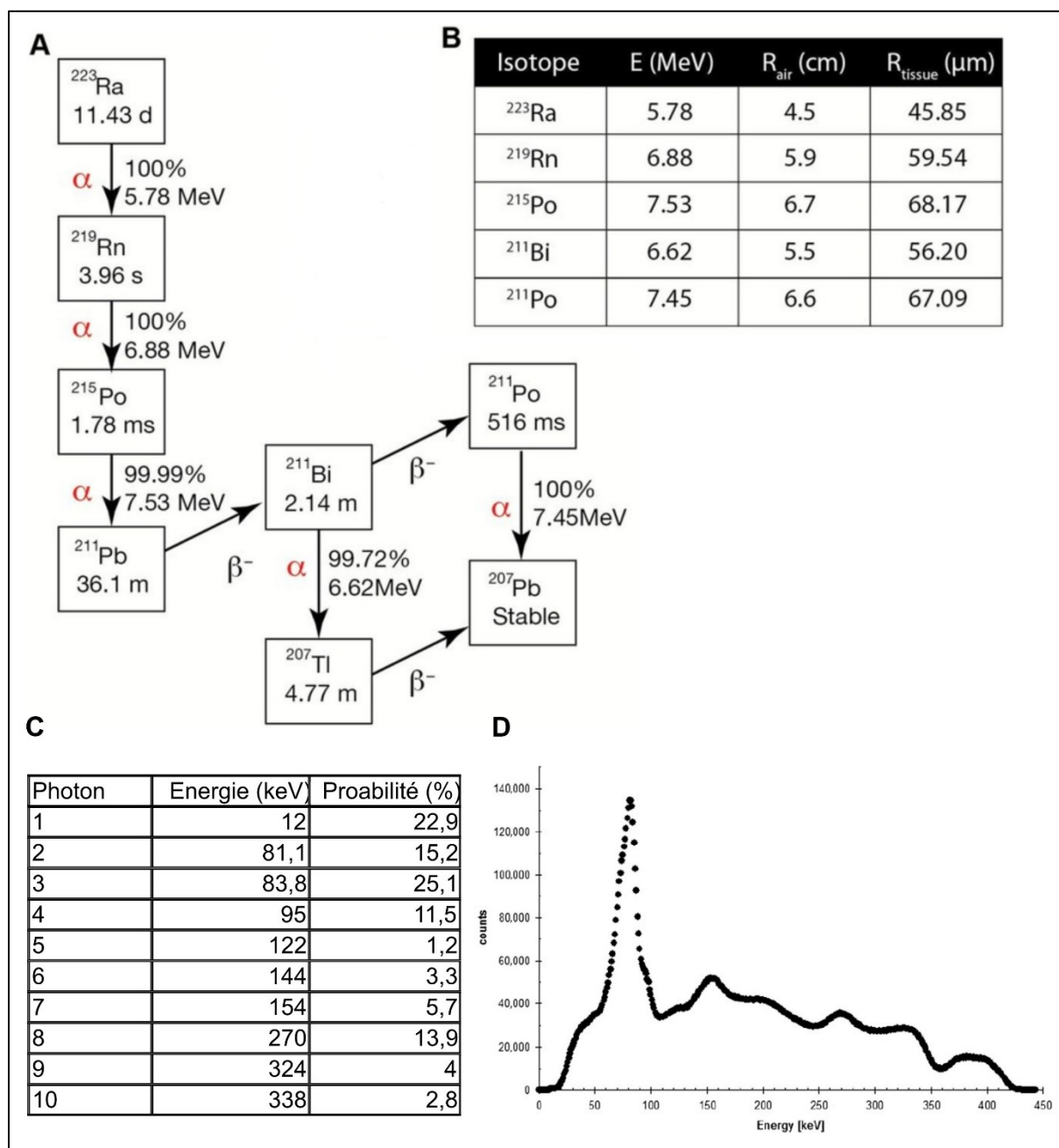


Figure 22. Schéma de désintégration du <sup>223</sup>Ra (A) avec les principales caractéristiques d'émission alpha des éléments fils (B), accompagnés des principales émissions gamma (C) et mesure du spectre énergétique correspondant sur une gamma-caméra de type PHILIPS forte (D) selon Flux et al. (85)

Tous les exemples présentés ne concernent pas nécessairement des examens ayant été indiqués pour le diagnostic de cancers. Il s'agit parfois d'explorations plus généralistes pouvant être réalisées en médecine nucléaire. Néanmoins, ces examens peuvent être réalisés dans le cadre d'une prise en charge plus globale de patients en oncologie.

Pour chaque examen, les paramètres d'acquisition ont été identiques sur les deux caméras, notamment concernant le temps d'acquisition et le choix de la fenêtre en énergie utilisée. Les paramètres de reconstruction ont pu varier d'un examen à l'autre pour suivre les recommandations du constructeur, ou celles recommandées par les sociétés savantes de médecine nucléaire (notamment la Société Française de Médecine Nucléaire) pour les acquisitions réalisées sur la caméra de Anger. L'ensemble des paramètres d'acquisition et de reconstruction utilisés pour la réalisation de chaque type d'examen est présenté dans le Tableau 5.

Les différentes images cliniques montrent que le contraste obtenu est globalement meilleur pour l'ensemble des examens réalisés sur la caméra CzT 360° pour un niveau de bruit inférieur. Ceci est particulièrement le cas pour l'imagerie de la thyroïde, où l'activation du mode focus a permis d'améliorer la résolution. En condition de faibles coups de comptage, comme c'est le cas pour l'imagerie au radium, le foyer hyper fixant localisé au niveau de l'épaule droite est clairement visible avec la caméra CzT 360°, à l'inverse de la caméra de Anger où le faible rapport signal sur bruit rend la détection plus difficile. Ceci est lié à une meilleure sensibilité de la caméra qui a permis, pour un même temps d'acquisition, d'améliorer la statistique de comptage.

Examen	Os		Rein		Thyroïde		Traitement au radium	
	VERITON	SYMBIA	VERITON	SYMBIA	VERITON	SYMBIA	VERITON	SYMBIA
Tps acquisition	640s	640s	640s	640s	640s	640s	1800s	1800s
Fenêtre en énergie	140 keV +/- 15%	140 keV +/- 15%	140 keV +/- 15%	140 keV +/- 15%	140 keV +/- 15%	140 keV +/- 15%	82 keV +/- 20%	82 keV +/- 20%
Mode focus	Non	NA	Non	NA	Oui/Non	NA	Non	NA
Zoom	NA	1	NA	1	NA	1,45	NA	1
Matrice	256	128	256	128	256	128	256	128
Algorithme	OSEM2D	OSEM2D	OSEM2D	OSEM2D	OSEM2D	OSEM2D	OSEM2D	OSEM2D
Itération	8	4	8	4	10	4	3	4
Sous-itération	8	8	8	8	32	8	4	8

**Tableau 5. Paramètres d'acquisition et de reconstruction utilisés pour les différents examens cliniques**



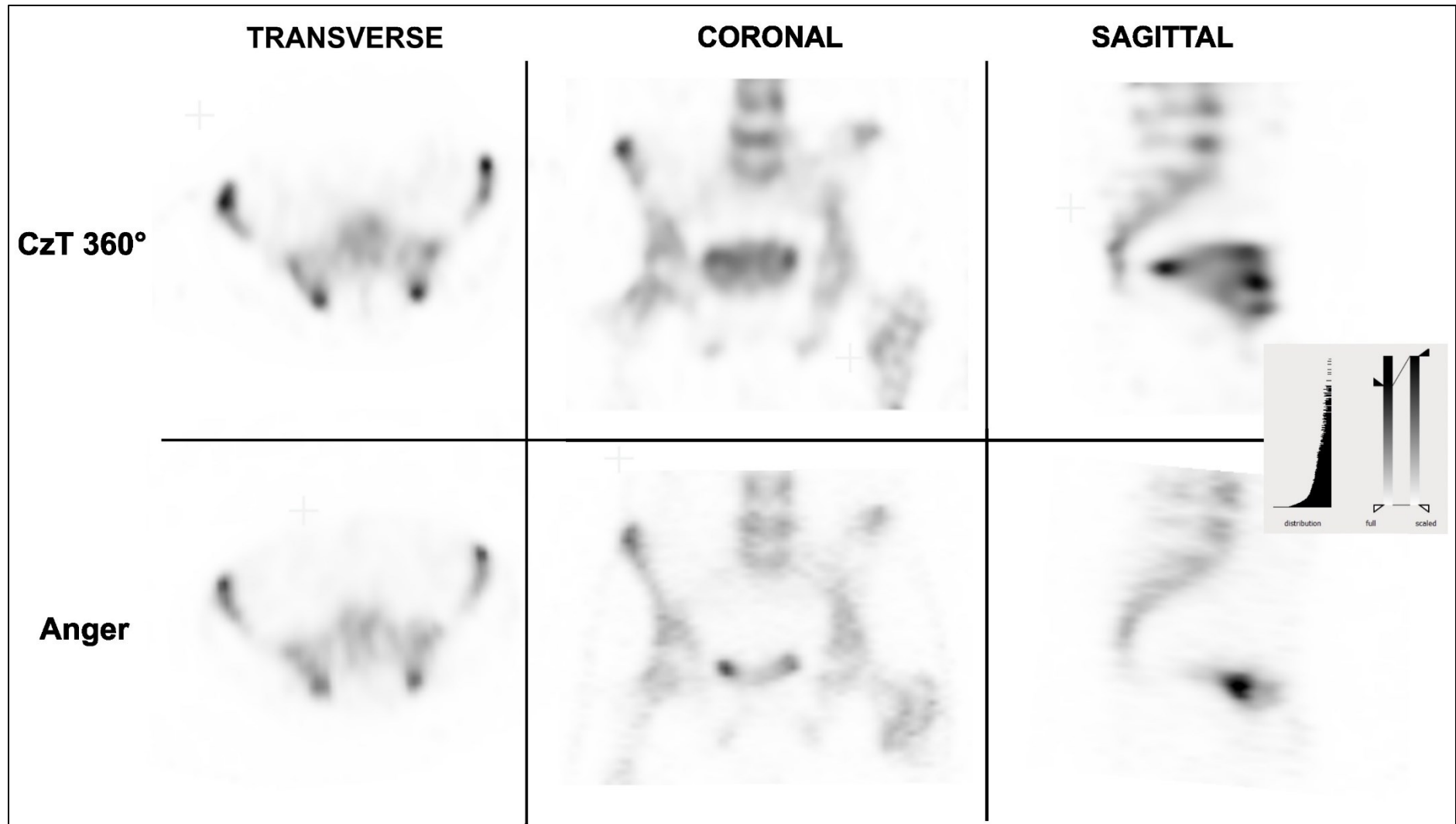


Figure 23. Scintigraphies osseuses de 10 minutes réalisées successivement sur la caméra CzT 360° (ligne du haut) et la caméra de Anger (ligne du bas) après injection de 667 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -HDP. Les images sont présentées selon les trois plans de coupe et visualisées selon un même fenêtrage (0-85%)

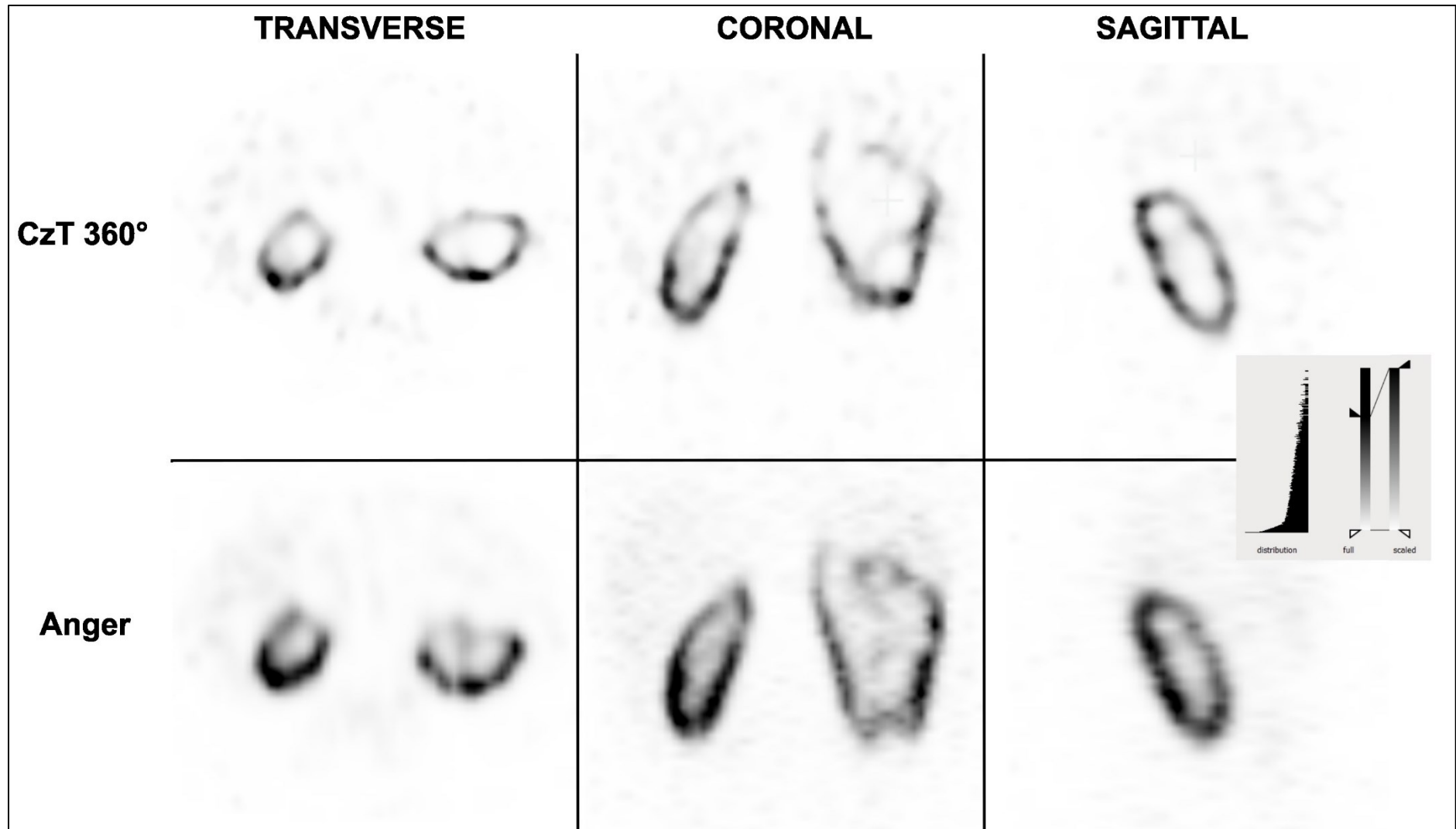


Figure 24. Scintigraphies rénales de 10 minutes réalisées successivement sur la caméra CzT 360° (ligne du haut) et la caméra de Anger (ligne du bas) après injection de 91 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA. Les images sont présentées selon les trois plans de coupe et visualisées selon un même fenêtrage (0-75%)



Figure 25. Scintigraphies thyroïdiennes de 10 minutes réalisées successivement sur la caméra CzT 360° (lignes du haut) et la caméra de Anger (ligne du bas) après injection de 117 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnétate. Cinq coupes coronales successives centrées sur la thyroïde sont présentées pour la caméra CzT 360° sans (ligne du haut) et avec le mode focus activé (ligne centrale) et la caméra de Anger (ligne du bas) selon un même fenêtrage (0-80%)

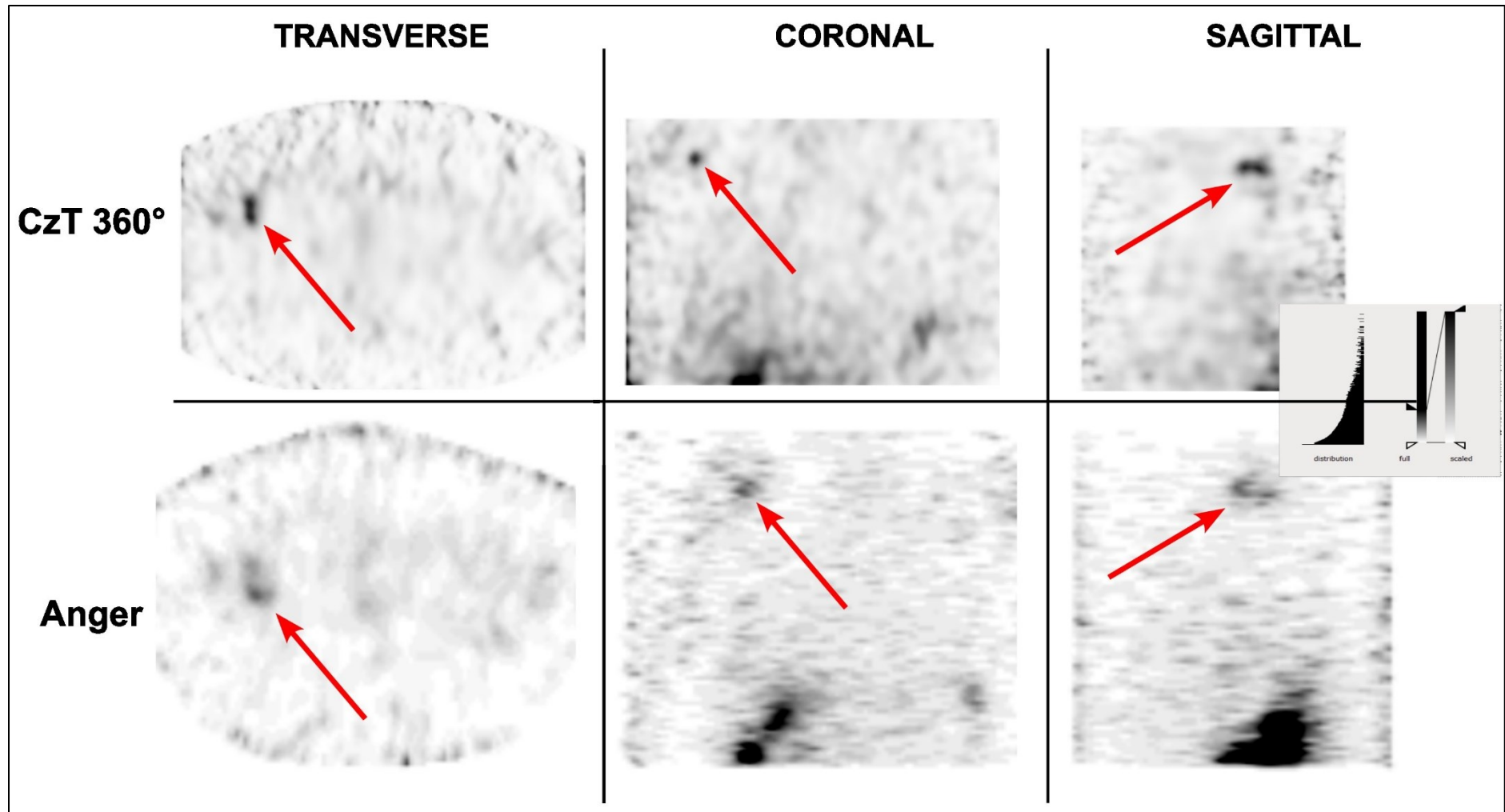


Figure 26. Scintigraphies de rayonnement de freinage d'une durée de 30 minutes obtenues 48 heures après l'injection de 5,27MBq de  $^{223}\text{Ra}$  sur la caméra CzT 360° (ligne du haut) et la caméra de Anger (ligne du bas). Les images sont présentées selon les trois plans de coupe et visualisées selon un même fenêtrage (0-25%). Les flèches rouges présentent une métastase osseuse au niveau de l'épaule gauche

## 3.2. Faisabilité d'imager des petits animaux à l'aide d'une caméra CzT 360° en recherche préclinique

### 3.2.1. Objectif de l'étude

L'imagerie moléculaire constitue un outil de référence en recherche préclinique en oncologie, notamment pour le développement de nouveaux traceurs à visée diagnostique et thérapeutique. Les études précliniques en cancérologie se faisant le plus souvent sur des modèles murins, des caméras dédiées à l'imagerie du petit animal ont été développées, offrant d'excellentes performances, notamment en termes de résolution spatiale. Cependant, ces caméras sont faiblement accessibles en raison de leur coût d'acquisition et de maintenance élevés, limitant leur disponibilité à quelques laboratoires de recherche. Les services de médecine nucléaire impliqués dans la recherche n'ont ainsi pas toujours accès à ce type d'équipement, ce qui restreint les possibilités de réaliser des études précliniques.

L'étude réalisée précédemment a montré des performances améliorées en clinique en terme résolution en énergie, de sensibilité et de détectabilité des lésions comparé à une caméra de Anger conventionnelle. Ces améliorations laissent entrevoir la possibilité d'utiliser la caméra pour réaliser de l'imagerie tumorale chez le petit animal. L'architecture des détecteurs disposés en couronne, capables de s'approcher au plus près des structures à imager, semble par ailleurs bien adaptée à ce type d'imagerie.

Cette étude avait ainsi pour objectif d'étudier la faisabilité d'utiliser la caméra, normalement utilisée en clinique, pour réaliser de l'imagerie chez le petit animal dans le domaine de l'oncologie préclinique. Cette étude a dans un premier temps testé les performances de la caméra CzT 360° à l'aide d'un fantôme préclinique muni de sphères chaudes, approprié à l'évaluation des systèmes dédiés à l'imagerie du petit animal. Ensuite, un fantôme rat imprimé en 3D a été utilisé pour évaluer la capacité de la caméra à imager des tumeurs sous-cutanées de différentes tailles dans des conditions proches de la réalité. L'ensemble des tests ont été réalisés avec du  $^{99m}\text{Tc}$  et de  $^{123}\text{I}$  qui sont deux radioéléments fréquemment utilisés en recherche préclinique en oncologie.

## 3.2.2. Feasibility of imaging small animals on a 360° whole-Body Cadmium Zinc Telluride SPECT camera : a phantom study

Molecular Imaging and Biology  
<https://doi.org/10.1007/s11307-022-01753-x>



### RESEARCH ARTICLE



# Feasibility of Imaging Small Animals on a 360° Whole-Body Cadmium Zinc Telluride SPECT Camera: a Phantom Study

Cedric Desmonts<sup>1,2</sup> · Nicolas Aide<sup>1,2</sup> · Henry Austins<sup>3</sup> · Cyril Jaudet<sup>4</sup> · Charline Lasnon<sup>2,5</sup>

Received: 14 January 2022 / Revised: 3 June 2022 / Accepted: 1 July 2022  
 © The Author(s), under exclusive licence to World Molecular Imaging Society 2022

### Abstract

**Purpose** Single-photon emission computed tomography has found an important place in preclinical cancer research. Nevertheless, the cameras dedicated to small animals are not widely available. The present study aimed to assess the feasibility of imaging small animals by a newly released 360° cadmium zinc telluride camera (VERITON, Spectrum Dynamics, Israel) dedicated to human patients.

**Procedures** A cylindrical phantom containing hot spheres was used to evaluate the intrinsic performance of the camera first without the presence of background activity and then with two contrasts between background and hot spheres (1/4 and 1/10). Acquisitions were repeated with different scan durations (10 and 20 min), two tested radioisotopes (Tc-99 m and I-123), and a set of reconstruction parameters (10 iterations [i] 8 subsets [s], 10i16s, 10i32s). A 3D-printed phantom mimicking a rat with four subcutaneous tumours was then used to test the camera under preclinical conditions.

**Results** The results obtained from the micro-hollow sphere phantom showed that it was possible to visualize spheres with an inner diameter of 3.95 mm without background activity. Moreover, spheres with diameters of 4.95 mm can be seen in the condition of high contrast between background and spheres (1/10) and 7.86 mm with lower contrast (1/4). The rat-sized phantom acquisitions showed that 10- and 8-mm subcutaneous tumours were visible with a good contrast obtained for the two radioisotopes tested in this study. Both Tc-99 m and I-123 measurements demonstrated that a 10-min acquisition reconstructed with an ordered subset expectation maximization algorithm applying 10i32s was optimal to obtain sufficient image quality in terms of noise, resolution, and contrast.

**Conclusion** Phantom results showed the ability of the system to detect sub-centimetre lesions for various radioisotopes. It seemed feasible to image small animals using a 360° cadmium zinc telluride gamma camera for preclinical cancer research purposes.

**Key words** 360° CzT camera · Preclinical research · Small animal imaging · SPECT instrumentation

### Introduction

The development of new tracers for diagnostic or therapeutic purposes in oncology requires studying the in vivo mechanisms of action of these new molecules on tumour models at an early stage, generally in small animals. Therefore, single-photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) have become essential tools in preclinical research for the study of the biodistribution of these new radiopharmaceuticals following their administration [1].

There are currently SPECT imaging systems dedicated to preclinical research in small animals [2]. These systems have very high intrinsic performance in terms of spatial resolution; however, they are only available in a few laboratories

✉ Cedric Desmonts  
 desmonts-c@chu-caen.fr

<sup>1</sup> Nuclear Medicine Department, University Hospital of Caen, Avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen, Cedex 9, France

<sup>2</sup> INSERM U1086 ANTICIPE, Normandy University, UNICAEN, Caen, France

<sup>3</sup> Biomedical Department, Comprehensive Cancer Center F. Baclesse, UNICANCER, Caen, France

<sup>4</sup> Medical Physics Department, Comprehensive Cancer Center F. Baclesse, UNICANCER, Caen, France

<sup>5</sup> Nuclear Medicine Department, Comprehensive Cancer Center F. Baclesse, UNICANCER, Caen, France



given their high acquisition cost. The centres that are only occasionally engaged in preclinical studies do not always have permanent access to or the need for such a tool. In cardiovascular or neurologic applications, a very high level of spatial resolution is required to visualize the infra-centimetric structures. Therefore, there is a need for a high level of spatial performance achieved by this system. Nevertheless, in the framework of cancerology and especially when imaging heterotopic subcutaneous lesions, such level of spatial performance is not mandatory.

To compensate for the limited availability of this equipment, some researchers have proposed systems adaptable to standard Anger cameras [3–7], which have the advantage of being available in all nuclear medicine facilities. These devices are generally equipped with pinhole collimators of small aperture size to improve the poor intrinsic spatial resolution obtained with an Anger camera, ranging from 8 to 12 mm [8]. However, the drawback of these devices is their low sensitivity which requires long acquisition times or injection volume activity that is not suitable for small animals.

More recently, new cameras have been developed based on semiconductor detectors arranged in a ring configuration. These cameras are equipped with direct conversion cadmium zinc telluride (CzT) detectors, have 360° axial coverage, and possess an architecture allowing the proximity of the sensors to the patient body contour. These features have been shown to allow the camera to significantly improve energy resolution, count rate performance, and image contrast, compared to a classical Anger camera [9]. Therefore, it provides better sensitivity and image quality than the scintillation cameras used until now, resulting in an expected gain in lesion detectability that provides the visualization of smaller lesions. The availability of this new SPECT system can be of great interest in preclinical imaging. The tumour burden should not exceed 10% of the normal weight of the host animal in preclinical studies. This ethical limit would typically represent a single subcutaneous tumour on the flank with a diameter of 17 mm in a 25-g mouse or 35 mm in a 250-g rat [10]. If the spatial resolution of the VERITON camera (Spectrum Dynamics, Caesarea, Israel) could allow the imaging of such tumours, it would open the way to preclinical research for centres not equipped with SPECT devices dedicated to small animals and help reduce investment costs for many institutions.

This study aimed to evaluate the image quality of small animal phantoms. For this purpose, a conventional micro-hollow sphere phantom and a 3D-printed phantom were used, which closely mimicked the physiological and tumour uptakes that could be observed in a rat bearing subcutaneous tumours. The tests were performed with Technetium-99 m (Tc-99 m) and Iodine-123 (I-123), which are two radioelements widely used in preclinical oncology research.

## Materials and Methods

### Single-Photon Emission Computed Tomography Camera

The camera used in this study was a 360° CzT VERITON camera installed in the Nuclear Medicine Department of the University Hospital of Caen, France. This camera consisted of 12 moving columns of CzT detectors arranged in a ring configuration and was equipped with skin sensors to get as close as possible to the body contour of the patient.

Each column of detectors was composed of a matrix of 16 × 128 CzT pixel units of 2.46 × 2.46 mm of dimension mounted with tungsten parallel-hole collimators. The acquisition workflow was as follows: first, the detectors approached the body contour and then data collection was performed by scanning the field of view with a sweeping motion of each column of detectors; afterward, the process was repeated in a few angular steps ensured by a gantry rotation around the isocenter [9, 11]. The general camera architecture and acquisition process are illustrated in Fig. 1a. The camera was combined with a helical computed tomography scanner of 64 channels for attenuation correction and anatomical localization purposes.

### Micro-Hollow Sphere Phantom

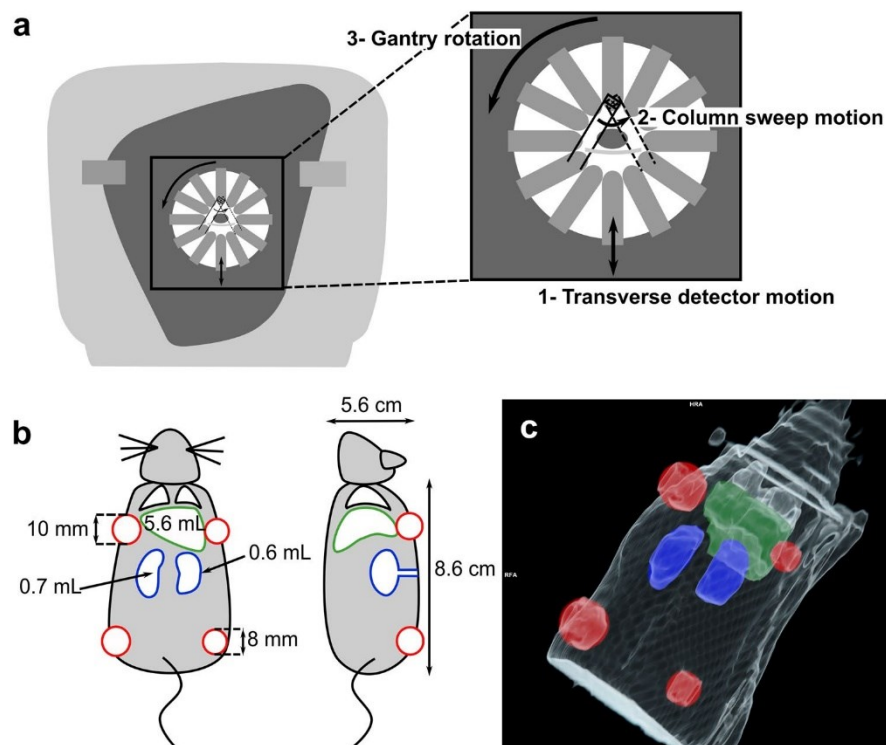
First, the experiments were carried out with a conventional lesion detection phantom. The main applications of micro-hollow sphere phantom (Data Spectrum Corporation, Hillsborough, USA) are the simulation of hot or cold spherical lesions and the evaluation of spatial resolution and reconstruction methods in preclinical research. This phantom consists of a fillable cylinder with an internal diameter of 4.0 cm and an inside height of 8.2 mm (volume = 127 cc) in which four micro-hollow spheres can be positioned at 1.3 cm off-centre and lined up at 5.3 cm from the lid. The inner diameters of these spheres were 3.95 mm (31 µL), 4.95 mm (63 µL), 6.23 mm (125 µL), and 7.86 mm (2510 µL).

Micro-hollow spheres and the main cylinder were filled with either a I-123 solution or a Tc-99 m solution (diluted with pure water). Radioactivity at the beginning of the emission scan was 4.5 MBq/cc ± 5% in spheres. An acquisition was first made by filling the bottom of the phantom with cold water. To test the impact of background activity on lesion detectability, two phantoms were then prepared with contrast ratios between background and spheres set to 1/10 and 1/4, respectively.

### Realistic 3D-Printed Phantom

Experiments were conducted on a phantom that closely mimicked the main physiological and tumour uptakes that can be observed in a rat bearing subcutaneous tumours

**Fig. 1** Whole-Body cadmium zinc telluride camera and realistic 3D-printed phantom characteristics. General camera architecture showing the different movements of the 12 columns of detectors (**a**), technical drawing of the rat phantom (**b**), and representative volume rendering technique computed tomography images (**c**). The kidneys, liver, and tumours are marked in blue, green, and red, respectively.



(Fig. 1 **b** and **c**). The CT images of a rat bearing several subcutaneous tumours from a previous experiment performed by our team were used as a model [12]. It was 3D-printed with a Tevo Tornado 3D printer (Tevo 3D Electronic Technology Co. Ltd., China). A polyethylene terephthalate glycol plastic was used which presented a better rigidity and waterproofness, compared to polylactic acid. The technology of this printer is fused depositing modelling. It contains lungs, liver, and kidney cavities. Volumes of the cavities of the liver and right and left kidneys were 5.6, 0.6, and 0.7 mL, respectively.

Four fillable spheres were added to mimic xenograft tumours: inner diameters of the left and right tumour cavities were 10 and 8 mm, respectively, which corresponded to volumes of 0.8 mL and 0.2 mL. A cubic meshing was chosen for better isotropy and homogeneity regardless of the direction of the cut plane. The filling was optimized for a near-water attenuation at CT energy. Liver, kidneys, and tumour volumes were filled either with a I-123 or a Tc-99 m solution (diluted with pure water). Radioactivity concentration values at the beginning of the emission scan were  $3.0 \text{ MBq/cc} \pm 5\%$ ,  $28 \text{ MBq/cc} \pm 5\%$ , and  $12 \text{ MBq/cc} \pm 5\%$  for the liver, kidneys, and tumours, respectively, to simulate the biodistribution described in the study conducted by Hillier SM et al. [13]. This choice was made based on our preclinical research perspectives; accordingly, the tumour-to-liver ratio was theoretically equal to 4.0.

### Single-Photon Emission Computed Tomography Acquisitions and Reconstructions

To perform acquisition, phantoms were placed on a platform fixed at the examination table and positioned in the centre of the field of view using the internal lasers. Detectors were arranged in a ring configuration with a 26-cm-diameter field of view to be as close as possible to the entrance surface of the phantoms. Emission scans of 10- and 20-min duration were performed with a 20% energy window centred at 140 keV for Tc-99 m and 159 keV for I-123 acquisitions.

Different sets of reconstructions were performed using the ordered subset expectation maximization reconstruction algorithm by changing the total number of iterations: 10 iterations (i) and 8 subsets (s), 10i16s, 10i32s. A  $256 \times 256 \times 256$  matrix was used leading to a voxel size of  $2.46 \times 2.46 \times 2.46 \text{ mm}$ .

### Data Analysis

#### Micro-Hollow Sphere Phantom

Spatial resolution was estimated using the phantom filled without background activity by drawing a profile passing through the maximum pixel value of the smallest sphere visible. The full width at half maximum (FWHM) was



calculated by fitting a Gaussian curve on the resulting activity profile. To process phantom results in the presence of background activity, we used the Computer-Aided Image Analysis module implemented in 3D Slicer software (version 4.9.0) [14]. The program extracted recovery coefficients as well as noise and spatial resolution from scintigraphic images.

To delineate each sphere, a volume of interest (VOI) was iteratively measured by gradually lowering the threshold of an isocontour. The iterations stopped when the VOI corresponded to the expected sphere volume. It should be mentioned that the sphere and background were delineated from CT. Hounsfield values were replaced with the expected sphere-to-background ratio in the nuclear medicine images which produced an ideal SPECT image.

This image was convolved with an increasing FWHM 3D Gaussian kernel and compared by SPECT. The highest Mattes mutual information between the two images corresponded to the spatial resolution of the SPECT (FWHM of the Gaussian). The implementation of this measurement was based on a previous paper [15]. The background measurements were recorded in a cylindrical VOI of  $1 \times 2$  cm drawn in the centre of the phantom. Subsequently, background coefficient of variation (COV), sphere COV, and spheres contrast were computed from VOIs delineated on images using Eqs. 1-3.

$$\text{Background COV} = \frac{\text{Standard deviation pixel value in the background}}{\text{Mean pixel value in the background}} \quad (1)$$

$$\text{SphereCOV} = \frac{\text{Standard deviation pixel value in the sphere}}{\text{Mean pixel value in the sphere}} \quad (2)$$

$$\text{Sphere contrast} = \frac{\text{Maximum pixel value in the sphere}}{\text{Mean pixel value in background}} \quad (3)$$

### 3D-Printed Phantom

For the realistic 3D-printed phantom, VOIs encompassing the entire tumour spheres, the liver, and the left and right kidneys' uptakes were drawn. Subsequently, liver COV, commonly used to evaluate noise on in vivo images, and tumour to organ ratio (i.e. tumour to liver ratio and tumour to left and right kidneys) were computed using Eqs. 4 and 5.

$$\text{LiverCOV} = \frac{\text{Standard deviation pixel value in the liver}}{\text{Mean pixel value in the liver}} \quad (4)$$

$$\text{Tumour to organ ratio} = \frac{\text{Maximum pixel value in the sphere}}{\text{Maximum pixel value in the organ}} \quad (5)$$

To evaluate semi-quantitative accuracy, recovery coefficients (RCs) for each sphere to organ ratio were computed using Eq. 6.

$$\text{RC}_{\text{tumour to organ ratio}} = \frac{\text{Measured tumour to organ ratio}}{\text{Theoretical tumour to organ ratio}} \quad (6)$$

Recovery coefficient values were computed for the 10i32s image reconstruction set, for each tested acquisition time, and for both radioelements. RCs were compared using the nonparametric Mann-Whitney or Wilcoxon tests, as appropriate.

## Results

### Micro-Hollow Sphere Phantom

#### Tc-99 m Acquisition

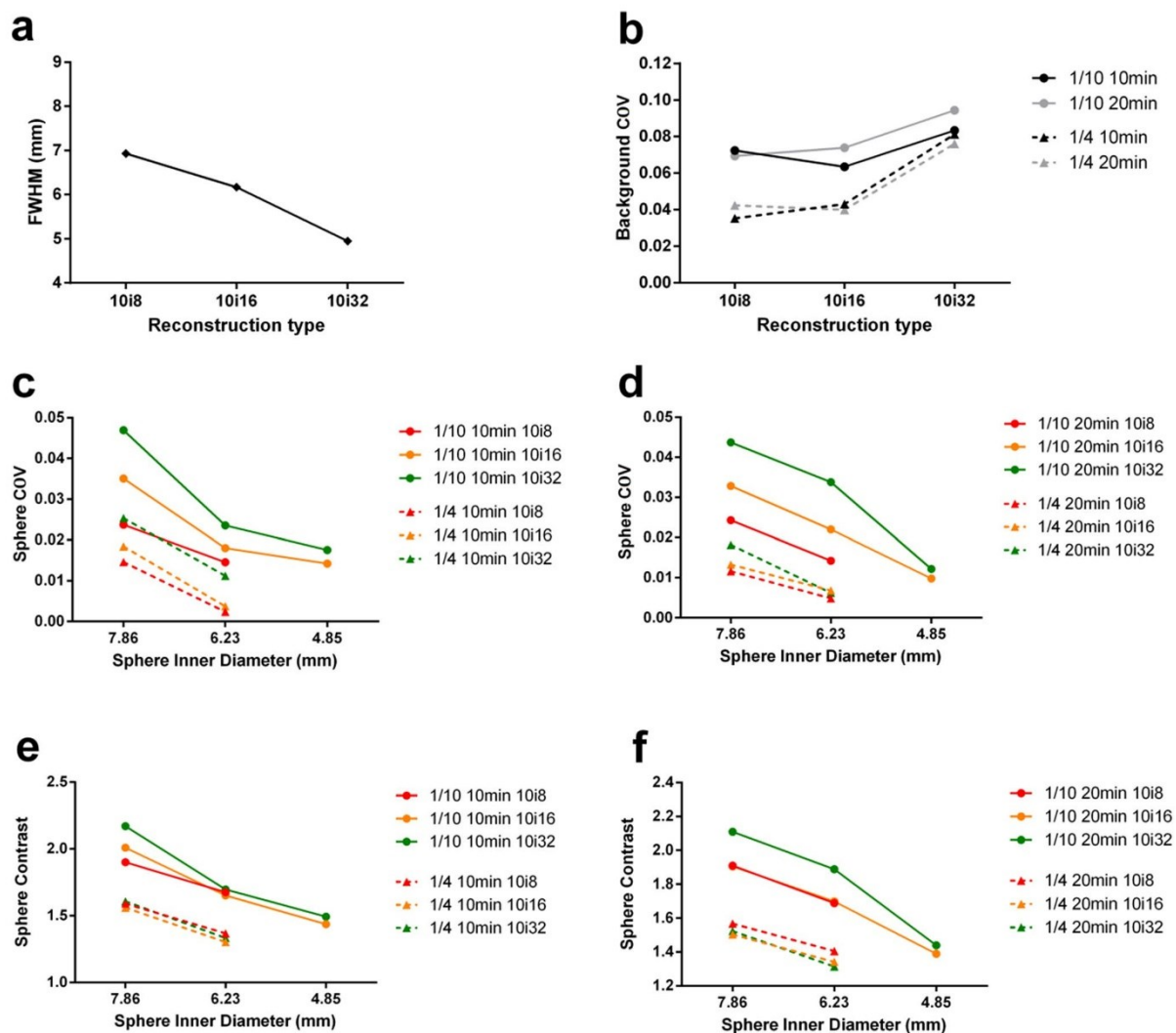
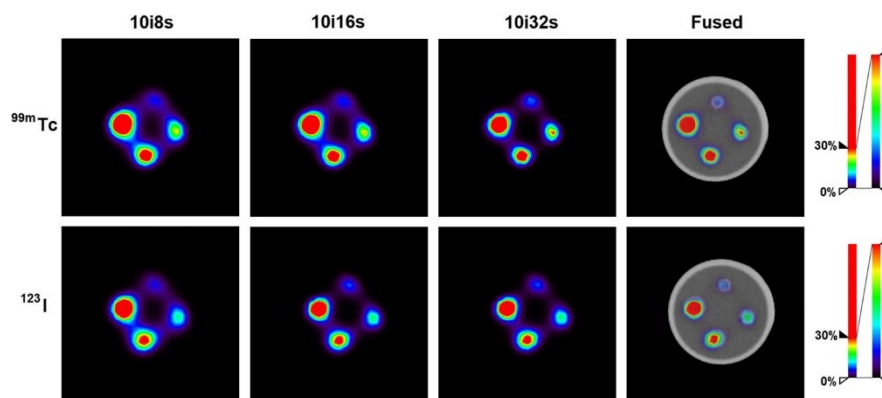
As illustrated in Fig. 2a, without the presence of activity in the background, all the spheres were visible. It can be seen that the partial volume effect was reduced as the number of iterations increased, making, in particular, the 3.95-mm-sphere more distinguishable. This has been confirmed by the calculated FWHM, which has decreased from 6.93 mm for the 10i8s reconstruction to 4.95 mm for the 10i32s reconstruction as shown in Fig. 3a.

For the phantom prepared with a 1:10 background-to-sphere ratio and the two different tested acquisition times, the spheres of 7.86 mm and 6.23 mm of inner diameter could be seen on all reconstructions. On the contrary, the 4.95-mm-sphere could be distinguished only using the 10i32s reconstruction and the 20-min acquisition. On the 1/4 background-to-sphere ratio acquisitions, only the 7.86 mm sphere could be seen regardless of the number of iterations used to reconstruct images. Representative images are shown in Fig. 4a to illustrate these results.

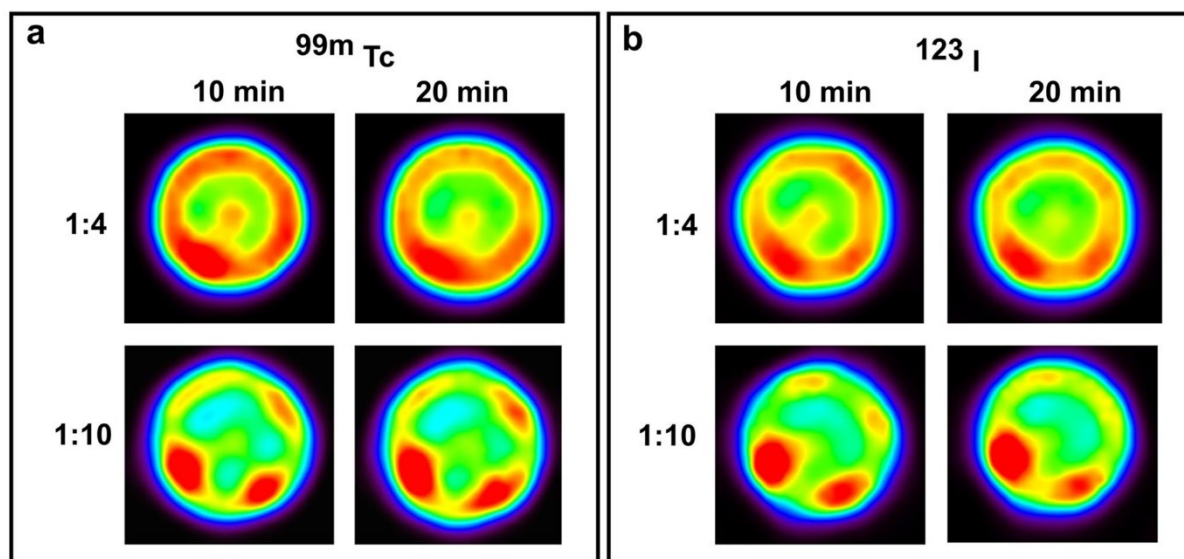
Background COV values (Fig. 3b) observed on 1/10 background-to-sphere ratio acquisitions were higher than those observed on the 1/4 background-to-sphere ratio acquisitions regardless of the considered reconstruction. A small difference in background COV values was observed on the 10i8s and 10i16s reconstructions, whereas the 10i32s reconstruction led to a noticeable increase in the background COV. However, in this background-to-sphere ratio scenario, the background COV reached at most 0.09 for the 20-min acquisitions, which is still acceptable.

The background COV values observed on the 10- and 20-min acquisitions were very close for both background scenarios. This means that there is no benefit in performing longer acquisitions in this setting. Sphere COV values

**Fig. 2** Micro-hollow sphere phantom acquisition performed without background activity. Axial images obtained with Tc-99 m (a) and I-123 (b) reconstructed with an increasing number of iterations (left to right) and the corresponding computed tomography fused image. All images are scaled on the same maximum intensity value.



**Fig. 3** Tc-99 m hollow-sphere phantom acquisitions data analysis. Full width at half maximum (a), background coefficient of variations (b), sphere coefficient of variations (c and d) and sphere contrasts (e and f) obtained from the 10- and 20-min acquisitions.



**Fig. 4** Single-photon emission computed tomography images of the micro-hollow sphere phantom obtained for the Tc-99 m (a) and I-123 (b) acquisitions. The 10 iterations 32 subsets reconstructed

axial images obtained with Tc-99 m (a) and  $^{123}\text{I}$  (b) with 1/4 and 1/10 background-to-sphere ratios. All images are scaled on the same maximum value.

(Fig. 3c, 3d) were also higher on the 1/10 background-to-sphere ratio acquisitions. They proportionally decreased with the number of iterations and the sphere diameter. No clear difference was observed between values obtained from the 10- and 20-min acquisitions.

As per sphere COV values, sphere contrast values (Fig. 3e, 3f) were higher on the 1/10 background-to-sphere ratio acquisitions and proportionally increased with the number of iterations. Best results were observed with the largest sphere and the 10i32s reconstruction, reaching at best 2.11. Here, performing a longer acquisition (20 min) allowed the improvement of the contrast of the 8- and 6-mm spheres, the latter not being seen on the 10-min acquisition.

### I-123 Acquisition

As noted for the Tc-99 m acquisition, all the spheres were visible without the presence of background activity, with a decrease in partial volume effect when the iteration number increased (Fig. 5a). The resulting FWHM value computed for the 10i32i was 5.32 mm for the sphere with an inner diameter of 3.95 mm. On the 1/10 and 1/4 background-to-sphere ratio acquisitions and the two tested acquisition durations, only the 7.86 mm and 6.23 mm could be seen regardless of the used reconstruction. Representative images can be seen in Fig. 4b.

Background COV values (Fig. 5b) were relatively constant regardless of the used reconstruction and acquisition

duration for the 1/10 background-to-sphere ratio acquisitions. On the contrary, for the 1/4 background-to-sphere ratio acquisitions, the background COV proportionally increased with the number of iterations. The highest value was in line with that observed on the Tc-99 m acquisitions, equal to 0.088 on the 10-min acquisition. Sphere COV values (Fig. 5c, 4d) were also higher on the 1/10 background-to-sphere ratio acquisitions. Again, they proportionally decreased with the increase in the number of iterations and the reduction of sphere diameter. No clear difference was observed between values obtained from the 10- and 20-min acquisitions.

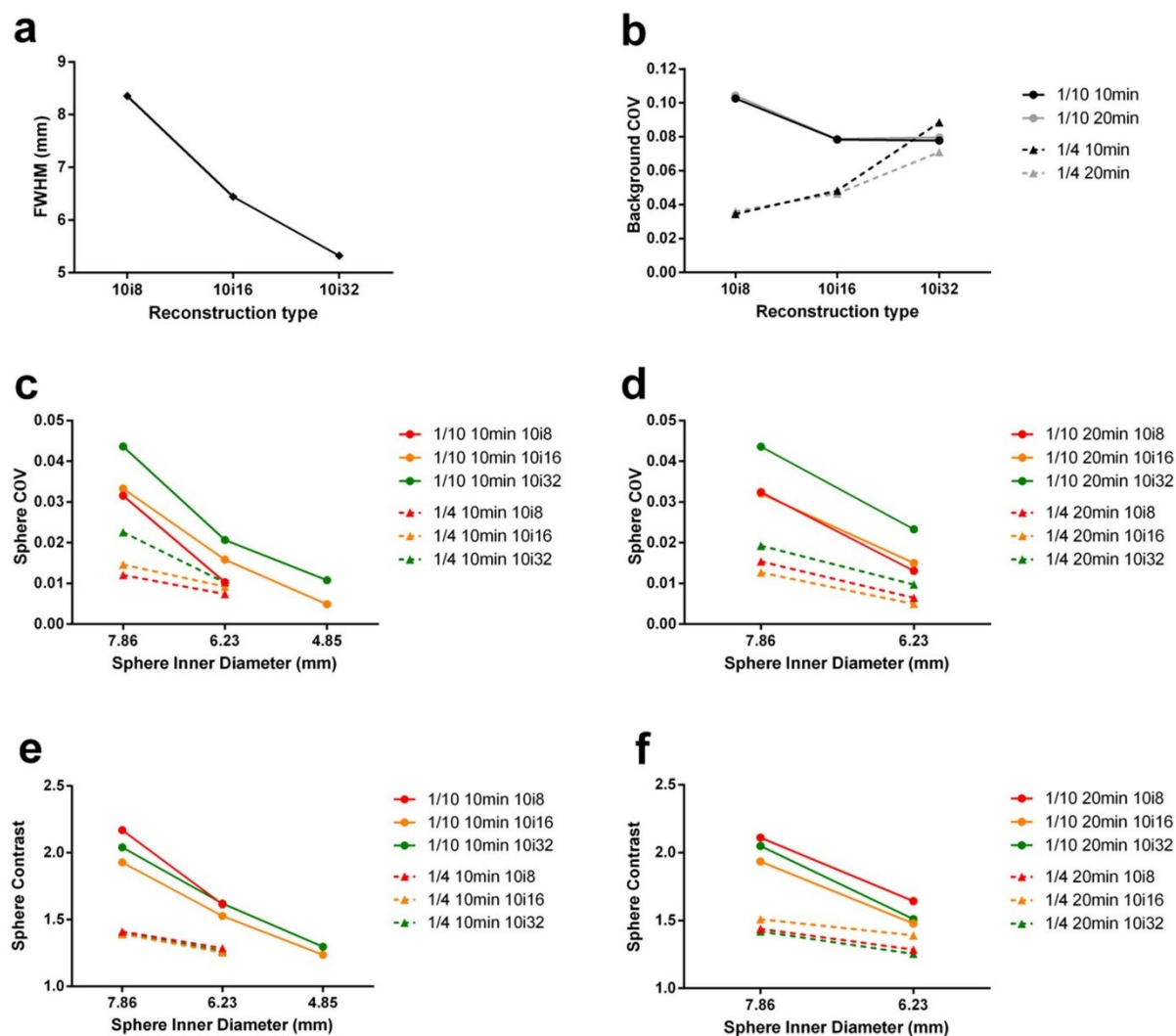
As per sphere COV values, sphere contrast values (Fig. 5e, 4f) were higher on the 1/10 background-to-sphere ratio acquisitions and proportionally decreased with the reduction of the sphere diameter. It should be mentioned that the 10i8s reconstruction displayed the best results (highest value equal to 2.31). However, the sphere contrast values of all reconstructions were very close. Again, there was no clear difference between values obtained from the 10- and 20-min acquisitions.

### Realistic 3D-Printed Phantom

#### Tc-99 m Acquisition

Figure 6a shows representative images of the rat phantom with the different visible structures for the two acquisition durations and the different tested reconstructions. A





**Fig. 5** I-123 hollow-sphere phantom acquisitions data analysis. Full width at half maximum (**a**), background coefficient of variations (**b**), sphere coefficient of variations (**c**, **d**), and sphere contrasts (**e**, **f**) obtained from the 10-min and 20-min acquisitions.

visual analysis of the phantom reconstructions showed that all anatomical structures (liver and kidneys) and both tumours of different sizes were fully visible regardless of the acquisition time or the number of iterations used to reconstruct images.

The liver COV was close to 30% and 40% for the 10- and the 20-min acquisitions, respectively, with very slight to no changes amongst the different types of reconstructions.

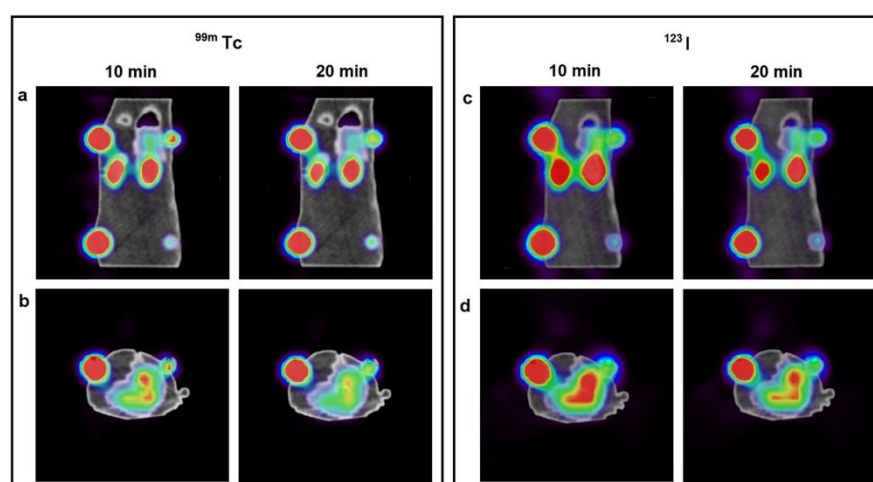
Overall, the mean RCs were equal to  $0.66 \pm 0.42$  and  $0.67 \pm 0.43$  for the 10- and 20-min acquisition times, respectively. The reduction of the acquisition time by a twofold factor had no effect on quantification ( $P = 0.774$ ). The mean RCs calculated for the 10-mm-diameter spheres were very good, obtained at 1.06 (range = 1.02–1.12) and

1.08 (range = 1.02–1.13) for the 10- and 20-min acquisition times, respectively. There were significantly lower RCs for the 8-mm-diameter spheres with the mean RCs equal to 0.27 (range = 0.26–0.28,  $P = 0.002$ ) and 0.26 (range = 0.23–0.29,  $P = 0.002$ ) for the 10- and 20-min acquisition times, respectively.

#### I-123 Acquisition

Figure 6b depicts representative images of the rat phantom with the different visible structures for the two acquisition durations and the different tested reconstructions. As per the Tc-99m acquisition, on visual analysis, all anatomical structures (liver and kidneys) and both tumours of different

**Fig. 6** Single-photon emission fused with computed tomography images of the 3D-printed phantom obtained for the Tc-99 m (a) and  $^{123}\text{I}$  (b) acquisitions. Representative images reconstructed for the 10- and 20-min acquisition durations displayed in coronal and axial views. Kidneys, liver, and tumours are marked in blue, green, and red. All images are scaled on the same maximum intensity value.



sizes were fully visible regardless of the acquisition time or the number of iterations used to reconstruct images.

The noise was higher than that previously described for Tc-99 m with a COV equal to 3.5 and 3.0 for the 10- and 20-min acquisitions, respectively. It must be mentioned that the reconstruction parameters had no significant effect.

Overall, the mean RCs were estimated at  $0.59 \pm 0.42$  and  $0.58 \pm 0.41$  for the 10- and 20-min acquisition times, respectively. There was no difference in the RCs obtained at 20- and 10-min acquisitions ( $P = 0.774$ ). The mean RCs calculated for the 10-mm-diameter spheres were equal to 0.97 (range = 0.68–1.19) and 0.94 (range = 0.62–1.19) for 10- and 20-min acquisition times, respectively. There were significantly lower RCs for the 8-mm-diameter spheres with the mean RCs calculated at 0.20 (range = 0.22–0.25,  $P = 0.002$ ) and 0.22 (range = 0.15–0.26,  $P = 0.002$ ) for the 10- and 20-min acquisition times, respectively.

## Discussion

This study aimed to test the feasibility of imaging small animals on a clinical whole-body CzT camera. For this purpose, a hot microsphere phantom was first used to assess the intrinsic capabilities of the camera for the detection of small structures by varying acquisition conditions. This included variations in the contrast between spheres and background, radioelements, acquisition durations, or the number of iterations used for image reconstruction. The Tc-99 m and I-123 acquisitions were then performed using a 3D-printed anatomical rat phantom with four subcutaneous tumours to mimic preclinical conditions as closely as possible.

Regardless of the used radio-element, micro-hollow sphere phantom images showed that it was possible to detect

3.95-mm spheres without the presence of background activity. Moreover, the 6.23-mm spheres could be seen under conditions of high contrast between spheres and background. When the background-to-sphere ratio decreased, the visualization of the hot structures became more difficult, in particular, due to the appearance of a ring artefact. This artefact was probably due to the partial volume effect, combined with the proximity of the four spheres located in the same axial plane. Under the condition of a low background-to-noise ratio, only 7.86-mm structures were visible. Nevertheless, this may be considered sufficient since guidelines allow a tumour burden of 10% of the normal weight of the host animal in preclinical studies, representing a tumour size of ~15 mm and ~30 mm for a mouse and a rat, respectively, in the case of a single subcutaneous tumour. Note, however, that although the sizes given above serve as high ranges, problems can arise with much smaller tumours and that the assessment of the clinical status of each animal will always be an overriding criterion [10].

It was also found that the number of iterations used to reconstruct images had an impact on the number of visible spheres. The 10i32s reconstruction appeared to be the optimal reconstruction setting allowing the convergence of the reconstruction algorithm to a sufficient spatial resolution while maintaining an acceptable noise level.

There was no significant difference between 10- and 20-min acquisition durations as the obtained noise and contrast were at the same level for both acquisition times. The sensitivity of the camera allowed obtaining a sufficient count statistic for a 10-min acquisition duration, which seems to be a reasonable time for keeping animals under anaesthesia in good conditions. Conversely, given the low gain in image quality when using a 20-min acquisition, it does not seem worthwhile to prolong the anaesthesia. Indeed, prolonged anaesthesia can lead to side effects, such as hypothermia, hypoglycaemia, hypotension, and respiratory arrest [16].



To mimic preclinical conditions, a phantom model was developed to allow us to reach as close as possible to realistic conditions. The material used to print the body of the rat had an attenuation coefficient close to that of water, thereby avoiding photon attenuation and hardening beam on the scanner which could impact the attenuation correction if applicable. Hollow cavities containing air were used to model the attenuation of the lungs. The organs physiologically fixing the tracers (i.e. liver and kidneys) were modelled with a geometric anatomical structure. Finally, it should be mentioned that the radioactive concentrations chosen to fill the different organ cavities were those usually encountered in preclinical studies [13].

The 3D-printed phantom of the rat confirmed the results obtained with the micro-hollow spheres. As expected, the 10- and 8-mm tumours and all anatomical structures were visible for both Tc-99 m and I-123 phantoms. No ring artefact was visible in images, contrary to those obtained with the micro-hollow sphere phantom, confirming that these artefacts were induced by the adjacent arrangement of the spheres in the same plane. The different tested acquisition durations and reconstruction settings demonstrated that a 10-min acquisition provided sufficient image quality and that the 10i32s reconstruction optimized image contrast and lesion detectability. Finally, the recovery coefficient calculated for these acquisitions showed the ability of the camera to reconstitute the theoretical contrast ratio between structures for the tumours with a diameter of  $\geq 10$  mm and perform semi-quantitative analysis for both Tc-99 m and I-123 acquisitions. On the other hand, smaller tumours lead to an underestimation of the radioactive activity concentrations induced by the partial volume effect, which consequently resulted in a quantitative bias.

The results of this study reported the technical feasibility of imaging rats by a clinical whole-body CzT camera, which opens the prospect of carrying out preclinical studies without the need for a dedicated small animal camera. Full-body CzT cameras are relatively new, with the first camera being released in late 2018. However, the technological advance it represents and the arrival of new manufacturers in the market assure its spread more and more in years to come, as it occurred with dedicated cardiac CzT cameras [17–19].

It should be noted that the present study might have some limitations. First, the 3D-printed phantom analysis studied only a subcutaneous tumour configuration, and different tumour localizations were not investigated in this study. It is expected that for deeper tumours, as for intra-abdominal tumours, imaging conditions will be less favourable due to tissue attenuation and the immediate proximity of the physiological digestive metabolism.

Since phantoms were not imaged on a micro-SPECT camera, it was not possible to compare the performance of the VERITON camera with that of a machine dedicated

to small animals. However, it seems obvious that their intrinsic performance cannot be fully compared in terms of resolution as submillimetre resolutions for dedicated micro-SPECT cameras have been reported in the literature [20–24]. As evidence, we can compare the intrinsic spatial resolution measured on clinical SPECT devices with preclinical SPECT devices, in regard to measured sensitivity. Indeed, the intrinsic performance of a camera can be summarized as a compromise obtained between resolution and sensitivity, as the gain in the performance of one is obtained at the expense of the other. Therefore, in a previous study aimed at evaluating the intrinsic performance of the VERITON camera [9], we measured an intrinsic spatial resolution of 3.5 mm with a corresponding sensitivity of 1159 cps/MBq for a source placed in the centre of the field of view. These values can be compared with the results published [20] for the INVEON small animal SPECT system (Siemens Medical Solution), which is a device still used in preclinical research. With such a system, intrinsic spatial resolutions between 1.2 and 2.0 mm and sensitivities between 53 and 175 cps/MBq were measured using dedicated rat pinhole collimators of different apertures. As expected, these results showed clearly a lower spatial resolution obtained with the clinical SPECT camera, which was however to the benefit of significantly higher sensitivity. As previously mentioned, this study aimed to test the feasibility of performing tumour imaging in small animals. The findings revealed that the expected level of resolution was not as high as that used for other applications, such as cardiac or brain imaging.

Finally, this study did not evaluate the mandatory administrative and organizational prerequisites for the transport and handling of small animals in a structure meant to be used primarily for patients. Indeed, facilities need to be specifically equipped to take care of small animals, possibly over several days for iterative protocols in case of therapeutic evaluation, for an instance. Moreover, the paths and conditions of access to the examination room must be specially identified to avoid crossing between patients and small animal flows. Additionally, regulations about the procedures of cleaning and management of the generated radioactive biological waste must be put in the place as well.

## Conclusion

Imaging of small animals on the 360° CzT gamma camera appeared to be feasible for preclinical cancer research, provided that the animal carries a centimetric target lesion and that acquisition protocol is adapted in time and reconstruction. In the present study, a 10-min acquisition associated with the use of 10i32s seemed to be a good compromise for image quality and detectability of lesions.

**Acknowledgements** Not applicable.

**Author Contribution** Study design and coordination: C.D., C.L.; Data collection: C.D., C.L.; Data analysis: C.D., C.J., C.L.; Phantom conception and printing: H.A., C.J., C.L.; Manuscript writing: C.D., N.A., C.L. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding** This study was funded by the Region de Normandie RIN 2017 and la Ligue Contre le Cancer.

## Declarations

**Conflict of Interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

- Bernsen MR, Vaissier PEB, Van Holen R et al (2014) The role of preclinical SPECT in oncological and neurological research in combination with either CT or MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41(Suppl 1):S36–49
- Peterson TE, Shokouhi S (2012) Advances in preclinical SPECT instrumentation. *J Nucl Med* 53:841–844
- Nuyts J, Vunckx K, Defrise M, Vanhove C (2009) Small animal imaging with multi-pinhole SPECT. *Methods* 48:83–91
- Jaszczak RJ, Li J, Wang H et al (1994) Pinhole collimation for ultra-high-resolution, small-field-of-view SPECT. *Phys Med Biol* 39:425–437
- Vanhove C, Defrise M, Franken PR et al (2000) Interest of the ordered subsets expectation maximization (OS-EM) algorithm in pinhole single-photon emission tomography reconstruction: a phantom study. *Eur J Nucl Med* 27:140–146
- Difilippo FP (2008) Design and performance of a multi-pinhole collimation device for small animal imaging with clinical SPECT and SPECT-CT scanners. *Phys Med Biol* 53:4185–4201
- Peremans K, Cornelissen B, Van Den Bossche B et al (2005) A review of small animal imaging planar and pinhole spect Gamma camera imaging. *Vet Radiol Ultrasound* 46:162–170
- Khalil MM, Tremoleda JL, Bayomy TB, Gsell W (2011) Molecular SPECT Imaging: An Overview. *Int J Mol Imaging* 2011:796025
- Desmots C, Bouthiba MA, Enilorac B et al (2020) Evaluation of a new multipurpose whole-body CzT-based camera: comparison with a dual-head Anger camera and first clinical images. *EJNMMI Phys* 7:18
- Wallace J (2000) Humane Endpoints and Cancer Research. *ILAR J* 41:87–93
- Goshen E, Beilin L, Stern E et al (2018) Feasibility study of a novel general purpose CZT-based digital SPECT camera: initial clinical results. *EJNMMI Phys* 5:6
- Lasnon C, Dugue AE, Briand M et al (2015) NEMA NU 4-Optimized Reconstructions for Therapy Assessment in Cancer Research with the Inveon Small Animal PET/CT System. *Mol Imaging Biol* 17:403–412
- Hillier SM, Maresca KP, Femia FJ et al (2009) Preclinical evaluation of novel glutamate-urea-lysine analogues that target prostate-specific membrane antigen as molecular imaging pharmaceuticals for prostate cancer. *Cancer Res* 69:6932–6940
- Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J et al (2012) 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging* 30:1323–1341
- Tran-Gia J, Lassmann M (2019) Characterization of Noise and Resolution for Quantitative (177)Lu SPECT/CT with xSPECT Quant. *J Nucl Med* 60:50–59
- Gargiulo S, Greco A, Gramanzini M et al (2012) Mice anesthesia, analgesia, and care, Part I: anesthetic considerations in preclinical research. *ILAR J* 53:E55–69
- Henzlova MJ, Duvall L (2022) Is the CZT technology the future of nuclear cardiology? *J Nucl Cardiol* 29:737–740
- Slomka PJ, Miller RJH, Hu L-H et al (2019) Solid-State Detector SPECT Myocardial Perfusion Imaging. *J Nucl Med* 60:1194–1204
- Hyafil F, Gimelli A, Slart RHJA et al (2019) EANM procedural guidelines for myocardial perfusion scintigraphy using cardiac-centered gamma cameras. *European Journal of Hybrid Imaging* 3:11
- Boisson F, Zahra D, Parmar A et al (2013) Imaging capabilities of the Inveon SPECT system using single-and multipinhole collimators. *J Nucl Med* 54:1833–1840
- Ivashchenko O, van der Have F, Goorden MC et al (2015) Ultra-high-sensitivity submillimeter mouse SPECT. *J Nucl Med* 56:470–475
- Ivashchenko O, van der Have F, Villena JL et al (2014) Quarter-millimeter-resolution molecular mouse imaging with U-SPECT<sup>+</sup>. *Mol Imaging* 14(1):7290
- Walrand S, Jamar F, de Jong M, Pauwels S (2005) Evaluation of novel whole-body high-resolution rodent SPECT (Linoview) based on direct acquisition of linogram projections. *J Nucl Med* 46:1872–1880
- van der Have F, Vastenhouw B, Ramakers RM et al (2009) U-SPECT-II: An Ultra-High-Resolution Device for Molecular Small-Animal Imaging. *J Nucl Med* 50:599–605

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

### 3.2.3. Principaux résultats

Cette étude sur fantôme avait pour but d'évaluer la faisabilité d'imager des petits animaux à l'aide d'une caméra CzT 360° clinique, tout d'abord en utilisant un fantôme préclinique muni de sphères remplies, puis avec un fantôme imprimé en 3D simulant un rat porteur de quatre tumeurs sous-cutanées.

Les acquisitions réalisées à l'aide du MHS Phantom ont démontré, aussi bien pour des acquisitions au  $^{99m}\text{Tc}$  qu'à  $^{123}\text{I}$ , qu'il était possible d'imager des sphères d'une taille minimale de 3,95 mm de diamètre, ceci en l'absence d'activité dans le fond du fantôme. Dans des conditions de contraste sphère/fond moins favorables, la détectabilité des lésions a toutefois été diminuée. Pour les acquisitions d'une durée de 10 minutes et un ratio de 1/10 entre les sphères et le fond, la dernière sphère visible était ainsi de 4,95 mm de diamètre pour les deux radioéléments testés. La visibilité des sphères était satisfaisante, avec un contraste de sphère mesuré d'environ 2. Pour les acquisitions d'une durée de 10 minutes et un ratio sphères/fond de 1/4, la dernière sphère visible n'était seulement que de 6,23 mm de diamètre. Les sphères étaient correctement visibles avec un contraste de sphère calculé de l'ordre de 1,5. Par ailleurs, les acquisitions fantômes d'une durée de 20 minutes n'ont pas montré de résultats significativement meilleurs que pour les acquisitions de 10 minutes, ce qui montre une bonne sensibilité globale du système.

Les acquisitions réalisées avec un fantôme rat imprimé en 3D ont également montré la possibilité d'imager dans des conditions précliniques des tumeurs sous-cutanées de 8 et 10 mm de diamètre avec un bon niveau de rapport contraste sur bruit, aussi bien pour les acquisitions réalisées au  $^{99m}\text{Tc}$  qu'à  $^{131}\text{I}$ . Les mesures semi-quantitatives (ratio tumeurs/organes) effectuées sur le fantôme rempli de  $^{99m}\text{Tc}$  ont montré de bonnes précisions de mesure pour les tumeurs de 10 mm, avec des facteurs de recouvrement moyens calculés de 1,06. L'exactitude de mesure était significativement moins bonne pour les tumeurs de 8 mm, avec des facteurs de recouvrement de l'ordre de 0,27. Les mesures réalisées avec le fantôme rempli d' $^{123}\text{I}$  étaient du même ordre de grandeur, avec des facteurs de recouvrement moyens calculés de 0,97 pour les tumeurs de 10 mm et de 0,20 pour les tumeurs de 8 mm. Il est important de noter que les résultats semi-quantitatifs obtenus sont rapidement impactés par la taille des lésions, dès lors que leur diamètre interne s'approche de la résolution spatiale



intrinsèque de la caméra. De même que pour les acquisitions réalisées avec le MHS Phantom, les résultats semi-quantitatifs obtenus à l'aide du fantôme rat ne présentaient pas de différences significatives entre les durées d'acquisition de 10 et 20 minutes.

Pour des applications précliniques en cancérologie, où la taille des tumeurs est de l'ordre du centimètre, l'utilisation d'un tel équipement est donc techniquement possible. Ce type de système ne permet pas toutefois d'atteindre le même niveau de performance que des caméras microTEMP dédiées au petit animal. Pour des applications précliniques telles qu'en cardiologie ou neurologie par exemple, où la visualisation de structures millimétriques est requise, la résolution spatiale atteinte par ce type de système sera ainsi probablement insuffisante.

#### 3.2.4. Images de fantôme complémentaires

Des images de fantôme complémentaires obtenues dans cette étude sont présentées dans ce paragraphe.

La Figure 27 présente les images tomodensitométriques (TDM) et TEMP obtenues pour le MHS Phantom remplis au  $^{99m}\text{Tc}$  et à l' $^{123}\text{I}$  avec un contraste de 1/10 entre les sphères et le fond. Les images correspondent aux acquisitions d'une durée de 20 minutes. Les images TEMP ont été normalisées sur le fond du fantôme. Sur les images du fantôme rempli au  $^{99m}\text{Tc}$ , nous pouvons clairement visualiser les deux plus grosses sphères de diamètre 7,86 mm et 6,23 mm tandis que la sphère de 4,95 mm est partiellement visible à ce niveau de fenêtrage. Pour l'acquisition à l' $^{123}\text{I}$ , seules les deux sphères de plus gros diamètre sont visibles. Par ailleurs, nous pouvons constater sur ces images certains artéfacts liés à la méthode de reconstruction utilisée. Ainsi, les sphères chaudes apparaissent légèrement ovoïdes dans les différents plans de coupe. Dans le plan axial, nous pouvons constater la présence d'un artéfact en anneau lié à la proximité des quatre sources dans le même plan de coupe. Nous pouvons également remarquer quelques défauts d'uniformité dans le fond du fantôme, en particulier dans les plans de coupe coronal et sagittal.

La Figure 28 présente les images du fantôme rat imprimé en 3D remplis à l'aide de  $^{99m}\text{Tc}$  et  $^{123}\text{I}$ . Les images TDM et TEMP fusionnées correspondent aux acquisitions de 20

minutes. Différentes coupes sont présentées pour chaque acquisition selon les plans axial et coronal.

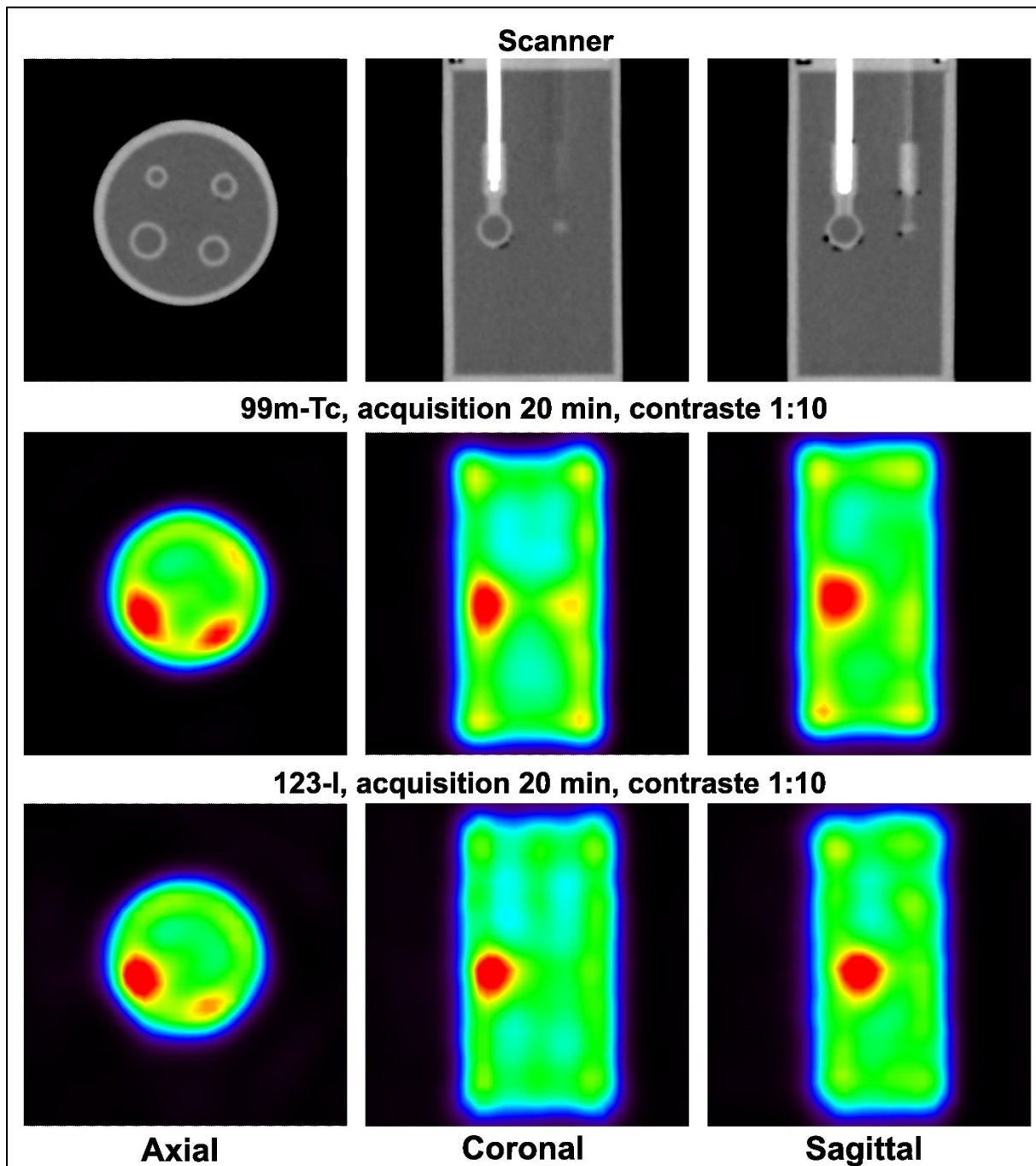


Figure 27. Images TDM et TEMP du MHS Phantom obtenues pour les acquisitions au  $^{99m}\text{Tc}$  et à l' $^{123}\text{I}$  d'une durée de 20 minutes et un contraste de 1/10 entre les sphères et le fond du fantôme. Une coupe centrée sur la plus grosse sphère est présentée pour les plans de coupe axial, coronal et sagittal (de gauche à droite)

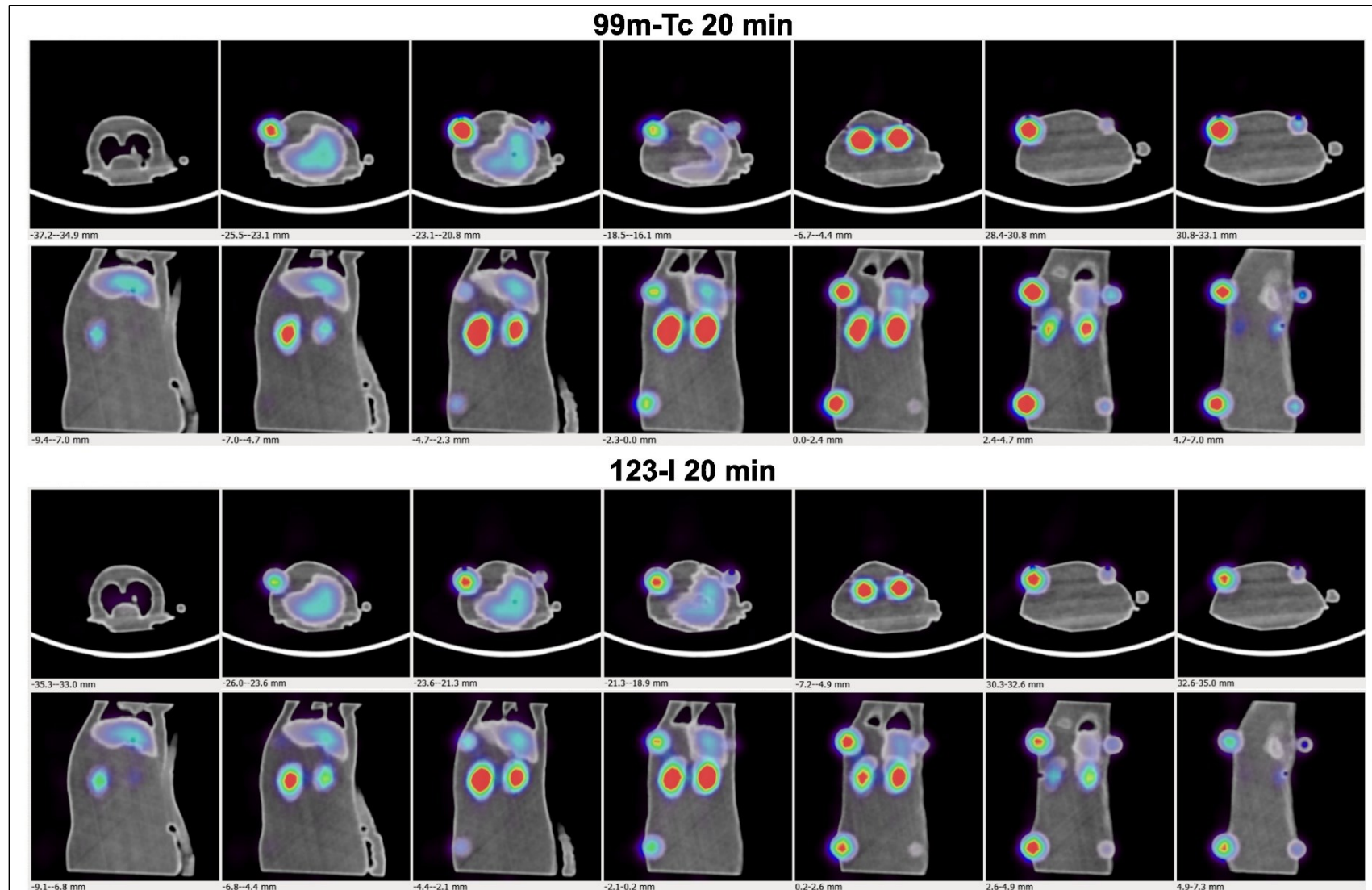


Figure 28. Images TDM et TEMP fusionnées du fantôme rat imprimé en 3D obtenues pour les acquisitions au  $^{99m}\text{Tc}$  (en haut) et à l' $^{123}\text{I}$  (en bas) d'une durée de 20 minutes. Différentes coupes sont présentées selon les plans de coupe axiaux et coronaux

### 3.3. Quantification chez le petit animal à l'aide d'une caméra TEP digitale clinique

#### 3.3.1. Objectifs de l'étude

L'imagerie TEP occupe une place essentielle dans le domaine de l'imagerie préclinique, en complément d'autres modalités telles que l'imagerie ultrasonore, l'imagerie par résonance magnétique ou plus récemment l'imagerie de particules magnétiques (MPI : Magnetic Particle Imaging). Bien que les caméras microTEP dédiées à l'imagerie de petits animaux soient plus répandues que les caméras microTEMP, leur disponibilité reste toutefois limitée à un nombre restreint de laboratoire de recherche. Grâce aux gains en performance obtenus avec les caméras TEP numériques utilisées en clinique, en termes de sensibilité et de résolution spatiale, nous avons étudié dans cette étude la faisabilité d'utiliser ce type de caméra pour réaliser de l'imagerie chez le petit animal, à des fins de recherche préclinique en oncologie.

Les performances intrinsèques de la caméra ont dans un premier temps été évaluées en mesurant la résolution spatiale du système à l'aide de sources capillaires de  $^{18}\text{F}$  placées à différentes positions dans le champ de vue. Ensuite, la qualité image a été évaluée à l'aide d'un fantôme NEMA NU4 pour le  $^{18}\text{F}$  et le  $^{68}\text{Ga}$ , qui sont deux radioéléments couramment utilisés en imagerie TEP préclinique. Les images ont été reconstruites selon différentes méthodes (algorithme FBP, 3D-OSEM, PSF) afin de définir les paramètres de reconstruction requis pour l'imagerie de petits animaux. Les différents paramètres de qualité image tels que  $\text{SOR}_{\text{air}}$ ,  $\text{SOR}_{\text{eau}}$ , l'uniformité et les valeurs RC ont également été calculés selon les normes NEMA NU 4-2018, afin de comparer les résultats obtenus à ceux rapportés dans la littérature pour des systèmes d'imagerie dédiées aux petits animaux.

Cette étude avait également pour objectif de tester les capacités du système à imager quatre animaux simultanément, sans compromettre la qualité d'image obtenue. En effet, l'une des limites des systèmes microTEP réside dans leur faible cadence d'acquisition d'images. La possibilité de ne pouvoir imager qu'un seul animal à la fois, avec des temps d'acquisition généralement de l'ordre de 20 minutes, peut être considéré comme un frein. Plusieurs études ont ainsi étudié la faisabilité d'imager plusieurs animaux simultanément sur

des équipements microTEP (87–89). L'avantage des caméras TEP cliniques est qu'elles disposent d'un champ de vue étendu, permettant d'imager beaucoup plus facilement plusieurs animaux en une seule acquisition. Cette étude a donc étudié l'impact d'imager quatre animaux simultanément sur la qualité image obtenue. A cette fin, les tests de qualité image effectués précédemment ont été répétés avec le fantôme positionné de manière décentrée dans le champ de vue et en présence de trois autres sources de diffusion, ceci afin de mimer la présence simultanée de quatre animaux dans le champ de vue.

Enfin, cette étude visait à évaluer les possibilités de réaliser de l'analyse quantitative sur les images obtenues chez le petit animal. La précision de la quantification a tout d'abord été évaluée en calculant les facteurs de recouvrement sur des sphères chaudes de petite dimension à l'aide du MHS Phantom utilisé dans l'étude précédente. Plusieurs niveaux de contraste entre sphères et fond du fantôme ont été testés afin d'en évaluer l'impact sur la quantification. Les tests ont été effectués à la fois avec le fantôme centré dans le champ de vue, puis en position décentrée avec trois sources de diffusion, afin d'évaluer l'impact de l'imagerie simultanée de plusieurs animaux sur la quantification. La mesure de quantification a ensuite été validée à l'aide de quatre fantômes rats imprimés en 3D, chacun disposant de quatre tumeurs sous-cutanées de dimensions 8 et 10 mm. Les tumeurs ont été remplies avec des concentrations radioactives différentes et les acquisitions répétées cinq fois dans le temps afin de simuler différents niveaux de concentration radioactive. Les mesures quantitatives ont été effectuées pour les deux radioéléments précédemment testés en remplissant les fantômes soit avec du  $^{18}\text{F}$  soit avec du  $^{68}\text{Ga}$ .

### 3.3.2. PET imaging and quantification of small animals using a clinical SiPM-based camera

Desmonts et al. *EJNMMI Physics* (2023) 10:61  
<https://doi.org/10.1186/s40658-023-00583-2>

EJNMMI Physics

YOUNG INVESTIGATORS

Open Access

# PET imaging and quantification of small animals using a clinical SiPM-based camera



Cédric Desmonts<sup>1,2\*</sup>, Charline Lasnon<sup>2,3</sup>, Cyril Jaudet<sup>4</sup> and Nicolas Aide<sup>2</sup>

\*Correspondence:  
 desmonts-c@chu-caen.fr

<sup>1</sup> Nuclear Medicine Department, University Hospital of Caen, Avenue de La Côte de Nacre, 14033 Caen Cedex 9, France

<sup>2</sup> Normandy University, UNICAEN, INSERM 1086 ANTICIPE, Caen, France

<sup>3</sup> Nuclear Medicine Department, UNICANCER, Comprehensive Cancer Centre F. Baclesse, Caen, France

<sup>4</sup> Radiophysics Department, UNICANCER, Comprehensive Cancer Centre F. Baclesse, Caen, France

## Abstract

**Background:** Small-animal PET imaging is an important tool in preclinical oncology. This study evaluated the ability of a clinical SiPM-PET camera to image several rats simultaneously and to perform quantification data analysis.

**Methods:** Intrinsic spatial resolution was measured using 18F line sources, and image quality was assessed using a NEMA NU 4-2018 phantom. Quantification was evaluated using a fillable micro-hollow sphere phantom containing 4 spheres of different sizes (ranging from 3.95 to 7.86 mm). Recovery coefficients were computed for the maximum (Amax) and the mean (A50) pixel values measured on a 50% isocontour drawn on each sphere. Measurements were performed first with the phantom placed in the centre of the field of view and then in the off-centre position with the presence of three scattering sources to simulate the acquisition of four animals simultaneously. Quantification accuracy was finally validated using four 3D-printed phantoms mimicking rats with four subcutaneous tumours each. All experiments were performed for both 18F and 68Ga radionuclides.

**Results:** Radial spatial resolutions measured using the PSF reconstruction algorithm were 1.80 mm and 1.78 mm for centred and off-centred acquisitions, respectively. Spill-overs in air and water and uniformity computed with the NEMA phantom centred in the FOV were 0.05, 0.1 and 5.55% for 18F and 0.08, 0.12 and 2.81% for 68Ga, respectively. Recovery coefficients calculated with the 18F-filled micro-hollow sphere phantom for each sphere varied from 0.51 to 1.43 for Amax and from 0.40 to 1.01 for A50. These values decreased from 0.28 to 0.92 for Amax and from 0.22 to 0.66 for A50 for 68 Ga acquisition. The results were not significantly different when imaging phantoms in the off-centre position with 3 scattering sources. Measurements performed with the four 3D-printed phantoms showed a good correlation between theoretical and measured activity in simulated tumours, with  $r^2$  values of 0.99 and 0.97 obtained for 18F and 68Ga, respectively.

**Conclusion:** We found that the clinical SiPM-based PET system was close to that obtained with a dedicated small-animal PET device. This study showed the ability of such a system to image four rats simultaneously and to perform quantification analysis for radionuclides commonly used in oncology.

**Keywords:** SiPM PET, Preclinical research, Small-animal imaging, PET quantification



## Introduction

Small-animal imaging is an important tool for diagnostic and therapeutic drug development. In vivo molecular imaging using positron emission tomography (PET) has become a technique of reference in preclinical research. Dedicated small-animal PET systems (SA-PET) have been developed specifically for this purpose. These devices have a high level of performance but are not widely available considering their high acquisition cost. To overcome this lack of accessibility, some authors have investigated the use of clinical PET systems for small-animal imaging [1–6]. Indeed, technological advancements introduced in recent decades, such as 3D-PET, time of flight (TOF) measurement or reconstruction algorithm modelling point spread function (PSF), have significantly enhanced the intrinsic performance of clinical PET systems [7]. These updates, both in hardware and software, have notably improved sensitivity, signal-to-noise ratio and spatial resolution, which are crucial factors for small-animal imaging. This type of equipment has the advantage of being available in all nuclear medicine facilities, and its use does not require additional investments for departments occasionally engaged in preclinical research. Clinical PET systems also have a much larger field of view than dedicated SA-PET cameras, which allows imaging several animals in the same acquisition. Indeed, with the development of molecularly targeted therapies and drug combinations requiring evaluation of different schedules, the number of animals to be imaged within a PET experiment can be large. Although the 3Rs rule has made it possible to significantly reduce the use of rodents in preclinical research [8], the number of animals needed to develop new therapeutics remains significant. High-throughput studies can be performed in high-resolution clinical PET systems by imaging more than one animal simultaneously. It has been reported in a previous study that it was possible to image four animals simultaneously on an analogic PET clinical system [9]. Most recently, a new generation of digital PET cameras has appeared. These systems, initially developed for PET/MR imaging and then made available for PET/CT devices, are based on the use of silicon photomultipliers (SiPMs) in place of conventional photomultiplier tubes (PMTs). The intrinsic performance and lesion detectability of these PET/CT systems have further increased compared to analogic cameras [10–13], which potentially increases their ability to image small animals.

In addition to the characterization of the tumour uptake through simple visual analysis, an important challenge in preclinical imaging is the ability of PET devices to perform in vivo quantification [14–16]. Indeed, many parameters related to the intrinsic performance of the camera and performance of the reconstruction algorithms, such as spatial resolution, sensitivity, attenuation and scattering correction, can create quantitative bias. It is thus important to evaluate the capacity of an imaging system to provide accurate quantitative measurements.

The aim of this study was to evaluate the feasibility of employing a clinical SiPM-based PET camera for small-animal imaging in preclinical research, as well as to evaluate its capability for performing image quantification analysis. The tests were conducted under conditions that closely resembled real preclinical examinations, utilizing  $^{18}\text{F}$  and  $^{68}\text{Ga}$ , which are two radionuclides widely used in preclinical research. First, the spatial resolution of the camera was estimated using  $^{18}\text{F}$  line sources, and image quality assessed using a dedicated SA-PET quality phantom. Then, quantification accuracy was estimated

using a rat-sized phantom containing fillable microspheres and validated under preclinical conditions using a rat 3D-printed phantom.

## Material and methods

### PET camera

To implement this study, a Biograph VISION 450 camera was used (Siemens Healthineers, Knoxville, Tennessee). This camera consists of 6 rings of detectors with a total axial field of view coverage of 19.7 cm. Each detector block is composed of an array of  $4 \times 2$  detection units. Each detection unit consists of an array of  $5 \times 5$  lutetium oxyorthosilicate cerium-doped (LSO:Ce) crystal elements of  $3.2 \times 3.2 \times 20$  mm size coupled with a SiPM detector with a dimension covering the entire scintillation area [17]. The camera was cross-calibrated with the two-dose calibrators used for the preparation of radioactive solutions in this study: a Unidose dispenser (Trasis, Ans, Belgium) equipped with a VIK-202 dose calibrator (Comerco, Joure, Netherlands) for  $^{18}\text{F}$  and a shielding hot cell equipped with a CRC-55tR dose calibrator (Capintec, Florham Park, New Jersey) for  $^{68}\text{Ga}$ .

### PET/CT acquisition and reconstruction

Twenty-minute emission scans in one bed position were performed with list mode data acquisition and TOF measurement. To assess the impact of imaging 4 rats simultaneously on image quality and quantification analysis using appropriate phantoms, the tests were repeated for two configurations, as follows: first the measurement phantoms were acquired in a centred position in the FOV without a scattering source ( $\text{C-SC}^-$ ) and then in the off-centre position at a radial and tangential offset of 5 cm, with 3 additional scattering sources to mimic the presence of 4 rats ( $\text{OC-SC}^+$ ), as illustrated in Fig. 1a. The scattering sources used in the experiments were fillable cylinders with a height of 90 mm and an internal diameter of 4 mm. All experiments were carried out for both  $^{18}\text{F}$  and  $^{68}\text{Ga}$  radionuclides.

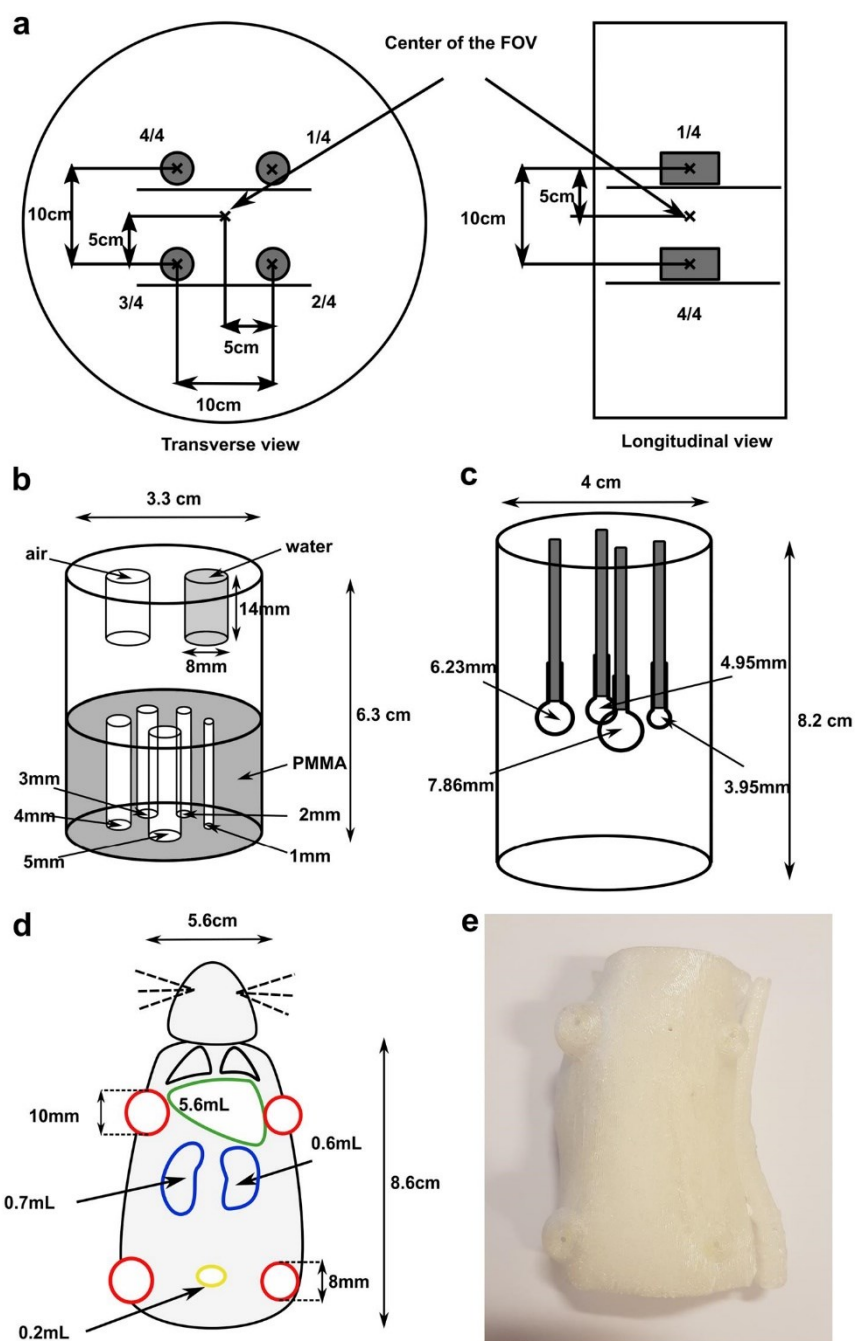
CT acquisitions were performed for attenuation correction purposes with the following parameters: tube voltage of 80 kV, tube current of 23 mA, table moving speed set to a pitch of 1, total collimation aperture of 19.2 mm, slice thickness of 1.5 mm and a matrix size of  $512 \times 512$ .

Images were reconstructed for attenuation and scatter diffusion correction with a zoom factor of 2 and a matrix size of  $880 \times 880$ . The resulting pixel size of the reconstructed images was  $0.4125 \times 0.4125$  mm. Depending on the test performed, images were reconstructed using 3 different algorithms: filtered backprojection (FBP), 3D-ordered subset expectation maximization algorithm (3D-OSEM) and vendor-proprietary iterative algorithm modelling PSF (TrueX) using 5 iterations (i) and varying the number of subsets (s) from 3 to 30.

### Intrinsic spatial resolution

The spatial resolution of the system was assessed using capillaries with a 1 mm internal diameter filled with an  $^{18}\text{F}$  solution of 0.5 MBq/mL. Two emission scans of 10 min duration were performed with capillaries placed first in the centre of the FOV and then in position 1/4 (Fig. 1a), corresponding to the off-centre position. Images were





**Fig. 1** Diagram showing the different phantom locations for acquisitions mimicking the presence of 4 animals in the FOV seen in transverse and longitudinal planes (a) and drawings of the NEMA NU 4-2008 image quality phantom (b), Micro-hollow sphere phantom (c) and 3D-printed rat phantom (d) with the corresponding picture (e)

reconstructed with the FBP, 3D-OSEM and PSF algorithms as described previously in the PET/CT section. Profiles passing through the maximum pixel value of each source were drawn in the radial, tangential and axial directions using AMIDE software [18]. The full width at half maximum (FWHM) and the full width at tenth maximum (FWTM) in mm were determined in each direction using linear interpolation between adjacent pixels at half and one-tenth of profile's maximum value, respectively. The maximum value was determined using a parabolic adjustment of the peak, as recommended by the NEMA NU 4-2008 standard.

### Image quality

Image quality was assessed using a NEMA NU 4-2008 PET image quality phantom (Fig. 1b). This phantom consists of a fillable chamber with a height of 63 mm and an internal diameter of 33.5 mm and is composed of three different sections. The first part, containing two cylindrical inserts of 14 mm height and 8 mm inner diameter filled with air and cold water, respectively, was used to evaluate the spill-over ratio (SOR). A second part, free of structures, was used to evaluate the reconstructed image uniformity. A third part, containing a solid PMMA insert drilled with 5 holes of 5, 4, 3, 2 and 1 mm inner diameter, was used to evaluate recovery coefficients (RC).

The phantom was filled with either  $^{18}\text{F}$  or  $^{68}\text{Ga}$  solution of approximately 3.7 MBq of activity at the start of acquisition. Two emission scans of 20 min duration were performed for  $\text{C-SC}^-$  and  $\text{OC-SC}^+$  acquisitions. The activity prepared for the 3 scattering sources was approximately 4 MBq. The time duration for the second acquisition was adapted to consider the radiation decay.

To assess uniformity, a cylindrical VOI 22 mm in diameter and 10 mm in length was drawn in the uniform part of the phantom. The average, minimum, maximum and standard deviation (SD) were measured.

Images were reformatted to obtain 10-mm-thick slices centred on the hot rods. Circular ROIs encompassing each rod were drawn, with dimensions twice the physical size of the rods. The maximum pixel value of each ROI was measured, and the RC was calculated as follows:

$$RC_{rod} = \frac{\text{max pixel value of the rod}}{\text{mean pixel value in the uniform part}}$$

Line profiles (10 mm) were drawn for each rod in the axial direction, passing through the coordinate of the maximum pixel value measured previously. The mean ( $\text{Mean}_{\text{lineprofile}}$ ) and SD ( $\text{SD}_{\text{lineprofile}}$ ) of the pixel values measured along the profile were measured, and the SD of the RC were calculated as follows:

$$SD_{RC} = RCx \sqrt{\left(\frac{\text{SD}_{\text{lineprofile}}}{\text{Mean}_{\text{lineprofile}}}\right)^2 + \left(\frac{\text{SD}_{\text{background}}}{\text{Mean}_{\text{background}}}\right)^2}$$

With  $\text{Mean}_{\text{background}}$  and  $\text{SD}_{\text{background}}$ , the mean and SD values were measured in the uniform part.

VOIs of 4 mm diameter and 7.5 mm length were drawn on the air and water insert to calculate the spill-over ratio as follows:

$$SOR_{water} = \frac{Mean_{water}}{Mean_{background}}$$

$$SOR_{air} = \frac{Mean_{air}}{Mean_{background}}$$

All measurements were performed in accordance with the NEMA NU 4 standards.

#### Quantification accuracy

To evaluate quantification accuracy, RCs were computed using a hot spot phantom equivalent to a small animal in size, filled with an activity concentration ratio between spheres and background. The phantom used for this test was a micro-hollow sphere (MHS) phantom that consists of a fillable cylinder with an internal diameter of 4 cm and a height of 8.2 cm, containing 4 hollow spheres with inner diameters of 7.86, 6.23, 4.95 and 3.95 mm (Fig. 1c). Spheres and background were filled with either 18F or 68Ga solutions. For the F18-filled phantom, two different sphere-to-background ratios were tested, filling the background with an activity of 4 MBq at the start of acquisition and the spheres with an activity concentration of 0.3 MBq/cc to obtain a contrast ratio of 1/8 or 0.14 MBq/cc for a ratio of 1/4. For the 68Ga experiment, only the 1/8 contrast ratio was tested. For the image quality phantom experiment, C-SC<sup>-</sup> and OC-SC<sup>+</sup> acquisitions were performed to test the impact of imaging 4 rats simultaneously. Images were reconstructed using 3D-OSEM and PSF algorithms by varying the total number of iterations to determine the optimal PET reconstruction settings for quantification purposes.

To determine the RC values, the method proposed in the EANM procedure guidelines for FDG tumour PET imaging was used [19]. A cylindrical region of interest (ROI) was drawn in the uniform part of the phantom to determine the mean activity in the background. Four spherical volumes of interest (VOIs) encompassing the hot spheres were drawn to determine the maximum pixel value of each sphere. 3D isocontours at 50% of the maximum value adapted for background activity measured in the uniform part were delineated to determine the mean activity in the spheres (A50).

RC max and RC A50 were calculated for each sphere as follows:

$$RC_{max} = \frac{\text{Maximum pixel value (Bq.mL}^{-1}\text{)}}{\text{Theoretical activity in sphere (Bq.mL}^{-1}\text{)}}$$

$$RCA_{50} = \frac{\text{Mean activity in the isocontour at 50\% of the maximum pixel value (Bq.mL}^{-1}\text{)}}{\text{Theoretical activity in sphere (Bq.mL}^{-1}\text{)}}$$

#### Validation of quantification using a 3D-printed anatomical rat phantom

To test quantification in preclinical conditions, four 3D-printed rat phantoms represented in Fig. 1d, e were used. These phantoms were modelled by manually contouring the main organs visible on CT images of a real rat previously imaged on a preclinical CT device by our team as described in a previous study [20]. The resulting rat phantoms consisted of two air cavities simulating the lungs and four fillable cavities of 5.6, 0.2, 0.6



and 0.7 mL simulating the liver, bladder (only for two of the four rats), right and left kidneys, respectively. Four spherical cavities with two different sizes were added to the upper left, upper right, bottom left and bottom right of the rat phantom to mimic the presence of pertinent sized subcutaneous tumours. The two tumours located on the left side of the rat had an internal diameter of 10 mm corresponding to a volume of 0.53 mL, and the two tumours located on the right side had a diameter of 8 mm corresponding to a volume of 0.27 mL. The phantoms were printed with a Tevo Tornado 3D printer (Tevo 3D Electronic Technology Co. Ltd., China) using polyethylene terephthalate glycol plastic as the printed material.

The liver, kidneys and bladder were filled with  $^{18}\text{F}$  solutions of 0.3, 1.2 and 2.4 MBq/mL at the start of acquisition. Tumours of the rats were filled with different activity concentrations to obtain different contrast ratios between tumours and organs. The four tumours were filled with 0.3, 0.6, 1.2, and 2.4 MBq/mL of  $^{18}\text{F}$ . The tumour locations of the different radioactive concentrations were alternated for each rat. Twenty-minute acquisitions were repeated five times every 30 min to simulate a tumour activity reduction. The resulting total activity present in the four rats varied approximately from 5.7 MBq to 2.85 MBq from the first to the last acquisition. The same experiment was repeated by filling the rats with  $^{68}\text{Ga}$  in place of  $^{18}\text{F}$ . A total of 80 tumours with variations in size, location and activity concentration were thus quantified in this study for both radionuclides. Images were reconstructed using the PSF algorithm with 20 i and 5 s. For  $^{18}\text{F}$  acquisitions, a 2-mm FWHM Gaussian filter was applied in addition to complying with the best reconstruction settings determined with the MHS phantom. For each tumour visible on the different acquisitions performed, the quantification parameters  $A_{\text{max}}$  and  $A_{50}$  were determined as described in the recovery coefficient section and compared to the theoretical activity concentration ( $A_{\text{calc}}$ ) calculated at the acquisition start.

## Results

### Intrinsic spatial resolution

Table 1 shows the radial, tangential and axial FWHM and FWTM calculated for FBP, 3D-OSEM and PSF reconstructions with the source placed at the two tested positions in the FOV. For 3D-OSEM and PSF reconstructions, the results are only presented for 20 i and 5 s, for which the convergence of the algorithms has been reached. The results obtained for all other reconstruction settings are presented in Additional file 1: Table S1. The FWHM measured at the centre of the FOV using the PSF reconstruction algorithm

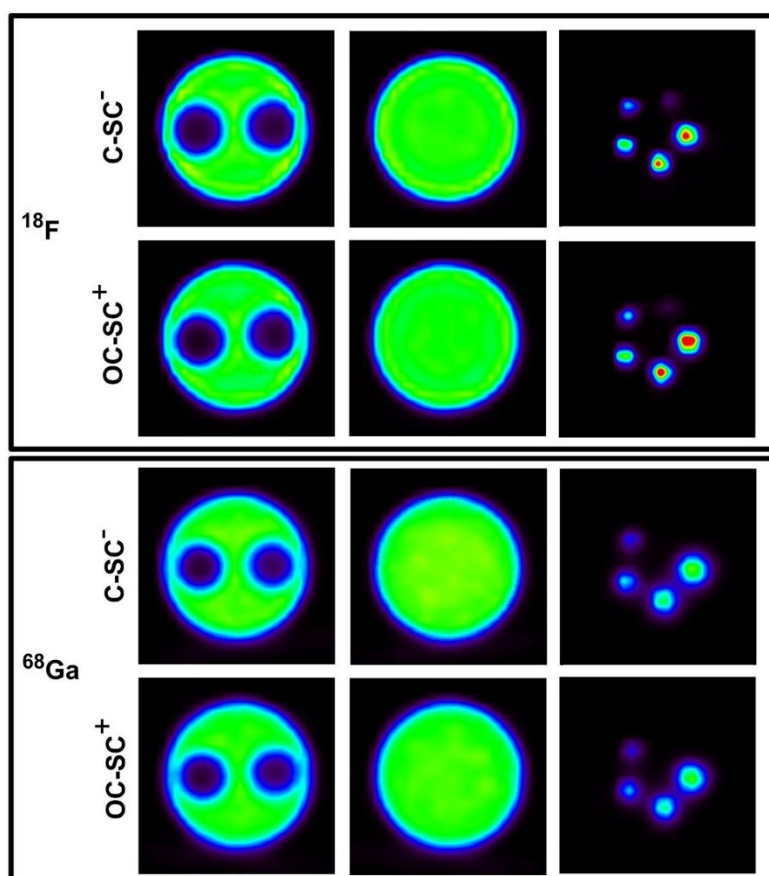
**Table 1** Spatial resolution obtained in the centre of the FOV and in the off-centre position for different reconstruction settings. Radial, tangential and axial resolutions are expressed as FWHM (FWTM) in mm

	Centre			Off-centre		
	Radial	Tangential	Axial	Radial	Tangential	Axial
FBP	3.86 (7.03)	3.90 (7.08)	3.91 (7.13)	4.20 (7.69)	4.23 (7.77)	4.22 (7.78)
3D-OSEM	3.13 (5.68)	3.17 (5.78)	3.17 (5.77)	3.59 (6.56)	3.62 (6.60)	3.67 (6.64)
PSF	1.80 (3.35)	1.79 (3.28)	1.85 (3.48)	1.78 (3.22)	1.79 (3.27)	1.81 (3.50)

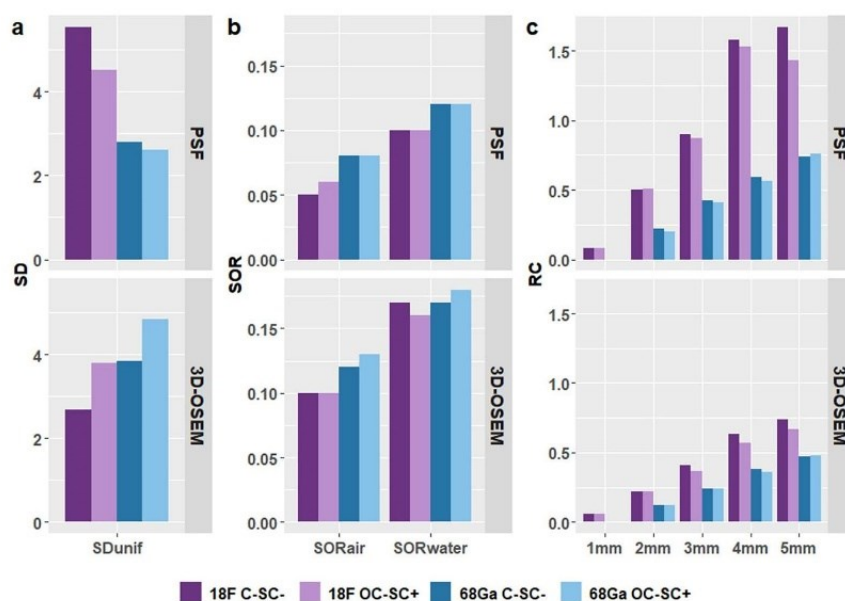
was 1.80 mm in the axial direction. However, for 3D-OSEM and FBP reconstructions it increased to 3.13 mm and 3.20 mm, respectively. When the source was positioned in off-centre position in the FOV, the FWHM measured in the radial direction for PSF reconstruction was 1.78 mm. Conversely, FWHM increased to 3.59 mm and 4.20 mm for 3D-OSEM and FBP reconstructions, respectively.

### Image quality

Sample images of the NEMA NU 4-2008 phantom are presented in Fig. 2 for C-SC<sup>-</sup> and OC-SC<sup>+</sup> acquisitions and both radionuclides tested in this study. Additional images of the phantom comparing different reconstruction settings are presented in Additional file 2: Figure S1. Figure 3 shows SORair, SORwater, uniformity and RC values calculated on phantom images for the corresponding acquisitions. Only results obtained for OSEM and PSF reconstructions with 20 i and 5 s are presented. The results obtained for all reconstructions tested are presented in Additional file 1: Tables S2 to S5.



**Fig. 2** Image samples of  $^{18}\text{F}$  and  $^{68}\text{Ga}$ -filled NEMA NU 4-2008 phantoms performed for C-SC<sup>-</sup> and OC-SC<sup>+</sup> acquisitions and reconstructed using the PSF algorithm with 20 iterations and 5 subsets. Axial slices are centred in the three different parts of the phantom: air and water inserts (left), uniform region (middle) and capillaries (right). The image window was normalized on the background of the phantom



**Fig. 3** Uniformity (a), SOR (b) and RC values (c) calculated for 18F and 68Ga-filled NEMA U4-2008 phantoms performed for C-SC<sup>-</sup> and OC-SC<sup>+</sup> acquisitions and reconstructed with 3D-OSEM and PSF algorithms

Regarding C-SC<sup>-</sup> acquisitions, the SOR values computed for the 18F-filled phantom were 0.05 in air and 0.10 in water for the PSF reconstruction, and 0.10 in air and 0.16 in water for the 3D-OSEM reconstruction. These SOR values increased for the 68Ga-filled phantom to 0.08 in air and 0.12 in water for PSF and 0.12 and 0.17 in water for 3D-OSEM.

The uniformity values (%SD) computed for the 18F-filled phantom were 5.55% for PSF and 2.69% for the 3D-OSEM reconstruction. For the 68Ga-filled phantom, the uniformity values were 2.81% for PSF reconstruction and 3.84% for 3D-OSEM reconstruction.

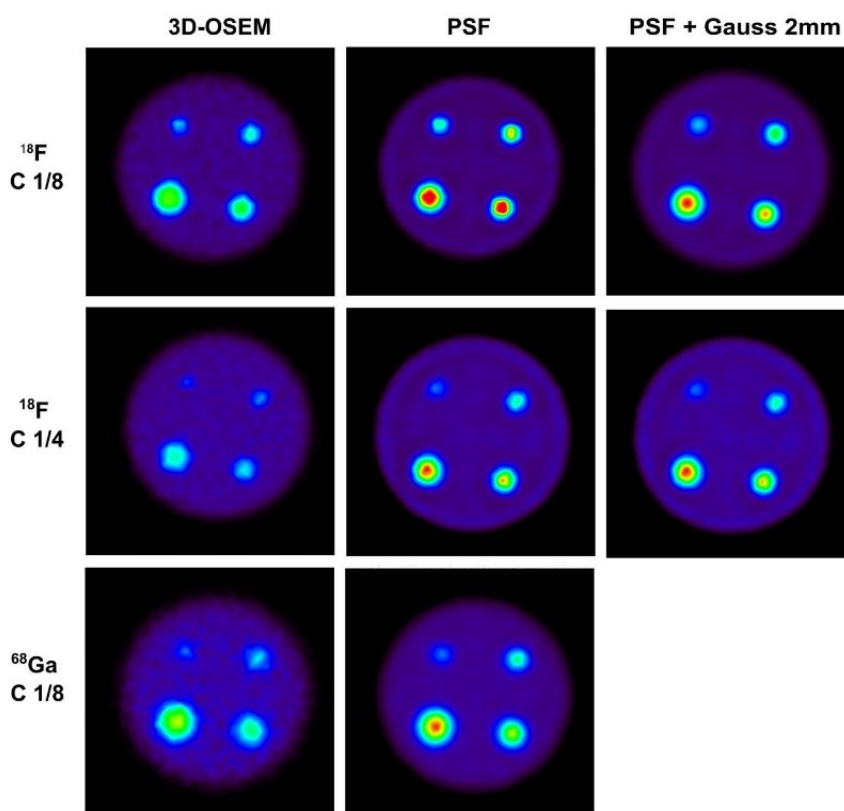
The RC values were computed for the 18F-filled phantom, ranging from 0.08 to 1.67 for PSF reconstruction, depending on the size of the spheres. In contrast, for 3D-OSEM reconstruction, the RC values decreased from 0.06 to 0.074. In the case of the 68Ga-filled phantom, the RC values were notably lower, with a maximum RC value of 0.74 for PSF reconstruction and 0.47 for the 3D-OSEM algorithm. It is important to note that the RC values were not calculated for the 1-mm rod in the 68Ga acquisitions, as it was not visible in the image.

Regarding the OC-SC<sup>+</sup> acquisitions, we found that SOR values calculated for both 18F and 68Ga acquisitions were not different than for C-SC<sup>+</sup> acquisitions. However, we noted a reduction of up to 10% in the uniformity and RC values compared to the C-SC<sup>-</sup> acquisitions.

#### Quantification accuracy

Sample images obtained with the MHS phantom are presented in Fig. 4. The RC values calculated for C-SC<sup>-</sup> and OC-SC<sup>+</sup> acquisitions as a function of sphere sizes are presented in Fig. 5. The results are presented for 3D-OSEM and PSF reconstructions with both 20 i and 5 s. For the PSF reconstruction, a second image data set was reconstructed



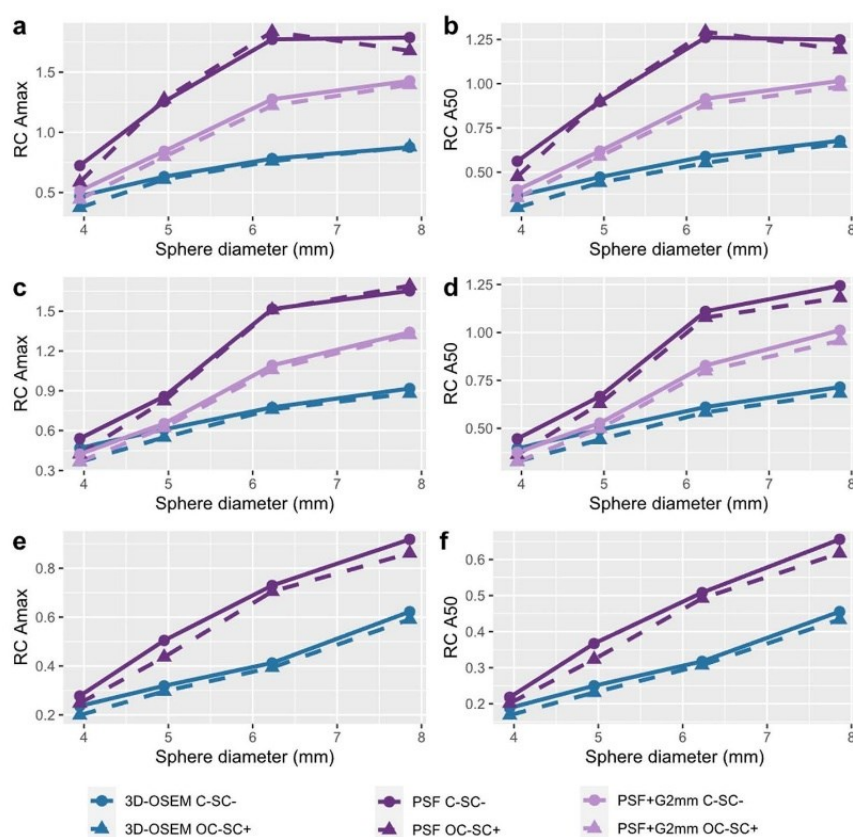


**Fig. 4** Axial slices of the MHS phantom positioned in the centre of the FOV for  $^{18}\text{F}$  with contrast 1/8 (top),  $^{18}\text{F}$  with contrast 1/4 (middle row) and  $^{68}\text{Ga}$  with contrast 1/8 (bottom row). Three different reconstruction settings are presented: 3D-OSEM (left column), PSF (middle column) and PSF with a 2-mm FWHM Gaussian filter (right column). The image window was normalized on the background of the phantom

using a 2-mm FWHM Gaussian post-reconstruction filter. All recovery coefficients calculated for the different reconstruction algorithms and iteration settings are presented in Additional file 1: Tables S6 to S8. For all acquisitions performed, we observed a decrease in RC max and RC A50 with sphere size. Comparing RC max and RC A50 values calculated for C-SC<sup>-</sup> and OC-SC<sup>+</sup> acquisitions, the differences did not exceed 5%, regardless of the reconstruction method used and for both  $^{18}\text{F}$  and  $^{68}\text{Ga}$  acquisitions.

For the  $^{18}\text{F}$ -filled MHS phantom reconstructed with PSF modelling and without a post-reconstruction filter, we observed an overestimation of the recovery coefficients for the two quantification parameters, with values ranging as a function of sphere size from 0.64 to 1.65 for RC max and from 0.45 to 1.24 for RC A50. This quantitative bias was reduced by applying a 2-mm FWHM Gaussian filter to the PSF reconstruction with 20i and 5 s, which allowed us to obtain values ranging from 0.42 to 1.34 for RC max and from 0.38 to 1.01 for RC A50 as a function of sphere diameter.

For the  $^{68}\text{Ga}$ -filled MHS phantom, the RC max and RC A50 values were lower than those obtained with  $^{18}\text{F}$ . Values obtained for the PSF reconstruction with 20i and 5 s ranged as a function of sphere size from 0.30 to 0.80 for RC max and from 0.24 to 0.64 for RC A50.

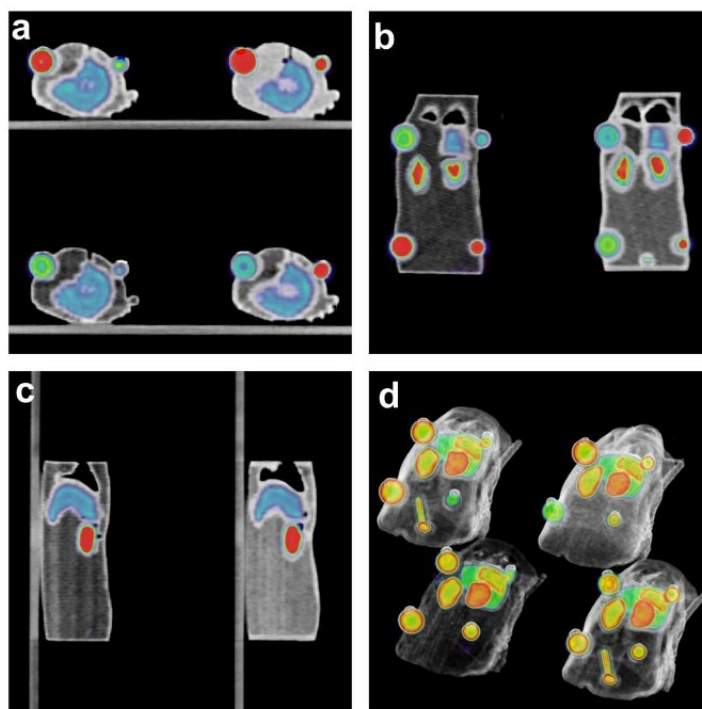


**Fig. 5** Recovery coefficients calculated using the MHS phantom as a function of sphere size for Amax (left column) and A50 (right column). The results are presented for the 18F-filled phantom with 1/8 (**a, b**) and 1/4 (**c, d**) sphere-to-background contrast ratios and for the 68Ge-filled phantom with a 1/8 contrast ratio (**e, f**). For each graph, RC values were computed for C-SC<sup>-</sup> and OC-SC<sup>+</sup> acquisitions and for the different reconstruction settings

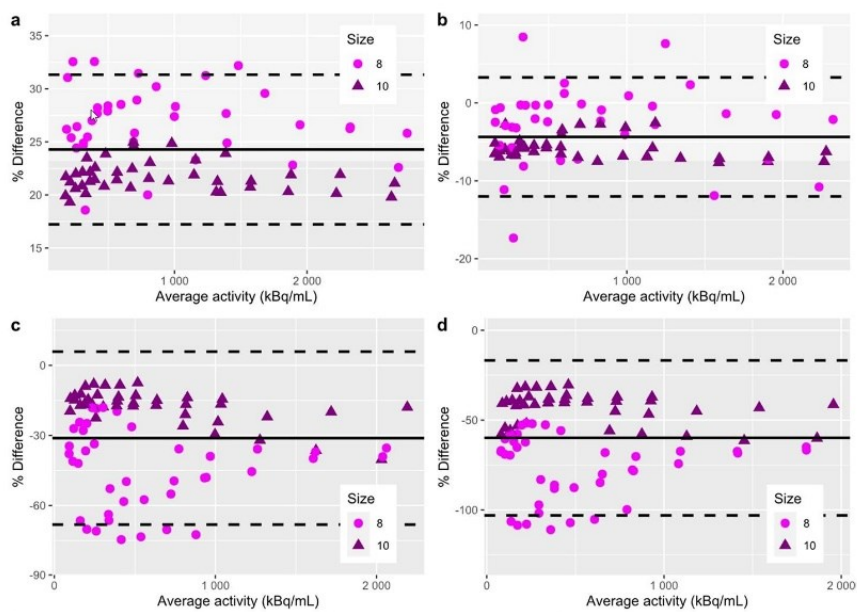
### Validation of quantification using a 3D-printed anatomical rat phantom

Figure 6 shows representative fused PET/CT images obtained for the acquisition of four rats simultaneously. The CT images of the four 3D-printed rat phantom, filled with water, are presented in Additional file 2: Fig. 2 to show the achieved image quality on anatomical data under low contrast conditions. For 18F acquisitions, Pearson correlation coefficients between the measured and calculated activity for each tumour were equal to 0.9976 and 0.9982, respectively, for Amax and A50, showing good agreement. These values were equal to 0.9886 and 0.9794 for the 68Ga acquisition. Bland–Altman plots presented in Fig. 7 show that, for both 18F and 68Ga acquisitions, the activity measurements on tumours were globally included in the interval of confidence, which demonstrated good measurement accuracy. However, we observed that the dispersion of the measured values was more important for the 8-mm tumours, particularly when the activity decreased. Finally, it can be noted that few measurement points were outside the confidence interval. This was due to a slight leakage observed on the CT images for one of the smallest tumours of a rat, which led to a measurement bias related to the small volume remaining in the cavity.





**Fig. 6** PET-CT images of the four 3D-printed rat phantoms filled with F18. Representative images are displayed in transverse (a), coronal (b) and sagittal (c) views as well as in 3D using a volume rendering technique (d)



**Fig. 7** Bland–Altman plots of per cent difference obtained for  $^{18}\text{F}$  (a, b) and  $^{68}\text{Ga}$  (c, d) acquisitions. The results are presented for  $A_{\text{max}}$  (left) and  $A_{50}$  (right) as a function of sphere size

## Discussion

New digital technologies using SiPM-based detectors have significantly improved the intrinsic performance of clinical PET devices. In particular, this technology has improved the measured signal-to-noise ratio, allowing refinement of the image matrix size ( $880 \times 880$  against  $440 \times 440$  for analogical PET devices), which is associated with a higher spatial resolution [10, 21]. This is a critical point for imaging small animals, where the limiting factor is the capacity of the system to detect millimetre-sized structures within a small volume of distribution.

The aim of this study was to assess the feasibility of using such a PET system for tumour imaging in small-animal with for preclinical research purposes. Spatial resolution measurements carried out using line sources demonstrated the system's ability to image such structures. Especially, the use of a PSF modelling algorithm significantly improved these measurements in comparison with FBP or 3D-OSEM reconstruction method, resulting in a computed FWHM of 1.80 mm at the centre of the FOV. The results also indicated that the PSF modelling led to a more uniform resolution throughout the field of view in contrary to the other reconstructions method, when comparing FWHM computed in centre and off-centre position. Therefore, the use of this reconstruction method appears essential for preclinical applications in which spatial resolution is a critical factor.

The assessment of image quality also indicated the system's ability to perform small-animal imaging, as evidenced by visual assessment of the three different parts of the NEMA NU 4 phantoms. This was especially noticeable when using PSF reconstruction, which resulted in improved visibility of rods and enhanced contrast in air and water cavities. Specifically, the RC values calculated for the rod of different diameters were higher compared to the 3D-OSEM reconstruction, meaning better spatial resolution. SOR calculated in air and water were much smaller than those obtained with 3D-OSEM reconstruction, highlighting the PSF reconstruction method's superior correction of the spill-over effect. These findings support the necessity of employing such an algorithm for image reconstruction.

To assess whether the performance achieved with this system is sufficient, it may be interesting to compare the results with those obtained from dedicated SA-PET cameras. Table 2 compares the results obtained in this study with published performance tests assessed according to the NEMA NU 4-2008 standards on SA-PET devices available in the early 2010s [22–26] as well as for state-of-the-art cameras [27–29]. We found that the intrinsic performances reached by a recent PET clinical device in terms of resolution and image quality were very close to that of earlier generations of SA-PET cameras. The intrinsic resolution obtained with the SiPM-based system associated with PSF image reconstruction was thus in the same range, with a measured radial FWHM value of 1.80 mm at the centre of the FOV. However, more recent SA-PET devices demonstrates significantly better results, with measured FWHM of less than 1 mm. As the reconstructed NEMA NU 4–2018 phantom with the PSF modelling algorithm showed RC values much higher than 1, an additional image data set was reconstructed with a 2-mm FWHM Gaussian post-filter for regularization purpose. Corresponding image quality parameters were computed, and the results are added in Table 2. The resulting SOR values calculated for water and air were equal between filtered and unfiltered PSF reconstructions, while the uniformity value improved by approximately 40%. Compared

**Table 2** Comparison of spatial resolution and image quality parameters obtained between dedicated SA-PET devices and Vision clinical SiPM-based PET system

	MicroPET focus 120 [22]	MosaicHP [23]	Inveon [24]	Flex triumph [25]	Clear PET[26]	rPET [26]	NanoScan [27]	Iris [28]	PET Insert Si 198 [29]	Biograph Vision 450 PSF	PSF + G2 mm
Radial FWHM centre FOV (mm)	1.92	2.32	1.81	~1.8	1.9	1.4	1.5	1.05	0.75	1.80	-
Radial FWTM centre FOV (mm)	3.66	5.3	3.57	~3.6	3.8	2.5	3.29	2.35	1.38	3.35	-
SORwater	0.018	0.063	0.046	0.09	0.27	0.15	0.097	0.11	0.22	0.10	0.10
SORair	0.003	0.027	0.047	0.1	0.37	0.24	0.086	0.11	0.12	0.05	0.05
Uniformity (%SD)	6	5.1	7.447	6.01	-	-	6.53	7.0	6.5	5.54	3.47
RC 5 mm	0.93	0.84	1.059	0.89	0.89	0.81	0.92	0.89	0.94	1.67	1.1
RC 4 mm	0.86	0.7	0.911	0.68	0.73	0.76	0.8	0.82	0.95	1.58	0.91
RC 3 mm	0.75	0.56	0.816	0.56	0.42	0.66	0.65	0.73	0.91	0.9	0.56
RC 2 mm	0.48	0.36	0.604	0.43	0.21	0.46	0.49	0.58	0.64	0.5	0.28
RC 1 mm	0.15	0.16	0.367	0.15	0.14	0.11	0.24	0.14	0.14	0.08	0.06



to the dedicated SA-PET cameras available in the 2010s, the RC values calculated for the clinical SiPM-based PET camera are of the same order. We could only note a significantly lower RC value for the 1-mm rod. On the other hand, the contrast level achieved by state-of-the-art SA-PET cameras demonstrates a general enhancement for all spheres.

The sensitivity of a PET system is another important parameter to consider when assessing its capacity to detect low levels of activity. Although the sensitivity defined in the NEMA NU 4 standards for preclinical PET imaging systems was not specifically assessed in this study, we can compare the sensitivity values reported in the literature for the specific camera model used in our study. Carlier et al. [10] measured a total sensitivity of 9.5 counts/MBq for an energy window of 435 to 585 keV, which corresponds to a total absolute sensitivity of 0.94%. It is important to note that this sensitivity was assessed following the NEMA NU2 standards and utilized an  $^{18}\text{F}$  linear source instead of the  $^{22}\text{Na}$  point source recommended in the NEMA NU 4 standards. When comparing the total absolute sensitivity values reported in the literature for the SA-PET cameras listed in Table 2, which vary from 1 to 10%, the sensitivity measured on the clinical PET system in our study falls within the lower end of this range. This can be attributed to a detection geometry that is less optimized for small-animal imaging. However, it is worth mentioning that all the phantoms used in our study were filled with the activity recommended in the NEMA NU 4 standards, which corresponds to the activity levels commonly used in preclinical practice. The favourable results obtained with this level of activity suggest that the overall sensitivity of the system is sufficient for our intended preclinical applications.

We have seen that the intrinsic performance of the camera greatly depends on the reconstruction settings used. As a consequence, performance measurements such as FWHM, SOR in air and water, uniformity or RC values measured with the NEMA NU 4-2008 and MHS phantoms can be impacted by PSF modelling or the total number of iterations used for image reconstruction. As shown by the results, spatial resolution using PSF reconstruction increased with the total number of iterations used until it reached a plateau for a total number of 100 iterations, with a corresponding radial FWHM of 1.95 mm measured at the centre of the FOV. At the same time, we observed that the measured activity on the hot spheres of the MHS phantom filled with  $^{18}\text{F}$  was overestimated when using these reconstruction settings. Indeed, we computed an RC max and an RC A50 of 1.79 and 1.25, respectively, for the largest spheres of the MHS phantom centred in the FOV with a contrast ratio of 1/8 between the spheres and background. Thus, while the use of PSF modelling can improve spatial resolution, it can lead to a quantitative bias with an overestimation of activity measured in tumours, especially for noise-sensitive parameters such as RC max [30]. As a result, RC values calculated on the NEMA NU 4-2008 were largely higher than one for the largest sphere when using PSF reconstruction. If PSF modelling improves visual image analysis with contrast enhancement and better lesion detectability, its use without an additional post-reconstruction filter is not necessarily suitable for PET quantification. On the other hand, we have shown that the results obtained with 3D-OSEM reconstructions were not optimal for accurate quantification. Indeed, the RC calculated for the largest sphere of the  $^{18}\text{F}$ -filled MHS phantom did not exceed 0.88 for Amax and 0.68 for A50 with a contrast ratio of 1/8 between the spheres and background. To solve this issue, we have

proposed reconstructing two image data sets as proposed by the EARL recommendations for 18-FDG in human patients [31, 32]: one reconstruction using PSF modelling can be reconstructed for visualization purposes only, and a second image data set can be reconstructed with a suitable Gaussian filter for quantification purposes only. The choice of the post-reconstruction filter to be used can be determined using the MHS phantom so that the RC value calculated for A50 on the largest sphere approaches the theoretical value of 1. This methodology can also be used to harmonize quantitative results obtained on different systems. Such a solution could be implemented on all equipment used in preclinical research, including the latest generation devices dedicated to small-animal imaging, to better consider equipment heterogeneity and obtain reproducible quantitative results regardless of the device used.

The development of molecularly targeted therapies can potentially lead to an increase in the number of groups to be imaged: Aide et al. [33] have reported that as many as 45 mice would be needed for an experiment in which five groups of mice are to be imaged and a 30% decrease in tracer uptake is expected. As the number of animals that must be imaged during a preclinical PET experiment increases, there is a need to improve image throughput, which can be accomplished by imaging several animals simultaneously [33]. Some authors have already tested the feasibility of imaging four mice simultaneously on a dedicated SA-PET device with a large bore [34]. For this experiment, a custom bed holder was developed to accommodate 4 animals within the PET system's the bore. However, due to the size limitations of the bed holed, it was not possible to image animals larger than a mouse. In a more recent study by Efthimiou et al. [35], the impact of scanning multiple animal on image quality was investigated. The authors found that imaging more than two animals simultaneously resulted in a loss of image quality. The advantage of clinical PET systems, compared to SA-PET devices, is their large field of view, which makes the simultaneous acquisition of several animals easier. In a previous study, we were able to show the possibility of imaging four mice at the same time on an analogue clinical PET scanner [9]. It is also important to assess the impact of having multiple animals in the field of view at the same time on quantification. The results have shown the low impact on spatial resolution, image quality and quantification assessment when imaging phantom in off-centred position with three other scattering sources in the FOV. This suggests the possibility of imaging four animals simultaneously without compromising the quality of visual and quantitative image analysis.

Conversely, we observed an impact on image quality and quantification when imaging phantoms with  $^{68}\text{Ga}$  instead of  $^{18}\text{F}$ . We have thus observed a greater partial volume effect on phantom images, leading to higher values of SOR in air and water and a decrease in spatial resolution, leading to a lack of visibility of the 1-mm rod on the NEMA NU 4-2008 phantom. As reported by Disselhorst et al. [24], a larger SOR in water could be attributed to the longer positron range for  $^{68}\text{Ga}$  compared to  $^{18}\text{F}$ , which leads to positrons being emitted in the body part of the phantom but annihilated in the cold water compartment. This has an equally important impact on PET quantification, as revealed by RC values obtained with the MHS phantom, which were inferior to those obtained with  $^{18}\text{F}$  regardless of the size of the spheres. Nevertheless, the performances can be considered satisfactory with regard to the results obtained with the MHS phantom as well as with the 3D-printed phantom. Indeed, all the hot spheres of the MHS



phantom and all the tumour sizes of the 3D-printed phantom were perfectly visible on images with a sufficient contrast ratio.

We have finally demonstrated in this study that it was possible to achieve quantitative preclinical PET imaging, even under disturbing conditions such as the presence of several animals in the FOV or the use of long positron range radionuclides. Imaging of small structures makes this quantitative data analysis difficult, with the presence of a partial volume effect for tumours of size approaching the intrinsic spatial resolution of the system. The gain in spatial resolution and contrast enhancement provided by the digital camera as well as the use of PSF modelling for image reconstruction have thus contributed to decreasing the impact of these quantitative measurement biases and reaching a sufficient level of accuracy for preclinical research in oncology. The measurements conducted using the 3D-printed rat phantom demonstrated that it was possible to achieve accurate and reproducible quantification results. This was achieved by varying parameters such as the size and activity of the tumours, the tumour-to-organ ratios, and the overall activity level within the field of view.

In this study, we did not assess the performance of the CT scanner integrated in the Vision 450 system. Indeed, CT acquisitions were only used for attenuation correction of PET images. The images presented in Additional file 2: Fig. 2 show a good spatial resolution when imaging the four rat phantoms simultaneously, allowing clear differentiation of organ. Although the achieved spatial resolution adequately meets attenuation correction requirements, it might be comparatively lower than the resolution achieved by CT scanners embedded into the most recent hybrid SA-PET systems. This disparity could possibly impose limitations based on the performance level expected by users.

This study was limited only to the technical feasibility of using a clinical PET camera to perform small-animal imaging. However, it is important to bear in mind the increasing difficulty in performing preclinical experiments on clinical PET-CT cameras, primarily driven by local regulations that prioritize patient care and by uphold ethical considerations and internal institutional policies. While using clinical PET-CT scanners for preclinical research has its limitations and challenges, it can still be a valuable tool in certain circumstances. Researchers must carefully consider the specific objectives of their studies, the availability of alternative preclinical imaging devices, and the ethical implications of utilizing human scanners. Collaborations between preclinical and clinical researchers can further optimize the utilization of human PET-CT scanners for preclinical investigations.

## Conclusion

Performances achieved with a clinical SiPM-based PET camera allowed the imaging of small animals injected with either  $^{18}\text{F}$  or  $^{68}\text{Ga}$  radionuclide for preclinical cancer research purposes. The image quality obtained was close to that obtained with dedicated SA-PET systems released in recent decades. Moreover, the extended field of view allowed us to image four rats simultaneously without loss of image quality. Finally, we showed accurate measurements of radioactive activity concentration carried out on sub-centimetric lesions, which made tumour quantification in small animals using a clinical PET device possible.

**Abbreviations**

3D-OSEM	3D-ordered subset expectation maximization
C-SC <sup>-</sup>	Centred acquisition without scatter
FBP	Filtered backprojection
FWHM	Full width at half maximum
FWTM	Full width at tenth maximum
FOV	Field of view
HU	Hounsfield unit
LSO	Ce Lutetium oxyorthosilicate cerium doped
MHS	Micro-hollow sphere
NEMA	National Electrical Manufacturers Association
OC-SC <sup>+</sup>	Off-centred acquisition with scatter
PET	Positron emission tomography
PSF	Point spread function
RC	Recovery coefficient
ROI	Region of interest
SA-PET	Small-animal positron emission tomography
SiPM	Silicon photomultiplier
SOR	Spill-over ratio
SUV	Standardized uptake value
TOF	Time of flight
VOI	Volume of interest

**Supplementary Information**

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s40658-023-00583-2>.

**Additional file 1.** Tables of results obtained for spatial resolution, image quality parameters and RC values calculated for various acquisition and reconstruction settings.

**Additional file 2.** SPECT images of the NEMA N4-2008 phantom and CT images of the 3D-printed rat phantoms.

**Acknowledgements**

Not applicable.

**Author contributions**

CD and NA contributed to study design and coordination; CD contributed to data collection; CD, NA and CL contributed to data analysis and manuscript writing; and CD, CL and CJ contributed to phantom conception and printing. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding**

Not applicable.

**Availability of data and materials**

Data are available upon reasonable request.

**Declarations****Ethics approval and consent to participate**

Not applicable.

**Consent for publication**

Not applicable.

**Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 7 April 2023 Accepted: 29 September 2023

Published online: 07 October 2023

**References**

- Seemann MD. Human PET/CT scanners: feasibility for oncological in vivo imaging in mice. *Eur J Med Res.* 2004;9:468–72.
- Wolf G, Abolmaali N. Imaging tumour-bearing animals using clinical scanners. *Int J Radiat Biol.* 2009;85:752–62.
- Tatsumi M, Nakamoto Y, Traughber B, Marshall LT, Geschwind J-FH, Wahl RL. Initial experience in small animal tumor imaging with a clinical positron emission tomography/computed tomography scanner using 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Cancer Res.* 2003;63:6252–7.
- González-Trotter DE, Manjeshwar RM, Doss M, Shaller C, Robinson MK, Tandon R, et al. Quantitation of small-animal (124) I activity distributions using a clinical PET/CT scanner. *J Nucl Med.* 2004;45:1237–44.
- Helisch A, Thews O, Buchholz H-G, Tillmanns J, Kronfeld A, Schreiber LM, et al. Small animal tumour imaging with MRI and the ECAT EXACT scanner: application of partial volume correction and comparison with microPET data. *Nucl Med Commun.* 2010;31:294–300.

6. DiFilippo FP, Patel S, Asosingh K, Erzurum SC. Small-animal imaging using clinical positron emission tomography/computed tomography and super-resolution. *Mol Imaging*. 2012;11:210–9.
7. Aide N, Lasnon C, Desmonts C, Armstrong IS, Walker MD, McGowan DR. Advances in PET-CT technology: an update. *Semin Nucl Med*. 2021;50(001–2998(21):00081–7.
8. Hubrecht RC, Carter E. The 3Rs and humane experimental technique: implementing change. *Animals (Basel)*. 2019;9:754.
9. Aide N, Desmonts C, Beauregard J-M, Beyer T, Kinross K, Roselt P, et al. High throughput static and dynamic small animal imaging using clinical PET/CT: potential preclinical applications. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:991–1001.
10. Carlier T, Ferrer L, Conti M, Bodet-Millin C, Rousseau C, Bercier Y, et al. From a PMT-based to a SiPM-based PET system: a study to define matched acquisition/reconstruction parameters and NEMA performance of the Biograph Vision 450. *EJNMMI Phys*. 2020;7:55.
11. Delcroix O, Bourhis D, Keromnes N, Robin P, Le Roux P-Y, Abgral R, et al. Assessment of image quality and lesion detectability with digital PET/CT system. *Front Med*. 2021;8:135.
12. Reddin JS, Scheuermann JS, Bharkhada D, Smith AM, Casey ME, Conti M, et al. Performance evaluation of the SiPM-based siemens biograph vision PET/CT system. In: 2018 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Proceedings (NSS/MIC). 2018; pp. 1–5.
13. López-Mora DA, Carrió I, Flotats A. Digital PET vs analog PET: Clinical implications? *Seminars in nuclear medicine* [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 22]; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001299821000805>
14. Kuntner C, Stout D. Quantitative preclinical PET imaging: opportunities and challenges. *Front Phys*. 2014. <https://doi.org/10.3389/fphy.2014.00012>.
15. Amirshedi M, Zaidi H, Ay MR. Towards quantitative small-animal imaging on hybrid PET/CT and PET/MRI systems. *Clin Transl Imaging*. 2020;8:243–63.
16. Riemann B, Schäfers KP, Schober O, Schäfers M. Small animal PET in preclinical studies: opportunities and challenges. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;52:215–21.
17. van Sluis J, de Jong J, Schaar J, Noordzij W, van Snick P, Dierckx R, et al. Performance characteristics of the digital biograph vision PET/CT system. *J Nucl Med*. 2019;60:1031–6.
18. Loening AM, Gambhir SS. AMIDE: a free software tool for multimodality medical image analysis. *Mol Imaging*. 2003;2:131–7.
19. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:181–200.
20. Desmonts C, Aide N, Austins H, Jaudet C, Lasnon C. Feasibility of imaging small animals on a 360° whole-body cadmium zinc telluride SPECT camera: a phantom study. *Mol Imaging Biol*. 2022;
21. Salvadori J, Odille F, Verger A, Olivier P, Karcher G, Marie P-Y, et al. Head-to-head comparison between digital and analog PET of human and phantom images when optimized for maximizing the signal-to-noise ratio from small lesions. *EJNMMI Phys*. 2020;7:11.
22. Bahri MA, Plenevaux A, Warnock G, Luxen A, Seret A. NEMA NU4-2008 image quality performance report for the microPET focus 120 and for various transmission and reconstruction methods. *J Nucl Med*. 2009;50:1730–8.
23. Goertzen AL, Bao Q, Bergeron M, Blankemeyer E, Blinder S, Cañadas M, et al. NEMA NU 4-2008 comparison of preclinical PET imaging systems. *J Nucl Med*. 2012;53:1300–9.
24. Disselhorst JA, Brom M, Laverman P, Slump CH, Boerman OC, Oyen WJG, et al. Image-quality assessment for several positron emitters using the NEMA NU 4-2008 standards in the Siemens Inveon small-animal PET scanner. *J Nucl Med*. 2010;51:610–7.
25. Prasad R, Ratib O, Zaidi H. Performance evaluation of the FLEX triumph X-PET scanner using the national electrical manufacturers association NU-4 standards. *J Nucl Med*. 2010;51:1608–15.
26. Canadas M, Embid M, Lage E, Desco M, Vaquero JJ, Perez JM. NEMA NU 4-2008 performance measurements of two commercial small-animal PET scanners: ClearPET and rPET-1. *IEEE Trans Nucl Sci*. 2011;58:58–65.
27. Nagy K, Tóth M, Major P, Patay G, Egri G, Haggkvist J, et al. Performance evaluation of the small-animal nanoScan PET/MRI system. *J Nucl Med*. 2013;54:1825–32.
28. Belcarì N, Camarlinghi N, Ferretti S, Iozzo P, Panetta D, Salvadori PA, et al. NEMA NU-4 performance evaluation of the IRIS PET/CT preclinical scanner. *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci*. 2017;1:301–9.
29. Gsell W, Molinos C, Correcher C, Belderbos S, Wouters J, Junge S, et al. Characterization of a preclinical PET insert in a 7 tesla MRI scanner: beyond NEMA testing. *Phys Med Biol*. 2020;65:245016.
30. Prieto E, Domínguez-Prado I, García-Velloso MJ, Peñuelas I, Richter JÁ, Martí-Climent JM. Impact of time-of-flight and point-spread-function in SUV quantification for oncological PET. *Clin Nucl Med*. 2013;38:103–9.
31. Aide N, Lasnon C, Veit-Haibach P, Sera T, Sattler B, Boellaard R. EANM/EARL harmonization strategies in PET quantification: from daily practice to multicentre oncological studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:17–31.
32. Kaalep A, Sera T, Rijnsdorp S, Yaqub M, Talsma A, Lodge MA, et al. Feasibility of state of the art PET/CT systems performance harmonisation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1344–61.
33. Aide N, Visser EP, Lheureux S, Heutte N, Szanda I, Hicks RJ. The motivations and methodology for high-throughput PET imaging of small animals in cancer research. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:1497–509.
34. Habte F, Ren G, Doyle TC, Liu H, Cheng Z, Paik DS. Impact of a multiple mice holder on quantitation of high-throughput MicroPET imaging with and without Ct attenuation correction. *Mol Imaging Biol*. 2013;15:569–75.
35. Efthimiou N, Wright JD, Clayton L, Renard I, Zagni F, Caribé PRRV, et al. Influence of multiple animal scanning on image quality for the sedecal superArgus2R preclinical PET scanner. *Front Phys*. 2021. <https://doi.org/10.3389/fphy.2020.531662>.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



### 3.3.3. Principaux résultats

Cette étude avait pour but de montrer la faisabilité d'imager des petits animaux à l'aide d'une caméra TEP clinique équipée de détecteurs SiPM dans le cadre de la recherche préclinique en oncologie.

Les mesures de résolution spatiale effectuées à l'aide de sources capillaires, pour différentes positions dans le champ de vue, ont montré qu'il était possible d'atteindre des résolutions inférieures à 2 mm. Cependant, cela a nécessité l'utilisation d'un algorithme de reconstruction de type PSF avec un nombre d'itérations suffisant, les algorithmes classiques de type FBP ou 3D-OSEM ne permettant pas d'atteindre des niveaux de résolution inférieurs à 3 ou 4 mm. De plus, l'utilisation d'un algorithme PSF nous a montré qu'une meilleure uniformité de réponse pouvait être obtenue aux différentes positions du champ de vue testées.

Les acquisitions réalisées à l'aide du fantôme NEMA NU4 ont montré une bonne qualité image, ceci pour les trois compartiments du fantôme (spillover, uniformité et résolution), aussi bien pour les acquisitions au  $^{18}\text{F}$  que pour les acquisitions aux  $^{68}\text{Ga}$ . Les valeurs de  $\text{SOR}_{\text{air}}$ ,  $\text{SOR}_{\text{eau}}$ , d'uniformité et les facteurs de recouvrement calculés ont ainsi pu montrer des performances comparables à celles mesurées sur des systèmes microTEP commercialisés dans les années 2010. Ces valeurs restent néanmoins en retrait comparées aux caméras récentes les plus performantes. Les tests de qualité image réalisés à l'aide du fantôme NEMA NU4 en position décentrée, en présence de trois sources de diffusion, n'ont pas par ailleurs montré de différences significatives par rapport aux acquisitions centrées. L'imagerie simultanée de plusieurs animaux n'a donc pas entraîné de dégradation de la qualité des images.

Les mesures quantitatives effectuées à l'aide du MHS Phantom ont montré des résultats satisfaisants, avec des facteurs de recouvrement calculés proches de 1 pour les plus grosses sphères de contraste. Les acquisitions réalisées en position décentrée, puis en présence de trois sources de diffusion, n'ont en revanche pas montré d'impact significatif sur la quantification. Enfin, les mesures effectuées à l'aide des fantômes de rat imprimés en 3D ont confirmé la précision des mesures quantitatives obtenues, avec une bonne concordance entre les activités théoriques calculées et mesurées sur les différentes tumeurs.

Nous avons ainsi démontré dans cette étude que les performances obtenues avec une caméra TEP équipée de détecteurs SiPM, associé à des algorithmes de reconstruction avancés (modélisation de la PSF), permettent de réaliser de l'imagerie quantitative au  $^{18}\text{F}$  et au  $^{68}\text{Ga}$  chez le petit animal à des fins de recherche préclinique en oncologie. De plus, nous avons montré qu'il était possible d'imager plusieurs animaux simultanément, sans nuire à la qualité image ni à la quantification.

Les fichiers additionnels de l'article sont fournis en Annexes 3 et 4.

Les résultats préliminaires de cette étude ont fait l'objet d'une présentation sous format poster au congrès annuel 2023 de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM) :

Desmots c, Lasnon C, Jaudet, C, Aide N. PET imaging and quantification of small animals using a clinical SiPM-based camera. EANM'23 Abstract Book Congress Sep 9-13, 2023. Eur J Nucl Med Mol Imaging 50 (Suppl 1), 1–898 (2023). Abstract EP-0639.

## 4. Discussion et perspectives

## 4.1. Discussion

Les résultats obtenus dans ces différentes études ont démontré une amélioration notable des performances des caméras TEMP et TEP grâce à l'utilisation des détecteurs semi-conducteurs. A travers les expériences réalisées dans le domaine de l'oncologie, nous avons ainsi pu évaluer leur efficacité en mode clinique ainsi que leur potentielle utilisation chez le petit animal en recherche préclinique. Il est dès lors légitime de se questionner sur la possibilité que ces technologies supplantent à l'avenir les équipements analogiques, et quelles nouvelles perspectives s'ouvrent avec l'introduction de ces nouveaux dispositifs. Toutefois, ces technologies étant encore relativement récentes, il est actuellement difficile de prédire leur place dans le parc d'équipements à venir.

### **Caméras TEMP CzT 360° en oncologie clinique**

Le développement des caméras CzT 360° marque une évolution importante dans le domaine de l'imagerie scintigraphique. Jusqu'à présent, les technologies utilisées en médecine nucléaire reposaient sur l'utilisation de caméras analogiques équipées de détecteurs à scintillation au NaI(Tl) couplés à des PMT. Ce principe de détection est dès lors resté inchangé depuis leur invention en 1957 par Hal Anger (90). L'introduction des détecteurs semi-conducteurs à conversion directe sur les gamma-caméras, a permis une transition vers des technologies numériques. Les caméras CzT 360° se distinguent non seulement par l'utilisation de nouveaux types de détecteurs, mais aussi par une architecture de détection novatrice. Cette conception diffère considérablement de celle des caméras TEMP utilisées jusqu'à présent, qui comportent deux détecteurs plans tournant autour d'un axe de rotation (91). Ces évolutions, liées à l'utilisation de détecteurs plus performants en termes de sensibilité et de résolution en énergie, combinées à une géométrie de détection permettant de se conformer au plus près de la morphologie du patient, ont un impact sur les performances diagnostiques attendues de ces caméras de nouvelle génération. En effet, ce travail de thèse a montré que les performances intrinsèques de cette caméra sont meilleures qu'une caméra de Anger conventionnelle. Bien que la résolution spatiale intrinsèque mesurée reste similaire à une caméra de Anger, nous avons observé une augmentation significative de

la sensibilité du système, en particulier en mode focus, une résolution en énergie accrue, ainsi qu'un contraste image plus élevé permettant une amélioration de la détectabilité des lésions.

Ainsi, l'amélioration des performances intrinsèques de cette nouvelle caméra peut avoir un impact direct sur la prise en charge des patients en médecine nucléaire dans la pratique clinique quotidienne :

- La sensibilité accrue du système conduit à une statistique de comptage plus élevée, ce qui ouvre la possibilité de réduire le temps d'acquisition et/ou de diminuer les activités injectées aux patients, sans compromettre la qualité de l'image obtenue. Cette réduction du temps d'acquisition est particulièrement avantageuse pour la réalisation d'acquisitions tomographiques corps entiers, notamment en scintigraphie osseuse. En effet, la longueur d'exploration serait limitée à un champ beaucoup plus réduit avec une caméra de Anger conventionnelle, en raison de la durée totale de l'examen requise. De plus, pour l'imagerie de régions anatomiques plus petites, la sensibilité plus élevée, en particulier en activant le mode focus, permet soit de réduire le temps d'examen, soit d'améliorer la statistique de comptage pour une durée d'acquisition égale.
- La résolution en énergie améliorée permet la réalisation d'acquisitions en double isotope, c'est-à-dire la réalisation de deux images distinctes en une seule acquisition suite à l'administration de deux radioéléments différents. Cette amélioration de la résolution en énergie est en particulier bénéfique pour les examens pour lesquels le pic photoélectrique des radioéléments utilisés sont proches, par exemple pour une acquisition au  $^{99m}\text{Tc}$  et à  $^{123}\text{I}$ . Grâce à la meilleure résolution en énergie de la caméra CzT 360°, il devient alors possible de discriminer plus précisément ces pics énergétiques et de réaliser des acquisitions simultanées pour deux radioéléments d'énergie proche, offrant ainsi une plus grande flexibilité diagnostique.
- Les résultats obtenus à partir des images du fantôme Jaszczak et des cas cliniques étudiés dans cette thèse suggèrent une amélioration globale de la qualité des images générées par la nouvelle caméra, par rapport aux caméras de Anger conventionnelles. Cela se traduit par un contraste image supérieur et un rapport signal sur bruit amélioré, y compris pour des temps d'acquisition plus courts, ce qui

suggère une amélioration de la détectabilité des lésions. Toutefois, ces résultats devront être confirmés par des études cliniques ultérieures portant sur différentes indications et incluant des cohortes de patients plus importantes.

Actuellement, les caméras CzT 360° sont encore relativement peu répandues en raison de leur coût d'acquisition élevé par rapport aux caméras de Anger conventionnelles. Cependant, le nombre de systèmes installés en France et dans le monde est en constante évolution et devrait continuer à augmenter dans les années à venir. La rapide adoption des caméras CzT dans le domaine de la cardiologie nucléaire laisse présager un développement rapide de cette technologie à l'avenir. Néanmoins, elle ne remplacera peut-être pas à court terme les caméras de Anger, qui restent une technologie éprouvée, permettant de répondre à la plupart des interrogations diagnostiques, ceci pour un coût moindre et une flexibilité plus importante, notamment pour de petits services de médecine nucléaire ayant une activité généraliste. En outre, il convient de souligner certaines limites des caméras CzT 360° dans la conception et au stade de développement actuel.

Tout d'abord, ces systèmes ne sont capables d'effectuer que des acquisitions en mode tomographique. Par conséquent, le remplacement d'une caméra de Anger par une caméra CzT 360° représente un changement de pratique pour les explorations scintigraphiques qui nécessitaient jusqu'à présent uniquement l'acquisition d'une imagerie planaire (en mode statique ou en balayage corps entier). Ce type d'imagerie reste encore très courant dans la pratique des services de médecine nucléaire et reste à ce jour une référence pour de nombreuses explorations. Pour certaines indications, ceci peut même représenter un obstacle à la réalisation de l'examen. C'est par exemple le cas pour les examens lymphoscintigraphiques, où il est nécessaire de visualiser la migration du produit injecté sous la caméra à l'aide d'une image statique dynamique. Un mode dynamique en mode tomographique a été développé pour la caméra CzT 360° Veriton (voir ci-dessous) mais ne permet pas une visualisation en temps réel sur un écran de contrôle, un temps de reconstruction d'image étant nécessaire une fois l'acquisition terminée.

Les caméras CzT 360° actuellement disponibles sur le marché fonctionnent de manière optimale dans une plage d'énergie allant de 20 à 200 keV. En conséquence, il n'est pas encore possible d'effectuer des acquisitions avec des radioéléments tels que l'iode-131 (<sup>131</sup>I) ou l'indium-111 (<sup>111</sup>In), qui ont des énergies d'émission plus élevées. Cela peut constituer un

obstacle à l'adoption de ce type de caméra dans les services qui utilisent ces radioéléments. Pour ces diverses raisons, le parc d'équipements restera à court terme un mélange de technologies analogiques et numériques, avec une proportion croissante de caméras CzT 360° au fil du temps.

La caméra a été testée dans cette étude dans sa version bêta, avant l'obtention de son marquage CE et FDA nécessaires à sa mise sur le marché. Depuis sa commercialisation, de nombreuses mises à jour ont été effectuées, améliorant d'une part la stabilité globale du système, et ajoutant d'autre part de nouvelles fonctionnalités. Bien que ces fonctionnalités n'aient pas été évaluées au cours de cette thèse, elles peuvent avoir un impact significatif sur les résultats obtenus dans cette étude. Les évolutions apportées concernent les fonctionnalités telles que :

- La correction d'atténuation à l'aide d'images scanners. Dans sa version bêta, la caméra ne comportait pas de scanner intégré. Par conséquent, la correction ne pouvait être réalisée dans cette étude que par le biais d'une correction mathématique selon la méthode proposée par Chang et al. (64). L'intégration d'un scanner couplé a ainsi permis la mise en place d'une méthode de correction d'atténuation à partir des images scanner, ce qui a un impact potentiel sur la qualité image obtenue ainsi que sur la quantification ;
- La correction de l'effet de volume partiel (PVC : partial volume correction) et de la réponse impulsionnelle du système (PSF). Dans cette étude, la technique de reconstruction était limitée à l'utilisation d'un algorithme itératif de type OSEM. Cette méthode de reconstruction était disponible sur les deux systèmes testés, ce qui a permis de comparer les performances des caméras en utilisant une même méthode de reconstruction. Depuis, d'autres algorithmes de reconstruction ont été développés pour la caméra CzT 360° Veriton, visant à améliorer la qualité des images reconstruites en apportant diverses corrections. Ces nouveaux algorithmes incluent des corrections de l'effet de volume partiel (PVC) et de la réponse impulsionnelle du système (PSF) lors de la reconstruction des images TEMP. La correction PVC exploite les données anatomiques issues des images TDM, ce qui requiert de réaliser une imagerie hybride pour pouvoir être utilisée. Les images ainsi corrigées présentent une apparence globale significativement différente par rapport à une reconstruction OSEM classique, avec des



contours plus détaillés grâce à la correction PVC ainsi qu'un rehaussement de contraste obtenu grâce à la correction PSF. Bien que ces méthodes n'aient pas été évaluées dans le cadre de cette étude, elles peuvent avoir un impact significatif sur la qualité des images obtenues, notamment en termes de contraste et de résolution spatiale ;

- L'imagerie dynamique. Une mise à jour logicielle de la caméra a permis d'ajouter l'imagerie dynamique en mode tomographique. Cette fonctionnalité est particulièrement utile pour les études nécessitant l'acquisition d'une série d'images au fil du temps, afin de mesurer la cinétique d'absorption et d'élimination du radiotracer dans les compartiments vasculaires, tissulaires ou au sein d'organe. Elle offre ainsi la possibilité d'évaluer les fonctions métaboliques ou fonctionnelles pour divers types d'examen tels que les explorations osseuses, rénales, cardiaques ou encore la mesure de vidange gastrique. Cependant, l'utilisation de ce mode n'a pas été investiguée dans cette étude ;
- La quantification. Une récente mise à jour du système permet de réaliser de la quantification absolue sur les images TEMP. Une calibration préalable du système à l'aide d'un fantôme uniforme est nécessaire afin de convertir le nombre de coups par pixel en activité volumique en Bq/mL, selon la procédure décrite dans la section 2.7. En indiquant le poids du patient et l'activité totale injectée lors de l'acquisition, il devient ainsi possible de calculer des index SUV sur des régions d'intérêt tracées sur les images tomographiques reconstruites ;
- L'imagerie à haute énergie. La caméra actuelle dispose d'un système de détection capable de détecter des photons dans une gamme d'énergie comprise entre 20 et 200 keV. Une évolution de la caméra est en cours de développement pour permettre d'augmenter l'énergie maximale détectable. Cette évolution permettra d'élargir les types d'explorations possibles, notamment dans le champ de la thérapie, où l'imagerie après traitement nécessite de détecter des photons de haute énergie.

Ainsi, nous constatons que depuis le développement récent de cette nouvelle génération de caméra, il reste encore un potentiel d'amélioration important pour exploiter pleinement les avantages offerts par les performances de ces systèmes. Plus spécifiquement en oncologie, ces nouvelles évolutions, qui concernent le développement de détecteurs permettant l'imagerie haute énergie, l'implémentation de méthodes de correction PVE et PSF

lors de la reconstruction ainsi que des outils développés pour la quantification, positionneront ce type de caméra comme un instrument d'intérêt pour la mise en œuvre de traitements oncologiques reposant sur l'administration de radiopharmaceutiques.

### **Utilisation d'une caméra CzT 360° en oncologie préclinique**

L'objectif de cette étude était également d'étudier la faisabilité d'utiliser ce type de caméra dédié à l'homme pour réaliser de l'imagerie préclinique chez le petit animal. Cette possibilité répond au besoin de certains centres d'imagerie souhaitant s'investir dans la recherche en oncologie sur des modèles animaux, sans toutefois disposer d'équipement d'imagerie dédié. En effet, la disponibilité de ce type de système est faible, leur coût d'acquisition et de maintenance sont élevées et la nécessité d'avoir ce type d'équipement à demeure n'est pas toujours justifiée, faute d'avoir une activité de recherche suffisante. La mutualisation d'un équipement utilisé par ailleurs en clinique permet ainsi d'ouvrir de nouvelles perspectives et d'optimiser les coûts de fonctionnement. Les performances obtenues en clinique laissent en effet envisager la possibilité de repousser la capacité des caméras CzT 360° à imager de petites structures. L'architecture des détecteurs disposés en couronne, capables de s'approcher au plus près du centre du champ de vue, offre aussi une géométrie de détection particulièrement adaptée à l'imagerie du petit animal. Nous avons ainsi pu démontrer à travers cette étude basée sur fantômes que l'imagerie préclinique était techniquement envisageable. Nous n'avons pas toutefois pu réaliser d'acquisitions réelles sur des animaux pour valider cette évaluation, l'utilisation de fantômes imprimés en 3D ayant partiellement pu répondre à cette problématique. Si les résultats obtenus démontrent la faisabilité technique de réaliser de telles acquisitions, un certain nombre d'obstacles restent encore néanmoins à surmonter pour pouvoir imager des animaux sur ce type de caméra, le plus souvent implantés dans des services hospitaliers. Ces obstacles se concentrent principalement sur des aspects logistiques et administratifs. En effet, les réglementations françaises en matière d'hygiène, de radioprotection et d'éthique concernant l'expérimentation animale sont strictes, ce qui rend complexe la prise en charge d'animaux dans un environnement non spécifiquement prévu à cet effet. L'organisation à mettre en place doit ainsi anticiper un certain nombre d'aspects tels que :

- Le transport des animaux depuis l'animalerie la plus proche jusqu'au service clinique, en mettant en place un circuit clairement défini. Les locaux de médecine nucléaire disposent généralement d'un sas de livraison habituellement utilisé pour la réception des sources radioactives Ce sas est isolé des flux de patients et peut être adapté à cette utilisation
- Des créneaux disponibles en dehors des horaires d'accueil des patients, généralement en fin de journée à la fin des vacances ;
- Un espace identifié pour la manipulation des animaux, doté de paillasses, idéalement situé dans la salle d'examen ou à proximité direct ;
- Une procédure de nettoyage et de désinfection des locaux suite à la manipulation des animaux, et avant la reprise des activités cliniques le lendemain ;
- Un espace dédié pour conserver les animaux dans le cadre de projet réalisé sur plusieurs jours. En effet, les animaux immunodéprimés une fois sortis de l'animalerie ne peuvent y revenir ;
- Un espace dédié pour entreposer les animaux sacrifiés pendant une période suffisante avant de les éliminer selon les procédures habituelles de gestion des déchets biologiques. Ceci nécessite, d'un point de vue pratique, de disposer d'un congélateur dans la zone de stockage des déchets du service pour conserver les animaux le temps de leur décroissance radioactive.

Si la prise en charge d'animaux au sein d'un service clinique situé à proximité d'une animalerie ne présente pas d'obstacle techniquement insurmontable, elle nécessite néanmoins le respect de différentes règles et l'approbation des différentes autorités compétentes (comités d'éthique, autorité de sûreté nucléaire, comités d'hygiène et sécurité, direction des services vétérinaires, ministère de la Recherche, etc.) pour être autorisée à réaliser ce type d'activité conformément à la réglementation en vigueur.

### **TEP numérique en oncologie préclinique**

Pour finir, nous avons évalué les performances de la caméra Vision 450 en mode préclinique afin de réaliser de l'imagerie chez le petit animal. L'intérêt d'une telle utilisation est, tout

comme pour les caméras TEMP, d'éviter la nécessité de recourir à une caméra microTEP dédiée. Nous avons ainsi pu constater que les performances atteintes par la caméra clinique sont très proches de celles obtenues avec des caméras microTEP dédiées à l'imagerie du petit animal commercialisées dans les années 2010. Ces performances restent toutefois légèrement en retrait en termes de résolution et de contraste par rapport aux caméras de dernière génération les plus performantes. Ainsi, pour les centres ne disposant pas encore de caméra microTEP et souhaitant réaliser de l'imagerie préclinique, l'investissement dans une caméra dédiée pourrait être ainsi substitué par l'utilisation d'une caméra clinique de dernière génération. Pour les services équipés de microTEP anciens nécessitant d'être renouvelés et qui ne disposent pas des moyens financiers nécessaires à l'achat d'une nouvelle caméra, le recours à ce type d'équipement peut également prendre tout son sens. Par ailleurs, nous avons pu voir qu'il était possible d'imager plusieurs animaux simultanément sans affecter la qualité des images obtenues. L'utilisation d'une machine clinique peut donc représenter un atout supplémentaire comparé aux caméras précliniques disposant d'un petit champ de vue, avec une plus grande flexibilité d'utilisation. Pour finir, nous avons vu qu'il était possible de réaliser de l'imagerie quantitative avec une bonne précision de mesure. Aucun compromis n'est donc nécessaire dans les usages possibles d'une telle caméra dans le domaine de la recherche préclinique en cancérologie. Il est de fait légitime de s'interroger sur le remplacement des caméras microTEP dédiées pour une utilisation en oncologie préclinique. Il reste néanmoins à s'assurer, tout comme pour l'utilisation de caméra CzT 360°, que l'usage des installations pour accueillir des animaux soit compatible avec une utilisation en clinique, notamment en ce qui concerne les aspects règlementaires d'hygiène et de radioprotection.

Il est important de noter que les évaluations réalisées dans cette étude, en mode préclinique, se sont limitées au domaine de l'oncologie. Les performances obtenues avec ce type d'équipement pourraient s'avérer insuffisantes pour une utilisation dans d'autres domaines de recherche, particulièrement ceux qui requièrent des résolutions spatiales plus élevées. Ainsi, pour des domaines tels qu'en cardiologie, qui nécessite l'étude de structures très fines comme la paroi myocardique pour la visualisation de défauts de perfusion ou le calcul de fractions d'éjection ventriculaire, ou encore en neurologie pour l'étude de la perfusion cérébrale ou de l'activité des récepteurs synaptiques sur des structures de très petites tailles

(cortex cérébral, noyaux gris centraux...), il pourrait être nécessaire de recourir à des technologies de dernière génération avec des résolutions spatiales submillimétriques.

## 4.2. Perspectives

Les travaux de recherche présentés dans cette thèse ouvrent de nouvelles perspectives de recherche dans le cadre du développement de nouvelles activités de thérapie oncologique par radioélément au sein du service de médecine nucléaire du CHU de Caen. Ces nouvelles activités concernent la mise en place de la radiothérapie interne sélective (RIS) à l'aide de microsphères marquées à l'yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) pour le traitement de tumeurs hépatiques, ainsi que la mise en place d'une nouvelle activité de radiothérapie interne vectorisée (RIV) au lutétium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ), avec la création d'une chambre d'hospitalisation de jour spécialement dédiée à l'accueil des patients. Un nouveau projet collaboratif de thérapie alpha est également en cours de développement, rassemblant les différents acteurs du nucléaire et de la santé sur le plateau caennais. Ce projet s'intéressera à l'utilisation de l' $^{211}\text{At}$  pour le traitement de cancers, dont la production sera réalisée sur le site du Grand Accélérateur National d'Ions Lourds (GANIL).

Par ailleurs, la reconstruction en cours du CHU de Caen s'inscrit dans une démarche de modernisation et de développement de nouvelles techniques médicales. Dans ce cadre, il est ainsi prévu l'installation d'une nouvelle caméra TEP de pointe, basée sur l'utilisation de détecteurs SiPM. Ce nouvel équipement permettra également de répondre aux besoins de la médecine personnalisée pour le traitement des cancers.

### **Caméra CzT 360° : vers une imagerie quantitative dans le cadre de la radiothérapie interne personnalisée ?**

La théranostique est une activité en plein essor dans le domaine de l'oncologie, offrant de nouvelles opportunités pour offrir des traitements personnalisés aux patients atteints de cancer en combinant le diagnostic et la thérapie. Cependant, pour atteindre cet objectif, il est essentiel de disposer de données fiables provenant des techniques d'imagerie utilisées en médecine nucléaire. Ainsi, les caméras TEMP utilisées dans le cadre de la radiothérapie interne

à l'aide de radioéléments, doivent être en mesure de fournir une imagerie de qualité suffisante, ainsi que des données quantitatives précises et reproductibles, afin de répondre aux exigences d'efficacité et de sécurité liées aux traitements réalisés dans ce cadre.

En effet, ces techniques requièrent de réaliser une imagerie post-thérapeutique, ce qui est rendu complexe en raison de la nécessité de détecter des rayonnements à spectre énergétique large. Cela s'applique aux techniques de traitement RIS utilisant des microsphères marquées à  $^{90}\text{Y}$  pour le traitement des carcinomes hépatocellulaires (CHC) (92,93). L'imagerie TEMP réalisée après traitement utilise le rayonnement de freinage (imagerie Bremsstrahlung), nécessitant la détection de larges fenêtres en énergie, généralement comprises entre 50 et 200 keV (94). Il convient de noter qu'une imagerie TEP est également possible, la désintégration de  $^{90}\text{Y}$  étant accompagnée d'une émission de bêta + dans une très faible proportion (95). Cela s'applique également aux traitements par radiothérapie interne vectorisée (RIV), basés sur l'utilisation de traceurs marqués au  $^{177}\text{Lu}$ , pour les traitements de tumeurs neuroendocrines (TNE) au  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE (96) ou de la prostate  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA (97). L'imagerie post-traitement nécessite dans ce cas de détecter les principaux photons gammas émis par le  $^{177}\text{Lu}$ , dont les principaux pics d'émission sont de 113 et 208 keV (98). C'est enfin le cas pour les traitements utilisant des radioéléments émetteurs alpha comme le  $^{223}\text{Ra}$ , dont l'imagerie est réalisée grâce à l'émission en très faible proportion de photons gammas d'énergie de 85 keV accompagnant la désintégration alpha (85), exigeant ainsi des caméras très sensibles pour pouvoir les détecter.

Aujourd'hui, la théranostique représente un domaine de développement majeur en médecine nucléaire, exigeant l'utilisation de caméras performantes, nécessaire à l'obtention d'une imagerie de qualité, notamment à des fins de dosimétrie pour la mise en œuvre des traitements personnalisés (99). Les premières études concernant l'utilisation de caméras CzT 360° dans le cadre des traitements au  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA ont récemment été publiées, montrant par exemple la possibilité avec ce type de caméra de réduire de manière significative les temps d'acquisition (100) ou de réaliser des acquisitions scintigraphiques corps entiers (101) à des fins de suivi après traitement. Néanmoins, de nombreux domaines de recherche restent à explorer pour optimiser l'utilisation de l'imagerie et de la dosimétrie réalisées à l'aide des caméras CzT 360°.

### **TEP numérique en oncologie : une évolution vers une imagerie corps entier ?**

En oncologie clinique, l'adoption des détecteurs SiPM représente une avancée technologique significative, marquant le passage des technologies TEP de l'imagerie analogique à l'imagerie numérique. Cependant, cette transition ne semble pas représenter une rupture technologique aussi marquée que celle observée avec les caméras CzT 360° en médecine nucléaire conventionnelle. En effet, le principe de détection demeure toujours basé sur l'association de cristaux scintillants à des photomultiplicateurs au sein d'un même bloc de détection. La modification se situe uniquement au niveau de la technologie des photomultiplicateurs utilisée, qui intègre des détecteurs de type SiPM offrant, entre autres, une résolution spatiale et une sensibilité améliorées. L'architecture de détection en couronne de la caméra reste par ailleurs identique à celle des caméras analogiques, ce qui ne modifie pas la géométrie de comptage. Ainsi, cette évolution technologique ne change pas fondamentalement la façon dont les examens sont effectués en routine clinique, contrairement aux caméras CzT 360° en médecine nucléaire conventionnelle, où la conception de la caméra a permis une transition d'une imagerie planaire à une imagerie tridimensionnelle pour de nombreuses indications.

Cependant, toutes les études publiées comparant les systèmes TEP analogiques et numériques de différentes marques et modèles ont démontré que les caméras SiPM offrent de meilleures performances. Ces avancées permettent d'optimiser la prise en charge des patients et d'améliorer les performances diagnostiques. (33,38–40,43–50).

Ainsi, les caméras numériques basées sur les détecteurs SiPM représentent sans aucun doute une étape importante dans l'évolution future des technologies TEP. La prochaine évolution majeure sera probablement la démocratisation des caméras TEP grand champ (total-body PET) (102–106). Ces machines reposent sur une architecture de détection similaire, tout en juxtaposant un grand nombre de couronnes de détection, permettant ainsi de couvrir un champ de vue plus large dans l'axe longitudinal (107). Elles permettent ainsi, en une seule position de lit, l'acquisition de l'organisme entier, là où il est actuellement nécessaire d'effectuer un balayage pour couvrir la totalité du champ de vue à explorer. Différents constructeurs se sont lancés dans le développement et la commercialisation de ces équipements, notamment Siemens avec le modèle de caméra TEP Biograph Vision Quadra



(24), et l'arrivée d'un nouvel acteur dans le secteur de l'imagerie TEP, avec United-Imaging avec sa gamme de caméras TEP uExplorer (United Imaging Healthcare) (25).

Ces technologies permettront là encore de repousser les performances des caméras TEP en termes de sensibilité, en permettant de diminuer drastiquement les activités injectées ou encore de réduire le temps total d'acquisition. Cependant, l'adoption de ce type d'équipement nécessitera également une réorganisation des flux au sein des services et de redimensionner les capacités d'accueil. En effet, malgré la réduction du temps total d'examen, le délai d'attente d'une heure requis entre l'injection et le temps de passage sous caméra pour les examens TEP au 18F-FDG ne peut pas être raccourci, ce qui peut constituer un facteur limitant. Par conséquent, les unités TEP équipées de ces systèmes numériques devront être dotés d'un nombre de box d'injection suffisant pour permettre une rotation suffisante des patients et optimiser le taux d'occupation de la caméra.

Ces nouveaux équipements permettront surtout d'explorer de nouveaux domaines d'application en imagerie fonctionnelle grâce à l'imagerie paramétrique (108–110). En effet, les acquisitions corps entiers permettront la réalisation d'une imagerie dynamique, offrant ainsi la possibilité d'extraire des informations temporelles sur la distribution du radiotracer dans l'organisme. Contrairement aux simples mesures semi-quantitatives de SUV calculées sur des images statiques acquises après un certain délai après injection, de nouvelles données quantitatives issues d'une analyse compartimentale de type Patlak pourront prendre en compte la cinétique de captation du radiotracer au sein des tissus, améliorant ainsi la caractérisation de leur métabolisme (111–113). Dans le domaine de l'oncologie, ces données permettront une meilleure compréhension de la biologie des tumeurs, se traduisant par une amélioration de la précision du pronostic et à une orientation plus précise de la prise en charge thérapeutique. En combinant l'imagerie paramétrique à des techniques radiomiques (114,115), il sera potentiellement possible de développer des modèles prédictifs basés sur l'intelligence artificielle, intégrant à la fois des données cinétiques et des données texturales. Dans l'ère de la médecine personnalisée et avec l'avènement de la théranostique, les caméras grand champ peuvent ainsi devenir un outil incontournable dans la prise en charge des patients atteints de cancers.

## 5. Conclusion

Les nouvelles caméras TEMP et TEP numériques utilisées en médecine nucléaire marquent une avancée technologique majeure dans le domaine de la cancérologie. Dans le cadre de cette thèse, cela s'est traduit par des performances mesurées supérieures à celles obtenues avec des caméras analogiques, permettant ainsi une efficacité diagnostique accrue et une prise en charge améliorée des patients. De plus, nous avons pu démontrer que les performances obtenues avec ce type de caméras cliniques sont suffisantes pour réaliser de l'imagerie chez le petit animal en oncologie préclinique.

Ces caméras représenteront indéniablement un atout indispensable pour le développement de la théranostique, qui est un axe majeur de développement en médecine nucléaire. Cette approche innovante permet de combiner l'utilisation de vecteurs spécifiques à la fois pour le diagnostic et la thérapie, en vue de personnaliser le traitement des patients atteints de cancer. Pour cela, il sera essentiel de disposer de caméras performantes permettant d'effectuer une imagerie quantitative de haute précision à la fois avant et après traitement, afin de caractériser et de cibler au mieux les tumeurs à traiter, ainsi que d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la thérapie. Les caméras TEP et TEMP numériques évaluées dans cette thèse possèdent toutes les caractéristiques nécessaires pour relever ces défis.

## Bibliographie

1. Ljungberg M, Pretorius PH. SPECT/CT: an update on technological developments and clinical applications. *Br J Radiol.* janv 2018;91(1081):20160402.
2. Walrand S, Hesse M, Jamar F. Update on novel trends in PET/CT technology and its clinical applications. *Br J Radiol.* janv 2018;91(1081):20160534.
3. Rahmim A, Zaidi H. PET versus SPECT: strengths, limitations and challenges. *Nucl Med Commun.* mars 2008;29(3):193-207.
4. van der Meulen NP, Strobel K, Lima TVM. New Radionuclides and Technological Advances in SPECT and PET Scanners. *Cancers (Basel).* 8 déc 2021;13(24):6183.
5. Slomka PJ, Pan T, Berman DS, Germano G. Advances in SPECT and PET Hardware. *Prog Cardiovasc Dis.* juin 2015;57(6):566-78.
6. Erlandsson K, Kacperski K, Gramberg D van, Hutton BF. Performance evaluation of D-SPECT: a novel SPECT system for nuclear cardiology. *Phys Med Biol.* avr 2009;54(9):2635.
7. Gambhir SS, Berman DS, Ziffer J, Nagler M, Sandler M, Patton J, et al. A Novel High-Sensitivity Rapid-Acquisition Single-Photon Cardiac Imaging Camera. *Journal of Nuclear Medicine.* 1 avr 2009;50(4):635-43.
8. Imbert L, Poussier S, Franken PR, Songy B, Verger A, Morel O, et al. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J Nucl Med.* déc 2012;53(12):1897-903.
9. Mouden M, Timmer JR, Ottervanger JP, Reiffers S, Oostdijk AHJ, Knollema S, et al. Impact of a new ultrafast CZT SPECT camera for myocardial perfusion imaging: fewer equivocal results and lower radiation dose. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1 juin 2012;39(6):1048-55.
10. Piekarski E, Manrique A, Rouzet F, Le Guludec D. Current Status of Myocardial Perfusion Imaging With New SPECT/CT Cameras. *Seminars in Nuclear Medicine.* 1 mai 2020;50(3):219-26.
11. Ito T, Matsusaka Y, Onoguchi M, Ichikawa H, Okuda K, Shibutani T, et al. Experimental evaluation of the GE NM/CT 870 CZT clinical SPECT system equipped with WEHR and MEHRS collimator. *J Appl Clin Med Phys.* 10 janv 2021;22(2):165-77.
12. Goshen E, Beilin L, Stern E, Kenig T, Goldkorn R, Ben-Haim S. Feasibility study of a novel general purpose CZT-based digital SPECT camera: initial clinical results. *EJNMMI Phys.* 14 mars 2018;5(1):6.

13. Desmouts C, Bouthiba MA, Enilorac B, Nganoa C, Agostini D, Aide N. Evaluation of a new multipurpose whole-body CzT-based camera: comparison with a dual-head Anger camera and first clinical images. *EJNMMI Phys*. 17 mars 2020;7(1):18.
14. Cerić Andelius I, Minarik D, Persson E, Mosén H, Valind K, Trägårdh E, et al. First clinical experience of a ring-configured cadmium zinc telluride camera: A comparative study versus conventional gamma camera systems. *Clin Physiol Funct Imaging*. 17 août 2023;
15. Lecoq P, Gundacker S. SiPM applications in positron emission tomography: toward ultimate PET time-of-flight resolution. *Eur Phys J Plus*. 5 mars 2021;136(3):292.
16. Düppenbecker PM, Weissler B, Gebhardt P, Schug D, Wehner J, Marsden PK, et al. Development of an MRI-compatible digital SiPM detector stack for simultaneous PET/MRI. *Biomed Phys Eng Express*. févr 2016;2(1):015010.
17. Grazioso R, Zhang N, Corbeil J, Schmand M, Ladebeck R, Vester M, et al. APD-based PET detector for simultaneous PET/MR imaging. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. 20 déc 2006;569(2):301-5.
18. Schlyer D, Vaska P, Tomasi D, Woody C, Maramraju SH, Southekal S, et al. A Simultaneous PET/MRI scanner based on RatCAP in small animals. In: 2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record. 2007. p. 3256-9.
19. Maramraju SH, Smith SD, Junnarkar SS, Schulz D, Stoll S, Ravindranath B, et al. Small animal simultaneous PET/MRI: initial experiences in a 9.4 T microMRI. *Phys Med Biol*. 21 avr 2011;56(8):2459-80.
20. Sonni I, Baratto L, Park S, Hatami N, Srinivas S, Davidzon G, et al. Initial experience with a SiPM-based PET/CT scanner: influence of acquisition time on image quality. *EJNMMI Physics*. 18 avr 2018;5(1):9.
21. Rausch I, Ruiz A, Valverde-Pascual I, Cal-González J, Beyer T, Carrio I. Performance Evaluation of the Vereos PET/CT System According to the NEMA NU2-2012 Standard. *J Nucl Med*. avr 2019;60(4):561-7.
22. Hsu DFC, Ilan E, Peterson WT, Uribe J, Lubberink M, Levin CS. Studies of a Next-Generation Silicon-Photomultiplier-Based Time-of-Flight PET/CT System. *J Nucl Med*. sept 2017;58(9):1511-8.
23. Sluis J van, Boellaard R, Dierckx RAJO, Stormezand GN, Glaudemans AWJM, Noordzij W. Image Quality and Activity Optimization in Oncologic 18F-FDG PET Using the Digital Biograph Vision PET/CT System. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 mai 2020;61(5):764-71.
24. Prenosil GA, Sari H, Fürstner M, Afshar-Oromieh A, Shi K, Rominger A, et al. Performance Characteristics of the Biograph Vision Quadra PET/CT System with a Long Axial Field of View Using the NEMA NU 2-2018 Standard. *J Nucl Med*. mars 2022;63(3):476-84.

25. Spencer BA, Berg E, Schmall JP, Omidvari N, Leung EK, Abdelhafez YG, et al. Performance Evaluation of the uEXPLORER Total-Body PET/CT Scanner Based on NEMA NU 2-2018 with Additional Tests to Characterize PET Scanners with a Long Axial Field of View. *J Nucl Med*. 1 juin 2021;62(6):861-70.
26. Chattopadhyay T, Vadawale SV, Rao AR, Sreekumar S, Bhattacharya D. Prospects of hard X-ray polarimetry with Astrosat-CZTI. *Exp Astron*. 1 nov 2014;37(3):555-77.
27. Hutton BF, Erlandsson K, Thielemans K. Advances in clinical molecular imaging instrumentation. *Clin Transl Imaging*. 1 févr 2018;6(1):31-45.
28. Gundacker S, Heering A. The silicon photomultiplier: fundamentals and applications of a modern solid-state photon detector. *Phys Med Biol*. 19 août 2020;65(17):17TR01.
29. Melcher CL. Scintillation crystals for PET. *J Nucl Med*. juin 2000;41(6):1051-5.
30. Tarantola G, Zito F, Gerundini P. PET instrumentation and reconstruction algorithms in whole-body applications. *J Nucl Med*. mai 2003;44(5):756-69.
31. Ramirez RA, Wong WH, Kim S, Baghaei H, Li H, Wang Y, et al. A comparison of BGO, GSO, MLS, LGSO, LYSO and LSO scintillation materials for high-spatial-resolution animal PET detectors. In: *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, 2005*. 2005. p. 2835-9.
32. Yu X, Zhang X, Zhang H, Peng H, Ren Q, Xu J, et al. Requirements of Scintillation Crystals with the Development of PET Scanners. *Crystals*. sept 2022;12(9):1302.
33. Sluis J van, Jong J de, Schaar J, Noordzij W, Snick P van, Dierckx R, et al. Performance Characteristics of the Digital Biograph Vision PET/CT System. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 juill 2019;60(7):1031-6.
34. Conti M, Bendriem B. The new opportunities for high time resolution clinical TOF PET. *Clin Transl Imaging*. 1 avr 2019;7(2):139-47.
35. Reddin JS, Scheuermann JS, Bharkhada D, Smith AM, Casey ME, Conti M, et al. Performance Evaluation of the SiPM-based Siemens Biograph Vision PET/CT System. In: *2018 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Proceedings (NSS/MIC)*. 2018. p. 1-5.
36. Karp JS, Surti S, Daube-Witherspoon ME, Muehllehner G. The benefit of time-of-flight in PET imaging: Experimental and clinical results. *J Nucl Med*. mars 2008;49(3):462-70.
37. Panin VY, Kehren F, Michel C, Casey M. Fully 3-D PET reconstruction with system matrix derived from point source measurements. *IEEE Trans Med Imaging*. juill 2006;25(7):907-21.
38. Carlier T, Ferrer L, Conti M, Bodet-Milin C, Rousseau C, Bercier Y, et al. From a PMT-based to a SiPM-based PET system: a study to define matched acquisition/reconstruction parameters and NEMA performance of the Biograph Vision 450. *EJNMMI Phys*. 3 sept 2020;7(1):55.

39. Alberts I, Sachpekidis C, Prenosil G, Viscione M, Bohn KP, Mingels C, et al. Digital PET/CT allows for shorter acquisition protocols or reduced radiopharmaceutical dose in [18F]-FDG PET/CT. *Ann Nucl Med*. 1 avr 2021;35(4):485-92.
40. Gnesin S, Kieffer C, Zeimpekis K, Papazyan JP, Guignard R, Prior JO, et al. Phantom-based image quality assessment of clinical 18F-FDG protocols in digital PET/CT and comparison to conventional PMT-based PET/CT. *EJNMMI Phys*. 6 janv 2020;7(1):1.
41. Bettinardi V, Presotto L, Rapisarda E, Picchio M, Gianolli L, Gilardi MC. Physical performance of the new hybrid PET/CT Discovery-690. *Med Phys*. oct 2011;38(10):5394-411.
42. Jakoby BW, Bercier Y, Conti M, Casey ME, Bendriem B, Townsend DW. Physical and clinical performance of the mCT time-of-flight PET/CT scanner. *Phys Med Biol*. 21 avr 2011;56(8):2375-89.
43. de Jong TL, Koopman D, van Dalen JA, Tegelaar A, van Dijk JD, Stevens H, et al. Performance of digital PET/CT compared with conventional PET/CT in oncologic patients: a prospective comparison study. *Ann Nucl Med*. août 2022;36(8):756-64.
44. López-Mora DA, Flotats A, Fuentes-Ocampo F, Camacho V, Fernández A, Ruiz A, et al. Comparison of image quality and lesion detection between digital and analog PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2019;46(6):1383-90.
45. López-Mora DA, Sizova M, Estorch M, Flotats A, Camacho V, Fernández A, et al. Superior performance of 18F-fluorocholine digital PET/CT in the detection of parathyroid adenomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mars 2020;47(3):572-8.
46. Chen Z, Long Y, Zhang Y, Zhang B, He Q, Zhang X. Detection efficacy of analog [18F]FDG PET/CT, digital [18F]FDG, and [13N]NH<sub>3</sub> PET/CT: a prospective, comparative study of patients with lung adenocarcinoma featuring ground glass nodules. *Eur Radiol*. 2 nov 2022;
47. Fuentes-Ocampo F, López-Mora DA, Flotats A, Camacho V, Sizova M, Abouzian S, et al. Digital versus analog PET/CT in patients with known or suspected liver metastases. *Nucl Med Commun*. 1 avr 2021;42(4):421-8.
48. Alberts I, Hünermund JN, Sachpekidis C, Mingels C, Fech V, Bohn KP, et al. The influence of digital PET/CT on diagnostic certainty and interrater reliability in [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT for recurrent prostate cancer. *Eur Radiol*. 2021;31(10):8030-9.
49. Filippi L, Bagni O, Schillaci O. Digital PET/CT with 18F-FACBC in early castration-resistant prostate cancer: our preliminary results. *Expert Rev Med Devices*. juill 2022;19(7):591-8.
50. Vierasu I, Trotta N, Albisinni S, Mathey C, Leurquin-Sterk G, Lacroix S, et al. Clinical experience with 18F-JK-PSMA-7 when using a digital PET/CT. *Eur J Hybrid Imaging*. 15 mars 2022;6(1):6.



51. NEMA NU 4-2008: Performance Measurements of Small Animal Positron Emission Tomographs (PETs) [Internet]. National Electrical Manufacturers Association (NEMA); 2008 sept. Disponible sur: <https://www.nema.org/standards/view/Performance-Measurements-of-Small-Animal-Positron-Emission-Tomographs>
52. Zhu W, Ma X, Gou M, Mei D, Zhang K, Chen S. 3D printing of functional biomaterials for tissue engineering. *Curr Opin Biotechnol.* août 2016;40:103-12.
53. Liaw CY, Guvendiren M. Current and emerging applications of 3D printing in medicine. *Biofabrication.* 7 juin 2017;9(2):024102.
54. Tack P, Victor J, Gemmel P, Annemans L. 3D-printing techniques in a medical setting: a systematic literature review. *Biomed Eng Online.* 21 oct 2016;15(1):115.
55. Gear JJ, Long C, Rushforth D, Chittenden SJ, Cummings C, Flux GD. Development of patient-specific molecular imaging phantoms using a 3D printer. *Med Phys.* août 2014;41(8):082502.
56. Lämpchen T, Meier LP, Fürstner M, Prenosil GA, Krause T, Rominger A, et al. 3D printing of radioactive phantoms for nuclear medicine imaging. *EJNMMI Phys.* 22 avr 2020;7(1):22.
57. Filippou V, Tsoumpas C. Recent advances on the development of phantoms using 3D printing for imaging with CT, MRI, PET, SPECT, and ultrasound. *Med Phys.* 22 juin 2018;
58. Ma X, Buschmann M, Unger E, Homolka P. Classification of X-Ray Attenuation Properties of Additive Manufacturing and 3D Printing Materials Using Computed Tomography From 70 to 140 kVp. *Front Bioeng Biotechnol.* 29 nov 2021;9:763960.
59. Alssabbagh EA. Evaluation of nine 3D printing materials as tissue equivalent materials in terms of mass attenuation coefficient and mass density. *International Journal of Advanced and Applied Sciences.* sept 2017;4(9):168-73.
60. Quality Assurance for SPECT Systems [Internet]. Vienna: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY; 2009. (Human Health Series). Disponible sur: <https://www.iaea.org/publications/8119/quality-assurance-for-spect-systems>
61. Busemann Sokole E, Płachcińska A, Britten A, on behalf of the EANM Physics Committee. Acceptance testing for nuclear medicine instrumentation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1 mars 2010;37(3):672-81.
62. Halama J, Graham D, Harkness B, Kappadath SC, Madsen M, Massoth R, et al. Acceptance Testing and Annual Physics Survey Recommendations for Gamma Camera, SPECT, and SPECT/CT Systems [Internet]. AAPM; 2019 févr [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.aapm.org/pubs/reports/detail.asp?docid=184>
63. Qi J, Leahy RM. Iterative reconstruction techniques in emission computed tomography. *Phys Med Biol.* 7 août 2006;51(15):R541-578.

64. Chang LT. A Method for Attenuation Correction in Radionuclide Computed Tomography. *IEEE Transactions on Nuclear Science*. 1 févr 1978;25:638-43.
65. Saha K, Hoyt SC, Murray BM. Application of Chang's attenuation correction technique for single-photon emission computed tomography partial angle acquisition of Jaszczak phantom. *J Med Phys*. 2016;41(1):29-33.
66. Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys*. oct 1998;25(10):2046-53.
67. Ogawa K, Harata Y, Ichihara T, Kubo A, Hashimoto S. A practical method for position-dependent Compton-scatter correction in single photon emission CT. *IEEE Trans Med Imaging*. 1991;10(3):408-12.
68. Watson CC, Casey M, Michel C, Bendriem B. Advances in scatter correction for 3D PET/CT. In 2004. p. 3008-12.
69. Zaidi H. Comparative evaluation of scatter correction techniques in 3D positron emission tomography. *Eur J Nucl Med*. 1 déc 2000;27(12):1813-26.
70. Bailey DL, Meikle SR. A convolution-subtraction scatter correction method for 3D PET. *Phys Med Biol*. mars 1994;39(3):411-24.
71. Kidera D, Kihara K, Akamatsu G, Mikasa S, Taniguchi T, Tsutsui Y, et al. The edge artifact in the point-spread function-based PET reconstruction at different sphere-to-background ratios of radioactivity. *Ann Nucl Med*. févr 2016;30(2):97-103.
72. Rogasch JM, Hofheinz F, Lougovski A, Furth C, Ruf J, Großer OS, et al. The influence of different signal-to-background ratios on spatial resolution and F18-FDG-PET quantification using point spread function and time-of-flight reconstruction. *EJNMMI Physics*. 19 sept 2014;1(1):12.
73. Vennart NJ, Bird N, Buscombe J, Cheow HK, Nowosinska E, Heard S. Optimization of PET/CT image quality using the GE « Sharp IR » point-spread function reconstruction algorithm. *Nucl Med Commun*. juin 2017;38(6):471-9.
74. Loening AM, Gambhir SS. AMIDE: a free software tool for multimodality medical image analysis. *Mol Imaging*. juill 2003;2(3):131-7.
75. Van Audenhaege K, Van Holen R, Vandenberghe S, Vanhove C, Metzler SD, Moore SC. Review of SPECT collimator selection, optimization, and fabrication for clinical and preclinical imaging. *Med Phys*. août 2015;42(8):4796-813.
76. Graham LS, Fahey FH, Madsen MT, van Aswegen A, Yester MV. Quantitation of SPECT performance: Report of Task Group 4, Nuclear Medicine Committee. *Med Phys*. avr 1995;22(4):401-9.
77. Castell F, Cook GJR. Quantitative techniques in 18FDG PET scanning in oncology. *Br J Cancer*. mai 2008;98(10):1597-601.

78. Hirata K, Tamaki N. Quantitative FDG PET Assessment for Oncology Therapy. *Cancers (Basel)*. 19 févr 2021;13(4):869.
79. Thie JA. Understanding the Standardized Uptake Value, Its Methods, and Implications for Usage. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 sept 2004;45(9):1431-4.
80. Kinahan PE, Fletcher JW. PET/CT Standardized Uptake Values (SUVs) in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. *Semin Ultrasound CT MR*. déc 2010;31(6):496-505.
81. Carlier T, Bailly C. State-Of-The-Art and Recent Advances in Quantification for Therapeutic Follow-Up in Oncology Using PET. *Frontiers in Medicine [Internet]*. 2015 [cité 6 sept 2023];2. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2015.00018>
82. Rogasch JMM, Hofheinz F, van Heek L, Voltin CA, Boellaard R, Kobe C. Influences on PET Quantification and Interpretation. *Diagnostics (Basel)*. 10 févr 2022;12(2):451.
83. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 juin 2007;48(6):932-45.
84. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2010;37(1):181-200.
85. Flux GD. Imaging and dosimetry for radium-223: the potential for personalized treatment. *Br J Radiol*. août 2017;90(1077):20160748.
86. Hindorf C, Chittenden S, Aksnes AK, Parker C, Flux GD. Quantitative imaging of <sup>223</sup>Ra-chloride (Alpharadin) for targeted alpha-emitting radionuclide therapy of bone metastases. *Nucl Med Commun*. juill 2012;33(7):726-32.
87. Greenwood HE, Nyitrai Z, Mocsai G, Hobor S, Witney TH. High-Throughput PET/CT Imaging Using a Multiple-Mouse Imaging System. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 févr 2020;61(2):292-7.
88. Yagi M, Arentsen L, Shanley RM, Hui SK. High-throughput multiple-mouse imaging with micro-PET/CT for whole-skeleton assessment. *Phys Med*. nov 2014;30(7):849-53.
89. Habte F, Ren G, Doyle TC, Liu H, Cheng Z, Paik DS. Impact of a multiple mice holder on quantitation of high-throughput MicroPET imaging with and without Ct attenuation correction. *Mol Imaging Biol*. oct 2013;15(5):569-75.
90. Tapscott E. Nuclear medicine pioneer: Hal O. Anger. First scintillation camera is foundation for modern imaging systems. *J Nucl Med*. mars 1998;39(3):15N, 19N, 26N-27N.
91. Peterson TE, Furenlid LR. SPECT detectors: the Anger Camera and beyond. *Phys Med Biol*. 7 sept 2011;56(17):R145-82.

92. Vesselle G, Petit I, Boucebci S, Rocher T, Velasco S, Tasu JP. Radioembolization with yttrium-90 microspheres work up: Practical approach and literature review. *Diagn Interv Imaging*. juin 2015;96(6):547-62.
93. Salem R, Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Technical aspects of radioembolization with 90Y microspheres. *Tech Vasc Interv Radiol*. mars 2007;10(1):12-29.
94. Chiesa C, Sjogreen-Gleisner K, Walrand S, Strigari L, Flux G, Gear J, et al. EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for 99mTc-MAA pre- and 90Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with 90Y microspheres. *EJNMMI Phys*. 12 nov 2021;8:77.
95. D'Arienzo M. Emission of  $\beta^+$  Particles Via Internal Pair Production in the  $0^+ - 0^+$  Transition of 90Zr: Historical Background and Current Applications in Nuclear Medicine Imaging. *Atoms*. mars 2013;1(1):2-12.
96. Kendi AT, Halfdanarson TR, Packard A, Dundar A, Subramaniam RM. Therapy With 177Lu-DOTATATE: Clinical Implementation and Impact on Care of Patients With Neuroendocrine Tumors. *American Journal of Roentgenology*. août 2019;213(2):309-17.
97. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with 177Lu-labelled PSMA-ligands (177Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. nov 2019;46(12):2536-44.
98. Sjogreen Gleisner K, Chouin N, Gabina PM, Cicone F, Gnesin S, Stokke C, et al. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of 177Lu-labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mai 2022;49(6):1778-809.
99. Danieli R, Milano A, Gallo S, Veronese I, Lascialfari A, Indovina L, et al. Personalized Dosimetry in Targeted Radiation Therapy: A Look to Methods, Tools and Critical Aspects. *J Pers Med*. 2 févr 2022;12(2):205.
100. Vergnaud L, Badel JN, Giraudet AL, Kryza D, Mognetti T, Baudier T, et al. Performance study of a 360° CZT camera for monitoring 177Lu-PSMA treatment. *EJNMMI Physics*. 22 sept 2023;10(1):58.
101. Boursier C, Olivier P, Claudin M, Marie PY, Imbert L. 177Lu-PSMA Treatment Monitoring Through Serial Fast Whole-Body Tomoscintigraphies Recorded With a Latest-Generation CZT-Camera. *Clin Nucl Med*. 1 oct 2023;48(10):e491-3.
102. Surti S, Pantel AR, Karp JS. Total Body PET: Why, How, What for? *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci*. mai 2020;4(3):283-92.
103. Katal S, Eibschutz LS, Saboury B, Gholamrezanezhad A, Alavi A. Advantages and Applications of Total-Body PET Scanning. *Diagnostics (Basel)*. 7 févr 2022;12(2):426.

104. Nadig V, Herrmann K, Mottaghy FM, Schulz V. Hybrid total-body pet scanners-current status and future perspectives. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2022;49(2):445-59.
105. Tan H, Gu Y, Yu H, Hu P, Zhang Y, Mao W, et al. Total-Body PET/CT: Current Applications and Future Perspectives. *AJR Am J Roentgenol*. août 2020;215(2):325-37.
106. Daube-Witherspoon ME, Karp JS, Casey ME, DiFilippo FP, Hines H, Muehlehner G, et al. PET performance measurements using the NEMA NU 2-2001 standard. *J Nucl Med*. oct 2002;43(10):1398-409.
107. Vandenberghe S, Moskal P, Karp JS. State of the art in total body PET. *EJNMMI Phys*. 25 mai 2020;7(1):35.
108. Rahmim A, Lodge MA, Karakatsanis NA, Panin VY, Zhou Y, McMillan A, et al. Dynamic whole-body PET imaging: principles, potentials and applications. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. févr 2019;46(2):501-18.
109. Dimitrakopoulou-Strauss A, Pan L, Sachpekidis C. Kinetic modeling and parametric imaging with dynamic PET for oncological applications: general considerations, current clinical applications, and future perspectives. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2021;48(1):21-39.
110. Dimitrakopoulou-Strauss A, Pan L, Sachpekidis C. Parametric Imaging With Dynamic PET for Oncological Applications: Protocols, Interpretation, Current Applications and Limitations for Clinical Use. *Semin Nucl Med*. mai 2022;52(3):312-29.
111. Freedman NMT, Sundaram SK, Kurdziel K, Carrasquillo JA, Whatley M, Carson JM, et al. Comparison of SUV and Patlak slope for monitoring of cancer therapy using serial PET scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2003;30(1):46-53.
112. Sundaram SK, Freedman NMT, Carrasquillo JA, Carson JM, Whatley M, Libutti SK, et al. Simplified kinetic analysis of tumor 18F-FDG uptake: a dynamic approach. *J Nucl Med*. août 2004;45(8):1328-33.
113. Karakatsanis NA, Casey ME, Knesaurek K, Fayad ZA, Kostakoglu L. SUV/Patlak-4D whole-body PET/CT dynamic and parametric imaging: clinical demonstration and validation of SUV synthesis from dynamic passes. In: 2017 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC). 2017. p. 1-6.
114. Lee JW, Lee SM. Radiomics in Oncological PET/CT: Clinical Applications. *Nucl Med Mol Imaging*. juin 2018;52(3):170-89.
115. Orhac F, Nioche C, Klyuzhin I, Rahmim A, Buvat I. Radiomics in PET Imaging:: A Practical Guide for Newcomers. *PET Clin*. oct 2021;16(4):597-612.

## ANNEXES

## Annexe 1 - Advances in PET/CT Technology : An Update




---



---

Seminars in  
**NUCLEAR  
 MEDICINE**


---



---

## Advances in PET/CT Technology: An Update



Nicolas Aide, MD, PhD,<sup>\*,†</sup> Charline Lasnon, MD, PhD,<sup>†,‡</sup> Cedric Desmonts, MS,<sup>\*,†</sup>  
 Ian S Armstrong, PhD,<sup>§</sup> Matthew D Walker, PhD,<sup>||</sup> and Daniel R McGowan, DPhil<sup>||,¶</sup>

This article reviews the current evolution and future directions in PET/CT technology focusing on three areas: time of flight, image reconstruction, and data-driven gating. Image reconstruction is considered with advances in point spread function modelling, Bayesian penalised likelihood reconstruction, and artificial intelligence approaches. Data-driven gating is examined with reference to respiratory motion, cardiac motion, and head motion. For each of these technological advancements, theory will be briefly discussed, benefits of their use in routine practice will be detailed and potential future developments will be discussed. Representative clinical cases will be presented, demonstrating the huge opportunities given to the PET community by hardware and software advances in PET technology when it comes to lesion detection, disease characterization, accurate quantitation and quicker scans. Through this review, hospitals are encouraged to embrace, evaluate and appropriately implement the wide range of new PET technologies that are available now or in the near future, for the improvement of patient care.

Semin Nucl Med 52:286-301 © 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

### Introduction

As PET technology evolves patients benefit in a number of ways such as improved lesion detection, improved disease characterisation, more accurate quantification, and quicker scans at lower radiation doses. The enhanced detectability may lead to early disease detection, earlier in the patient pathway and hence should lead to better outcomes. New PET technologies are however the subject of debate over when or if they should be adopted, as summarised recently in two controversy articles.<sup>1,2</sup> This article reviews the current status and future direction for evolutions in time of flight, image reconstruction and data-driven motion correction. All three of these advances improve the signal to noise ratio, which can cause an increase in  $SUV_{max}$ , particularly in small lesions.

An area of concern whenever an imaging technology or protocol (including image reconstruction parameters) is changed relates to the use of previously determined cut-off values when performing a quantitative image analysis. Changes in both image noise and image contrast can greatly affect the  $SUV_{max}$  of a lesion, while barely affecting the  $SUV_{mean}$  in a large, uniform reference region. The ratio of a lesion's SUV to that in a reference region can hence be quite sensitive to the acquisition and reconstruction parameters. If decisions affecting disease management are reliant on such ratios then the critical values might need to be updated. These concerns are also present when monitoring disease progression, but they can and should be addressed each time an advancement is brought to the clinic. It has been shown that whilst lesion SUVs increase as PET technology improves, they get closer to known truth as evaluated in phantom studies and so provide more accurate quantification.

\*Nuclear Medicine, Caen University Hospital, Caen, France.

†INSERM ANTICIPE, Normandie University, Caen, France.

‡François Baclesse Cancer Center, Caen, France.

§Nuclear Medicine, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester.

||Department of Medical Physics and Clinical Engineering, Oxford University Hospitals NHS FT, Oxford.

¶Department of Oncology, University of Oxford, Oxford.

Address reprint requests to Prof. Nicolas Aide, MD, PhD, Nuclear Medicine Department, Caen University Hospital, Avenue Côte de Nacre, Caen, 14000, France E-mail: nicolasaide0@gmail.com

### Time-of-Flight: improvements and implications

#### Time of flight theory

Traditionally in PET, a Line of Response (LOR) was generated when the two 511 keV gamma-rays were detected within the coincidence timing window, which is typically 4



to 5 nanoseconds in duration. For coincidences produced by a positron annihilation that is offset from the midpoint of the LOR, the arrival time of the individual gamma-rays will differ due to the difference in path lengths from the annihilation point to the detector. The gamma-rays travel at the speed of light and hence extremely fast detectors are required in order to measure this difference in arrival time – the standard coincidence window is not sufficiently precise enough to facilitate this. By utilizing scintillation crystals with a very short decaying time, coupled to fast electronics, it became possible to measure this difference in arrival time with a useful level of precision. PET systems that have this capability are known as Time-of-Flight (TOF) systems. The performance of a TOF PET detector is characterized primarily by the TOF timing resolution of the system as this directly influences the spatial precision of localizing the annihilation point along the LOR. This spatial precision,  $\sigma_x$ , is given as

$$\sigma_x = \frac{c \cdot \sigma_t}{2} \quad (1)$$

where  $\sigma_t$  is the TOF timing resolution of the detector and  $c$  is the speed of light. To put this into perspective, the first commercial systems had a TOF timing resolution of between 500 and 600 picoseconds,<sup>3,4</sup> which translates to localizing the annihilation point to a 7.5 to 9.0 cm section along the LOR.

The theory of TOF and its benefits predates the commercial availability of TOF scanners by two decades. An occasional misconception is that TOF improves the spatial resolution of an image. However, this would require sub-centimeter localization of the annihilation which is still not a reality even on the most state-of-the-art systems. The more precise confinement of counts effectively increases the localized count density compared with non-TOF data collection where counts are distributed along the LOR. This results in a gain in signal-to-noise ratio (SNR), which is characterized by the equation 2,

$$\text{SNR gain} = \frac{\text{SNR}_{\text{TOF}}}{\text{SNR}_{\text{non-TOF}}} = \sqrt{\frac{D}{\sigma_x}} \quad (2)$$

where  $D$  is the transaxial diameter of the object and  $\sigma_x$  is the spatial precision of the annihilation location, which is proportional to the TOR timing resolution. It should be noted that, strictly, this equation is applicable when measured at the center of a uniform object where the image has been reconstructed with filtered back projection. Despite this, the equation is still useful to indicate the improvements gained from incorporating TOF. The gain in SNR can be considered as a gain in sensitivity and manufacturers have recently started to quote “effective” sensitivity  $S_{\text{eff}}$  as

$$S_{\text{eff}} = 0.63 \times S_{\text{int}} \times \frac{D}{\sigma_x} \quad (3)$$

where  $S_{\text{int}}$  is the intrinsic sensitivity of the detector (without TOF).

## Real-world benefits of TOF

### Image quality improvement

A gain in image SNR is primarily noted by a reduction in image noise. Therefore, TOF allows for a reduction in

administered tracer activity, scanning time or combination of the two while maintaining or perhaps improving image quality. A method of quantifying SNR in 18F-FDG PET is to place a large 3D region in a uniform area of the liver and measure the ratio of mean and standard deviation, expressed as SNR. Several studies have compared SNR, or the inverse of SNR, for TOF and non-TOF images from 18F-FDG images.<sup>3,5,6</sup> The improved image quality from TOF facilitates scan times that meet the ever-increasing demand on throughput in oncology imaging.

### Convergence

Iterative reconstruction algorithms produce an image that is an estimate of the tracer distribution within the patient. As more iterations are performed, the reconstructed image is said to converge to the most likely estimate of the tracer distribution. Phantom studies illustrate the convergence rate when activity concentration is well known. Figure 1 shows that, when TOF is implemented, fewer reconstruction iterations are required to achieve comparable quantification compared with non-TOF. This is particularly apparent in smaller objects, such as the data for the 10 mm diameter sphere shown in Figure 1.

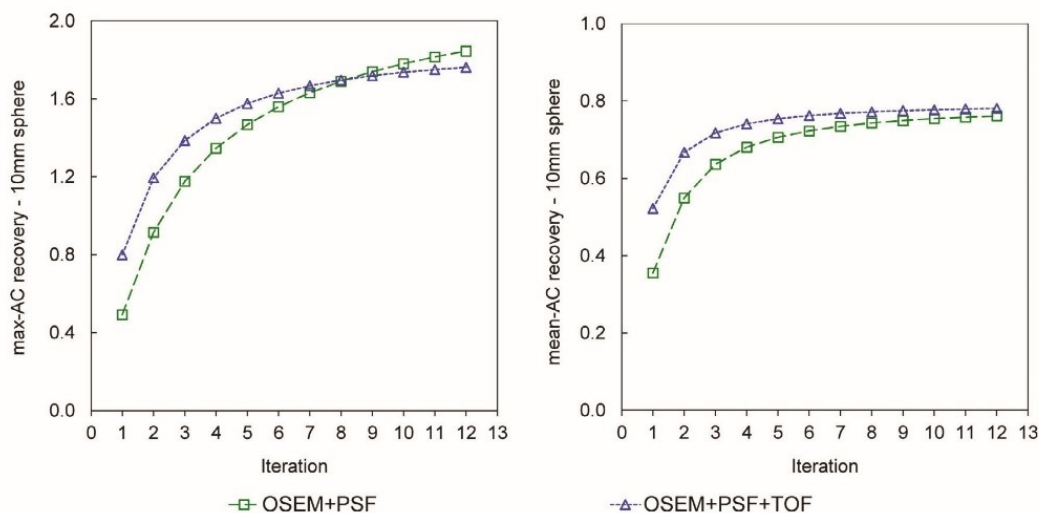
### Lesion detection

The improvement in the SNR due to TOF PET has been shown to improve lesion visualization and detection. Several studies have produced data with known lesions, either from phantoms or insertion of artificial lesions into clinical data.<sup>7,8</sup> TOF has been shown to provide either comparable or superior lesion detection for shorter scan times compared with non-TOF images acquired for longer periods.<sup>7</sup>

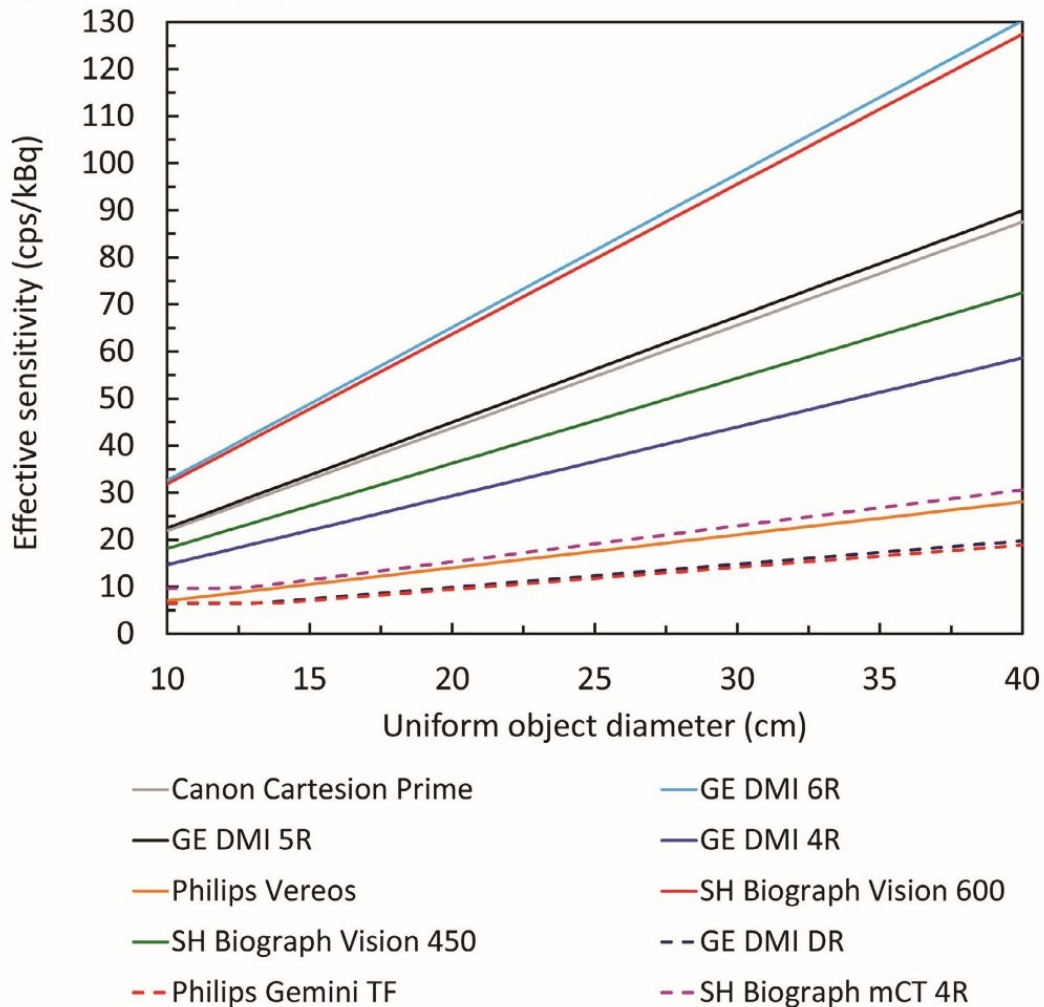
## Current state-of-the-art and the future

The introduction of solid-state silicon photomultiplier (SiPM) detectors, as a replacement for photomultiplier tubes (PMTs), brought a huge step-change in the performance of TOF PET detectors compared with PMT TOF systems.<sup>9,10</sup> The TOF timing resolution is now approaching 200 picoseconds on current SiPM systems, which is more than a factor of two improvement compared with traditional PMT systems. Whereas comparative studies have previously evaluated non-TOF vs. TOF on PMT systems, it is now accepted that TOF is a *de facto* reconstruction technique. Hence recent studies now compare the performance of SiPM with PMT; both of which have TOF implemented. In addition to the use of SiPM detectors, new scanners have also increased in length in the axial direction. This second improvement increases the intrinsic sensitivity, yielding even greater effective sensitivity when combined with the excellent TOF timing resolution from SiPM detectors. The plot in Figure 2 shows a comparison of the effective sensitivity of a variety of TOF PET scanners. Note that the effective sensitivity is dependent on the object diameter.

Studies have demonstrated superior lesion detectability for SiPM PET systems<sup>9,10</sup> due to the enhanced SNR gains with detection of smaller lesions with reduced contrast becoming

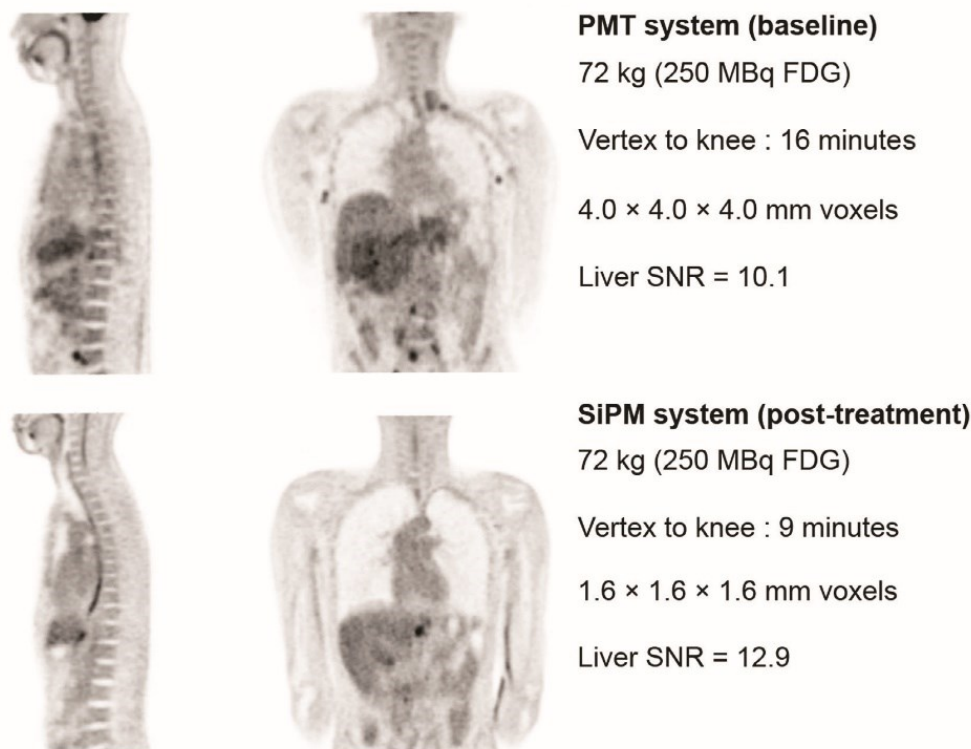


**Figure 1** Activity concentration recovery for maximum voxel (left) and a region mean (right) for 10 mm diameter sphere in a NEMA image quality phantom.



**Figure 2** Comparison of effective sensitivity as a function of object diameter for a range of SiPM and PMT PET detectors derived from equation 3 from intrinsic detector sensitivity and timing resolution published in performance papers or manufacturer specifications. Solid lines represent SiPM systems while dashed lines represent PMT systems. GE, GE Healthcare; SH, Siemens Healthineers.





**Figure 3** Extract from example vertex to knee scan for a lymphoma patient acquired on a PMT PET-CT system (top) and SiPM PET system (bottom). Patient weight remained the same for each scan, resulting in the same administered activity, according to the local protocol. Note the considerable reduction in imaging time and voxel dimensions for the SiPM system, and yet the SNR measured in the liver is still greater than the PMT system.

possible on SiPM PET systems. This allows for better disease characterization with possible upstaging in cases of improved visualization of nodal involvement (Fig. 3).<sup>11</sup>

The current trend in advancing PET detector performance, to increase scanner sensitivity, has been to increase the size of the detector in the axial direction. While this is by no means a trivial task, it is a relatively obvious progression, but installation of these larger scanners may pose logistical challenges to end users. An alternative approach to increasing scanner performance is to achieve superior TOF performance by reducing the TOF timing resolution further than what is currently achievable on state-of-the-art SiPM systems. The challenge to achieving this is now focused on the scintillation crystal. The crystal needs to be long enough to provide sufficient stopping power for the 511 keV gamma-rays but this causes a spread in the timing signal as the optical photons travel through the crystal. Efforts are ongoing to reach the next TOF milestone of 100 ps timing resolution, with proposed alternative detector designs such as mounting the SiPM on the long edge of the crystal as opposed to end-on as is the case for current-generation SiPM and traditional PMT systems.<sup>12</sup> Arriving at this point is a tantalizing prospect as the halving of TOF resolution promises to replicate the performance shift that was observed with the move from PMTs to SiPMs.

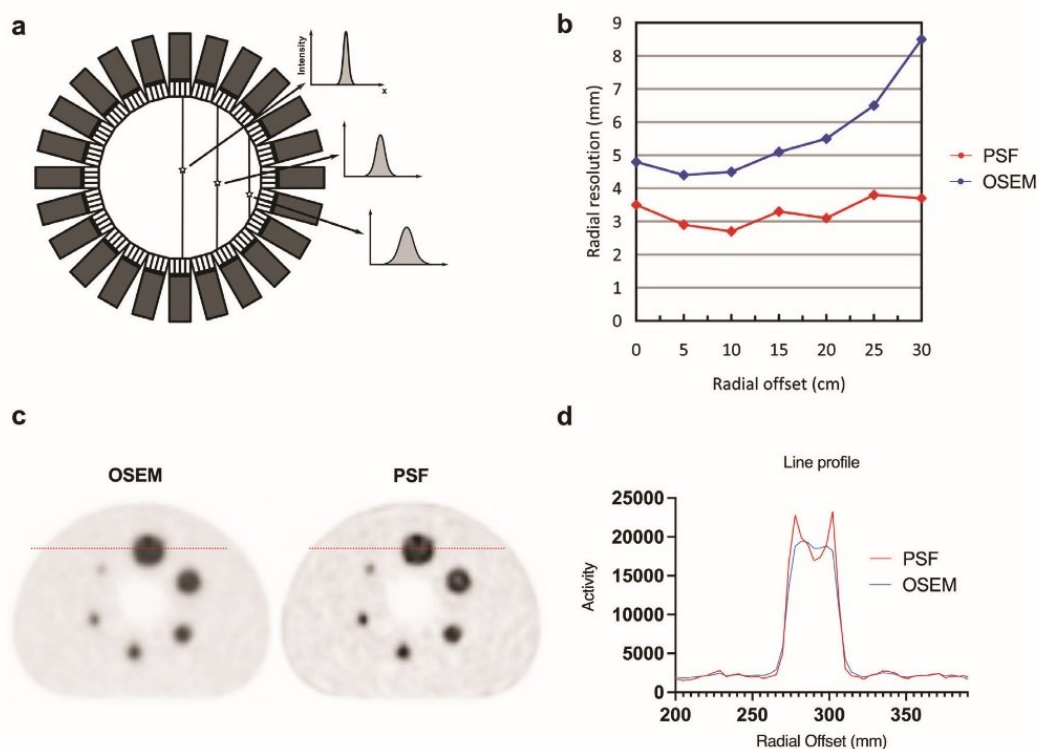
## Advanced reconstruction algorithms

### Introduction

The most popular image reconstruction method is ordered-subset expectation maximisation (OSEM), which is an accelerated version of maximum likelihood expectation maximisation.<sup>13</sup> Statistical reconstruction algorithms all incorporate a model of the gamma-ray detection process whereby accurate assumptions on the data can be made, eg, assuming a Poisson distribution for the collected coincidences. Improvements to OSEM and newer image reconstruction methods are now available which will be reviewed in this section.

### Point spread function modelling

Conventional iterative reconstruction methods like OSEM use the same projection principles (forward and backward) across the entire FOV and do not take into account the detector response function [also called point spread function (PSF)]. This leads to nonuniform resolution throughout the field-of-view (FOV), with a degradation of spatial resolution at the edges of the FOV (Fig. 4). Indeed, when a gamma-ray strikes a crystal, it travels a distance before being converted into light. This depth-of-interaction is usually not known.



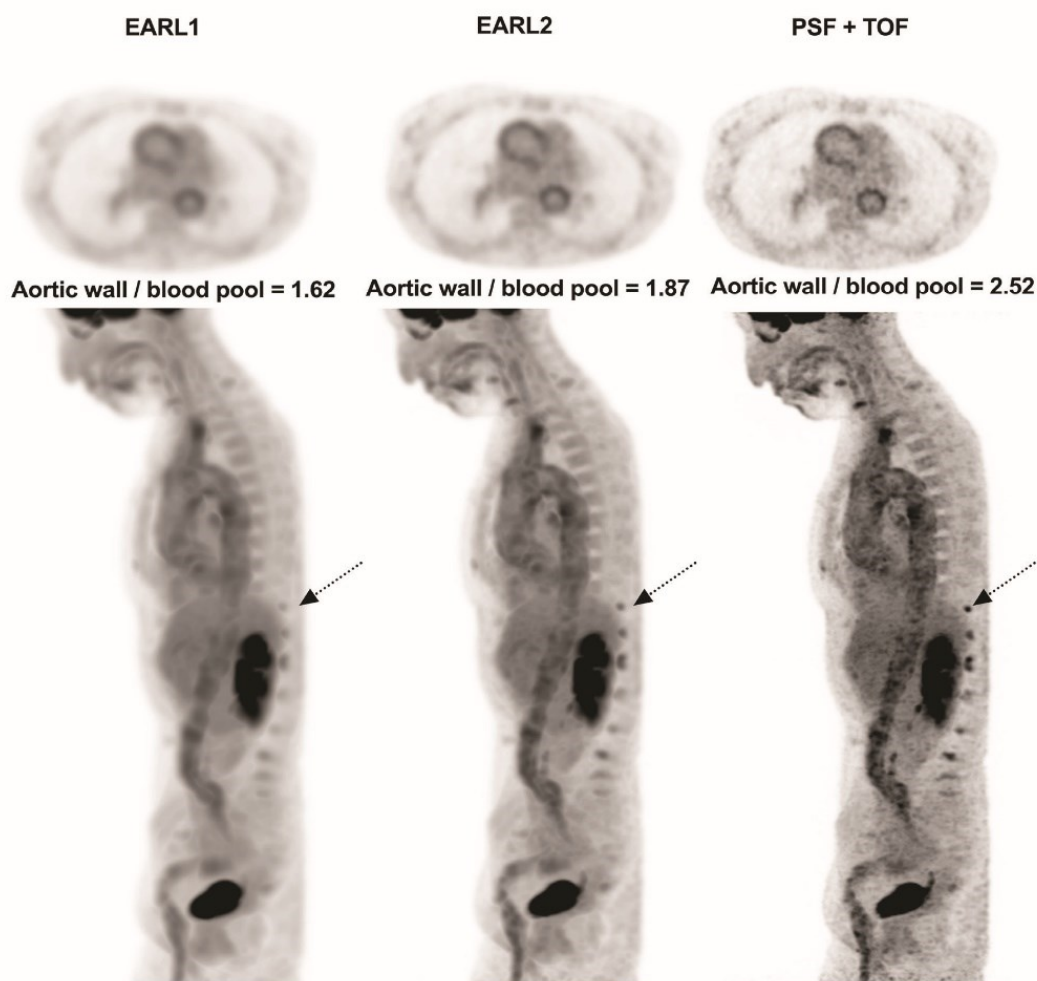
**Figure 4** Illustration of the parallax effect at the edge of the field-of-view leading to a degradation of the spatial resolution of the system (A and B), which can be corrected by using point-spread-function (PSF) reconstruction. As shown in panel C that displays transaxial images of a NEMA NU2 phantom (scaled on the same maximum value), PSF reconstruction improves the detection of the smallest spheres but can produce artefacts at the edges of the spheres. This artefact, namely the Gibbs artefact, is exemplified in panel D displaying a line profile through the largest sphere.

Therefore, if the gamma-ray comes from the centre of the FOV, the line of response is likely to be correctly localized in the crystal in which the gamma-ray entered. However, the further away from the centre of the FOV, the less likely the line of response will be calculated correctly because the gamma-ray will hit the crystal at an angle and may continue travelling to another crystal before it is absorbed, causing the so-called parallax error. Reconstruction that incorporates PSF modelling of the detection system, within the forward and backward projection operations, aims to reduce this blurring effect throughout the entire FOV.<sup>14</sup> This has the effect of improving resolution and image contrast with image noise better controlled. (Figs. 4 and 5)

Over the last decade, PSF reconstruction has become commercially available in clinical PET/CT systems. These systems have been shown to be more sensitive for the detection of small-volume cancer deposits.<sup>8,15-18</sup> However, it is noteworthy that PSF reconstruction could affect tracer uptake in cancer lesions and benign structures, potentially leading to a higher rate of false-positive findings compared to OSEM,<sup>18</sup> although this can be mitigated by optimisation of a post-reconstruction filter.<sup>19</sup> Therefore, the improvement in sensitivity is sometimes made at the expense of a slightly lower specificity, emphasizing the need for reader awareness and training when acquiring a new PET technology.

Studies reporting an improved detection of small cancer deposits also reported a significant increase in  $SUV_{max}$  values.<sup>19,22,23</sup> This is due to resolution improvements from PSF and can also be due to artefacts, namely an edge overshoot effect sometimes referred to as the Gibbs artefact (Fig. 4C-D), which can compromise the accuracy of quantitation in small lesions.<sup>24</sup> The use 18F-FDG PET/CT in post-treatment evaluation of lymphoma patients using the Deauville criteria has crystallised this controversy as the criteria was developed by consensus based on standard OSEM images.<sup>25,26</sup> Indeed, compared with standard OSEM reconstruction, PSF modelling significantly increases SUV in small tumour lesions but moderately impacts SUV metrics in large reference organs such as the liver,<sup>27</sup> which is used in the Deauville score (DS) to discriminate between responders (residual tumour uptake < liver) and non-responders (residual tumour uptake > liver). PSF could therefore systematically increase DS. It has however been recently reported<sup>1</sup> that, in a series of 224 consecutive diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) patients receiving first line immunochemotherapy, there was no statistical difference in event-free survival (EFS) according to DS responders or non-responders when comparing EARL-compliant reconstruction to one using PSF modelling. This finding confirmed results from Enilorac et al<sup>26</sup> and demonstrated that the modelling of PSF





**Figure 5** Illustration of the improvement of image quality using point spread function (PSF) + time-of-flight (TOF) reconstruction: in this patient with giant-cell arteritis involving the thoracic and abdominal aorta, MIP views and axial slices at the level of the thorax demonstrate an improvement of the aortic wall to blood pool ratio using PSF + TOF compared to EARL1 compliant images mimicking former generation PET systems and even compared to EARL2 compliant images, the latest upgrade of the EARL harmonization program aiming at accommodating modern PET systems<sup>20, 21</sup>. Also improved is the visibility of interspinous bursitis at the lumbar level.

within the reconstruction is viable in routine clinical processes. In addition, from a patient's point of view, using the highest resolution image possible would be preferred as early disease detection is likely to lead to better treatment and clinical outcomes.

While there is little room to question the gain in diagnostic capabilities due to PSF reconstruction, it is noteworthy that the significant increases observed in SUV metrics may be an issue when comparing PET examinations in centres running several systems using different reconstruction algorithms, in the case of patient's mobility or for research purposes when pooling quantitative data from a multicentre study. PSF reconstruction may impact the computation of MATV when using threshold based contouring methods: volumes tend to be smaller when using advanced reconstruction methods compared to OSEM.<sup>28,29</sup> Harmonization programs are useful to manage these issues.<sup>20</sup>

The constant development of PET technology and the recent availability of SiPM PET systems make small-voxel ( $2 \times 2 \times 2$  mm) reconstruction reachable. This type of reconstruction appears attractive because it could theoretically improve the radiomics characterization of lesions and the detectability of small lesions and/or lesions with low metabolism. This is especially of importance in oncology where therapeutic management depends on an accurate staging.

However, research on this topic is sparse. In breast cancers, Koopman et al. demonstrated that small-voxel ( $2 \times 2 \times 2$  mm) reconstruction increased the sensitivity of visual PET/CT malignant lymph node evaluation from 67% to 78%.<sup>30</sup> The same trend was observed for the detection of in-transit metastases in melanoma patient with a sensitivity of 92% for small-voxel ( $1 \times 1 \times 1$  mm) reconstruction versus 73% for the standard one ( $2 \times 2 \times 2$  mm). In this study

the specificity was also improved and indeterminate findings were reduced, which afterwards considerably simplified clinical decisions.<sup>31</sup> In line with the previous section of this paper, it is noteworthy that the study from Zimmermann also showed that the use of a thinner matrix size (1 mm) without PSF modelling did not bring any gain in tumour to background ratios compared to standard clinical reconstruction.

The use of small-voxel reconstruction on top of PSF modelling comes at a cost: the counterpart of a 1.22-fold increase in Tumour to Background ratios for in-transit metastases is a similar increase in noise within organs of reference, such as the liver. This could be problematic as the liver is part of the metastatic spread of many tumours and is a quality marker for the PET Evaluation Response Criteria in Solid Tumours (PERCIST), where absolute and relative variation in liver uptake have to remain below 0.3 units and 20%, respectively.<sup>32</sup> The constantly evolving level of PET performance poses a challenge with standards that have remained stationary and so may require changes for use with newer PET technology as has already happened with the latest update to EARL.<sup>20,21</sup>

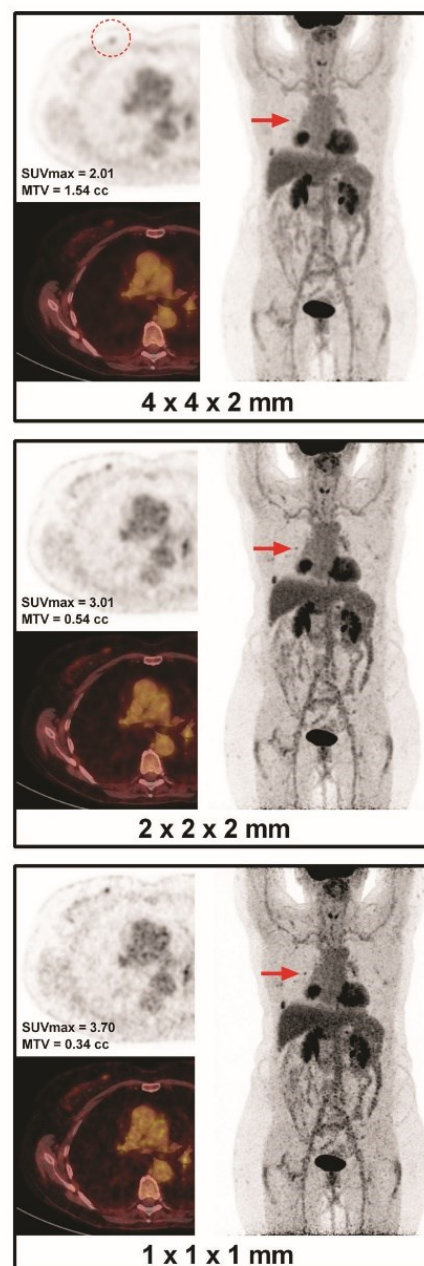
The better detectability of small-voxel reconstruction is illustrated in Figures 6 and 7. In the field of tumour radiomics characterization, a recent study showed that a high-resolution acquisition comprising a small-voxel ( $1.3 \times 1.3 \times 1.9$  mm) matrix seems a promising way to improve the characterization of breast tumours, especially when seeking a link between 18F-FDG heterogeneity and histological characteristics.<sup>33</sup>

The other side of the coin is that in all these studies a significant difference in diagnostic performance between small-voxel versus standard-voxel (eg,  $4 \times 4 \times 2$  mm) reconstructions was never achieved. This could certainly be explained by the slightly higher rate of false positive findings when using small-voxel reconstructions due to the gain in noise and lesion to background ratio, up to a 2.84 fold increase in the case of 1 mm and PSF,<sup>30,31</sup> although this can be mitigated by optimisation of a post-reconstruction filter.<sup>19</sup> Indeed, by reducing partial volume effect,<sup>34</sup> small-voxel reconstruction had a significant influence on standardized uptakes values (SUV), metabolic tumour volume (MTV) and textural features. By improving recovery coefficients,<sup>1</sup> SUVs are actually closer to the truth and as a consequence can increase by almost 40% for the smallest lesions.<sup>30,35</sup> Similar to PSF reconstruction, there is a systematic reduction in MTV.<sup>36</sup> Concerning radiomics features, voxel size affects all features except GLCM correlation.<sup>37,38</sup>

## Bayesian Penalized Likelihood Reconstruction

### Background

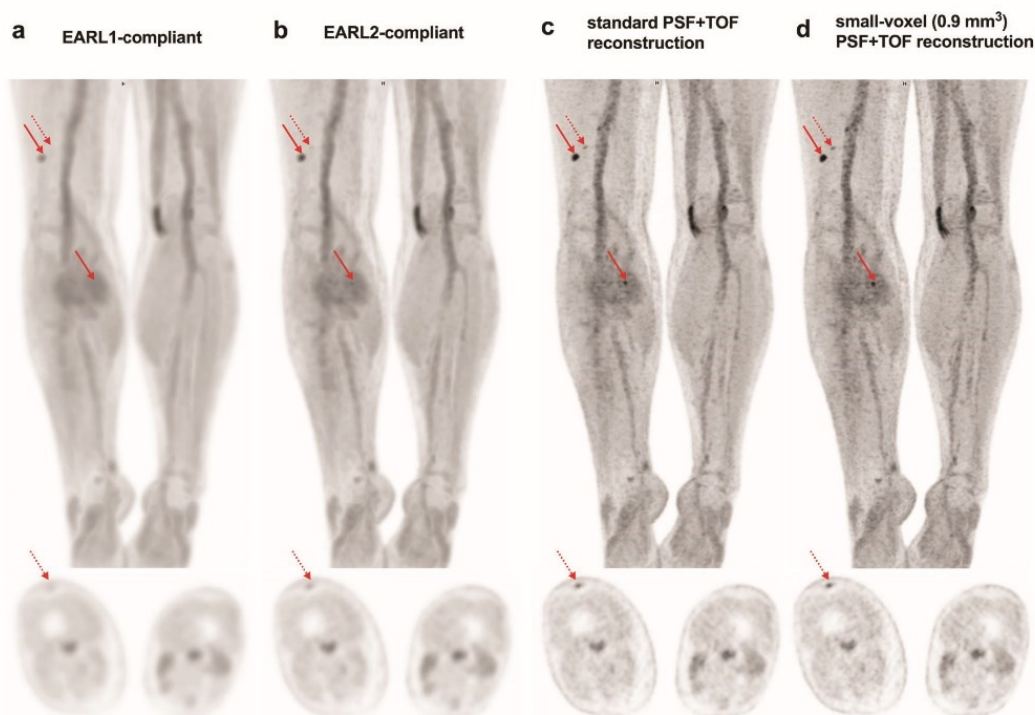
The popular OSEM algorithm does not incorporate prior knowledge about the radioactivity distribution to be estimated, nor is it expected to converge. There are no constraints on the difference in intensity between adjacent voxels. Due to the ill-conditioned nature of the inverse (reconstruction) problem,



**Figure 6** Representative standard-voxel and small-voxel reconstructions of a 68-year old woman referred for the initial staging of a lung adenocarcinoma of the right lower lobe classified pT3N2M0 in whom a 8 mm invasive ductal carcinoma (grade II, HR positive, HER2 negative, Ki67 = 5%) of the right breast has been incidentally discovered. All images are scaled using the same maximum value. HR, hormonal receptors.

each iteration successively increases the noise in the image. In practice OSEM algorithms are stopped after a fixed number of iterations and often post-smoothed to combat the excessive voxel-level variance. The resulting OSEM image is thus dependent on the choice of iterations (and subsets) as well as the choice of filter.





**Figure 7** Illustration of the improvement of diagnostic capabilities using point spread function (PSF) + time-of-flight (TOF) and small-voxel reconstruction, compared to standard PSF + TOF reconstruction, and EARL compliant images (Siemens Vision). In this patient in-transit metastases, MIP views and axial slices at the level of mid-thighs where a small lesion is located (red dotted arrows) demonstrate an improvement of the detection of in-transit lesion (red arrows), especially the smallest ones, using PSF + TOF and small voxel reconstruction compared to EARL1 compliant images mimicking former generation PET systems and even compared to EARL2 compliant images, the latest upgrade of the EARL harmonization program aiming at accommodating modern PET systems. (Color version of figure is available online.)

An attractive approach to avoid excessive image noise in image reconstruction is to add a penalty term: if adjacent voxels have very different intensities, then the image is less favourable. This penalised ML approach requires a penalty to be defined and tuned to provide the desired noise suppression while retaining valid changes in voxel intensities from one location to another. Adding a penalty term is equivalent to extending the EM algorithm with prior knowledge (or a prior assumption) using Bayesian techniques. This is termed Bayesian Penalized Likelihood (BPL) reconstruction

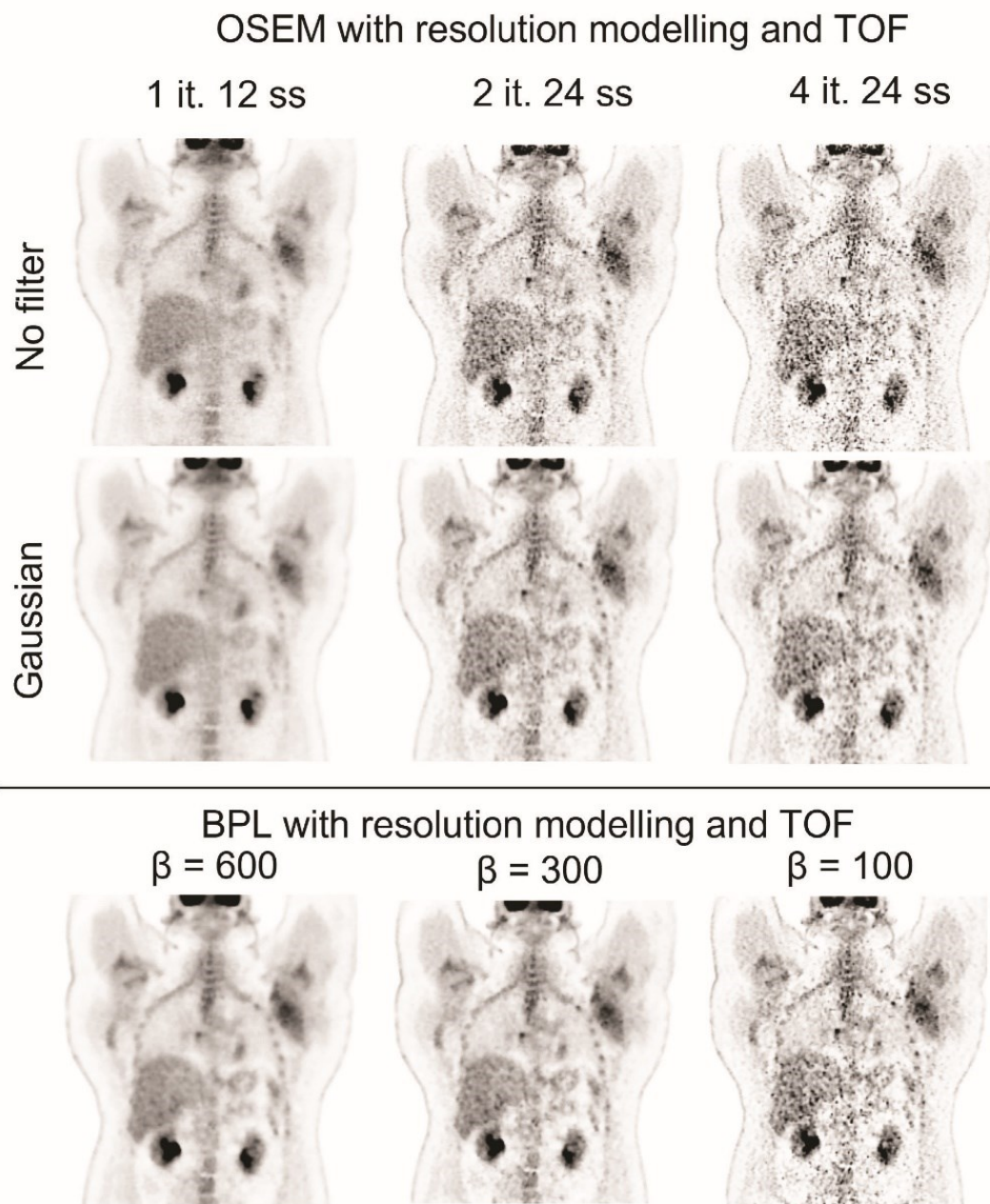
### Performance of BPL Reconstruction

The performance of BPL reconstruction depends greatly on the choice of prior (ie, on the form of the penalty function) and selection of an appropriate  $\beta$ . Penalty functions can be designed to smooth an image while preserving edges or boundaries. In commercially developed software of this type (eg, Q.Clear marketed by GE Healthcare), the operator only has to choose an appropriate  $\beta$ , and the algorithm is iterated to effective convergence. The optimal  $\beta$  may be different depending on the attributes of the image and the clinical task.<sup>39</sup>  $\beta$  can hence be optimised based on the radiotracer,

acquisition parameters and patient characteristics. The choice of  $\beta$  will affect key properties of the image (including  $SUV_{max}$ , voxel-level noise, lesion detectability) in a similar way to the choices of iterations and filtering for OSEM images. An example of this dependence is shown in Figure 8. After deployment to a clinical system, BPL reconstruction typically has fewer tuneable parameters compared to OSEM, which may make local optimisation less time consuming.

By making valid assumptions on local smoothness and incorporating this into the reconstruction as prior information, the reconstruction is guided towards a solution that should better match the true radiotracer distribution. While the use of prior information should be kept in mind when interpreting the images, it was rightly anticipated that BPL reconstruction would lead to improvements in clinical performance. Many studies have now confirmed the improved detectability of various <sup>18</sup>F-FDG avid lesions with BPL.<sup>40-44</sup> BPL has also been shown to perform well for several other radiotracers and radionuclides.<sup>41</sup> The benefit of BPL is reported to be most apparent for larger patients in which the projection data have higher variance and where improvements in image quality are needed the most.<sup>45,46</sup> The choice of  $\beta$  does however need to be optimised for the given task.





**Figure 8** An example of the profound impact of image reconstruction (and filtering) parameters, shown on a coronal slice of an  $^{18}\text{F}$ -FDG image (grey-scale 0-6 SUV). The top section shows OSEM with different numbers of iterations (it.) and subsets (ss), either unfiltered or with Gaussian smoothing (0.53-cm FWHM). The lower section shows BPL with different strengths of regularisation.

Too much regularisation will diminish the contrast of small lesions in a similar manner to the application of too much smoothing (ie, filtering with OSEM).

## Artificial Intelligence

One of the many uses of artificial intelligence (AI) in PET-CT is for image reconstruction or enhancement. There are

three main approaches for leveraging machine learning: (1) an algorithm that can act directly on the raw coincidence data (sinograms) with the aim of image reconstruction,<sup>47</sup> (2) AI can be embedded within the reconstruction as a means of optimizing regularization,<sup>48</sup> (3) reconstructed images can be enhanced to improve attributes of the image, eg, denoising. In this section we focus on image enhancement methods as these may enter routine clinical use in the near future.

Image based methods have been investigated by several academic and industry groups. There are commercially available algorithms with regulatory approval, with others on the horizon. These are based on PET images sent to the AI algorithm which then outputs an AI-enhanced PET image. This processing can either happen locally or via cloud-based systems and is hence relatively easy to implement into a hospital workflow.

Image enhancement (or denoising) methods can be applied in different ways. Some groups have used them to alter the scanning conditions for patient and/or achieve workflow benefits. This could be by reducing activity injected, reducing the acquisition time, or a combination of both. Existing AI methods have been used to allow 1/8th or 1/16th of the standard activity to be injected, with the resulting AI-enhanced images still of sufficient image quality.<sup>49,50</sup> Even lower injected activities (down to 1/50th) have been investigated in neurology when the algorithm uses MRI images in addition to the ultra-low dose PET.<sup>51</sup> Such technology, perhaps in combination with extended field of view PET cameras, could tip the risk-benefit for PET towards that required for routine screening for cancer or dementia.

While some groups have investigated AI to reduce injected activity (or scanning time), finding AI to be non-inferior compared to full count PET,<sup>52</sup> others have used the AI on full count images to improve image quality.<sup>53</sup> Figure 9 shows an example image demonstrating a full count BPL reconstructed image and the AI-algorithm applied to three-quarters and half the number of counts from an OSEM reconstructed image (input OSEM reconstructed images also shown). This algorithm demonstrates another potential benefit of AI-enhanced imaging, namely reducing the computational burden allowing for a faster reconstruction. A computationally intensive reconstruction (in this case BPL) can be inferred by the AI from a rapidly reconstructed OSEM image.

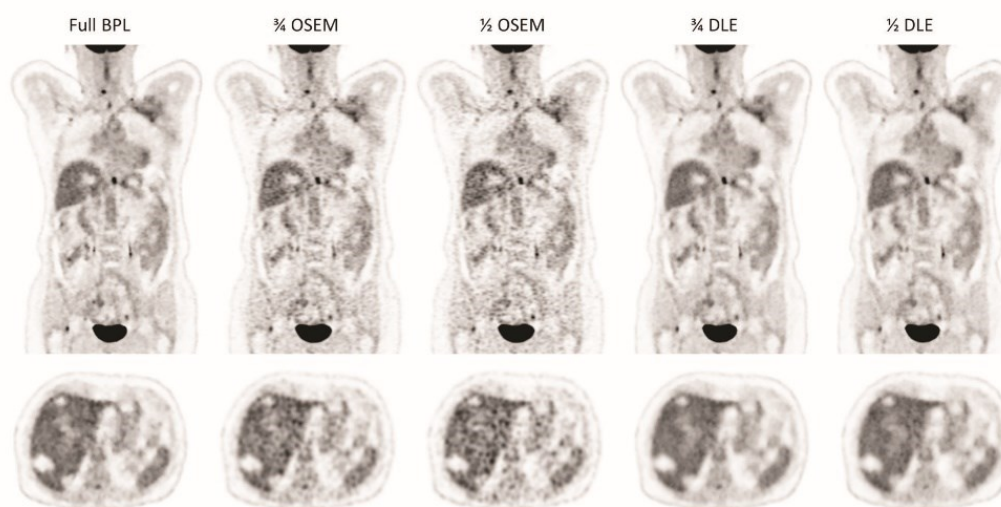
The use of AI-enhancement for PET is an active and growing area of research, with numerous approaches being trialled under research settings. These algorithms must however be thoroughly tested and validated before being adopted into the clinic for routine use. The 'black box' nature of AI algorithms means that they can be harder to test and hence need more caution than standard reconstruction methods. A recent multi-centre study, using a regulatory (FDA) approved product, demonstrated the non-inferiority of quarter count AI-enhanced images compared full count images.<sup>54</sup>

Studies assessing the algorithms implementation and impact in the clinic should follow the emerging guidelines for designing and reporting studies of AI.<sup>55,56</sup> Both the implementation and acceptance of AI-based methods will be aided by the careful reporting of research studies, to give clinicians confidence when adopting new algorithms into their clinical practice. Care will also be required in the case of algorithms that continue to 'learn' to further improve their performance. Rigorous version control and testing will be necessary to ensure reliable reporting and consistency within longitudinal studies.

## Data Driven Motion Detection

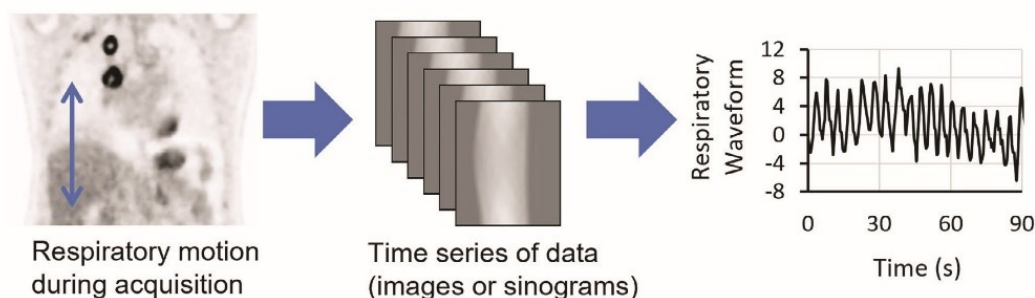
### Introduction

Scanning durations in PET are typically many minutes, during which time it is inevitable for some patient motion to occur. Organs of the abdomen and thorax undergo motions due to respiration. The patient may be unable to avoid gross motions of other body parts, for example some movement of the head can occur particularly for those with neurological complaints. A standard (static) PET image shows the average radiotracer distribution during the acquisition, which is the



**Figure 9** An example of a full count BPL reconstructed image and the AI-algorithm applied to three-quarters and half the number of counts from an OSEM reconstructed image (input OSEM reconstructed images also shown). Image courtesy of Abolfazl Mehranian<sup>53</sup>, GE Healthcare. DLE, deep learning enhancement.





**Figure 10** A schematic showing generation of a respiratory motion waveform from a time-series of sinograms. Once obtained, the waveform can be used to perform respiratory gated image reconstruction.

true distribution blurred by these motions. With the increased spatial resolution offered by modern PET scanners, the detriment from motion becomes ever more apparent.

Compensating or correcting for motion can be achieved in many ways, but to do so always requires that motion first be identified. The detection of motion during PET imaging has been successfully achieved using external devices. A pressure-belt around the abdomen, or a marker on the chest tracked by an infra-red camera, are both effective ways to track respiratory motion.<sup>57</sup> Head motion can be not only detected but also measured, as rigid body transformations, using camera-based systems.<sup>58</sup> While these approaches have shown some success, their adoption into routine clinical practice has been hampered by the limited and sometimes complex integration with the scanner, additional patient setup time, patient discomfort, training requirements for staff, additional costs, and in some cases a relatively high failure rate. The performance of external devices is also limited to detection of external motions that are used as surrogates for the motions of internal organs. Instead of using external devices, motion information can be extracted from the PET data itself. This can be achieved by reconstructing a time-series of short-duration PET images and analysing them for motion, or by foregoing the image reconstruction step and performing the motion-analysis on the raw PET data (e.g., on a time-series of short-duration sinograms).<sup>59-61</sup> These data driven methods avoid many of the issues associated with external devices. They can benefit from complete integration into the scanner's acquisition software, intrinsic time synchronisation, operator independence, and detection of a signal directly from the motion of the activity distribution. They do however rely on efficient data reduction in which a motion signal is identified and extracted from the data.

### Data Driven Respiratory Gating

An intuitive option to obtain a motion signal is to calculate the centre-of-mass (CoM) in a volume of interest, and to then use changes in position (especially in the superior-inferior direction) as a respiratory waveform.<sup>62</sup> Detection of respiratory motion can however make use of the expected periodic nature of the signal to be extracted, for automatic selection of image elements that contain respiratory signals.<sup>63</sup>

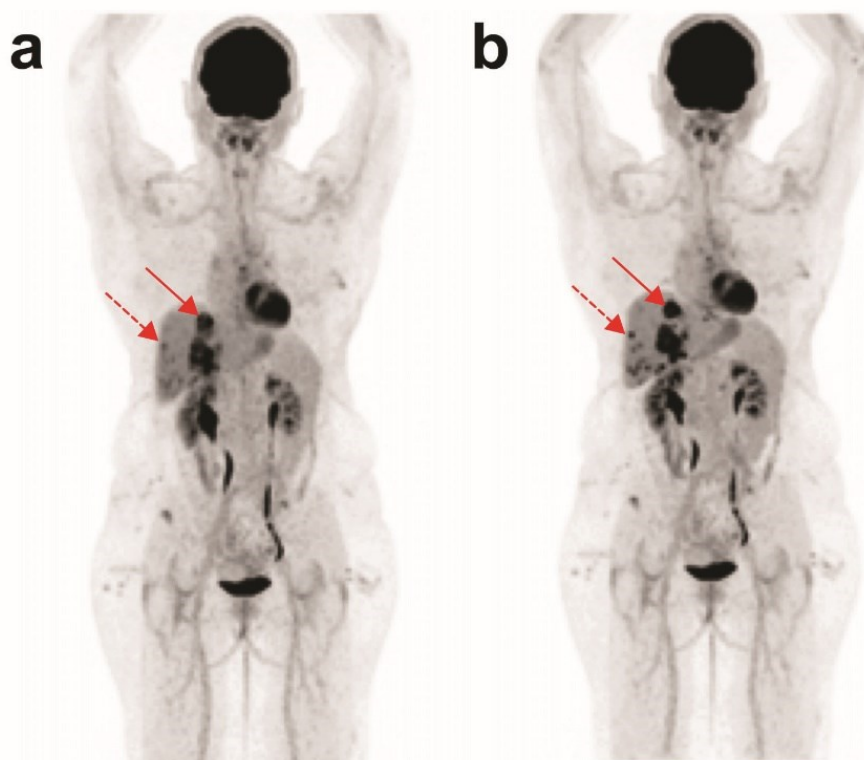
Such image-based methods carry a high computational burden from the need for many reconstructions. Instead, a signal can be extracted from the raw data. After rebinning the list-mode data into a series of short-duration sinograms, periodic variations in the projection data can be automatically found and provide the respiratory motion signal Figure 10.<sup>60</sup> Spectral analysis<sup>61</sup> can also be used to reliably locate sinogram elements with strong, periodic fluctuations in intensity from which a respiratory signal can be obtained.

Rather than considering total counts (or CoM, or center of distribution) within the identified regions, dimensionality reduction techniques such as principal component analysis (PCA) can be applied to the time-series of sinograms.<sup>64</sup> The raw data can be reduced to a few principal components each with a time-varying weighting factor. The first or second component often represents respiratory motion and its variation with time can be used as the respiratory waveform. PCA is one of the mathematically grounded ways by which sinogram bins with the most fluctuation in their count rates during the scan can be found, and where a greater weight can be assigned to the most affected bins. Sinogram (or image) elements that might individually contain a small motion signal are hence combined for a robust output.

The PCA method was found to perform well and was later incorporated into the first commercial product for data driven gating.<sup>65-67</sup> Center-of-mass, centre-of-distribution and other methods are however viable and often reliable.<sup>68-70</sup> They have been successfully applied across a range of scanners with recent commercialisation. Once a respiratory signal is obtained a variety of techniques can be used to compensate for the motion, including reconstruction of a single image during the quiescent respiratory phase<sup>71</sup> or reconstructing multiple gates and then performing a non-rigid registration.<sup>72</sup> Non-rigid corrections can also be applied to the raw data at the time of image reconstruction.<sup>73</sup>

The effects of data driven respiratory motion correction are now well documented, with the reduced respiratory blur often leading to sharper images more suited to lesion detection, with increased lesion SUVs (Fig. 11).<sup>66,68,74</sup>

Note the improvement in the visualization of the smallest liver lesions (red dotted arrows) and the increase in tumour intensity of the largest lesion (red arrows). Image courtesy of Department of Nuclear Medicine, University Hospital Zürich.



**Figure 11** An example of data driven respiratory motion correction (MotionFree, GE Healthcare) during 18F-FDG imaging on a Discovery MI PET-CT scanner. Images are maximum intensity projections. (A) Without gating (B) With PCA-based data driven, quiescent-period respiratory gating and automatically extended acquisition duration for affected bed positions.

### Data Driven Motion Correction for Brain Imaging

Head motion can be reasonably approximated by a rigid body transformation. Furthermore, there has been extensive use of PET for brain imaging in a research setting over many decades. It is hence unsurprising that the detection and correction of head motion is a well-developed area, with a variety of methods available including several that are data driven.

Images from a dynamic set can be automatically registered, and where needed re-reconstructed with motion transforms applied to the  $\mu$ -map to ensure accurate attenuation and scatter correction.<sup>75</sup> With accurate knowledge of these transformations, coincidences can also be re-located within the raw-data to allow reconstruction of a motion-corrected image.<sup>76,77</sup> Despite the availability of deviceless methods, incorporation into standard clinical practice has been hampered by the absence of these options on commercial PET systems. There is however interest in such developments among scanner manufacturers as demonstrated by the example presented in Figure 12.

### Data Driven Motion Correction for Cardiac Imaging

Motion correction for cardiac imaging presents additional challenges due to the nature of rest-stress perfusion testing.

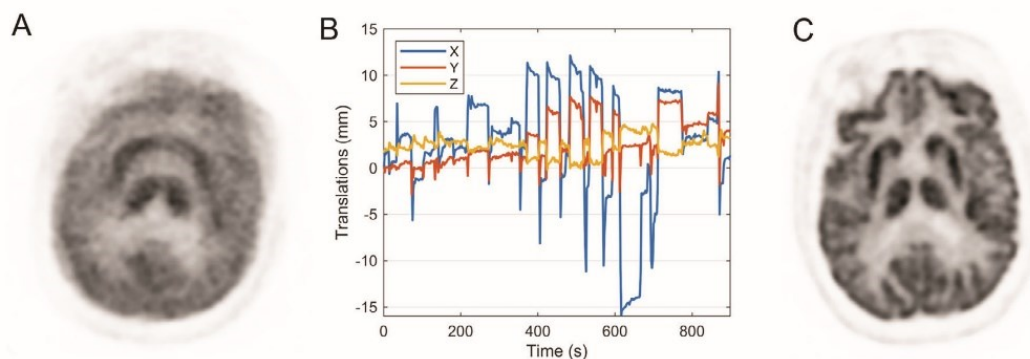
For stress cardiac PET imaging, the patient will experience the uncomfortable side-effects of the infused pharmacological stress agent, with reported prevalence of motion in more than half of all stress PET images,<sup>79</sup> with an example of motion degradation shown in Figure 13. Some of the data-driven methods describe how a specific frequency is identified as the signature of respiratory motion. However, for cardiac PET there are unique characteristics of motion that require a dedicated approach to correction. Firstly, a substantial number of patients exhibit non-periodic motion due to discomfort while others exhibit a gradual drift in the baseline position of the heart<sup>80</sup> that is not corrected adequately by existing data-driven methods.

Work is ongoing to develop a novel data-driven motion correction algorithm to address the challenges of motion in cardiac PET. One current prototype algorithm detects and tracks the position of the heart throughout the listmode data and applies shifts in the axial direction to a reference location. Preliminary results from this prototype are promising, showing the algorithm to be robust in a large number of cases.<sup>79</sup>

### Limitations for Data Driven MC

The performance of data driven methods is, as would be expected, strongly influenced by the qualities of the data





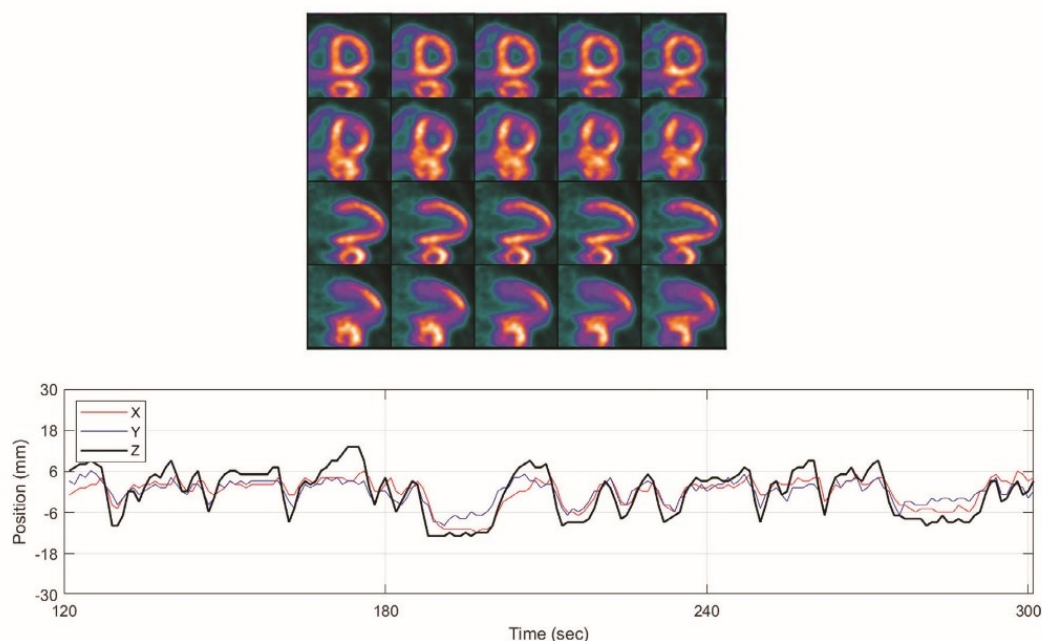
**Figure 12** An example of data-driven motion detection and correction for the brain, using rigid body registration and event repositioning<sup>76</sup>. Reproduced with permission and minor amendments from<sup>78</sup>. (A) Motion blurred image, (B) Translations measured from image registrations (rotations are not shown), (C) Motion corrected image.

itself. Radiotracers that provide a high contrast in the organs subject to motion are expected to provide stronger motion signals for detection. Similarly, performance is likely better when the data (raw data or images) have a high signal to noise ratio. An extreme example is PET imaging for verification of selective internal radiotherapy using Y-90; although the distribution of Y-90 often has a high contrast and the activity in the field of view can be high (eg, >1000 MBq), the positron yield from Y-90 is extremely low and as such the number of coincidences in each short-duration sinogram (or image) is a small fraction compared to what is obtained for typical 18F-FDG studies, and in such cases data driven methods may fail.

Although data driven motion detection can be beneficial, advances are also required in how to make best use of

the motion information. Commonly used methods for respiratory motion correction discard large fractions of data, leading to a reduction in the statistical quality of the resulting PET images. Furthermore, methods based on raw data might not convey the actual motion amplitudes or provide the image transformations required for motion correction.

Another limitation of current data driven methods for PET relates to the CT image used for attenuation and scatter correction. In the case of respiratory motion, a mis-match can occur between the CT image, which is often acquired rapidly and hence at a specific respiratory phase, and some or all of the PET respiratory gates. Although this mis-match has often been disregarded, it can lead to scatter or attenuation artefacts while also affecting PET quantification.<sup>81</sup>



**Figure 13** Example of rubidium-82 stress cardiac short axis and vertical axis slices shown with and without dedicated data-driven motion correction algorithm and derived motion trace.



## The Future of Data Driven Motion Correction

Fast image reconstruction methods may tip the balance away from the raw-data for signal extraction back to image-based methods,<sup>76</sup> in which motion is not only detected but also characterised in terms of image transformations. Existing data driven methods are likely to be refined and further validated across a wide range of settings, with greater certainty of performance beyond the few most commonly used PET radiotracers. Automated methods to align (and deform) CT images to match the spatial location of the PET, either phases of respiration or following gross patient motion, will also likely be developed and incorporated into clinical systems to allow more accurate attenuation and scatter correction.

## Conclusion

Hardware and software (including artificial intelligence) advances in PET technology have given huge opportunities to the PET community when it comes to lesion detection, disease characterization, accurate quantitation and quicker scans, the latter being of great importance in the context of an ever-increasing demand on throughput. The benefits of these advances are of course not restricted to oncology, as for example data-driven motion correction will improve cardiac and neurology PET imaging.

While some new PET technologies have been immediately accepted by PET imaging centres, others have been the subject of debate over when or if they should be adopted. These debates may be solved by the diligent scientific evaluation of these new PET technologies, often involving fruitful partnerships between PET users and PET vendors.

Hospitals are encouraged to embrace, evaluate and appropriately implement the wide range of new PET technologies that are available now or in the near future, for the improvement of patient care.

## Conflict of Interests

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

## References

- Aide N, Lasnon C, Kesner A, et al: New PET technologies - embracing progress and pushing the limits. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 48:2711-2726, 2021
- Rogasch JMM, Boellaard R, Pike L, et al: Moving the goalposts while scoring-the dilemma posed by new PET technologies. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 48:2696-2710, 2021
- Bettinardi V, Presotto L, Rapisarda E, et al: Physical performance of the new hybrid PET/CT Discovery-690. *Medical Physics* 38:5394-5411, 2011
- Jakoby BW, Bercier Y, Conti M, et al: Physical and clinical performance of the mCT time-of-flight PET/CT scanner. *Physics in Medicine and Biology* 56:2375-2389, 2011
- Armstrong IS, James JM, Williams HA, et al: The assessment of time-of-flight on image quality and quantification with reduced administered activity and scan times in 18F-FDG PET. *Nuclear Medicine Communications* 36:728-737, 2015
- Lois C, Jakoby BW, Long MJ, et al: An assessment of the impact of incorporating time-of-flight information into clinical PET/CT imaging. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. 51:237-245, 2010
- Kadrmas DJ, Oktay MB, Casey ME, et al: Effect of Scan Time on Oncologic Lesion Detection in Whole-Body PET. *IEEE Transactions on Nuclear Science* 59:1940-1947, 2012
- Schaefferkoetter J, Casey M, Townsend D, et al: Clinical impact of time-of-flight and point response modeling in PET reconstructions: a lesion detection study. *Physics in Medicine and Biology* 58:1465-1478, 2013
- López-Mora DA, Flotats A, Fuentes-Ocampo F, et al: Comparison of image quality and lesion detection between digital and analog PET/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 46:1383-1390, 2019
- Tsutsui Y, Awamoto S, Himuro K, et al: Evaluating and comparing the image quality and quantification accuracy of SiPM-PET/CT and PMT-PET/CT. *Annals of Nuclear Medicine* 34:725-735, 2020
- Nguyen NC, Vercher-Conejero JL, Sattar A, et al: Image Quality and Diagnostic Performance of a Digital PET Prototype in Patients with Oncologic Diseases: Initial Experience and Comparison with Analog PET. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. 56:1378-1385, 2015
- Pourashraf S, Gonzalez-Montoro A, Won JY, et al: Scalable electronic readout design for a 100 ps coincidence time resolution TOF-PET system. *Physics in Medicine and Biology* 66(8). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abf1bc>, 2021. PMID: 33761476
- Qi J, Leahy RM: Iterative reconstruction techniques in emission computed tomography. *Physics in Medicine and Biology* 51:R541-R578, 2006
- Panin VY, Kehren F, Michel C, et al: Fully 3-D PET reconstruction with system matrix derived from point source measurements. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 25:907-921, 2006
- Bellevre D, Blanc Fournier C, Switers O, et al: Staging the axilla in breast cancer patients with <sup>18</sup>F-FDG PET: how small are the metastases that we can detect with new generation clinical PET systems? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 41:1103-1112, 2014
- Hotta M, Minamimoto R, Yano H, et al: Diagnostic performance of (18)F-FDG PET/CT using point spread function reconstruction on initial staging of rectal cancer: a comparison study with conventional PET/CT and pelvic MRI. *Cancer Imaging: The Official Publication of the International Cancer Imaging Society* 18:4, 2018
- Kawashima K, Kato K, Tomabechi M, et al: Clinical evaluation of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT using point spread function reconstruction for nodal staging of colorectal cancer. *The British Journal of Radiology* 89:20150938, 2016
- Lasnon C, Hicks RJ, Beauregard JM, et al: Impact of point spread function reconstruction on thoracic lymph node staging with 18F-FDG PET/CT in non-small cell lung cancer. *Clinical Nuclear Medicine* 37:971-976, 2012
- Armstrong IS, Kelly MD, Williams HA, et al: Impact of point spread function modelling and time of flight on FDG uptake measurements in lung lesions using alternative filtering strategies. *EJNMMI Physics* 1:99, 2014
- Aide N, Lasnon C, Veit-Haibach P, et al: EANM/EARL harmonization strategies in PET quantification: from daily practice to multicenter oncological studies. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 44(Suppl 1):17-31, 2017
- Kaalep A, Sera T, Rijnsdorp S, et al: Feasibility of state of the art PET/CT systems performance harmonization. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 45:1344-1361, 2018
- Akamatsu G, Mitsumoto K, Taniguchi T, et al: Influences of point-spread function and time-of-flight reconstructions on standardized uptake value of lymph node metastases in FDG-PET. *European Journal of Radiology* 83:226-230, 2014
- Prieto E, Domínguez-Prado I, García-Velloso MJ, et al: Impact of time-of-flight and point-spread-function in SUV quantification for oncological PET. *Clinical Nuclear Medicine* 38:103-109, 2013



24. Ashrafinia S, Mohy-Ud-Din H, Karakatsanis NA, et al: Generalized PSF modeling for optimized quantitation in PET imaging. *Physics in Medicine and Biology* 62:5149-5179, 2017
25. Barrington SF, Sulkin T, Forbes A, et al: All that glitters is not gold - new reconstruction methods using Deauville criteria for patient reporting. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 45:316-317, 2018
26. Enilorac B, Lasnon C, Nganoa C, et al: Does PET Reconstruction Method Affect Deauville Score in Lymphoma Patients? *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 59:1049-1055, 2018
27. Barrington SF, Kluge R: FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 44(Suppl 1):97-110, 2017
28. Kaalep A, Burggraaff CN, Pieplenbosch S, et al: Quantitative implications of the updated EARL 2019 PET-CT performance standards. *EJNMMI Physics* 6:28, 2019
29. Lasnon C, Enilorac B, Popotte H, et al: Impact of the EARL harmonization program on automatic delineation of metabolic active tumour volumes (MATVs). *EJNMMI Research* 7:30, 2017
30. Koopman D, van Dalen JA, Arkies H, et al: Diagnostic implications of a small-voxel reconstruction for loco-regional lymph node characterization in breast cancer patients using FDG-PET/CT. *EJNMMI Research* 8:3, 2018
31. Zimmermann PA, Houdu B, Césaire L, et al: Revisiting detection of in-transit metastases in melanoma patients using digital 18F-FDG PET/CT with small-voxel reconstruction. *Annals of Nuclear Medicine* 35:669-679, 2021
32. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al: From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. 50 (Suppl 1):122S-150S, 2009
33. Aide N, Salomon T, Blanc-Fournier C, et al: Implications of reconstruction protocol for histo-biological characterization of breast cancers using FDG-PET radiomics. *EJNMMI Research* 8:114, 2018
34. Soret M, Bacharach SL, Buvat I: Partial-volume effect in PET tumor imaging. *Journal of nuclear medicine: official publication. Society of Nuclear Medicine* 48:932-945, 2007
35. Koopman D, van Dalen JA, Lagerweij MC, et al: Improving the detection of small lesions using a state-of-the-art time-of-flight PET/CT system and small-voxel reconstructions. *J Nucl Med Technol* 43:21-27, 2015
36. Nakaichi T, Yamashita S, Kawakami W, et al: Accuracy of metabolic volume and total glycolysis among six threshold-based target segmentation algorithms. *Annals of Nuclear Medicine* 34:583-594, 2020
37. Orlhac F, Nioche C, Soussan M, et al: Understanding Changes in Tumor Texture Indices in PET: A Comparison Between Visual Assessment and Index Values in Simulated and Patient Data. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 58:387-392, 2017
38. Papp L, Rausch I, Grahovac M, et al: Optimized Feature Extraction for Radiomics Analysis of (18)F-FDG PET Imaging. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 60:864-872, 2019
39. Scott NP, McGowan DR: Optimizing quantitative (90)Y PET imaging: an investigation into the effects of scan length and Bayesian penalized likelihood reconstruction. *EJNMMI Research* 9:40, 2019
40. Howard BA, Morgan R, Thorpe MP, et al: Comparison of Bayesian penalized likelihood reconstruction versus OS-EM for characterization of small pulmonary nodules in oncologic PET/CT. *Annals of Nuclear Medicine* 31:623-628, 2017
41. Lantos J, Mittra ES, Levin CS, et al: Standard OSEM vs. regularized PET image reconstruction: qualitative and quantitative comparison using phantom data and various clinical radiopharmaceuticals. *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 8:110-118, 2018
42. Parvizi N, Franklin JM, McGowan DR, et al: Does a novel penalized likelihood reconstruction of 18F-FDG PET-CT improve signal-to-background in colorectal liver metastases? *European Journal of Radiology* 84:1873-1878, 2015
43. Teoh EJ, McGowan DR, Bradley KM, et al: Novel penalized likelihood reconstruction of PET in the assessment of histologically verified small pulmonary nodules. *European radiology* 26:576-584, 2016
44. Teoh EJ, McGowan DR, Bradley KM, et al: 18F-FDG PET/CT assessment of histopathologically confirmed mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer using a penalized likelihood reconstruction. *European Radiology* 26:4098-4106, 2016
45. Chilcott AK, Bradley KM, McGowan DR: Effect of a Bayesian Penalized Likelihood PET Reconstruction Compared With Ordered Subset Expectation Maximization on Clinical Image Quality Over a Wide Range of Patient Weights. *AJR American journal of roentgenology* 210:153-157, 2018
46. Vallot D, Caselles O, Chaltiel L, et al: A clinical evaluation of the impact of the Bayesian penalized likelihood reconstruction algorithm on PET FDG metrics. *Nuclear Medicine Communications* 38:979-984, 2017
47. Haggström I, Schmidlein CR, Campanella G, et al: DeepPET: A deep encoder-decoder network for directly solving the PET image reconstruction inverse problem. *Medical Image Analysis* 54:253-262, 2019
48. Mehranian A, Reader AJ: Model-Based Deep Learning PET Image Reconstruction Using Forward-Backward Splitting Expectation-Maximization. *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences* 5:54-64, 2020
49. Sanaat A, Shiri I, Arabi H, et al: Deep learning-assisted ultra-fast/low-dose whole-body PET/CT imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 48:2405-2415, 2021
50. Wang YJ, Baratto L, Hawk KE, et al: Artificial intelligence enables whole-body positron emission tomography scans with minimal radiation exposure. *European journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 48:2771-2781, 2021
51. Chen KT, Toueg TN, Koran MEI, et al: True ultra-low-dose amyloid PET/MRI enhanced with deep learning for clinical interpretation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 48:2416-2425, 2021
52. Katsari K, Penna D, Arena V, et al: Artificial intelligence for reduced dose 18F-FDG PET examinations: a real-world deployment through a standardized framework and business case assessment. *EJNMMI Physics* 8:25, 2021
53. Mehranian A, Wollenweber SD, Walker MD, et al: Image enhancement of whole-body oncology [(18)F]-FDG PET scans using deep neural networks to reduce noise. *European journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05478-x>. Epub ahead of print. PMID: 34318350
54. Chaudhari AS, Mittra E, Davidzon GA, et al: Low-count whole-body PET with deep learning in a multicenter and externally validated study. *NPJ Digital Medicine* 4:127, 2021
55. Buvat I, Orlhac F: The T.R.U.E. Checklist for Identifying Impactful Artificial Intelligence-Based Findings in Nuclear Medicine: Is It True? Is It Reproducible? Is It Useful? Is It Explainable? *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 62:752-754, 2021
56. Delso G, Cirillo D, Kaggie JD, et al: How to Design AI-Driven Clinical Trials in Nuclear Medicine. *Seminars in Nuclear Medicine* 51:112-119, 2021
57. Nehmeh SA, Erdi YE: Respiratory motion in positron emission tomography/computed tomography: A review. *Seminars in Nuclear Medicine* 38:167-176, 2008
58. Olesen OV, Paulsen RR, Højgaard L, et al: Motion tracking for medical imaging: a nonvisible structured light tracking approach. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 31:79-87, 2012
59. Büther F, Dawood M, Stegger L, et al: List mode-driven cardiac and respiratory gating in PET. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. 50:674-681, 2009
60. Kesner AL, Kuntner C: A new fast and fully automated software based algorithm for extracting respiratory signal from raw PET data and its comparison to other methods. *Medical Physics* 37:5550-5559, 2010
61. Schleyer PJ, O'Doherty MJ, Barrington SF, et al: Retrospective data-driven respiratory gating for PET/CT. *Physics in Medicine and Biology* 54:1935-1950, 2009
62. Bundschuh RA, Martinez-Moeller A, Essler M, et al: Postacquisition detection of tumor motion in the lung and upper abdomen using list-mode PET data: a feasibility study. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. 48:758-763, 2007
63. Kesner A, Bundschuh RA, Detorie N, et al: Respiratory gated PET derived in a fully automated manner from raw PET data. *IEEE Transactions on Nuclear Science* 56:677-686, 2009



## Annexe 2 – EANM Springer Price Best Paper 2021



**EJNMMI**  
Physics

## The EANM Springer Prize Best Paper 2021

**Evaluation of a new multipurpose whole-body CzT-based camera: comparison with a dual-head Anger camera and first clinical images**

EJNMMI Physics, Volume 7, Article number: 18 (2020)

DOI: 10.1186/s40658-020-0284-5

*Cédric Desmots, Mohammed Abdeldjalil Bouthiba, Blandine Enilorac,  
Catherine Nganoa, Denis Agostini & Nicolas Aide*

Stefaan Vandenberghe  
Editor-in-Chief

Jolanta Kunikowska  
President EANM

Sabine Ben Ghechir  
Springer Open

October 2021

### Annexe 3 - Additional file 1 : Tables of results obtained for spatial resolution, image quality parameters and RC values calculated for various acquisition and reconstruction settings

Table S1. FWHM and FWTM measured at the center of the FOV and with a 5cm radial and tangential offset. Radial, tangential and axial resolution measurements are expressed in mm and presented for the different reconstruction settings.

	Centre						X=+5, y=+5					
	Radial		Tangential		Axial		Radial		Tangential		Axial	
	FWHM	FWTM	FWHM	FWTM	FWHM	FWTM	FWHM	FWTM	FWHM	FWTM	FWHM	FWTM
<b>FBP</b>	3,86	7,03	3,90	7,08	3,91	7,13	4,20	7,69	4,23	7,77	4,22	7,78
<b>3D-OSEM i5s5</b>	3,25	5,92	3,36	6,13	3,37	6,37	3,65	6,60	3,67	6,64	4,58	6,67
<b>3D-OSEM i10s5</b>	3,20	5,80	3,30	5,99	3,30	6,11	3,63	6,58	3,64	6,60	4,11	6,67
<b>3D-OSEM i15s5</b>	3,16	5,75	3,22	5,89	3,21	5,87	3,60	6,57	3,62	6,64	3,96	6,65
<b>3D-OSEM i20s5</b>	3,13	5,68	3,17	5,78	3,17	5,77	3,59	6,56	3,62	6,60	3,67	6,64
<b>3D-OSEM i25s5</b>	3,10	5,66	3,15	5,73	3,15	5,75	3,59	6,55	3,61	6,58	3,82	6,62
<b>3D-OSEM i30s5</b>	3,06	5,62	3,13	5,70	3,14	5,74	3,58	6,53	3,60	6,57	3,78	6,61
<b>PSF i5s5</b>	2,29	3,92	2,19	3,70	2,37	3,86	2,16	3,89	2,24	4,03	2,24	4,16
<b>PSF i10s5</b>	1,91	3,71	1,86	3,41	1,89	3,55	1,86	3,39	1,92	3,50	1,96	3,60
<b>PSF i15s5</b>	1,85	3,53	1,83	3,32	1,86	3,50	1,79	3,24	1,82	3,32	1,84	3,36
<b>PSF i20s5</b>	1,80	3,35	1,79	3,28	1,85	3,48	1,78	3,22	1,79	3,27	1,81	3,50
<b>PSF i25s5</b>	1,79	3,34	1,78	3,25	1,84	3,45	1,77	3,20	1,77	3,22	1,79	3,27
<b>PSF i30s5</b>	1,80	3,35	1,77	3,24	1,83	3,45	1,78	3,21	1,78	3,25	1,79	3,27

Table S2. Image quality parameters calculated for the 18F-filled NEMA NU 4-2008 phantom positioned in the center of the FOV (C-SC). Results are presented for the different reconstruction settings tested.

Recons	SOR <sub>water</sub>	%SD water	SOR <sub>air</sub>	% SD air	Unifor mity %SD	RC 5mm	%SD 5mm	RC 4mm	%SD 4mm	RC 3mm	%SD 3mm	RC 2mm	%SD 2mm	RC 1mm	%SD 1mm
<b>FBP</b>	0,18	11,49	0,11	20,45	1,74	0,64	1,85	0,49	2,25	0,29	2,82	0,16	4,19	0,04	13,17

<b>3D-OSEM i3s5</b>	0,24	5,98	0,19	7,44	1,39	0,77	2,28	0,64	2,06	0,39	2,65	0,20	3,07	0,03	8,91
<b>3D-OSEM i5s5</b>	0,20	6,56	0,15	8,73	1,75	0,76	2,77	0,63	2,42	0,41	2,69	0,22	3,11	0,04	7,31
<b>3D-OSEM i10s5</b>	0,17	7,29	0,13	9,76	2,21	0,74	3,53	0,62	2,92	0,41	3,15	0,22	3,56	0,06	6,74
<b>3D-OSEM i15s5</b>	0,17	7,91	0,10	12,85	2,49	0,74	3,94	0,63	3,17	0,41	3,59	0,22	3,85	0,06	6,84
<b>3D-OSEM i20s5</b>	0,17	8,51	0,10	14,29	2,69	0,74	4,21	0,63	3,33	0,41	3,90	0,22	4,06	0,06	6,94
<b>3D-OSEM i25s5</b>	0,17	9,08	0,10	15,47	2,85	0,74	4,38	0,63	3,46	0,41	4,15	0,22	4,22	0,07	7,06
<b>3D-OSEM i30s5</b>	0,17	9,60	0,10	16,46	2,98	0,74	4,50	0,63	3,58	0,41	4,34	0,22	4,33	0,07	7,12
<b>PSF i3s5</b>	0,23	7,34	0,19	8,45	4,46	1,12	7,53	0,78	6,98	0,38	8,75	0,15	10,74	0,01	8,76
<b>PSF i5s5</b>	0,17	9,84	0,13	10,42	4,55	1,37	7,35	1,10	7,36	0,53	11,36	0,25	11,64	0,02	8,44
<b>PSF i10s5</b>	0,12	13,00	0,08	13,09	5,15	1,60	7,63	1,43	7,11	0,76	9,84	0,40	13,59	0,04	9,03
<b>PSF i15s5</b>	0,10	13,78	0,06	14,58	5,57	1,66	8,07	1,54	7,07	0,85	9,28	0,46	13,16	0,06	11,66
<b>PSF i20s5</b>	0,10	13,71	0,05	15,95	5,55	1,67	7,55	1,58	6,42	0,90	8,56	0,50	13,23	0,08	13,43
<b>PSF i25s5</b>	0,10	13,39	0,05	16,35	5,73	1,66	7,32	1,59	6,21	0,93	7,97	0,51	13,30	0,09	14,20
<b>PSF i30s5</b>	0,10	12,92	0,04	16,59	5,85	1,65	7,31	1,60	6,46	0,96	7,87	0,53	12,78	0,10	14,58
<b>PSF i20s5 Gauss 2mm</b>	0,10	14,97	0,06	17,56	3,47	1,10	3,85	0,92	3,12	0,56	4,86	0,28	8,59	0,06	10,85

Table S3. Image quality parameters calculated for the 18F-filled NEMA NU 4-2008 phantom in off-center position with 3 scattering sources placed in the FOV (OC-SC<sup>+</sup>). Results are presented for the different reconstruction settings tested.

<b>Recons</b>	<b>SOR<sub>water</sub></b>	<b>%SD water</b>	<b>SOR<sub>air</sub></b>	<b>% SD air</b>	<b>Unifor mity %SD</b>	<b>RC 5mm</b>	<b>%SD 5mm</b>	<b>RC 4mm</b>	<b>%SD 4mm</b>	<b>RC 3mm</b>	<b>%SD 3mm</b>	<b>RC 2mm</b>	<b>%SD 2mm</b>	<b>RC 1mm</b>	<b>%SD 1mm</b>
<b>FBP</b>	0,17	18,57	0,08	44,06	3,79	0,56	4,30	0,45	5,63	0,30	7,73	0,14	9,32	0,03	28,43
<b>3D-OSEM i3s5</b>	0,24	11,19	0,20	12,61	2,21	0,67	2,36	0,58	3,24	0,35	2,36	0,18	5,18	0,03	9,02
<b>3D-OSEM i5s5</b>	0,20	11,89	0,15	13,71	2,58	0,67	3,29	0,59	3,72	0,37	2,83	0,22	5,38	0,04	8,76
<b>3D-OSEM i10s5</b>	0,17	13,14	0,12	15,53	3,15	0,66	3,75	0,57	4,32	0,38	3,85	0,22	6,04	0,06	10,25
<b>3D-OSEM i15s5</b>	0,17	14,08	0,11	16,88	3,53	0,66	4,05	0,57	4,70	0,37	4,61	0,22	6,58	0,06	11,67
<b>3D-OSEM i20s5</b>	0,16	14,83	0,10	18,03	3,81	0,67	4,30	0,57	4,98	0,37	5,15	0,22	6,97	0,06	12,68
<b>3D-OSEM i25s5</b>	0,10	25,12	0,10	19,09	4,02	0,67	4,49	0,57	5,20	0,37	5,54	0,21	7,26	0,06	13,48
<b>3D-OSEM i30s5</b>	0,10	25,99	0,01	200,57	4,19	0,67	4,64	0,57	5,38	0,37	5,83	0,21	7,48	0,06	14,15

<b>PSF i3s5</b>	0,25	6,62	0,21	7,24	3,80	0,97	6,43	0,67	5,93	0,34	6,67	0,13	9,85	0,01	9,51
<b>PSF i5s5</b>	0,19	8,61	0,15	9,55	3,76	1,20	6,52	0,93	6,02	0,48	8,20	0,22	6,67	0,02	9,22
<b>PSF i10s5</b>	0,13	11,78	0,09	12,84	4,61	1,35	7,31	1,29	6,11	0,67	7,70	0,38	9,59	0,04	10,61
<b>PSF i15s5</b>	0,10	14,02	0,07	15,51	5,25	1,41	9,76	1,44	7,36	0,76	8,23	0,42	9,92	0,06	10,30
<b>PSF i20s5</b>	0,10	14,62	0,06	17,54	4,52	1,43	9,86	1,53	7,23	0,87	9,30	0,51	11,30	0,08	10,19
<b>PSF i25s5</b>	0,09	15,00	0,05	18,65	4,73	1,43	9,93	1,54	7,43	0,92	10,09	0,56	13,55	0,08	10,28
<b>PSF i30s5</b>	0,09	15,18	0,05	19,43	4,91	1,42	9,85	1,58	7,65	0,95	10,41	0,59	14,99	0,10	11,57

Table S4. Image quality parameters calculated for the 68Ga-filled NEMA NU 4-2008 phantom positioned in the center of the FOV (C-SC). Results are presented for the different reconstruction settings tested.

<b>Recons</b>	<b>SOR<sub>water</sub></b>	<b>%SD water</b>	<b>SOR<sub>air</sub></b>	<b>% SD air</b>	<b>Unifor mity %SD</b>	<b>RC 5mm</b>	<b>%SD 5mm</b>	<b>RC 4mm</b>	<b>%SD 4mm</b>	<b>RC 3mm</b>	<b>%SD 3mm</b>	<b>RC 2mm</b>	<b>%SD 2mm</b>	<b>RC 1mm</b>	<b>%SD 1mm</b>
<b>FBP</b>	0,19	18,56	0,14	18,52	3,43	0,44	3,97	0,33	3,78	0,20	5,33	0,10	6,84	-	-
<b>3D-OSEM i3s5</b>	0,24	12,24	0,21	11,10	2,98	0,49	3,49	0,38	3,03	0,23	3,94	0,10	5,43	-	-
<b>3D-OSEM i5s5</b>	0,21	13,23	0,17	11,80	3,14	0,48	3,85	0,38	3,25	0,24	4,67	0,12	6,45	-	-
<b>3D-OSEM i10s5</b>	0,18	14,76	0,14	13,35	3,45	0,48	4,33	0,38	3,59	0,24	5,81	0,12	8,02	-	-
<b>3D-OSEM i15s5</b>	0,17	16,69	0,12	14,00	3,67	0,47	4,63	0,38	3,83	0,24	6,59	0,12	8,86	-	-
<b>3D-OSEM i20s5</b>	0,17	17,33	0,12	14,77	3,84	0,47	4,85	0,38	4,04	0,24	7,14	0,12	9,60	-	-
<b>3D-OSEM i25s5</b>	0,17	17,80	0,12	15,46	3,98	0,47	5,02	0,38	4,21	0,24	7,55	0,12	10,25	-	-
<b>3D-OSEM i30s5</b>	0,16	18,18	0,11	16,08	4,10	0,47	5,16	0,38	4,37	0,24	7,84	0,12	10,82	-	-
<b>PSF i3s5</b>	0,24	10,04	0,21	8,08	1,51	0,62	2,36	0,39	3,17	0,23	5,38	0,09	6,53	-	-
<b>PSF i5s5</b>	0,19	11,22	0,16	9,65	1,53	0,70	2,60	0,48	2,36	0,30	2,90	0,13	5,31	-	-
<b>PSF i10s5</b>	0,14	13,40	0,11	13,03	2,28	0,75	3,77	0,58	2,99	0,38	2,46	0,18	4,44	-	-
<b>PSF i15s5</b>	0,12	14,76	0,09	15,34	2,63	0,75	4,05	0,59	3,56	0,41	3,24	0,20	5,12	-	-
<b>PSF i20s5</b>	0,12	15,67	0,08	17,01	2,81	0,74	4,14	0,59	3,73	0,42	3,92	0,22	6,07	-	-
<b>PSF i25s5</b>	0,11	16,30	0,07	18,28	2,94	0,73	4,16	0,58	3,78	0,43	4,28	0,22	6,91	-	-
<b>PSF i30s5</b>	0,11	15,97	0,07	20,05	3,04	0,73	4,16	0,58	3,83	0,44	4,50	0,23	7,66	-	-

Table S5. Image quality parameters calculated for the 68Ga-filled NEMA NU 4-2008 phantom in off-center position with 3 scattering sources placed in the FOV (OC-SC<sup>+</sup>). Results are presented for the different reconstruction settings tested.

Recons	SOR <sub>water</sub>	%SD water	SOR <sub>air</sub>	% SD air	Unifor mity %SD	RC 5mm	%SD 5mm	RC 4mm	%SD 4mm	RC 3mm	%SD 3mm	RC 2mm	%SD 2mm	RC 1mm	%SD 1mm
FBP	0,20	19,15	0,14	27,01	5,90	0,31	3,78	0,25	6,15	0,16	9,82	0,08	20,56	-	-
3D-OSEM i3s5	0,24	11,16	0,21	9,98	3,50	0,45	4,11	0,33	3,76	0,21	4,35	0,09	8,07	-	-
3D-OSEM i5s5	0,22	12,58	0,18	10,65	3,93	0,48	4,71	0,36	4,26	0,24	4,93	0,11	7,93	-	-
3D-OSEM i10s5	0,19	15,22	0,15	12,18	4,33	0,48	5,39	0,36	4,77	0,24	5,46	0,12	8,80	-	-
3D-OSEM i15s5	0,18	17,08	0,14	13,45	4,61	0,48	5,77	0,36	5,14	0,24	5,59	0,12	9,32	-	-
3D-OSEM i20s5	0,18	18,49	0,13	14,46	4,84	0,48	6,03	0,36	5,43	0,24	5,65	0,12	9,66	-	-
3D-OSEM i25s5	0,18	19,61	0,13	15,32	5,02	0,48	6,22	0,36	5,65	0,24	5,70	0,12	9,88	-	-
3D-OSEM i30s5	0,18	20,53	0,13	16,05	5,16	0,47	6,37	0,36	5,83	0,24	5,76	0,12	10,03	-	-
PSF i3s5	0,26	7,85	0,23	7,39	1,79	0,62	3,76	0,38	3,54	0,21	5,37	0,07	5,58	-	-
PSF i5s5	0,20	9,52	0,17	9,25	1,77	0,72	3,21	0,47	3,04	0,27	4,50	0,11	5,80	-	-
PSF i10s5	0,15	12,24	0,12	12,35	2,48	0,77	3,38	0,55	3,45	0,36	4,40	0,16	5,33	-	-
PSF i15s5	0,13	13,84	0,10	14,32	2,87	0,77	3,83	0,56	3,76	0,40	4,21	0,19	5,24	-	-
PSF i20s5	0,12	14,95	0,08	15,70	2,62	0,76	3,88	0,56	3,67	0,41	3,92	0,20	4,77	-	-
PSF i25s5	0,12	15,79	0,08	16,75	2,76	0,75	4,23	0,56	3,90	0,42	4,10	0,21	4,46	-	-
PSF i30s5	0,11	16,47	0,07	17,57	2,90	0,75	4,59	0,56	4,15	0,43	4,39	0,22	4,20	-	-

Table S6. RC max and RC A50 calculated for the 18F Micro Hollow Sphere phantom with a contrast ratio of 1/8 for C-SC<sup>-</sup> and OC-SC<sup>+</sup> acquisitions.

Φ spheres (mm)	C-SC <sup>-</sup>								OC-SC <sup>+</sup>							
	RC max				RC A50				RC max				RC A50			
	7.86	6.23	4.95	3.95	7.86	6.23	4.95	3.95	7.86	6.23	4.95	3.95	7.86	6.23	4.95	3.95
3D-OSEM i3s5	0,94	0,77	0,55	0,37	0,70	0,58	0,42	0,30	0,91	0,75	0,55	0,32	0,69	0,54	0,41	0,26
3D-OSEM i5s5	0,91	0,80	0,61	0,43	0,69	0,60	0,46	0,34	0,90	0,77	0,60	0,35	0,67	0,56	0,44	0,29

<b>3D-OSEM i10s5</b>	0,88	0,78	0,63	0,47	0,68	0,59	0,47	0,37	0,88	0,76	0,61	0,37	0,66	0,55	0,44	0,30
<b>3D-OSEM i15s5</b>	0,87	0,77	0,63	0,48	0,68	0,59	0,47	0,37	0,87	0,76	0,60	0,38	0,66	0,55	0,44	0,30
<b>3D-OSEM i20s5</b>	0,87	0,77	0,63	0,48	0,68	0,58	0,47	0,37	0,87	0,76	0,60	0,38	0,66	0,55	0,44	0,30
<b>3D-OSEM i25s5</b>	0,88	0,77	0,63	0,48	0,68	0,58	0,47	0,37	0,87	0,76	0,60	0,37	0,66	0,55	0,44	0,30
<b>3D-OSEM i30s5</b>	0,88	0,77	0,63	0,48	0,68	0,58	0,47	0,37	0,87	0,76	0,60	0,37	0,66	0,55	0,44	0,30
<b>PSF i3s5</b>	1,43	0,89	0,49	0,29	0,99	0,65	0,38	0,23	1,30	0,85	0,48	0,26	0,91	0,60	0,36	0,22
<b>PSF i5s5</b>	1,72	1,16	0,66	0,36	1,17	0,84	0,49	0,29	1,55	1,14	0,64	0,32	1,08	0,80	0,47	0,26
<b>PSF i10s5</b>	1,90	1,52	0,94	0,52	1,29	1,08	0,69	0,41	1,72	1,53	0,93	0,41	1,20	1,09	0,67	0,36
<b>PSF i15s5</b>	1,86	1,68	1,13	0,63	1,28	1,19	0,82	0,50	1,72	1,73	1,13	0,52	1,21	1,21	0,80	0,42
<b>PSF i20s5</b>	1,79	1,77	1,25	0,72	1,25	1,26	0,90	0,56	1,68	1,84	1,28	0,58	1,19	1,29	0,90	0,47
<b>PSF i25s5</b>	1,71	1,82	1,35	0,80	1,20	1,30	0,96	0,61	1,63	1,90	1,38	0,63	1,16	1,34	1,00	0,51
<b>PSF i30s5</b>	1,63	1,85	1,42	0,86	1,17	1,33	1,04	0,66	1,58	1,95	1,47	0,68	1,13	1,37	1,07	0,54
<b>PSF i20s5 Gauss 2mm</b>	1,43	1,27	0,84	0,51	1,02	0,92	0,62	0,40	1,40	1,22	0,80	0,44	0,98	0,88	0,59	0,36

Table S7. RC max and RC A50 calculated for the 18F Micro Hollow Sphere phantom with a contrast ratio of 1/4 for C-SC<sup>-</sup> and OC-SC<sup>+</sup> acquisitions.

Φ spheres (mm)	C-SC <sup>-</sup>								OC-SC <sup>+</sup>							
	RC Amax				RC A50				RC Amax				RC A50			
	7.86	6.23	4.95	3.95	7.86	6.23	4.95	3.95	7.86	6.23	4.95	3.95	7.86	6.23	4.95	3.95
<b>3D-OSEM i3s5</b>	0,91	0,72	0,50	0,37	0,70	0,57	0,38	0,33	0,89	0,71	0,47	0,32	0,68	0,55	0,39	0,29
<b>3D-OSEM i5s5</b>	0,91	0,77	0,56	0,42	0,70	0,61	0,46	0,36	0,90	0,76	0,52	0,34	0,69	0,57	0,43	0,31
<b>3D-OSEM i10s5</b>	0,92	0,77	0,61	0,47	0,72	0,61	0,49	0,40	0,88	0,76	0,55	0,37	0,68	0,58	0,44	0,33
<b>3D-OSEM i15s5</b>	0,92	0,76	0,62	0,49	0,72	0,60	0,50	0,41	0,88	0,75	0,55	0,38	0,68	0,58	0,45	0,34
<b>3D-OSEM i20s5</b>	0,92	0,75	0,62	0,50	0,72	0,60	0,50	0,41	0,88	0,74	0,55	0,38	0,68	0,58	0,45	0,34
<b>3D-OSEM i25s5</b>	0,93	0,75	0,62	0,50	0,71	0,60	0,50	0,42	0,89	0,74	0,55	0,38	0,68	0,58	0,45	0,34
<b>3D-OSEM i30s5</b>	0,92	0,75	0,62	0,50	0,72	0,60	0,50	0,42	0,89	0,74	0,55	0,38	0,68	0,58	0,45	0,34
<b>PSF i3s5</b>	1,08	0,70	0,42	0,30	0,83	0,55	0,36	0,28	1,07	0,67	0,41	0,28	0,78	0,52	0,35	0,26

<b>PSF i5s5</b>	1,32	0,90	0,51	0,34	1,01	0,69	0,42	0,31	1,31	0,86	0,48	0,30	0,93	0,65	0,40	0,28
<b>PSF i10s5</b>	1,57	1,22	0,67	0,42	1,18	0,91	0,53	0,36	1,58	1,18	0,63	0,35	1,11	0,87	0,50	0,32
<b>PSF i15s5</b>	1,64	1,40	0,78	0,49	1,24	1,02	0,59	0,41	1,67	1,02	0,59	0,41	1,16	0,99	0,57	0,34
<b>PSF i20s5</b>	1,65	1,52	0,86	0,54	1,24	1,11	0,67	0,45	1,69	1,51	0,82	0,42	1,18	1,08	0,63	0,36
<b>PSF i25s5</b>	1,65	1,60	0,92	0,58	1,25	1,16	0,71	0,48	1,68	1,60	0,89	0,45	1,18	1,16	0,68	0,38
<b>PSF i30s5</b>	1,64	1,65	0,96	0,62	1,23	1,20	0,74	0,51	1,66	1,68	0,94	0,47	1,17	1,22	0,71	0,40
<b>PSF i20s5 Gauss 2mm</b>	1,34	1,09	0,65	0,42	1,01	0,83	0,53	0,38	1,32	1,06	0,62	0,37	0,96	0,80	0,50	0,33

Table S8. RC max and RC A50 calculated for the 68Ga Micro Hollow Sphere phantom with a contrast ratio of 1/8 for C-SC<sup>-</sup> and OC-SC<sup>+</sup> acquisitions

<b>Φ spheres (mm)</b>	<b>C-SC<sup>-</sup></b>								<b>OC-SC<sup>+</sup></b>							
	RC max				RC A50				RC max				RC A50			
	7.86	6.23	4.95	3.95	7.86	6.23	4.95	3.95	7.86	6.23	4.95	3.95	7.86	6.23	4.95	3.95
<b>3D-OSEM i3s5</b>	0,63	0,41	0,29	0,19	0,46	0,31	0,22	0,16	0,59	0,40	0,27	0,17	0,43	0,30	0,21	0,15
<b>3D-OSEM i5s5</b>	0,63	0,42	0,31	0,21	0,45	0,31	0,24	0,17	0,59	0,41	0,28	0,18	0,43	0,31	0,22	0,16
<b>3D-OSEM i10s5</b>	0,62	0,42	0,32	0,23	0,46	0,32	0,25	0,18	0,59	0,40	0,29	0,19	0,43	0,31	0,23	0,16
<b>3D-OSEM i15s5</b>	0,62	0,41	0,32	0,23	0,46	0,32	0,25	0,19	0,59	0,40	0,29	0,20	0,43	0,31	0,23	0,17
<b>3D-OSEM i20s5</b>	0,62	0,41	0,32	0,24	0,46	0,32	0,25	0,19	0,59	0,39	0,30	0,20	0,43	0,31	0,23	0,17
<b>3D-OSEM i25s5</b>	0,62	0,41	0,32	0,24	0,46	0,32	0,25	0,19	0,59	0,39	0,30	0,20	0,43	0,31	0,23	0,17
<b>3D-OSEM i30s5</b>	0,62	0,41	0,32	0,24	0,46	0,32	0,25	0,19	0,59	0,39	0,30	0,20	0,43	0,31	0,23	0,17
<b>PSF i3s5</b>	0,82	0,48	0,28	0,17	0,58	0,35	0,22	0,15	0,75	0,45	0,27	0,16	0,54	0,33	0,21	0,14
<b>PSF i5s5</b>	0,92	0,57	0,34	0,20	0,64	0,41	0,26	0,16	0,84	0,55	0,31	0,18	0,60	0,39	0,24	0,15
<b>PSF i10s5</b>	0,96	0,68	0,43	0,24	0,67	0,47	0,31	0,19	0,89	0,65	0,38	0,21	0,63	0,45	0,28	0,18
<b>PSF i15s5</b>	0,94	0,71	0,47	0,26	0,67	0,50	0,35	0,21	0,87	0,69	0,42	0,23	0,63	0,48	0,31	0,19
<b>PSF i20s5</b>	0,92	0,73	0,50	0,28	0,66	0,51	0,37	0,22	0,86	0,70	0,44	0,25	0,62	0,49	0,32	0,20
<b>PSF i25s5</b>	0,90	0,74	0,53	0,29	0,65	0,51	0,38	0,23	0,85	0,71	0,45	0,26	0,61	0,50	0,33	0,21
<b>PSF i30s5</b>	0,88	0,74	0,54	0,30	0,64	0,52	0,39	0,24	0,84	0,72	0,46	0,27	0,60	0,50	0,34	0,21



Annexe 4 – Additional file 2 : SPECT images of the NEMA NU4-2008 phantom and CT images of the 3D-printed rat phantoms

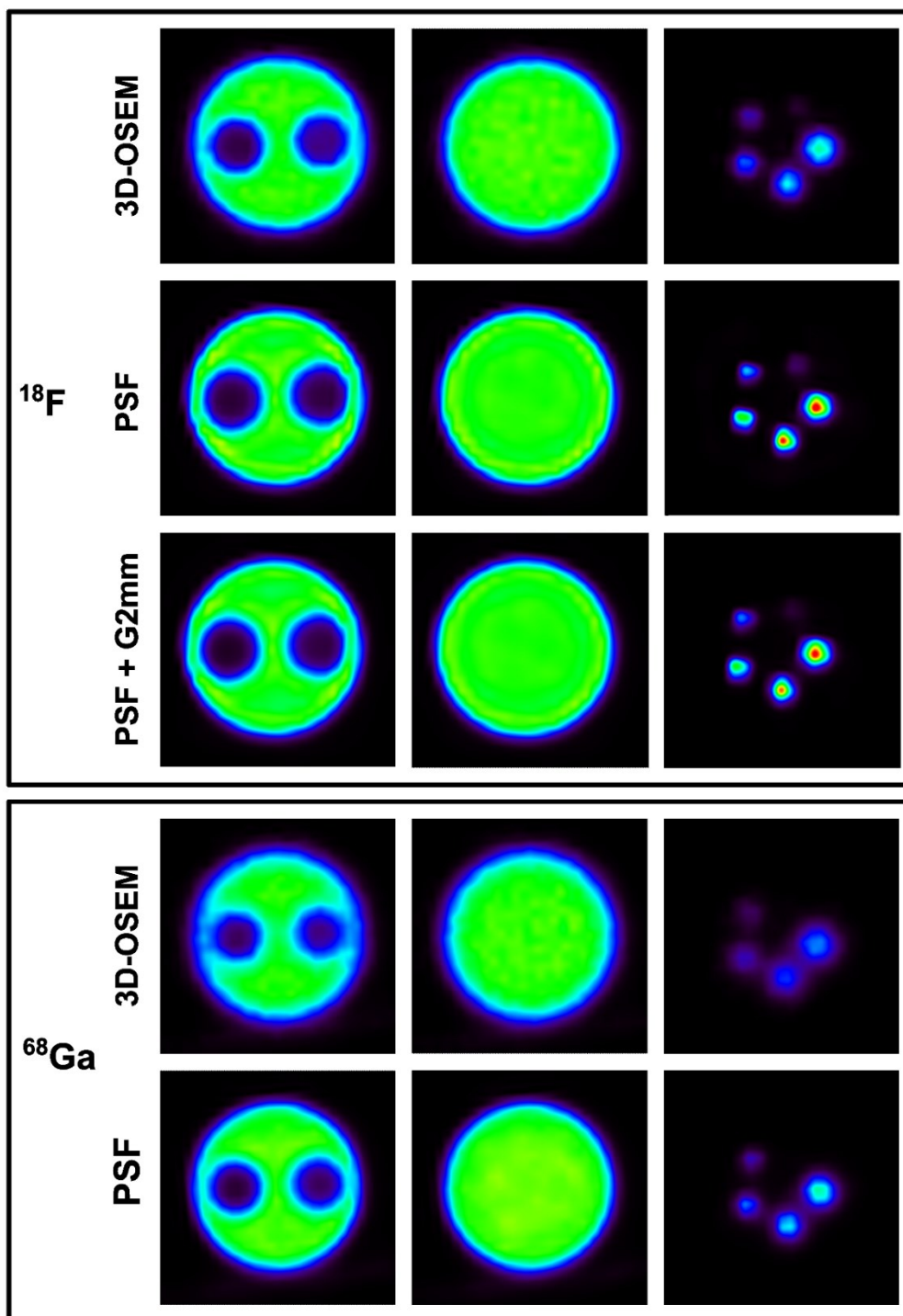


Figure S1: Image samples of  $^{18}\text{F}$  and  $^{68}\text{Ga}$ -filled NEMA NU 4-2008 phantoms performed for C-SC acquisitions. Three different reconstruction settings are presented : 3D-OSEM, PSF and PSF with a 2 mm FWHM Gaussian filter only for  $^{18}\text{F}$  acquisition. Axial slices are centred in the three different parts of the phantom : air and water inserts (left), uniform region (middle) and capillaries (right). The image window was normalized on the background of the phantom

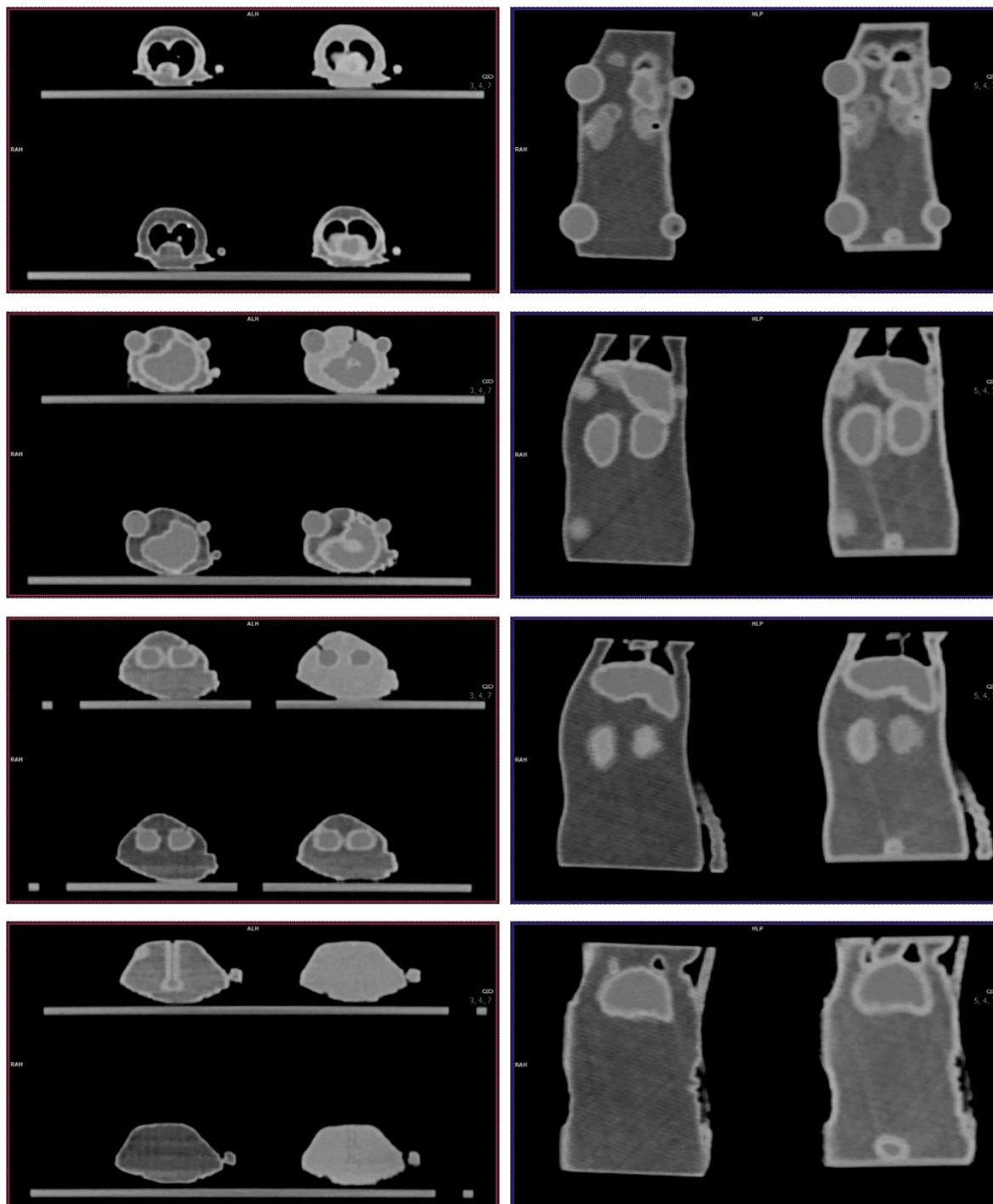


Figure S2: CT images of the four 3D-printed rat phantoms filled with water. Images were reconstructed with a soft tissue kernel filter and displayed with a window width of 500 Hounsfield unit (HU) and a window level of +50 HU. Four axial (left) and coronal (right) slices are presented, showing the different compartments of the phantom



## **Apport des technologies TEMP et TEP numériques en médecine nucléaire dans le domaine de l'oncologie clinique et préclinique**

**Résumé :** La médecine nucléaire a connu ces dernières années d'importantes évolutions technologiques grâce à l'arrivée de caméras dites numériques, qui reposent sur l'utilisation de détecteurs semi-conducteurs. En tomographie d'émission monophotonique (TEMP), cette technologie a d'abord été introduite sur des caméras CzT dédiées à l'exploration cardiaque. Plus récemment, des caméras CzT 360° à champ de vue étendu ont été développées pour permettre des explorations tomographiques corps entier. De même, les caméras utilisées en tomographie par émission de positon (TEP) ont connu une transition vers des technologies numériques grâce à l'utilisation de nouveaux détecteurs SiPM. Ce travail a permis d'évaluer les performances de ces caméras TEMP et TEP numériques en médecine nucléaire dans le domaine de l'oncologie clinique et préclinique. Nous avons ainsi démontré les gains en sensibilité, en résolution en énergie et en contraste image obtenus à l'aide des caméras CzT 360° par rapport aux caméras de Anger conventionnelles. Il a également été démontré la faisabilité d'utiliser ce type de caméra, initialement développée pour l'homme, pour réaliser de l'imagerie chez le petit animal. Dans un second temps, nous avons évalué sur fantôme les caméras TEP SiPM pour une utilisation en préclinique. Nous avons ainsi mesuré des performances s'approchant de celles obtenues avec des caméras microTEP dédiées, en permettant l'imagerie simultanée de quatre animaux, et montré la possibilité de réaliser de la quantification avec une précision suffisante en oncologie préclinique.

**Mots clés :** caméra TEMP CzT 360°, caméra TEP SiPM, imagerie clinique, imagerie préclinique, oncologie

## **Contribution of digital SPECT and PET technologies in nuclear medicine in the field of clinical and preclinical oncology**

**Abstract :** In recent years, nuclear medicine has undergone significant technological advances with the introduction of digital cameras based on the use of semiconductor detectors. In single-photon emission computed tomography (SPECT), this technology was first introduced on dedicated cardiac CzT cameras. More recently, 360° CzT cameras with extended field-of-view have been developed to enable whole-body tomographic explorations. Similarly, the cameras used in positron emission tomography (PET) have undergone a transition to digital technologies thanks to the use of new SiPM-based detectors. This work has allowed for the evaluation of the performance of these digital SPECT and PET cameras in nuclear medicine, within the field of clinical and preclinical oncology. We have thus demonstrated the improvements in sensitivity, energy resolution, and image contrast achieved through the use of 360° CzT cameras compared to conventional Anger cameras. Additionally, we demonstrated the feasibility of using this type of camera developed for humans, to perform preclinical imaging in small animals. Furthermore, we have evaluated SiPM-based PET cameras using phantoms for potential preclinical applications. We have thus measured performance approaching that obtained with dedicated microPET cameras, enabling simultaneous imaging of four animals, and demonstrated the ability to perform accurate quantification in preclinical oncology.

**Key words :** 360° CzT SPECT camera, SiPM-based PET camera, clinical imaging, preclinical imaging, oncology