



# Les nouveaux détecteurs en médecine nucléaire : applications cliniques et perspectives

Laëtitia Imbert

## ► To cite this version:

Laëtitia Imbert. Les nouveaux détecteurs en médecine nucléaire : applications cliniques et perspectives. Physique [physics]. Université de Lorraine, 2024. <tel-04598082>

**HAL Id: tel-04598082**

**<https://theses.hal.science/tel-04598082v1>**

Submitted on 3 Jun 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.



Distributed under a Creative Commons CC0 1.0 - Universal - International License

**Ecole Doctorale BioSE**  
**(Biologie, Santé, Environnement)**

**Mémoire**

**Présenté pour la candidature au diplôme**

**D'HABILITATION À DIRIGER DES RECHERCHES**

Par

**Laetitia IMBERT**

**Le 27 février 2024**

**Les nouveaux détecteurs en médecine nucléaire :  
applications cliniques et perspectives**

**Rapporteurs :**

Mme Irène Buvat  
Mme Dominique Le Guludec  
M. Denis Agostini

Directeur de recherche INSERM LITO, Institut Curie  
Professeur émérite, Université Paris Cité  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,  
Université de Caen-Normandie

**Examineurs :**

M. Pierre-Yves Marie  
  
M. Freddy Odille  
M. Loïck Verger

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,  
Université de Lorraine  
Directeur de recherche INSERM, IADI, Nancy  
Ingénieur chercheur CEA, Grenoble

**Invité :**

M. Gilles Karcher

Administrateur GIE Nancyclotep, Nancy



# Table des matières

I. Introduction .....	12
II. Curriculum Vitae.....	14
1. Diplômes obtenus .....	14
2. Expérience professionnelle .....	15
3. Positions académiques et sociétés savantes .....	16
4. Titres et Travaux.....	18
4.1 Publications scientifiques.....	19
a. Référencées dans Pubmed .....	19
b. Non référencées dans Pubmed .....	22
c. Chapitres de livre.....	23
4.2 Communications.....	24
4.3 Enseignement .....	29
4.4 Encadrement.....	30
4.5 Jury de thèses .....	36
4.6 Financements obtenus .....	38
4.7 Partenariats scientifiques.....	42
a. Partenariats académiques .....	42
b. Partenariats industriels .....	43
II. Travaux de recherche .....	44
1. Caméras CZT cardiologiques : évaluation - optimisation .....	46
a. De l'instrumentation... ..	46
b. ... vers les applications cliniques .....	49
2. Caméras TEP SiPM : évaluation – optimisation .....	57
a. De l'instrumentation... ..	57
b. ... vers les applications cliniques .....	65
3. Méthodes d'analyse développées en neuro-oncologie.....	72
a. Analyse dynamique en TEP aux acides aminés .....	74
b. Analyse texturale en TEP aux acides aminés .....	77
4. Caméras CZT grand champ.....	83
a. De l'instrumentation... ..	83
b. ...vers les applications cliniques .....	89
III. Projet et perspectives .....	98
1. Structures.....	98
a. Laboratoire IADI .....	98
b. Laboratoire Nancyclotep.....	99



c. Service de Médecine Nucléaire du CHRU de Nancy .....	100
2. Optimisation des traitements en RTIV .....	101
3. Développement de nouvelles méthodes d'analyse .....	108
IV. Conclusion .....	114
V. Bibliographie .....	115
VI. Annexe A .....	123
VII. Annexe B.....	127

# Liste des figures et tableau

**Figure 1.** Principes de détection des photons  $\gamma$  : indirecte dans un cristal scintillant NaI (à gauche - détecteur d'Anger) et directe dans un matériau semi-conducteur (à droite – détecteur CZT) – source présentation AFPPE Nov. 2018.

**Figure 2.** Comparaison des résultats obtenus avec les caméras Discovery-NM530c (NM), DSPECT (DSP), IQSPECT (IQ) et Conv-SPECT (Conv) selon 3 paramètres : 1) la sensibilité de détection en mode tomographique déterminée sur fantôme (graphe en haut, à gauche) et dans les conditions cliniques où le nombre de coups du myocarde est normalisé par rapport au temps d'acquisition et à l'activité injectée (graphe en haut, à droite) ; 2) la résolution spatiale déterminée avec l'objet-test recommandé par le protocole NEMA (graphe au milieu, à gauche où c, r et t représentent respectivement les résolutions spatiales centrale, radiale et tangentielle) et évaluée dans les conditions cliniques avec l'indice « sharpness » (graphe au milieu, à droite) ; 3) le rapport contraste/bruit déterminé sur fantôme (graphe en bas, à gauche) et sur les images des patients (graphe en bas, à droite) – extraite (4).

**Figure 3.** Exemple d'images cliniques d'un infarctus du myocarde antérieur (flèches rouges) en fin de systole, obtenues à partir des images IRM segmentées du même patient (en haut) et simulation Monte-Carlo de la caméra DSPECT ; comparaison à l'enregistrement de tomoscintigraphie myocardique effectivement réalisé sur la caméra à semi-conducteurs (en bas) – extraite (10).

**Figure 4.** Exemple d'images concordantes d'ischémie obtenues après une tomoscintigraphie myocardique de perfusion sur caméra conventionnelle d'Anger (en haut) et sur caméra à semi-conducteurs D-SPECT® (en bas) – extraite (11).

**Figure 5.** Représentation schématique de l'étude DSPECT-BIS avec injections de  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi à l'effort,  $^{201}\text{Tl}$  au repos puis  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi au repos – extraite (15).

**Figure 6.** Spectre en énergie obtenu à partir d'une acquisition en double isotope :  $^{99m}\text{Tc}$  et  $^{201}\text{Tl}$  avec les fenêtres d'énergie (N1 à N6) utilisées dans l'algorithme de reconstruction – extraite (16).

**Figure 7.** Exemples de contours de ventricule gauche (VG) obtenus sur la caméra D.SPECT® et sur la caméra conventionnelle (2D-RNA) à partir de l'enregistrement d'un ballon rempli d'une solution de 100 mL et 50 mL (à gauche) et d'un patient (à droite) – extraite (22).

**Figure 8.** (A) Nombre de coups mesurés à partir de l'enregistrement planaire conventionnel 2D-RNA en fonction du nombre de coups mesurés à partir de l'enregistrement D-SPECT pour des ballons de volume identique et après normalisation pour chaque caméra pour un volume de 400 mL (on suppose pour ce volume, que l'effet de volume partiel n'est pas présent quelque soit la caméra utilisée). (B) Estimation du nombre de coups 2D-RNA obtenus chez les patients en fin de systole après normalisation par rapport au volume de fin de diastole en fonction du nombre de coups obtenus sur l'enregistrement 3D SPECT100 (carrés noirs) et SPECT30 (carrés bleus) – extraite (22).

**Figure 9.** Comparaison des technologies de détection utilisant des tubes photomultiplicateurs conventionnels et des détecteurs SiPM – extraite (23).

**Figure 10.** Évolution pour les TEP Vereos (cercles bleus) et Ingenuity (cercles rouges) de la résolution temporelle (A) et de la résolution en énergie (B) en fonction de la concentration d'activité – extraite (26).

**Figure 11.** Taux de comptage des coïncidences vraies dans l'image reconstruite  $\square_{\square\square\square}$  et taux de comptage réel extrapolé  $\square_{\square\square\square}$  pour les TEP Vereos (A) et Ingenuity (B) – extraite (26).

**Figure 12.** Description de la géométrie d'acquisition du TEP/TDM Vereos (Philips Healthcare) dans GATE – extraite (28).

**Figure 13.** Coupes axiales du fantôme IEC passant par le centre des sphères obtenues à partir de la simulation (à gauche) et de l'expérimentation (à droite), images reconstruites avec un algorithme OSEM : 2 itérations et 10 sous-ensembles. Sur chacune de ces images, un profil linéaire de largeur 6 mm a été tracé passant par le centre des sphères chaudes de diamètres 10 et 22 mm. Les courbes obtenues sont représentées en rouge pour la simulation et en noir pour l'expérimentation – extraite (28).

**Figure 14.** Projections d'intensité maximale des images de 2 patients enregistrées avec les TEP Vereos et Ingenuity et reconstruites avec l'information temps de vol (TOF) ou sans l'information temps de vol (non-TOF) pour un nombre d'itérations OSEM maximisant le rapport signal sur bruit (SNR) d'éléments de petite taille (en haut) (4 itérations pour les images nonTOF et 1 et 2 itérations pour les images TOF pour la TEP numérique et analogique respectivement), comparaisons entre la TEP numérique (lignes bleues) et la TEP analogique (lignes rouges) pour les images reconstruites avec l'information TOF (TOF, traits pleins) et nonTOF (lignes pointillées), des relations entre le SNR pour les adénopathies de 8 à 9 mm de diamètre (en bas, à gauche) et de bruit relatif en fonction du nombre d'itérations (en bas, à droite) – extraite (30).

**Figure 15.** Représentations schématiques des méthodes utilisées pour A) quantifier le contraste entre la substance grise (striatum et lobe occipital) et la substance blanche (centres semi-ovales), B) déterminer l'indice de *sharpness* avec la pente maximale des profils perpendiculaires aux interfaces entre substance grise et substance blanche (striatums et lobe occipital) et C) quantifier le niveau de bruit relatif dans la substance blanche (centre semi-ovale) – extraite (36).

**Figure 16.** Colonne de gauche : diagrammes en boîte représentant les distributions : A) du contraste entre substances grise et blanche, B) de l'indice de sharpness et C) du bruit relatif, obtenus sur les images reconstruites avec des voxels de 2 mm pour les TEP Ingenuity et Vereos et des voxels de 1 mm pour le TEP Vereos. Colonne de droite : résultats de l'analyse visuelle des images effectuée par deux médecins expérimentés, représentés par la somme des scores pour A) le contraste, B) la résolution spatiale et C) le bruit relatif – extraite (36).

**Figure 17.** Classification OMS 2016 des gliomes diffus. La plupart des gliomes appartiennent à une de ces trois catégories moléculaires : IDH non muté (en rouge) parmi lesquels certains grade 2 ou 3 se comporte comme des glioblastomes ( ! ), IDH muté sans co-délétion 1p/19q (en rose), ou IDH muté avec co-délétion 1p/19q (en bleu). Histologiquement, les gliomes IDH non muté ou muté sans co-délétion 1p/19q ont généralement un phénotype astrocytaire, et les gliomes IDH muté avec co-délétion 1p/19q un phénotype oligodendrogial - extraite (44).

**Figure 18.** Coupes axiales de TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA illustrant le volume métabolique tumoral obtenu pour chaque groupe de gliomes (colonne de gauche), l'évolution du ratio  $\text{TBR}_{\text{mean}}$  en fonction du temps (colonne du milieu) : la valeur de TTP est représentée par la ligne bleu clair, la pente étant représentée par la courbe bleu foncé et coupes axiales IRM correspondantes, pondération T1 avec injection de produit de contraste (colonne de droite). **a.** Homme, 27 ans présentant un astrocytome, IDH muté ( $\text{TBR}_{\text{mean}}$  de 1,4,  $\text{TBR}_{\text{max}}$  de 2,7,  $\text{TSR}_{\text{mean}}$  de 1,  $\text{TSR}_{\text{max}}$  de 2,  $\text{MTV}$  de 16,6 ml,  $\text{TTP}$  de 30 min,  $\text{pente}$  de  $0,21 \text{ h}^{-1}$ ), **b.** Femme, 79 ans présentant un astrocytome, IDH non muté ( $\text{TBR}_{\text{mean}}$  de 1,3,  $\text{TBR}_{\text{max}}$  de 1,6,  $\text{TSR}_{\text{mean}}$  de 1,  $\text{TSR}_{\text{max}}$  de 1,2,  $\text{MTV}$  de 12,3 ml,  $\text{TTP}$  de 4,9 min,  $\text{pente}$  de  $0,07 \text{ h}^{-1}$ ), **c.** Femme, 57 ans présentant un oligodendrogliome, IDH muté et codélétion 1p/19q ( $\text{TBR}_{\text{mean}}$  de 1,7,  $\text{TBR}_{\text{max}}$  de 2,8,  $\text{TSR}_{\text{mean}}$  de 1,3,  $\text{TSR}_{\text{max}}$  de 2,2,  $\text{MTV}$  de 27,5 ml,  $\text{TTP}$  de 30 min,  $\text{pente}$  de  $0,86 \text{ h}^{-1}$ ), **d.** Femme, 22 ans présentant un glioblastome, IDH non muté ( $\text{TBR}_{\text{mean}}$  de 2,7,  $\text{TBR}_{\text{max}}$  de 5,3,  $\text{TSR}_{\text{mean}}$  de 2,2,  $\text{TSR}_{\text{max}}$  de 4,2,  $\text{MTV}$  de 73 ml,  $\text{TTP}$  de 4,1 min,  $\text{pente}$  de  $-10,34 \text{ h}^{-1}$ ) - extraite (54).

**Figure 19.** Représentation des courbes AUC pour les paramètres statiques :  $\text{TBR}_{\text{max}}$ ,  $\text{TBR}_{\text{mean}}$ ,  $\text{TSR}_{\text{max}}$ ,  $\text{TSR}_{\text{mean}}$ , du volume métabolique ( $\text{MTV}$ ) et de la pente pour la prédiction de gliomes de haut grade  $n=33$  (à gauche) et les gliomes de bas grade  $n=18$  (à droite) – extraite (55).

**Figure 20.** Représentation schématique de la méthodologie mise en œuvre pour cette étude: 1) réalisation des acquisitions et reconstructions TEP, 2) segmentation des volumes d'intérêt (contours rouges) et 3) extraction des caractéristiques radiomiques à partir des images représentées par des rectangles oranges, des volumes d'intérêt (rectangle gris), des étapes de traitement d'images (rectangles verts), des résultats intermédiaires (rectangles bleus) et des caractéristiques radiomiques finales obtenues (rectangles de couleur bleu claire). *GLCM* = gray level co-occurrencematrix; *GLRLM* = gray level run lengthmatrix; *GLSZM* = gray level size zonematrix; *MTV* = metabolic tumor volume; *NGTDM* = neighborhood gray tone difference matrix; *NGLDM* = neighboring gray level dependence; *TBR* = tumor-to-normal-brain ratio; *TSR* = tumor-to-striatum ratio; *TAC* = time-activity curve; *TTP* = time to peak – extraite (62).

**Figure 21.** Illustration des résultats obtenus pour 2 patients présentant : un gliome de grade II, IDH non muté (A) et un gliome de grade III, IDH muté et co-délétion 1p/19q (B). Pour chaque patient sont représentés une coupe axiale de 18F-FDOPA (à gauche), la courbe  $TBR_{mean}$  en fonction du temps (au milieu) avec la détermination du TTP (trait gris) et de la pente (trait bleu foncé), la coupe axiale IRM correspondante (FLAIR, à droite) et les contributions des caractéristiques radiomiques obtenues (en bas) pour la prédiction de la mutation IDH (A) et de la co-délétion 1p19q (B). L'importance des caractéristiques radiomiques sur le modèle est représentée en fonction de la longueur de la flèche, leurs noms et les scores correspondants sont indiquées en dessous. Les caractéristiques représentées en rouge tendent vers la classe positive (IDH+, co-délétion 1p/19q), les caractéristiques représentées en bleu tendent vers la classe négative (IDH-). *TTP* = time to peak; *ZP* = zone percentage; *DV* = difference variance; *LZE* = large-zone emphasis; *SZLGE* = small-zone low-gray-level emphasis; *GLNU* = gray-level nonuniformity; *DCNUN* = dependence count nonuniformity normalized. *IS* = intensity statistics; *GLCM* = gray level co-occurrence matrix; *GLRLM* = gray level run length matrix; *GLSZM* = gray level size zone matrix; *MORPH* = morphologic; *NGTDM* = neighborhood gray tone difference matrix; *NGLDM* = neighboring gray level dependence matrix – extraite (62).

**Figure 22.** Représentation de la géométrie d'acquisition de la camera CZT grand champ Veriton-CT avec le positionnement des 12 détecteurs autour du patient (A), l'utilisation d'un mode focalisé permettant l'enregistrement des projections sur un angle donné (B), la colonne de détection représentant une matrice de 128x16 pixels CZT (C) et une photo de la caméra CZT installé dans le service de médecine nucléaire du CHU de Caen (D) – extraite (6).

**Figure 23.** Représentation schématique des modes d'enregistrement disponibles sur la caméra CZT 3D : 1) enregistrement des projections sur 360° et 2) enregistrement focalisé sur une région d'intérêt illustrée par un cercle rouge.

**Figure 24.** Evaluation du contraste obtenu pour les caméras Veriton (carré orange), Symbia (rond bleu) et Discovery 670 (triangle vert) pour chacune des 6 sphères du fantôme de Jaszczak (diamètres 9.5, 12.7, 15.9, 19.1, 25.4 et 31.8 mm) et un temps d'enregistrement équivalent.

**Figure 25.** Evaluation de la sensibilité de détection pour une caméra conventionnelle (Conv-SPECT) et la caméra VERITON, du bruit mesuré dans une région homogène du fantôme et du coefficient de recouvrement de contraste sur la sphère de diamètre 10 mm. Activité de  $^{99m}\text{Tc}$  = 200 MBq, contraste sphères/fond = 8, temps d'enregistrement = 10 min.

**Figure 26.** Détermination du rapport striatum/occiput sur les enregistrements du fantôme anthropomorphe RSD sur caméra conventionnelle (carré), caméra CZT 3D avec focus striatum (triangle) et focus « cerveau » (rond). Les rapports ont été calculés en fonction du nombre d'itérations équivalentes. Les paramètres de reconstruction déterminés pour chacun des enregistrements permettent d'avoir une convergence du rapport striatum/occiput et sont représentés en noir – extraite (75).

**Figure 27.** Détermination sur les images TEMP du fantôme d'Hoffman (à gauche) et les images cliniques (à droite) : du contraste entre la substance grise/blanche (en haut), de la résolution spatiale évaluée à partir d'un indice de sharpness (milieu) et du bruit relatif (en bas) pour la caméra d'Anger (colonnes de gauche) et la caméra CZT grand champ avec un temps d'enregistrement de 100% (colonnes du milieu) et une acquisition correspondant à 50% (données obtenues à partir du mode list) (colonnes de droite) – extraite (76).

**Figure 28.** Coupes axiales du fantôme d'Hoffman obtenues après injection de 96 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$  sur la caméra conventionnelle (**A**), sur la caméra CZT avec un temps d'enregistrement identique à celui de la caméra conventionnelle 30 minutes (**B**) et un temps d'enregistrement correspondant à 50% soit 15 minutes (**C**) – extraite (76).

**Figure 29.** Détermination de l'activité volumique maximale pour chacune des sphères du fantôme IEC, exprimée par rapport à l'activité volumique réelle (A), évolution du rapport contraste/bruit (B), coupes TEMP du fantôme IEC passant par le centre des sphères (C) et d'un patient présentant une fracture de la vertèbre T4 (orientation sagittale) (D) en fonction du nombre d'itérations – extraite (85).

**Figure 30.** Images TEMP/TDM obtenues avec la caméra VERITON-CT après administration de 3 cures de Lutathera® de 7,4 GBq espacées de 2 mois, chez une patiente de 70 ans présentant des tumeurs neuroendocrines pancréatiques. Identification des lésions hépatiques et osseuses sur les images TEMP corps entier (**A**), la quantification absolue de ces lésions a démontré des diminutions progressives des valeurs de SUVmax (**B**), conduisant à une diminution moyenne globale de  $58 \% \pm 30 \%$  - extraite (89).

**Figure 31.** Représentation des thématiques proposées par le laboratoire IADI pour le prochain contrat quinquennal (2024-2028).

**Figure 32.** Représentation schématique d'un radiopharmaceutique composé d'un vecteur ciblant un type de cellule, d'un chélateur permettant de lier le vecteur et d'un isotope radioactif - source *Chrysalium Consulting*.

**Figure 33.** Images MIP (Maximum Intensity Projection) des enregistrements TEMP corps entier obtenus 24 heures après injection de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA avec la caméra CZT **Veriton 200series** (**A**). Ces images montrent une réduction de l'activité des lésions osseuses et ganglionnaires (TLA), parallèlement à une diminution du taux de l'antigène prostatique spécifique (PSA) plasmatique (**B**). Les activités lésionnelles (LA) ont été obtenues avec le produit du  $\text{SUV}_{\text{moyen}}$  et du volume déterminé avec un seuil SUV de 3 sur les enregistrements de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA et deux enregistrements de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA (**C**). Les LA déterminées sur les enregistrements de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA et  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA étaient corrélées ( $R^2 = 0,985$  pour les 24 plus grandes lésions, (**D**). L'activité totale de toutes les lésions (TLA) de chaque enregistrement TEMP était directement corrélée au taux de PSA ( $R^2 = 0,996$ , (**E**)).

**Figure 34.** Résultats des analyses de corrélation TEMP projetées sur des coupes axiales IRM avec pour chacun des 5 réseaux définis (par défaut, exécutif, insulaire, moteur et visuel), la région d'origine étant représentée par un cercle bleu, les coordonnées sont données dans le référentiel MNI – extraite (77).

**Figure 35.** Acquisitions TEMP corps entier en phases précoce (< 8 minutes d'enregistrement) et tardive (~ 18 minutes d'enregistrement) obtenues sur les caméras VERITON-CT (Spectrum Dynamics Medical) du service de médecine nucléaire du CHRU de Nancy : patiente de 25 ans ne présentant pas de fixation pathologique et pour laquelle l'examen est considéré comme normal après injection de 522 MBq de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP (à gauche), patiente de 59 ans présentant une fixation de l'aile sacro-iliaque gauche, visible sur les enregistrements TEMP en temps précoce et en temps tardif après injection de 548 MBq (au milieu) et patiente de 30 ans présentant des fixations diffuses au niveau des articulations (poignets, mains, chevilles) après injection de 589 MBq de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP. Les images sont affichées en échelle SUV pour les temps précoce (de 0 à 6 SUV) et tardif (de 0 à 13 SUV).

**Figure 36.** Lésion osseuse solitaire de la 10<sup>ème</sup> côté droite de nature indéterminée à l'imagerie conventionnelle. Rendu volumique 3D de l'acquisition TDM (**A**), courbe activité-temps correspondant au temps vasculaire (la lésion osseuse est représentée en vert, l'activité vasculaire mesurée au niveau du cœur est représentée en rouge) (**B**), acquisition TEMP/TDM au temps précoce (**C**) et acquisition TEMP/TDM au temps tardif (**D**). Analyse multiparamétrique : TTP = 90 secondes, SUV<sub>max</sub> lésion en temps précoce = 2,6 et SUV<sub>max</sub> lésion en temps tardif = 9,8. Biopsie en faveur d'une lésion osseuse bénigne de dysplasie fibreuse.

**Tableau 1.** Comparaison des performances des principaux photodétecteurs utilisés en imagerie TEP : tubes photomultiplicateurs conventionnels (PMT), photodiodes à avalanche (APD)\*, photomultiplicateurs au Silicium (SiPM).



# I. Introduction

La médecine nucléaire est une spécialité en constante évolution du fait de développements technologiques et méthodologiques importants. L'arrivée sur le marché de caméras à semi-conducteurs (CZT) dédiées à la cardiologie nucléaire puis plus récemment de caméras CZT dites grand-champ et de caméras de tomographie par émissions de positons (TEP) avec de large champ de vue amènent à revoir les protocoles d'examens et envisager de nouvelles applications cliniques. Ce mémoire a pour objectif de présenter les principaux travaux de recherche réalisés dans le domaine de l'imagerie en médecine nucléaire dans les domaines de la cardiologie, la neurologie et l'oncologie.

Nous présenterons dans une première partie notre formation, puis nos titres et travaux. Nous développerons dans un second temps les travaux de recherche réalisés ces dernières années avec une recherche personnelle dans le cadre de la réalisation de ma thèse d'Université puis au travers de l'encadrement d'étudiants. Quatre axes de recherche ont été identifiés en lien avec les travaux réalisés, ils seront présentés par ordre chronologique.

Le premier thème abordé concerne les caméras CZT dédiées à la cardiologie nucléaire. Installées au début des années 2010 dans les services de médecine nucléaire, elles continuent une révolution technologique en scintigraphie par comparaison au principe de détection indirecte mis au point par Hal Anger dans les années 1960. La caractérisation des performances de ces nouvelles caméras sera effectuée avant de présenter l'optimisation des protocoles pour la cardiologie nucléaire.

Le deuxième axe de recherche est en lien avec le développement de caméras TEP dites « numériques » permettant une amélioration des performances en terme de qualité d'image. Le remplacement des tubes photomultiplicateurs par des détecteurs SiPM (photomultiplicateurs à silicium) constitue l'une des principales avancées technologiques TEP de ces dernières années. Ces détecteurs ont permis un gain en résolution temporelle avec un impact majeur sur la routine clinique.

Parallèlement aux évolutions technologiques, le développement de nouvelles méthodes de traitement d'images TEP permet d'exploiter l'ensemble des informations enregistrées par les systèmes d'imagerie. Ces méthodes d'analyse d'images TEP statiques et dynamiques (ie intégrant la dimension temporelle) avec de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA ont été appliquées en neuro-oncologie pour la caractérisation des gliomes.

Le dernier axe de recherche présentera la caractérisation des performances des caméras CZT grand champ dont l'utilisation modifie grandement les pratiques cliniques. En effet, ces systèmes permettent de réaliser des enregistrements TEMP/TDM corps entier en trois dimensions et d'obtenir des images quantitatives, informations nécessaires au diagnostic et au suivi en oncologie.

Enfin, une dernière partie présentera les projets de recherche en lien avec les thématiques du laboratoire et du service de médecine nucléaire du CHRU de Nancy, avec notamment de nombreuses perspectives en radiothérapie interne sectorisée (RTIV).

## II. Curriculum Vitae

### **Laetitia IMBERT**

Née le 5 novembre 1984 à Gap (05)

CHRU Nancy Brabois

Service de Médecine Nucléaire

Rue du Morvan

54500 Vandœuvre-lès-Nancy

Tel : 06.98.78.32.86

Fixe : 03.83.15.78.79

Mail : [l.imbert@chru-nancy.fr](mailto:l.imbert@chru-nancy.fr)

### **1. Diplômes obtenus**

**2008 : Master 2 Ingénierie pour la Santé** (option Physique Médicale), Université Claude Bernard (Lyon).

**2008 : Diplôme d'Ingénieur ESIL** (Ecole Supérieure d'Ingénieurs de Luminy) option génie biomédical, Université Aix-Marseille II (Marseille).

**2009 : Diplôme de Qualification en Physique Radiologique et Médicale (DQPRM)**, INSTN (Institut national des sciences et techniques nucléaires), Saclay.

**2012 : Thèse d'Université**, Ecole Doctorale IAEM, Université de Lorraine.

**2013 : Personne Compétente en Radioprotection**, secteur médical, option sources non scellées, INSTN Saclay.

**2018 : Renouvellement Personne Compétente en Radioprotection**, secteur médical, option sources non scellées, IMOGERE, Université de Caen Normandie.

**2023 : Personne Compétente en Radioprotection**, secteur médical, option sources scellées et non scellées, RPCS, Nancy.

## 2. Expérience professionnelle

**Avril 2007 – Juillet 2007** : Stage 2<sup>ème</sup> année d'école d'ingénieurs ESIL « *Evaluation de la dose au fœtus chez une patiente traitée par radiothérapie externe* », Edinburgh Cancer Centre, Edimbourg, Ecosse.

**Février 2008 – Août 2008** : Stage Master 2 Ingénierie pour la Santé option Physique Médicale « *Etablissement d'un protocole pour l'utilisation des images 4D dans le plan de traitement* », réalisé au Centre Léon Bérard (Lyon) sous la direction de Chantal Ginestet, Myriam Ayadi et David Sarrut (CREATIS : CNRS UMR5220 ; Inserm U1294; INSA-Lyon; Université Lyon 1).

**Novembre 2008 – Octobre 2009** : Stage DQPRM (Diplôme de Qualification en Physique Radiologique et Médicale) réalisé en *radiothérapie externe* et *radiologie* à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL) et en *médecine nucléaire* au CHRU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy.

**Décembre 2009** : Physicienne médicale en radiothérapie externe, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy.

**Janvier 2010 – Décembre 2012** : Physicienne médicale en médecine nucléaire et thèse d'université (laboratoire CRAN CNRS UMR7039, Université de Lorraine) réalisée au CHRU de Nancy (Vandœuvre-lès-Nancy) sous la direction de Mr Alain Noel et Pr Gilles Karcher, : « *Analyse et modélisation des performances d'un nouveau type de détecteur en médecine nucléaire : du détecteur Anger au détecteur semi-conducteur* ».

**Depuis Janvier 2010** : Physicienne médicale en médecine nucléaire, CHRU Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy.

**Depuis Mars 2013** : Personne Compétente en Radioprotection pour le GIE Nancyclotep (plateforme de recherche en imagerie préclinique, CHRU Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy).

### 3. Positions académiques et sociétés savantes

<b>2023-...</b>	Membre du comité « Physique » de l'EANM (European Association of Nuclear Medicine) - physics committee
	Membre de la société savante européenne de médecine nucléaire : EANM
<b>2023</b>	Membre du Comité Scientifique des 61 <sup>èmes</sup> Journées Scientifiques de la SFPM (Société Française de Physique Médicale), Nancy
<b>2022-...</b>	Coordinatrice d'un groupe de travail européen EFOMP (European Federation of Organization Medical Physics) / EANM sur le contrôle qualité des caméras conventionnelles et semi-conducteurs « Quality controls in conventional and solid state detector gamma cameras »
<b>2022</b>	Co-organisatrice du séminaire de médecine nucléaire en marge des 60 <sup>èmes</sup> Journées Scientifiques de la Société Française de Physique Médicale, Avignon
<b>2021-...</b>	Membre du groupe d'intérêt européen sur la dosimétrie en médecine nucléaire SIGFRID (Special Interest Groupe for « Radionuclide Internal Dosimetry ») de l'EFOMP
<b>2021-...</b>	Membre du Comité Scientifique du projet Health Data Hub de la SFMN (Société Française de Médecine Nucléaire)
<b>2020-...</b>	Membre du Comité Scientifique et Pédagogique (CSP) de l'ODPC Médecine Nucléaire (Organisme de Développement Professionnel Continu)
<b>2019-...</b>	Editeur associé, EJNMMI Physics (European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging)
<b>2019-...</b>	Coordinatrice Groupe de Travail SFPM : Les caméras CZT grand champ
<b>2019-...</b>	Membre du comité de Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) de la SFMN
<b>2019-...</b>	Membre du Conseil National de Physique Médicale (CN2PM)
<b>2019-2022</b>	Coordinatrice section Médecine Nucléaire de la SFPM
<b>2019</b>	Membre du Comité Scientifique des 5 <sup>èmes</sup> Journées Francophones de Médecine Nucléaire (Paris)
<b>2019</b>	Commission Concours d'ingénieurs de recherche externe – Université de Lorraine
<b>2018</b>	Membre d'un groupe de travail UNICANCER : Dosimétrie en radioembolisation hépatique à l'Yttrium-90
<b>2016-2020</b>	Coordinatrice Groupe de Travail SFPM : Les caméras CZT cardiaques dédiées
<b>2016</b>	Membre du Comité Scientifique des 55 <sup>èmes</sup> Journées Scientifiques de la SFPM, Nancy

<b>2010-...</b>	Membre de la société savante française de physique médicale : SFPM
-----------------	--

Relecteur pour :

- Journal of Nuclear Cardiology (IF = 3,872)
- European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Physics (IF = 3,86)
- European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Research (IF = 3,434)
- Physica Medica : European Journal of Medical Physics (IF = 3,119)
- Clinical and Translational Imaging (IF = 2,507)
- Frontiers in Medicine (IF = 5,058)
- Scientific reports (IF = 4,996)
- Médecine Nucléaire

## 4. Titres et Travaux

### Préanalyse :

Les principaux journaux reconnus dans mon domaine sont :

#### **Rang A :**

- Journal of Nuclear Medicine
- European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
- Clinical Nuclear of Medicine

#### **Rang B :**

- Cancers
- European Radiology

#### **Rang C :**

- Journal of Nuclear Cardiology
- European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Physics
- European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Research

### Résumé des publications scientifiques :

Points SIGAPS au 09/06/2023 : **769**

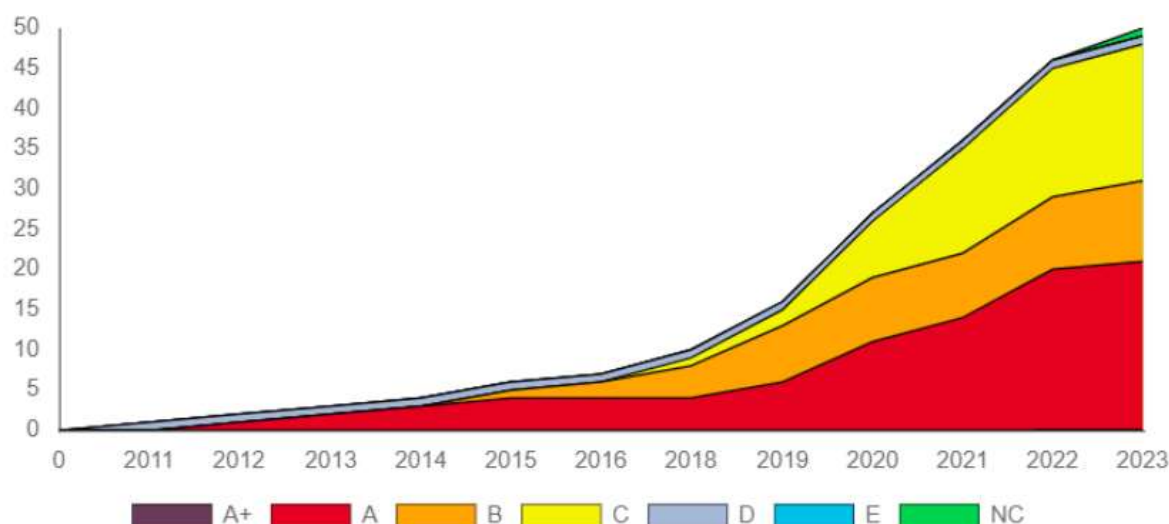
Indice H : **16**

Période : 2011 - 2023										
Année	Total	A+	A	B	C	D	E	NC	Score	Score Frac.
2011	1	0	0	0	0	1	0	0	6	0.43
2012	1	0	1	0	0	0	0	0	32	1.52
2013	1	0	1	0	0	0	0	0	8	0.35
2014	1	0	1	0	0	0	0	0	24	1.04
2015	2	0	1	1	0	0	0	0	32	1.60
2016	1	0	0	1	0	0	0	0	24	3.00
2017	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2018	3	0	0	2	1	0	0	0	50	2.23
2019	6	0	2	3	1	0	0	0	124	8.17
2020	11	0	5	1	5	0	0	0	162	9.17
2021	9	0	3	0	6	0	0	0	132	9.71
2022	10	0	6	1	3	0	0	0	134	7.56
2023	4	0	1	1	1	0	0	1	41	2.09
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>0</b>	<b>21</b>	<b>10</b>	<b>17</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>769</b>	<b>46.86</b>

*Nombre de points SIGAPS obtenus par année.*

A ce jour, je compte :

- 6 articles en 1<sup>er</sup> auteur
- 5 articles en 2<sup>ème</sup> auteur
- 14 articles en avant dernier auteur (*issus de l'encadrement*)
- 7 articles en dernier auteur (*issus de l'encadrement*)



*Nombre d'articles publiés en fonction du rang du journal.*

## 4.1 Publications scientifiques

### a. Référencées dans Pubmed

1. Ayadi M, Bouilhol G, **Imbert L**, Ginestet C, Sarrut D. Optimisation des paramètres d'acquisition scanographique pour la radiothérapie des tumeurs mobiles [Scan acquisition parameter optimization for the treatment of moving tumors in radiotherapy]. *Cancer Radiother.* 2011 Apr;15(2):115-22.
2. **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 Dec;53(12):1897-903.
3. Verger A, Djaballah W, Fourquet N, Rouzet F, Koehl G, **Imbert L**, et al. Comparison between stress myocardial perfusion SPECT recorded with cadmium-zinc-telluride and Anger cameras in various study protocols. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Feb;40(3):331-40.
4. Verger A, **Imbert L**, Yagdigul Y, Fay R, Djaballah W, Rouzet F, et al. Factors affecting the myocardial activity acquired during exercise SPECT with a high-sensitivity cardiac CZT camera as compared with conventional Anger camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Mar;41(3):522-8.
5. **Imbert L**, Galbrun E, Odille F, Poussier S, Noel A, Wolf D, et al. Assessment of a Monte-Carlo simulation of SPECT recordings from a new generation heart-centric semiconductor camera: from point sources to human images. *Phys Med Biol.* 2015 Feb 7;60(3):1007-18.
6. Perrin M, Djaballah W, Moulin F, Claudin M, Veran N, **Imbert L**, et al. Stress-first protocol for myocardial perfusion SPECT imaging with semiconductor cameras: high diagnostic performances with significant reduction in patient radiation doses. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Jun;42(7):1004-11.
7. **Imbert L**, Marie P-Y. CZT cameras: A technological jump for myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2016 Aug;23(4):894-6.



8. Claudin M, **Imbert L**, Djaballah W, Veran N, Poussier S, Roch V et al. Routine evaluation of left ventricular function using CZT-SPECT, with low injected activities and limited recording times. *Journal of Nuclear Cardiology* 2018;25:249.
9. **Imbert L**, Roch V, Merlin C, Djaballah 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 Feb;25(1):249-256.
10. Isal S, Pierson J, **Imbert L**, Clement A, Collet C, Pinel S et al. PET imaging of Ga-68-NODAGA-RGD, as compared with F-18-fluorodeoxyglucose, in experimental rodent models of engrafted glioblastoma. *EJNMMI Res.* 2018 Jun 15;8(1):51.
11. Marie P-Y, **Imbert L**. Proposed volume-based methods for correcting the shift in left ventricular ejection fraction from blood-pool gated SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2019 Oct;26(5):1552-1554.
12. Perrin M, Roch V, Claudin M, ..., **Imbert L**. Assessment of Myocardial CZT SPECT Recording in a Forward-Leaning Bikerlike Position. *J Nucl Med.* 2019 Jun;60(6):824-829.
13. Salvadori J, **Imbert L**, Perrin M, Karcher G, Lamiral Z, Marie PY et al. Head-to-head comparison of image quality between brain F-18-FDG images recorded with a fully digital versus a last-generation analog PET camera. *EJNMMI Res.* 2019 Jul 12;9(1):61.
14. Salvadori J, Perrin M, Marie P-Y, **Imbert L**, Verger A. High-Resolution Brain F-18-FDG Images Provided by Fully Digital PET. *Clin Nucl Med.* 2019 Apr;44(4):301-302.
15. Salvadori J, Petegnief Y, Sabbah R, ..., **Imbert L**. Compared vulnerabilities to small cardiac motions between different cameras used for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2019 Aug;26(4):1313-1322.
16. Tissot H, Roch V, Morel O, ..., **Imbert L**. Left ventricular ejection fraction determined with the simulation of a very low-dose CZT-PECT protocol and an additional count-calibration on planar radionuclide angiographic data. *J Nucl Cardiol.* 2019 Oct;26(5):1539-1549.
17. Bordonne M, Chawki MB, Marie P-Y, ..., **Imbert L**, Verger A. High-quality brain perfusion SPECT images may be achieved with a high-speed recording using 360 degrees CZT camera. *EJNMMI Phys.* 2020 Nov 4;7(1):65.
18. Bordonne M, Marie P-Y, **Imbert L**, Verger A. Brain perfusion SPECT acquired using a dedicated brain configuration on a 360° whole-body CZT-camera. *J Neuroradiol.* 2020 Mar;47(2):180-181.
19. Boursier C, Duval X, Bourdon A,..., **Imbert L** et al. ECG-Gated Cardiac FDG PET Acquisitions Significantly Improve Detectability of Infective Endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020 Dec;13(12):2691-2693.
20. Chevalier E, Boursier C, Claudin M, Marie P-Y, **Imbert L**. Feasibility of Lu-177 Therapy Monitoring Using Fast Whole-Body SPECT Recordings Provided by a High-Speed 360 degrees CZT Camera. *Clin Nucl Med.* 2020 Nov;45(11):e493-e494.
21. Ginet M, Zaragori T, Marie P-Y, ..., **Imbert L**, Verger A. Integration of dynamic parameters in the analysis of F-18-FDopa PET imaging improves the prediction of molecular features of gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Jun;47(6):1381-1390.
22. Hyafil F, Chequer R, Sorbets E, ..., **Imbert L**, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic performances of Rubidium-PET and SPECT with CZT camera for the detection of myocardial ischemia in a population of women and overweight individuals. *J Nucl Cardiol.* 2020 Jun;27(3):755-768.
23. Melki S, Chawki MB, Marie P-Y, **Imbert L**, Verger A. Augmented planar bone scintigraphy obtained from a whole-body SPECT recording of less than 20 min with a high-sensitivity 360 degrees CZT camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 May;47(5):1329-1331.

24. Salvadori J, Labour J, Odille F, ..., **Imbert L**, Sarrut D. Monte Carlo simulation of digital photon counting PET. *Ejnmmi Physics* 2020;7:23.
25. Salvadori J, Odille F, Verger A, ..., **Imbert L**. 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 Apr 25;7(1):23.
26. Zaragori T, Ginot M, Marie P-Y, ..., **Imbert L**, Verger A. Use of static and dynamic [F-18]-F-DOPA PET parameters for detecting patients with glioma recurrence or progression. *EJNMMI Res.* 2020 May 29;10(1):56.
27. Verger A, Bahloul A, Melki S, Karcher G, **Imbert L**, Marie P-Y. Tracheobronchitis signs observed on ventilation lung scintigraphy during the course of COVID-19 infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Oct;47(11):2709-2710.
28. Bahloul A, Boursier C, Jeulin H, **Imbert L**, Mandry D, Karcher G et al. CT abnormalities evocative of lung infection are associated with lower (<sup>18</sup>F)-FDG uptake in confirmed COVID-19 patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2021;48:282–286.
29. Bahloul A, Verger A, Mandry D, ..., **Imbert L**, Marie PY. Signs of tracheobronchitis may constitute the principal finding on the lung SPECT/CT images of COVID-19 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Jul;48(8):2525-2530.
30. Salvadori J, Odille F, Karcher G, Marie P-Y, **Imbert L**. Fully digital PET is unaffected by any deterioration in TOF resolution and TOF image quality in the wide range of routine PET count rates. *EJNMMI Phys.* 2021 Jan 6;8(1):1.
31. Verger A, **Imbert L**, Zaragori T. Dynamic amino-acid PET in neuro-oncology: a prognostic tool becomes essential. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Dec;48(13):4129-4132.
32. Chawki MB, Goncalves T, Boursier C, ..., **Imbert L**, et al. Assessment of the routine reporting of very low-dose exercise-first myocardial perfusion SPECT from a large-scale real-world cohort and correlation with the subsequent reporting of coronary stenosis at angiography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022 Mar;49(4):1223-1231.
33. Zaragori T, Doyen M, Rech F, ..., **Imbert L**, Verger A. Dynamic 18F-FDopa PET Imaging for Newly Diagnosed Gliomas: Is a Semiquantitative Model Sufficient? *Front Oncol.* 2021 Oct 5;11:735257.
34. **Imbert L**, Perrin M, Claudin M, Boursier C, Marie P-Y. High quality attenuation-corrected myocardial perfusion images may be achieved in patients with morbid obesity using a whole-body CZT camera and a low-dose injection protocol. *J Nucl Cardiol.* 2021 Aug;28(4):1791-1792.
35. **Imbert L**, Marie P-Y. Low-dose gated bloodpool SPECT: Is it time to make the shift? *J Nucl Cardiol.* 2021 Jun;28(3):951-954.
36. Doyen M, Mairal E, Bordonne M, ..., **Imbert L**, Verger A. Effect of Point Spread Function Deconvolution in Reconstruction of Brain 18F-FDG PET Images on the Diagnostic Thinking Efficacy in Alzheimer's Disease. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jul 29;8:721551.
37. Piatkova Y, Payoux P, Boursier C, ..., **Imbert L**, Verger A. Prospective Paired Comparison of <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT Images Obtained With a 360°-CZT and a Conventional Camera. *Clin Nucl Med.* 2022 Jan 1;47(1):14-20.
38. Zaragori T, Oster J, Roch V, Hossu G, Chawki MB, Grignon R, ..., **Imbert L**, Verger A. <sup>18</sup>F-FDOPA PET for the Noninvasive Prediction of Glioma Molecular Parameters: A Radiomics Study. *J Nucl Med.* 2022 Jan;63(1):147-157.
39. Boursier C, Chevalier E, Filippetti L, **Imbert L**, Roch V, Huttin O, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC digital-PET imaging of inflammatory cell infiltrates in myocarditis following COVID-19 vaccination. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022 Mar;49(4):1433-1434.

40. Mairal E, **Imbert L**, Marie PY, Bahloul A. Three-phase bone quantitative-SPECT of navicular bones with a high-sensitivity whole-body CZT-camera in a Müller-Weiss syndrome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Jul;49(9):3295-3296.
41. Mairal E, Chevalier E, **Imbert L**, Boursier-Joppin C, Verger A. Multiparametric <sup>18</sup>F-FDG and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET Imaging in Bone Metastatic Meningioma Before Radionuclide Therapy: Assessment of Tumor Heterogeneity. *Clin Nucl Med*. 2022 Mar 1;47(3):e321-e322.
42. Decorads CE, Lambert A, Roch V, **Imbert L**, Perrin M, Claudin M, et al. Routine first-line detection of breast cancer therapy-related cardiotoxicity by serial, fast and ultra-low-dose equilibrium radionuclide angiography. *J Nucl Cardiol*. 2022 Oct 26.
43. Germaini M, Boursier C, Goehringer F, Selton-Suty C, Lefevre B, Roch V, **Imbert L**, et al. The detection of infectious endocarditis may be enhanced by a repeat FDG-PET while maintaining patients on a ketogenic diet. *J Nucl Cardiol*. 2022 Feb 22.
44. Boursier C, Chevalier E, Varlot J, Filippetti L, Huttin O, Roch V, **Imbert L**, et al. Detection of acute myocarditis by ECG-triggered PET imaging of somatostatin receptors compared to cardiac magnetic resonance: preliminary results. *J Nucl Cardiol*. 2022 Sep 19:1–7.
45. Ahrari S, Zaragori T, Bros M, Oster J, **Imbert L**, Verger A. Implementing the Point Spread Function Deconvolution for Better Molecular Characterization of Newly Diagnosed Gliomas: A Dynamic <sup>18</sup>F-FDOPA PET Radiomics Study. *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 23;14(23):5765.
46. Melki S, Moulinet T, Verger A, Marie PY, **Imbert L**, Bahloul A. Targeted therapy monitoring of BRAF-V600-mutant Erdheim-Chester disease by fast quantitative whole-body bone CZT-tomosintigraphies. *Eur J Hybrid Imaging*. 2023 Jan 13;7(1):1.
47. Boursier C, Weizman O, Chevalier E, **Imbert L**, Mandry D, Varlot J, et al. Acute Left Atrial Myocarditis due to Close Contact With Inflammatory Nodes and Identified by Combined Cardiac Magnetic Resonance and <sup>68</sup>Ga-Dotatoc Positron Emission Tomography Image Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2023 Apr;16(4):e014770.
48. Doyen M, Hossu G, Heyer S, Zaragori T, **Imbert L**, Verger A. Identification of resting-state networks using dynamic brain perfusion SPECT imaging: A fSPECT case report. *Front Hum Neurosci*. 2023 Apr 20;17:1125765.
49. Boursier C, Zaragori T, Bros M, Bordonne M, Melki S, Taillandier L, Blonski M, ..., **Imbert L**, Verger A. Semi-automated segmentation methods of SSTR PET for dosimetry prediction in refractory meningioma patients treated by SSTR-targeted peptide receptor radionuclide therapy. *Eur Radiol*. 2023 May 6.
50. Hurstel M, Joly L, **Imbert L**, Zimmermann G, Roch V, Schoepfer P, et al. Volume of the proximal half of the thoracic aorta is the most comprehensive FDG-PET/CT indicator of arterial aging throughout adulthood. *Eur J Hybrid Imaging*. 2023 Jun 28;7(1):11.

## b. Non référencées dans Pubmed

Certains journaux, souvent compagnons de journaux de référence, ne disposent pas d'impact factor (IF). Ils sont importants pour communiquer avec la communauté française et auprès des industriels partenaires.

1. **Imbert L**. Overview on whole body CZT cameras: The key points for the physicist. *Medecine Nucleaire-Imagerie Fonctionnelle Et Metabolique* 2018;42:194–195.
2. **Imbert L**. Performance of whole body CZT-cameras and clinical impact. *Medecine Nucleaire-Imagerie Fonctionnelle Et Metabolique* 2019;43:236–236.

3. **Imbert L**, Marie PY, Galbrun E, Poussier S, Wolf D, Karcher G, et al. Initial assessment of the Monte-Carlo simulation of SPECT recording with the new region-centric CZT "DSPECT" camera. IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record 2012, pp. 2543-2545.
4. **Imbert L**, Perrin M, Verger A, Marie P-Y. Dose optimization for myocardial perfusion CZT-SPECT imaging: Why and how? Clinical and Translational Imaging 2016;4:13–20.
5. Bahloul A, Verger A, Blum A, Chawki MB, Perrin M, Melki S, ..., **Imbert L**. Bone Scintigraphy of Vertebral Fractures With a Whole-Body CZT Camera in a PET-Like Utilization. Front. Nucl. Med. 2021;1:740275.
6. Serre D, Doyeux K, Le Rouzic G, Barrau C, Hapdey S, Tylski P, Cassol E, **Imbert L**. Apport des caméras CZT grand champ 2D et 3D dans l'évolution des pratiques cliniques, Médecine Nucléaire, Volume 45, Issue 4, 2021, Pages 234-239.

### c. Chapitres de livre

1. **Imbert L**, Bahloul A, Verger A, Marie PY, Chapitre: CZT SPECT/CT gamma camera, in Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Editor A. Signore (2021).
2. **Imbert L**, Marie PY, Chapitre: CZT gamma cameras for nuclear cardiology, in Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Editor A. Signore (2021).
3. Djaballah K, Perrin M, **Imbert L**, Marie PY Réalisation et analyse des tomoscintigraphies de perfusion myocardique en fonction de l'indication, des radiotraceurs et des techniques de stress (section II : protocoles d'examens : Imagerie isotopique), *en cours de publication*.

## 4.2 Communications

La liste complète des communications orales ou affichées dans des colloques internationaux et nationaux est donnée dans l'annexe A. Seules les communications en tant que premier auteur seront présentées ci-dessous.

### *a) Communications orales internationales sur invitation*

<b>2023</b>	EANM LIPS session on Challenges on MBF quantification, Vienna (Austria)
	EANM <b>plenary session</b> : New Imaging Techniques – Jump aboard or Watch and Wait, Vienna (Austria)
	EANM Spectrum Dynamics Symposium: Performance of the Next Generation Digital SPECT/CT, Vienna (Austria)
<b>2022</b>	RSNA Clinical Experience with Digital SPECT/CT (Virtual meeting))
	EANM debate session, Myocardial Perfusion Imaging with PET – ready for clinical use? Barcelona (Spain)
	EANM Spectrum Dynamics Symposium: Clinical Experience with Next Generation Digital SPECT/CT, Barcelona (Spain)
	4 <sup>th</sup> European Congress of Medical Physics (ECMP), Novelty of solid-state detectors for dynamic SPECT, Dublin (Ireland)
	Swiss Congress of Radiology: Advances of CZT cameras in cardiac imaging, Fribourg (Switzerland)
	SNMMI Spectrum Dynamics Symposium: Digital Scanner Technology enabling advanced clinical applications in Nuclear Medicine: Optimization, Dynamic Imaging and Quantitation, Vancouver (Canada)
	Annual congress of the Israeli Society of Nuclear Medicine, Advantages of novel CZT, 12 detectors SPECT/CT technology: user's experience, Kefar Gil'adi (Israel)
<b>2021</b>	EANM Pre-congress symposium: Is Whole-body CZT the future? (Virtual meeting)
	EANM Spectrum Dynamics Symposium: Beyond total-body NM/CT imaging: in vivo imaging with dynamic 360° CZT SPECT/CT : Impact of SUV quantification in SPECT (Virtual meeting)
	SNMMI Spectrum Dynamics Symposium: Utilization of a 360° CZT Whole-Body SPECT/CT Camera for fully 3D Quantitative, Dynamic, and Therapeutic Imaging (Virtual meeting)
	3rd European Congress of Medical Physics (ECMP), Adaptive CZT body SPECT (Virtual meeting)
	Annual congress of the Israeli Society of Nuclear Medicine, Physics and clinical applications of large FOV CZT cameras, (Virtual meeting)

	Annual Meeting of the Japanese Society of Nuclear Medicine, Utilization of a 360° CZT Whole-Body SPECT/CT Camera for fully 3D Quantitative, Dynamic, and Therapeutic Imaging (Virtual meeting)
<b>2020</b>	Annual congress of the German society of Nuclear Medicine (DGN), Spectrum Dynamics Symposium 'From 180° Anger to 360° CZT clinical routine' (Virtual meeting)
	EANM, AHA Joint Symposium: New Approaches for Cardiovascular Imaging (Virtual Meeting)
	EANM Spectrum Dynamics Symposium : Quantitative analysis in clinical routine (Virtual meeting)
	SNMMI How nuclear medicine may help in the Diagnosis of COVID-19 patients (Virtual meeting)
<b>2019</b>	EANM Spectrum Dynamics Symposium: Performance of the Veriton 360° CZT SPECT/CT system: Analog to Digital Transition, Barcelona (Spain)
	EANM Digital detection in clinical NM (PET & SPECT) session, The physics of large FOV CZT detection, Barcelona (Spain)
	Annual congress of the Italian Society of Nuclear Medicine, Spectrum Dynamics Symposium: Implementation of digital technology in clinical practice, Rimini (Italy)
	SNMMI Spectrum Dynamics Symposium: Performance of 360° CZT Veriton system Digital Total Body SPECT-CT Imaging, Anaheim (California)
<b>2017</b>	EANM Philips Symposium, Performance of an analog PET-CT, Vienna (Austria)

*b) Autres communications orales internationales*

<b>2023</b>	EANM Head-to-head comparison of <sup>177</sup> Lu-DOTATATE dosimetry between high-speed 360° CZT-SPECT/CT and conventional SPECT/CT systems ( <i>ePoster presentation</i> ), Vienna (Austria)
<b>2020</b>	EANM <sup>177</sup> Lu dosimetry may be obtained on a whole-body scale through serial high-speed CZT-SPECT recordings (Virtual meeting)
<b>2017</b>	EANM Assessment of the impact of small cardiac motions according to motion direction for SPECT images provided by different Anger- and CZT-cameras ( <i>ePoster presentation</i> ). Vienna (Austria)
	EANM Impact of the modeling of charge collection on the simulation of SPECT recordings from semiconductor CZT cameras ( <i>ePoster presentation</i> ) Vienna (Austria)
<b>2012</b>	EANM Stress myocardial perfusion tomoscintigraphy with cadmium-zinc-telluride cameras: comparison with conventional Anger cameras according to study protocol and anthropometric parameters, Milan (Italy)

c) *Communications affichées internationales*

<b>2021</b>	SNMMI Feasibility of total body dosimetry of Lu-177 SPECT-CT images recorded by a CZT camera
<b>2020</b>	EANM Compared visual analyses of whole-body planar bone scintigraphies obtained from conventional Anger camera and from retro-projections after CT-based corrections of a high-speed SPECT recording using a 360° CZT-camera (Virtual meeting) SNMMI Absolute quantification provided by <sup>177</sup> Lu SPECT images recorded using a high-speed 360° whole-body CZT camera: a feasibility study on phantom and patient (Virtual meeting)
<b>2019</b>	EANM A whole-body bone SPECT of a high quality may be recorded in less than 20 minutes with the Veriton™ 360° CZT-camera, Barcelona (Spain) SNMMI A one-shot total-body bone SPECT may be recorded in less than 20 minutes with the high-sensitivity Veriton-CT™ CZT-SPECT camera, Anaheim (California) SNMMI Image quality of brain perfusion SPECT acquired with the total-body 360° CZT camera and a focal brain configuration of detectors, as compared with conventional SPECT and PET systems, Anaheim (California)
<b>2014</b>	EANM Assessment of a Monte-Carlo simulation of SPECT recordings from a new-generation heart-centric semiconductor camera: from punctual sources to human images, Gothenburg (Sweden)
<b>2013</b>	EANM "In silico" simulation of SPECT recording with a new-generation cardiac Semi-Conductor Gamma-camera, Lyon (France)
<b>2012</b>	IEEE Medical imaging conference, Initial Assessment of the Monte-Carlo Simulation of SPECT Recording with the New Region Centric CZT DSPECT Camera, Anaheim (California)

d) *Communications orales nationales sur invitation*

<b>2021</b>	JFMN <i>symposium Spectrum Dynamics</i> , Utilization of a 360° CZT Whole-Body SPECT/CT Camera for fully 3D Quantitative, Dynamic, and Therapeutic Imaging, (visioconférence)
<b>2020</b>	JFMN <i>symposium Spectrum Dynamics</i> , De la caméra d'Anger à la caméra 360° CZT, retour d'expérience VERITON-CT en routine clinique (visioconférence) IXe symposium scanner volumique & innovations technologiques : les dernières évolutions techniques The New SPECT-CT, Nancy
<b>2019</b>	JFMN, Performances et impact clinique des caméras CZT grand-champs, Paris (France) JFMN <i>symposium Spectrum Dynamics</i> , La caméra CZT Veriton : la solution pour une imagerie 3D rapide et peu irradiante ? Paris Journée du Club Français des Radiopharmaceutiques, Imagerie TEP en radiothérapie externe : le point de vue du physicien, Montpellier

	<i>Symposium Siemens Healthineers</i> , Optimisation des résolutions temporelles et impact sur le TOF, Brest
<b>2018</b>	SFPM, Les détecteurs numériques en scintigraphie TEMP, Toulouse
	JFMN, Les cameras CZT grand-champs : le point de vue du physicien, Lille
	JFMN <i>symposium Philips</i> , La physique du Vereos, Lille
	SFPM, EPU : Optimisation en cardiologie nucléaire, Paris
	SMNO, Retour d'expérience avec le TEP Philips Vereos, Belle-Île-en-Mer
	7 <sup>ème</sup> matinée régionale de formation des manipulateurs (AFPPE), Gamma-caméra CZT grand champ : une nouvelle technologie en médecine nucléaire, Nancy
	Philips, Retour d'expérience du TEP Vereos Philips, Paris
	Journée AFIB régionale, Retour d'expérience avec le TEP Philips Vereos, Nancy
<b>2017</b>	APRAMEN, Etat de l'art des performances des caméras CZT corps entier, Paris
	<i>Symposium Philips</i> , Comparaison des performances NEMA des caméras TEP Philips (analogique vs numérique), Nancy
<b>2016</b>	SFPM, EPU : Etat de l'art en cardiologie nucléaire, Marseille
	ACOMEN : Instrumentation en TEMP, Nancy
<b>2014</b>	SFPM, Etat de l'art des nouvelles caméras dédiées à l'étude de la perfusion myocardique en TEMP, Deauville
<b>2013</b>	Siemens, Table ronde IQPSECT : Acquisitions LEHR vs IQ-SPECT, Paris
<b>2012</b>	1 <sup>er</sup> Symposium Assurance Qualité et Radioprotection en médecine nucléaire, Optimisation des examens de médecine nucléaire : nouvelles techniques et technologies, Luxembourg

*e) Autres communications orales nationales*

<b>2016</b>	9 <sup>ème</sup> journée Claude Huriet de la recherche Biomédicale - Faculté de Médecine, Ma recherche en 300 secondes, CHU Nancy
<b>2015</b>	SFPM, Evaluation d'un protocole en double isotope <sup>99m</sup> Tc-sestamibi / <sup>201</sup> Thallium pour l'étude de la perfusion myocardique sur une caméra à semi-conducteurs, Lille
	8 <sup>ème</sup> journée Claude Huriet de la recherche Biomédicale - Faculté de Médecine, Modélisation numérique en imagerie médicale, CHU Nancy
<b>2012</b>	SFPM, Simulation d'une nouvelle gamma-caméra à semi-conducteurs avec la plateforme GATE, Strasbourg
<b>2011</b>	SFPM, Caractérisation et optimisation des performances de détecteurs de radioactivité en médecine nucléaire, Nantes
<b>2008</b>	SFPM, Apport du scanner 4D dans la définition des volumes : 1 <sup>ère</sup> étape Optimisation des paramètres d'acquisition de TDM thoracique, Marseille



*f) Communications affichées nationales*

<b>2013</b>	6 <sup>ème</sup> journée Claude Huriet de la recherche Biomédicale - Faculté de Médecine, Modélisation numérique de la caméra à semi-conducteurs DSPECT avec la plateforme de simulations Monte-Carlo GATE, CHU Nancy
	51 <sup>ème</sup> Colloque de Médecine Nucléaire, Modélisation numérique de la caméra à semi-conducteurs DSPECT avec la plateforme de simulations Monte-Carlo GATE, Rouen
<b>2012</b>	50 <sup>ème</sup> Colloque de Médecine Nucléaire de Langue Française, Comparaison des performances des nouvelles gamma-caméras de cardiologie nucléaire à enregistrement rapide sur fantôme et en condition d'utilisation clinique, Montpellier
	TOPIM – ESMI Winter Conference, Validation of the GATE Monte Carlo simulation platform for modelling a new semi-conductor gamma camera dedicated to nuclear cardiology, Les Houches
	7 <sup>ème</sup> journée Claude Huriet de la recherche Biomédicale - Faculté de Médecine, Comparaison des performances des nouvelles gamma-caméras de cardiologie nucléaire sur fantôme et en conditions d'utilisation clinique, CHU Nancy
	7 <sup>ème</sup> journée Claude Huriet de la recherche Biomédicale - Faculté de Médecine, Simulation d'une gamma-caméra à semi-conducteurs par la méthode de Monte-Carlo, CHU Nancy
<b>2011</b>	Journées Thématiques GDR « Imageries in vivo » (IMAGIV) Evaluation des performances de nouvelles caméras à enregistrement rapide pour l'imagerie cardiaque, Paris
<b>2010</b>	6 <sup>ème</sup> journée Claude Huriet de la recherche Biomédicale - Faculté de Médecine, Caractérisation et optimisation des performances de détecteurs de radioactivité en médecine nucléaire : du détecteur Anger au détecteur Semi-conducteur, CHU Nancy

### 4.3 Enseignement

<b>2018 - 2022</b>	<b>DES commun optionnel de Médecine Nucléaire et Radiologie, INSTN Saclay</b> Quantification en imagerie ostéoarticulaire, 2 h/an
<b>Depuis 2020</b>	<b>DES de Médecine Nucléaire, INSTN Saclay</b> Instrumentation en Tomographie par Emission de Positons, 6 h/an
<b>2019-2020</b>	Formation continue Radioprotection des patients en Médecine Nucléaire pour les Manipulateurs en ElectroRadiologie Médicale – 6 h/session ( <i>2 sessions organisées en avril 2019, décembre 2019, janvier 2020 et septembre 2020</i> )
<b>Depuis 2019</b>	Responsable de l'Etablissement d'Accueil Principal (EAP) en imagerie des étudiants DQPRM au CHRU de Nancy
<b>Depuis 2019</b>	2019 - ... : Master 1 « Traceurs. Imagerie Fonctionnelle et Moléculaire », Université de Lorraine (1h/an)
<b>Depuis 2017</b>	<b>Université de Lorraine, Master 1, Ingénierie santé – UE 834 Interactions ondes EM – Tissus Biologiques</b> Radioactivité, 3 h/an
<b>Depuis 2017</b>	<b>Université de Lorraine, Master 2, Ingénierie santé – UE 932 Innovations en Imageries et Technologies Médicales</b> Rappels des bases physiques de médecine nucléaire, 1 h 30/an Imagerie SPECT avancée, 1 h 30/an
<b>2016</b>	<b>Formation d'Action Concertée en Médecine Nucléaire (ACOMEN) pour les Manipulateurs en ElectroRadiologie Médicale</b> « Cardiologie Nucléaire » – <i>Nancy, 10 au 12 mai 2016</i> Instrumentation en Tomographie par Emission MonoPhotonique : 1h15 Enregistrements double-isotope : 30 min
<b>Depuis 2010</b>	<b>Institut de Formation des Manipulateurs en ElectroRadiologie Médicale (IFMEM), CHRU Nancy</b> S1 UE2.11 Radioactivité, 3 h/an S1 UE2.11 Dosimétrie, 2 h ( <i>novembre 2016</i> ) S2 UE3.4 Principe de l'activimètre, 1 h/an S2 UE3.4 Caméras à semi-conducteurs (CZT), 1 h 30/an S5 UE4.10 Contrôle qualité en Médecine Nucléaire, information au patient et son entourage, dosimétrie et radioprotection, 4 h/an S6 UE4.15 TD Radioprotection, 6 h/an
<b>Depuis 2010</b>	Formation continue des étudiants physiciens en médecine nucléaire pour l'obtention du Diplôme de Qualification en Physique Radiologique et Médicale (DQPRM)

## 4.4 Encadrement

### Encadrement TIPE (Travaux d'initiative personnelle encadrés)

Système de prévention et de protection contre les radiations, Paul Leroy et Benoît Bischoff, Lycée Louis de Cormontaigne, CPGE-PTSI, Metz 2021.

### Encadrement TPE (Travaux personnels encadrés)

La Médecine Nucléaire, Yacine Djaballah, Collège et Lycée Privés La Malgrange, classe de 1ère, Jarville-la-Malgrange 2011.

### Encadrement L3

*Evaluation du positionnement du cœur sur les images de tomoscintigraphie myocardique acquises sur caméra à semi-conducteurs (Cadmium-Zinc-Telluride).* Julien Jurczak, Licence Physique, Université de Lorraine, 2018.

### Ecoles d'ingénieurs

1. Projet d'Instrumentation Biomédicale. *La TEMP : détecteurs et PM, semi-conducteurs*, Lucie Bernard, Léonie Genestier, Solenne Piart, Ecole d'ingénieurs ISIFC, Génie Biomédical, 2ème année, Université de Franche-Comté, 2011.
2. *Optimisation de l'image nucléaire en microTEP* en réalisant une étude sur les paramètres de reconstruction. Gaëlle Emvalomenos, Polytech Lyon, 1ère année, Université Claude Bernard Lyon 1, 2013.

### Master 1

1. *Dosimétrie en radiothérapie interne vectorisée*. Nabawy Saleh, Ingénierie Nucléaire parcours Physique et Technologies des Rayonnements pour l'Industrie et la Physique Médicale, Université Clermont Ferrand, 2021.
2. *Modélisation de la caméra à semi-conducteurs DSPECT avec la plateforme GATE*. Matthieu Schmitt, Université de Lorraine, Ingénierie santé, 2012.
3. *Extraction d'informations cinétiques à partir d'une acquisition TEP réalisée en mode liste*. Steeven Frezier, Master BioSciences et Ingénierie de la Santé spécialité Ingénierie Biomédicale, 2017.

### Master 2

1. *Apport de la TEP cérébrale à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA dans les gliomes de haut grade en récurrence : une étude pilote monocentrique d'impact sur les pratiques de définition des volumes cibles avant radiothérapie*, **Nicolas Martz**, Master de Physique Médicale, Spécialité Radiophysique Médicale, Université Paris Sud, Faculté de Médecine, 2023.
2. *Quantification absolue en Lutétium 177 et dosimétrie*, **Caroline Boursier**, Master 2 PT Innovations en thérapeutique et diagnostic, Université de Lorraine, 2022.

3. *Quantification absolue en scintigraphie osseuse : évaluation sur fantôme et application clinique sur des patients suivis pour des fractures vertébrales*, **Achraf Bahloul**, Master Sciences pour l'Ingénieur, Spécialité Signaux et Images en Médecine, Université Paris-Est Créteil Val de Marne, 2020.
  - Bahloul et al. Bone Scintigraphy of Vertebral Fractures With a Whole-Body CZT Camera in a PET-Like Utilization. *Front. Nucl. Med.* 2021;1:740275.
4. *Mise au point d'une procédure optimisée à faible dose et permettant d'obtenir une haute qualité d'image en scintigraphie osseuse avec une nouvelle gamma-caméra à semi-conducteurs (CZT) : une étude sur fantômes et patients*, **Mohammad B. Chawki**. Master de physique médicale, Spécialité Imagerie BioMédicale (IBM), Université Paris Saclay, 2019.
  - Melki et al. Augmented planar bone scintigraphy obtained from a whole-body SPECT recording of less than 20 min with a high-sensitivity 360 degrees CZT camera. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2020;47:1329–1331.
5. *Extraction de données cinétiques à partir d'enregistrements dynamiques de TEP  $^{18}\text{F}$ -FDOPA cérébrales*, **Timothée Zaragori**. Master Ingénierie Nucléaire parcours Physique et Technologies des Rayonnements pour l'Industrie et la Physique Médicale, Université Clermont Auvergne, 2018.
6. *Etude des index de texture en tomographie par émission de positons pour caractériser l'hétérogénéité tumorale : apport de la caméra numérique de nouvelle génération par rapport à la caméra analogique*, **Marine Claudin**. Master BioSciences et Ingénierie de la Santé, Université de Lorraine, Spécialité M2 Biotechnologies Moléculaires et Bio Ingénierie – Physiopathologie et Thérapeutique, 2018.
7. *Modélisation numérique de la caméra DSPECT en conditions cliniques et validations expérimentales*, **Julien Jurczak**, Master de Physique Médicale, Spécialité Radiophysique Médicale, Université Paris Sud, Faculté de Médecine, 2016.
8. *Analyse pharmacocinétique de nouveaux traceurs en imagerie clinique et préclinique*. **Anthony Da-Fonseca** (en partenariat avec Siemens) Master BioSciences et Ingénierie de la Santé, Université de Lorraine. Master Spécialité Ingénierie Biomédicale et Hospitalière, 2014.
9. *Evaluation d'un protocole en double isotope  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestambi/ $^{201}\text{Tl}$  pour l'étude de la perfusion myocardique sur une caméra à semi-conducteurs*. **Véronique Roch**, Master BioSciences et Ingénierie de la Santé, Université de Lorraine, Spécialité M2 Biotechnologies Moléculaires et BioIngénierie – Physiopathologie et Thérapeutique, 2014.
  - Imbert et al. Low-dose dual-isotope procedure planed for myocardial perfusion CZT-SPECT and assessed through a head-to-head comparison with a conventional single-isotope protocol. *Journal of Nuclear Cardiology* 2018;25:2016–2023.

## Thèses d'Université

En parallèle de cet encadrement, j'ai bénéficié en décembre 2021 d'une **formation à l'encadrement des doctorants** dispensée par l'Université de Lorraine (2 jours).

1. Co-direction thèse d'Université intitulée « *Caractérisation, optimisation et simulation des performances d'un TEP-TDM numérique* ». Soutenance Octobre 2020, **Julien Salvadori**, Ecole Doctorale IAEM, laboratoire IADI, INSERM U1254. Demande d'Autorisation à codiriger la thèse obtenue le 17 octobre 2017.

### **Production scientifique :**

Salvadori J et al. Monte Carlo simulation of digital photon counting PET. EJNMMI Phys. 2020 Apr 25;7(1):23.

Salvadori J 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 Feb 21;7(1):11.

Salvadori J, et al. High-Resolution Brain F-18-FDG Images Provided by Fully Digital PET. Clin Nucl Med 2019;44:301–302.

Salvadori J et al. Fully digital PET is unaffected by any deterioration in TOF resolution and TOF image quality in the wide range of routine PET count rates. EJNMMI Phys. 2021 Jan 6;8(1):1.

Salvadori J et al. Head-to-head comparison of image quality between brain <sup>18</sup>F-FDG images recorded with a fully digital versus a last-generation analog PET camera. EJNMMI Res. 2019 Jul 12;9(1):61.

2. Co-direction thèse d'Université intitulée « *Intégration des analyses dynamique optimisée et radiomique en TEP à la <sup>18</sup>F-FDOPA pour la caractérisation des gliomes en routine clinique* ». Soutenance Octobre 2021, **Timothée Zaragori**, Ecole Doctorale Biose, laboratoire IADI, INSERM U1254. Demande d'Autorisation à codiriger la thèse obtenue le 26 février 2019.

### **Production scientifique :**

Verger A et al. Dynamic amino-acid PET in neuro-oncology: a prognostic tool becomes essential. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Dec;48(13):4129-4132.

Zaragori T et al. Dynamic <sup>18</sup>F-FDOPA PET Imaging for Newly Diagnosed Gliomas: Is a Semiquantitative Model Sufficient? Front Oncol. 2021 Oct 5;11:735257.

Zaragori T et al. <sup>18</sup>F-FDOPA PET for the Noninvasive Prediction of Glioma Molecular Parameters: A Radiomics Study. J Nucl Med. 2022 Jan;63(1):147-157.

Zaragori T et al. Use of static and dynamic [<sup>18</sup>F]-F-DOPA PET parameters for detecting patients with glioma recurrence or progression. EJNMMI Res. 2020 May 29;10(1):56.

Zaragori T et al. Dynamic <sup>18</sup>F-FDopa PET Imaging for Newly Diagnosed Gliomas: Is a Semiquantitative Model Sufficient? Front Oncol. 2021 Oct 5;11:735257.

3. Co-direction thèse d'Université intitulée « *Analyse de la composante temporelle des radiomiques par des approches d'apprentissage automatique en TEP pour la neuro-oncologie* », En cours, **Shamimeh Ahrari**, Ecole Doctorale Biose, laboratoire IADI, INSERM U1254. Demande d'Autorisation à codiriger la thèse obtenue le 24 février 2022.

#### **Production scientifique :**

Ahrari S et al. Implementing the Point Spread Function Deconvolution for Better Molecular Characterization of Newly Diagnosed Gliomas: A Dynamic  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET Radiomics Study. *Cancers (Basel)* 2022 Nov 23;14(23):5765.

Ahrari S et al. Relevance of Dynamic  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET Radiomics for Differentiation of High-Grade Glioma Progression from Treatment-Related Changes. *Biomedicines*. 2021 Dec 16;9(12):1924.

4. Co-direction thèse d'Université intitulée « *SPECT multiparamétrique et imagerie hybride du métabolisme osseux* », En cours, **Achraf Bahloul**, Ecole Doctorale Biose, laboratoire IADI, INSERM U1254. Demande d'Autorisation à codiriger la thèse obtenue le 24 février 2022.

5. Co-direction thèse d'Université intitulée « *Implémentation clinique d'une approche dosimétrique en Radiothérapie Interne Vectorisée* », En cours, **Caroline Boursier**, Ecole Doctorale Biose, laboratoire IADI, INSERM U1254. Demande d'Autorisation à codiriger la thèse obtenue le 24 janvier 2023.

#### **Production scientifique :**

Boursier C et al. Semi-automated segmentation methods of SSTR PET for dosimetry prediction in refractory meningioma patients treated by SSTR-targeted peptide receptor radionuclide therapy. *Eur Radiol*. 2023 May 6.

### **Thèses de médecine**

1. Co-direction thèse de Médecine intitulée « *Mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche sur caméra à semi-conducteurs D.SPECT avec réduction de l'activité enregistrée : comparaison avec les résultats obtenus par ventriculographie isotopique planaire conventionnelle.* ». Octobre 2016, **Hubert Tissot**.
  - Tissot H et al. Left ventricular ejection fraction determined with the simulation of a very low-dose CZT-SPECT protocol and an additional count-calibration on planar radionuclide angiographic data. *J Nucl Cardiol*. 2019 Oct;26(5):1539-1549.
2. Co-direction thèse de Médecine intitulée « *La tomographie par émission monophotonique de perfusion cérébrale réalisée avec une caméra CZT corps entier avec une configuration cérébrale dédiée comparée à une caméra analogique de type Anger* ». Octobre 2020, **Manon Bordonné**.
  - Bordonné M et al. High-quality brain perfusion SPECT images may be achieved with a high-speed recording using 360° CZT camera. *EJNMMI Phys*. 2020 Nov 4;7(1):65.

3. Co-direction thèse de Médecine intitulée « *Comparaison de l'imagerie TEMP au 123I-FP-CIT obtenue avec une caméra CZT 360° et une caméra conventionnelle : étude prospective* », Juin 2021, **Yuliya Piatkova**.
  - Piatkova Y et al. Prospective Paired Comparison of 123I-FP-CIT SPECT Images Obtained With a 360°-CZT and a Conventional Camera. Clin Nucl Med. 2022 Jan 1;47(1):14-20.
4. Co-direction thèse de Médecine intitulée « *Valeur pronostique de la quantification en TEMP/TDM post-thérapeutique au Lutathera®* ». Octobre 2022, **Justine Grangeret**.
  - Grangeret J et al. Quantification of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE uptake in neuroendocrine tumors using a fast whole-body 360° CZT-SPECT/CT camera for monitoring and prediction of treatment response (*en cours redaction*).

### **Projet de fin d'études pour l'obtention du DQPRM (4 mois / 2016) Julien Salvadori**

Cet encadrement permet à l'étudiant physicien d'approfondir ses connaissances en médecine nucléaire et de bénéficier d'une initiation à la recherche : la recherche bibliographique, la méthodologie à adopter lors de l'écriture d'un article et la confrontation de ses résultats avec ceux de la littérature.

Il a donné lieu à un article scientifique publié dans une revue internationale :

- Salvadori J et al. Compared vulnerabilities to small cardiac motions between different cameras used for myocardial perfusion imaging. J Nucl Cardiol. 2019 Aug;26(4):1313-1322.

### **Rédaction de cas cliniques**

L'encadrement en recherche passe aussi par la publication de cas cliniques montrant par exemple, l'apport d'une nouvelle technologie (caméra numérique vs. analogique), d'une nouvelle méthode d'acquisition (enregistrements dynamique, corps entier 3D...) ou de traitement d'images (amélioration de la qualité d'image, outils de quantification...) ayant un intérêt clinique.

C'est dans ce contexte que nous avons encadré des internes ou médecins juniors pour la rédaction de cas cliniques. Cet encadrement a permis à ce jour la publication de 11 cas cliniques de médecine nucléaire dans des revues internationales :



### Production scientifique :

Bordonne M, Marie P-Y, **Imbert L**, Verger A. Brain perfusion SPECT acquired using a dedicated brain configuration on a 360° whole-body CZT-camera. *Journal of neuroradiology* 2020;47:180–181.

Chevalier E, Boursier C, Claudin M, Marie P-Y, **Imbert L**. Feasibility of Lu-177 Therapy Monitoring Using Fast Whole-Body SPECT Recordings Provided by a High-Speed 360 degrees CZT Camera. *Clinical Nuclear Medicine* 2020;45:E493–E494.

Melki S, Chawki MB, Marie P-Y, **Imbert L**, Verger A. Augmented planar bone scintigraphy obtained from a whole-body SPECT recording of less than 20 min with a high-sensitivity 360 degrees CZT camera. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2020;47:1329–1331.

Verger A, Bahloul A, Melki S, Karcher G, **Imbert L**, Marie P-Y. Tracheobronchitis signs observed on ventilation lung scintigraphy during the course of COVID-19 infection. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2020;47:2709–2710.

Bahloul A, Verger A, Mandry D, Jeulin H, Goehringer F, Karcher G, **Imbert L**, Marie PY. Signs of tracheobronchitis may constitute the principal finding on the lung SPECT/CT images of COVID-19 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Jul;48(8):2525-2530. doi: 10.1007/s00259-020-05139-5.

**Imbert L**, Perrin M, Claudin M, Boursier C, Marie P-Y. High quality attenuation-corrected myocardial perfusion images may be achieved in patients with morbid obesity using a whole-body CZT camera and a low-dose injection protocol. *Journal of Nuclear Cardiology* 2021 Aug;28(4):1791-1792.

Boursier C, Chevalier E, Filippetti L, **Imbert L**, Roch V, Huttin O, Claudin M, Marie PY. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC digital-PET imaging of inflammatory cell infiltrates in myocarditis following COVID-19 vaccination. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Mar;49(4):1433-1434.

Mairal E, **Imbert L**, Marie PY, Bahloul A. Three-phase bone quantitative-SPECT of navicular bones with a high-sensitivity whole-body CZT-camera in a Müller-Weiss syndrome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Jul;49(9):3295-3296.

Mairal E, Chevalier E, **Imbert L**, Boursier-Joppin C, Verger A. Multiparametric <sup>18</sup>F-FDG and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET Imaging in Bone Metastatic Meningioma Before Radionuclide Therapy: Assessment of Tumor Heterogeneity. *Clin Nucl Med*. 2022 Mar 1;47(3):e321-e322.

Melki S, Moulinet T, Verger A, Marie PY, **Imbert L**, Bahloul A. Targeted therapy monitoring of BRAF-V600-mutant Erdheim-Chester disease by fast quantitative whole-body bone CZT-tomoscinographies. *Eur J Hybrid Imaging*. 2023 Jan 13;7(1):1.

Doyen M, Hossu G, Heyer S, Zaragori T, **Imbert L**, Verger A. Identification of resting-state networks using dynamic brain perfusion SPECT imaging: A fSPECT case report. *Front Hum Neurosci*. 2023 Apr 20;17:1125765.

Boursier C, Olivier P, Claudin M, Marie PY, **Imbert L**. <sup>177</sup>Lu-PSMA treatment monitoring through serial fast whole-body tomoscinographies recorded with a latest-generation CZT-camera. *Clin Nucl Med*. 2023 (accepted)



## 4.5 Jury de thèses

### Jury de thèses d'Université

*Apport des nouvelles caméras TEMP et TEP numériques en médecine nucléaire.* **Cédric Desmonts, Université de Caen Normandie**, Ecole doctorale EdNBISE, Soutenance prévue en décembre 2023.

*Camera SPECT/CT CZT et applications de la quantification absolue en imagerie cardiovasculaire.* **Dimitri Bellèvre, Université de Caen Normandie**, Ecole doctorale EdNBISE, Thèse soutenue le 28 septembre 2022.

*Intégration des analyses dynamique optimisée et radiomique en TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA pour la caractérisation des gliomes en routine clinique.* **Timothée Zaragori, Université de Lorraine**, Ecole doctorale BIOSE, Thèse soutenue le 27 octobre 2021.

*Caractérisation, optimisation et simulation des performances d'un TEP-TDM numérique.* **Julien Salvadori, Université de Lorraine**, Ecole doctorale IAEM, Thèse soutenue le 29 octobre 2020.

*Tomoscintigraphie myocardique double-isotope ( $^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) sur gamma-caméras à semi-conducteurs : aspects méthodologiques et applications cliniques.* **Tanguy Blaire, Université de Caen Normandie**, Ecole doctorale EdNBISE, Thèse soutenue le 26 septembre 2017.

### Jury de thèses de médecine

*Valeur pronostique de la quantification en TEMP/TDM post-thérapeutique au Lutathera®.* **Justine Grangeret, Faculté de Médecine, Université de Lorraine**, 7 Octobre 2022.

*Comparaison de l'imagerie TEMP au  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT obtenue avec une caméra CZT 360° et une caméra conventionnelle : étude prospective.* **Yuliya Piatkova, Faculté de Médecine, Université de Lorraine**, 23 Juin 2021.

*La tomographie par émission monophotonique de perfusion cérébrale réalisée avec une caméra CZT corps entier avec une configuration cérébrale dédiée comparée à une caméra analogique de type ANGER.* **Manon Bordonné, Faculté de Médecine, Université de Lorraine**, 5 Octobre 2020.

*Mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche sur caméra semi-conducteurs DSPECT avec réduction de l'activité enregistrée : comparaison avec les résultats obtenus par ventriculographie isotopique planaire conventionnelle.* **Tissot Hubert, Faculté de Médecine, Université de Lorraine**, 31 Octobre 2016.

### Jury de thèse de pharmacie

*Automate de dispensation de radiopharmaceutiques.* **Quentin Citerne, Faculté de Pharmacie, Université de Reims Champagne-Ardenne**, 25 Octobre 2018.

### Participation à d'autres jurys

**Jury de mémoire** de 2 étudiants IFMEM 2<sup>ème</sup> année, CHRU Nancy, Juin 2016.

**Jury de concours ingénieurs :** Membre de la commission « Ingénieurs de recherche » externe, Expert-e en développement d'expérimentation, Université de Lorraine, Septembre 2019.

**Jury de concours ingénieurs :** Membre de la commission « Ingénieurs de recherche » externe, Expert-e en développement d'expérimentation, Université de Lorraine, Octobre 2023.

## 4.6 Financements obtenus

Plusieurs financements ont été obtenus par le service de médecine nucléaire du CHRU de Nancy et le GIE Nancyclotep pour la réalisation d'études cliniques (mono- et multicentriques) dans lesquelles j'interviens. L'investigateur principal de ces études doit réglementairement être un médecin nucléaire, mon rôle est précisé pour chacune d'elles :

**2015** : Financement de 40 k€ dans le cadre de l'Appel à projet Jeunes Chercheurs APJ 2015.

**Titre de l'étude clinique** : DOTAMIR (Etude pilote d'évaluation de l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine pour détecter les phases inflammatoires des myocardites)

**Durée** : 4 ans

**Investigateur principal** : Dr Elodie Chevalier

**Partenaire** : NA (étude monocentrique)

**Rôle** : Reconstruction des données TEP enregistrées avec synchronisation du signal ECG (application d'un filtre temporel).

---

**2017** : Financement de 500 K€ dans le cadre de l'appel à projet national PHRC-N-2017.

**Titre de l'étude clinique** : CAPRI (Evaluation de la performance diagnostique de l'examen TEP/TDM corps entier au <sup>18</sup>F-Florbetaben pour la détection des dépôts amyloïdes aux niveaux cardiaque et extracardiaque chez des patients atteints d'amylose cardiaque)

**Durée** : 4 ans

**Investigateur principal** : Pr Pierre-Yves Marie

**Partenaires** : APHP Henri Mondor (Paris), Centre Eugène Marquis (Rennes), Centre hospitalier Purpan de Toulouse, CHU de Nîmes

**Rôle** : Il s'agit ici d'une étude clinique multicentrique pour laquelle les données TEP sont acquises sur différents systèmes d'imagerie. Les paramètres de reconstruction des images ont une influence sur la qualité des images (contraste, bruit, détectabilité...) et les index de quantification absolue couramment utilisés en routine clinique (SUVmax, SUVmean...). Afin de pouvoir exploiter l'ensemble des données sans biais (lié à une caméra TEP ou méthode de reconstruction utilisées), une harmonisation des données TEP reconstruites doit être effectuée au préalable. Au cours de l'étude, une vérification des paramètres de reconstruction après chaque inclusion doit être effectuée afin de garantir la qualité des enregistrements.

**2019** : Financement de 300 K€ dans le cadre de l'appel à projet interrégional PHRC-I 2019

**Titre de l'étude clinique** : FILM (Développement et validation d'un indice d'inflammation (FILM-i) et d'un indice de fibrose (FILM-f), combinant l'IRM et la TEP au <sup>18</sup>F-FDG à faible dose, pour caractériser la Fibrose et l'Inflammation des sténoses intestinales au cours de La Maladie de Crohn)

**Durée** : 32 mois

**Investigateur principal** : Dr Marine Claudin

**Partenaires** : CHU de Besançon, CHU de Grenoble, CHU de Dijon

**Rôle** : Définition d'un protocole d'acquisition TDM faible dose, harmonisation des données TEP reconstruites pour chaque partenaire.

---

**2020** : Financement de 30 K€ dans le cadre de l'Appel à projet CPRC 2020

**Titre** : DORA (Apport de la TEP DOPA dans les gliomes de haut grade en récive : une étude pilote monocentrique d'impact sur les pratiques de définition des volumes cibles avant Radiothérapie)

**Durée** : 4 ans

**Investigateur principal** : Pr Antoine Verger

**Partenaire** : NA (étude monocentrique)

**Rôle** : Evaluation de méthodes de segmentation des images pour la détermination du volume tumoral.

---

**2021** : Financement de 28 K€ dans le cadre de l'appel à projet CPRC-2021

**Titre** : DOTENDO (Etude précoce de faisabilité de l'imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine pour le diagnostic d'endocardite infectieuse)

**Durée** : 24 mois

**Investigateur principal** : Dr Caroline Boursier

**Partenaire** : NA (étude monocentrique)

**Rôle** : Reconstruction des données TEP enregistrées avec synchronisation du signal ECG (application d'un filtre temporel).

---

**2022** : Financement de 420 K€ dans le cadre de de l'appel à projet national PHRC-K-2022.

**Titre** : KING (Etude des performances diagnostiques des paramètres dynamiques en TEP à la <sup>18</sup>F-FDOPA pour la caractérisation de lésion suspecte de gliome ne prenant pas le contraste en IRM)

**Durée** : 42 mois

**Investigateur principal** : Pr Antoine Verger

**Partenaires** : APHP la Salpêtrière, APHM Marseille, CHU de Grenoble, CHU de Lille, CHU de Tours, CHU de Nîmes, CHU de Brest, Hospices Civils de Lyon, Centre Eugène Marquis, CHU de Strasbourg, CHR de Metz.

**Rôle** : Harmonisation des données préalable à l'ouverture des sites partenaires. Etude préalable sur fantôme : envoi d'un protocole d'acquisition et de reconstruction de données. Détermination pour chaque partenaire, de paramètres de reconstruction spécifiques à l'étude.

---

**2022** : Financement de 50 K€ dans le cadre de l'appel à projet J'InvEST-I 2022

**Titre** : MUSIC (Apport de l'analyse MULTiparamétrique en Scintigraphie osseuse pour la caractérisation des lésions osseuses solitaires dont l'origine maligne ne peut être exclue en Imagerie Conventionnelle)

**Durée** : 42 mois

**Partenaire** : NA (étude monocentrique)

**Investigateur principal** : Dr Achraf Bahloul

**Rôle** : Définition du protocole d'enregistrement des données et reconstruction des images.

---

**2023** : Financement de 344 K€ dans le cadre de de l'appel à projet national PHRC-K-2022.

**Titre** : ELUMEN (Association de l'évérolimus et <sup>177</sup>Lu-DOTATATE dans le traitement des méningiomes réfractaires de grades II-III : une étude de phase II)

**Durée** : 42 mois

**Investigateur principal** : Pr Antoine Verger

**Partenaires** : APHP la Salpêtrière, APHM Marseille, CHU de Tours, CHU de Nîmes, Hospices Civils de Lyon, CHU de Strasbourg, Centre Antoine Lacassagne de Nice.

**Rôle** : Analyse centralisée de la dosimétrie tumorale réalisée par chacun des centres partenaires (somme totale générée : environ 10 k€).

## **4.7 Partenariats scientifiques**

Mes travaux de recherche sont réalisés dans deux structures : i) le laboratoire IADI (Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle), labellisé INSERM en 2008 et dont l'expertise porte sur l'imagerie des organes en mouvement et ii) le GIE (Groupement d'Intérêt Economique) Nancyclotep situé au CHRU de Nancy et dont la vocation est la recherche et développement, l'activité médicale ainsi que la valorisation scientifique et économique. Le GIE permet notamment au service de médecine nucléaire d'avoir accès à des équipements de pointe (caméras TEP numériques, caméras CZT, mini-cyclotron...).

### **a. Partenariats académiques**

Dans le cadre des études cliniques, de nombreuses collaborations existent entre les principaux CHU (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (APHM), Nantes, Lille, Tours, Brest, Grenoble, Nîmes, Strasbourg, Hospices Civils de Lyon...), CHR de Metz et de centres de lutte contre le cancer (CLCC) nationaux (réseau UNICANCER : Rouen, Centre Léon Bérard, Institut Gustave Roussy...). Ces travaux portent par exemple, sur :

- L'harmonisation des données reconstruites dans le cadre d'études cliniques multicentriques afin de s'affranchir de biais provenant de la caméra et/ou de la méthode de reconstruction utilisées),
- L'évaluation d'un système d'imagerie (TEMP/TDM et/ou TEP/TDM) dans le cadre d'appels d'offres,
- L'évaluation de logiciels de dosimétrie pour la radiothérapie interne vectorisée...

Ma participation dans des groupes de travail nationaux et européens permet également une collaboration avec des acteurs majeurs de la discipline au niveau européen (membres des sociétés savantes EANM et EFOMP) : coordination d'un groupe de travail « Quality controls in conventional and solid state detector gamma cameras », rédaction de « guidelines » pour la communauté scientifique, organisation des prochains congrès européens, etc...

Enfin, une collaboration entre le GIE Nancyclotep et l'IRSN est également en cours. Celle-ci devrait aboutir à la réalisation d'études dosimétriques à destination des patients, de leur entourage et de l'environnement (rejet d'effluents potentiellement radio contaminés).

## **b. Partenariats industriels**

Le service de médecine nucléaire du CHRU de Nancy et le GIE Nancyclotep collaborent avec les sociétés leaders en imagerie pour le développement de l'instrumentation, des méthodes d'enregistrement et de reconstruction des images. Les partenariats industriels cités ont fait l'objet d'un contrat dûment signé.

- **Philips Healthcare**, Cleveland, USA

*Sujet* : Caractérisation, optimisation et simulation des performances d'un TEP-TDM numérique

*Durée* : 3 ans 6 mois (2017-2020) - financement CIFRE à hauteur de 50%.

- **Spectrum Dynamics Medical**, Caesaria, Israël

*Sujets* : Développement de nouvelles méthodes d'enregistrement et de traitement des images en TEMP.

*Durée* : 3 ans (2020-2023), prolongé de 2 ans (2023-2025).



## II. Travaux de recherche

Préambule : Dans les années 2010, une évolution technologique a marqué le domaine de la médecine nucléaire avec l'utilisation de détecteurs à semi-conducteurs pour l'imagerie monophotonique. Ces détecteurs, à base de Cadmium-Zinc-Tellure (CZT), ont des propriétés intéressantes pour la détection des photons gammas ( $\gamma$ ) de basse énergie par comparaison au détecteur d'Anger utilisé depuis les années 1960 :

- Conversion directe des photons  $\gamma$  en signal électrique,
- Nombre de charges créées après interaction d'un photon  $\gamma$  dans le matériau CZT multiplié par 20 (photons  $\gamma$  d'énergie 140 keV (1)),
- Meilleure résolution en énergie,
- Meilleure résolution spatiale intrinsèque définie par les dimensions du pixel CZT (côté : 2,46 mm<sup>2</sup>),

Ces systèmes d'imagerie, dans un premier temps dédiés à la cardiologie nucléaire, utilisent une nouvelle géométrie d'acquisition rendue possible par le développement de détecteurs plus légers et moins encombrants que les éléments constituant la tête de détection d'une caméra d'Anger. La compacité des détecteurs CZT permet de concevoir des géométries de détection plus proches du patient, augmentant ainsi la sensibilité de détection. Le champ de vue de ces caméras est néanmoins de faible dimension, celui-ci étant principalement lié au coût de fabrication des détecteurs CZT. Bien que les premières études publiées aient montré un gain de l'activité injectée aux patient et/ou du temps d'enregistrement (2,3), les performances de ces nouveaux détecteurs et l'impact sur la routine clinique étaient encore mal définis.

Les premiers travaux de recherche ont donc été réalisés dans le cadre de ma thèse d'Université intitulée « Analyse et modélisation des performances d'un nouveau type de détecteur en médecine nucléaire : du détecteur Anger au détecteur Semi-conducteur ». Le principal objectif était d'évaluer l'apport des caméras CZT pour la réalisation de tomoscintigraphie myocardique par rapport à la technique conventionnelle reposant sur l'utilisation des caméras d'Anger. L'acquisition d'une caméra semi-conducteurs DSPECT (Spectrum Dynamics) par le service de Médecine Nucléaire du CHRU de Nancy nous a permis d'initier ce programme de recherche. Le chapitre 1 présentera les travaux réalisés sur ces caméras **CZT cardiologiques** : de l'évaluation vers l'optimisation des protocoles d'examen que ce soient pour la tomoscintigraphie de perfusion myocardique ou la réalisation de ventriculographie isotopique.

Ces approches de recherche personnelles m'ont amené par la suite à diriger un premier encadrement de doctorat sur le thème de l'instrumentation en tomographie par émission de positons (**TEP**). En constante évolution, cette imagerie a bénéficié, au début des années 2010, d'une rupture technologique avec le développement de photomultiplicateurs au silicium (SiPM), en remplacement des photomultiplicateurs conventionnels (PMT), permettant ainsi une amélioration globale des performances (4) que nous avons mesurée tant du point de vue de la qualité d'image que des bénéfices potentiels sur la détectabilité des lésions et la quantification. Le chapitre 2 présente l'évaluation de ces performances, sur fantômes et en conditions cliniques, entre un TEP « numérique » Vereos (Philips Healthcare) et un TEP « analogique » Ingenuity (Philips Healthcare) installés dans le service de médecine nucléaire du CHRU de Nancy.

Le progrès en médecine nucléaire passe aussi par le développement de traceurs et de nouvelles méthodes d'analyse. La collaboration avec un médecin nucléaire du service m'a permis d'encadrer des travaux dans le domaine de la **neuro-oncologie**, pour lequel l'imagerie TEP aux acides aminés a montré un intérêt dans la prise en charge des tumeurs cérébrales que ce soit pour le diagnostic initial, la planification thérapeutique, le suivi thérapeutique ou le pronostic (5). Plusieurs radiotraceurs des acides aminés sont disponibles en routine clinique, les traceurs fluorés :  $^{18}\text{F}$ -FET ( $^{18}\text{F}$ -Fluorotyrosine) et  $^{18}\text{F}$ -Fdopa ( $^{18}\text{F}$ -Fluorodopamine), étant pour le moment les plus utilisés en routine clinique compte tenu de leur demi-vie plus longue. Le chapitre 3 présente le développement de nouvelles méthodes d'analyse en neuro-oncologie à partir d'enregistrements TEP à la  $^{18}\text{F}$ -Fdopa.

Enfin, la dernière partie des travaux de recherche présentés dans ce manuscrit concerne les caméras **CZT « grand champ »** mises sur le marché dans les années 2020 (6). Ces caméras utilisent des détecteurs identiques à ceux des caméras CZT cardiologiques mais disposent d'un champ de vue plus large permettant une exploration « corps entier ». Les applications cliniques sont nombreuses (cf. chapitre 4), on retiendra principalement deux d'entre elles qui font l'objet aujourd'hui de travaux réalisés dans le cadre de thèses d'Université que j'encadre : 1) la scintigraphie osseuse et 2) l'imagerie au Lutétium 177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) réalisée après administration d'un médicament radiopharmaceutique (MRP) à visée thérapeutique.

# 1. Caméras CZT cardiologiques : évaluation - optimisation

## a. De l'instrumentation...

Nos premières activités de recherche ont été menées dans le domaine de la tomographie par émission monophotonique avec l'arrivée de nouvelles caméras à semi-conducteurs utilisant un principe de détection directe et effectuant des enregistrements tomographiques (3D). Ces dispositifs d'imagerie, dédiés à la cardiologie nucléaire, utilisent des détecteurs semi-conducteurs à base de CZT moins épais que les détecteurs conventionnels permettant de concevoir ainsi des géométries de détection plus proches du patient. Le principe de détection directe (conversion des photons gammas en signal électrique directement exploitable) permet d'améliorer la résolution en énergie alors que l'utilisation de détecteurs pixelisés améliore la résolution spatiale intrinsèque, définie par la taille de l'anode collectant la charge.

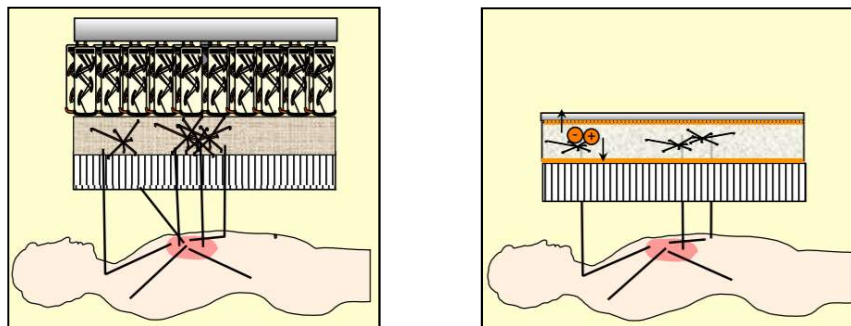


Figure 1 : Principes de détection des photons  $\gamma$  : indirecte dans un cristal scintillant NaI (à gauche - détecteur d'Anger) et directe dans un matériau semi-conducteur (à droite – détecteur CZT) – source présentation AFPPE Nov. 2018.

L'objectif principal de ces recherches était d'évaluer l'apport de ces caméras CZT pour la réalisation de tomoscintigraphie myocardique par rapport à la technique conventionnelle reposant sur l'utilisation des gamma-caméras d'Anger. Cette comparaison a été réalisée sur les deux caméras CZT disponibles sur le marché (Discovery-NM530c® et DSPECT®) ainsi que sur une caméra conventionnelle équipée de collimateurs parallèles basse énergie (Symbia T2® (Conv)) et de collimateurs convergents permettant de réaliser des acquisitions centrées sur le cœur (IQ-SPECT). Les paramètres suivants : 1) la sensibilité de détection, 2) la résolution spatiale et 3) le rapport contraste/bruit ont été évaluées à la fois sur les images acquises avec un insert cardiaque et sur les images cliniques.

Les résultats ont montré que les caméras à semi-conducteurs possèdent une sensibilité de détection, une résolution spatiale et un rapport contraste/bruit nettement améliorés par rapport à la caméra d'Anger, que ce soit sur fantôme ou en conditions cliniques. Les valeurs obtenues sont présentées ci-dessous :

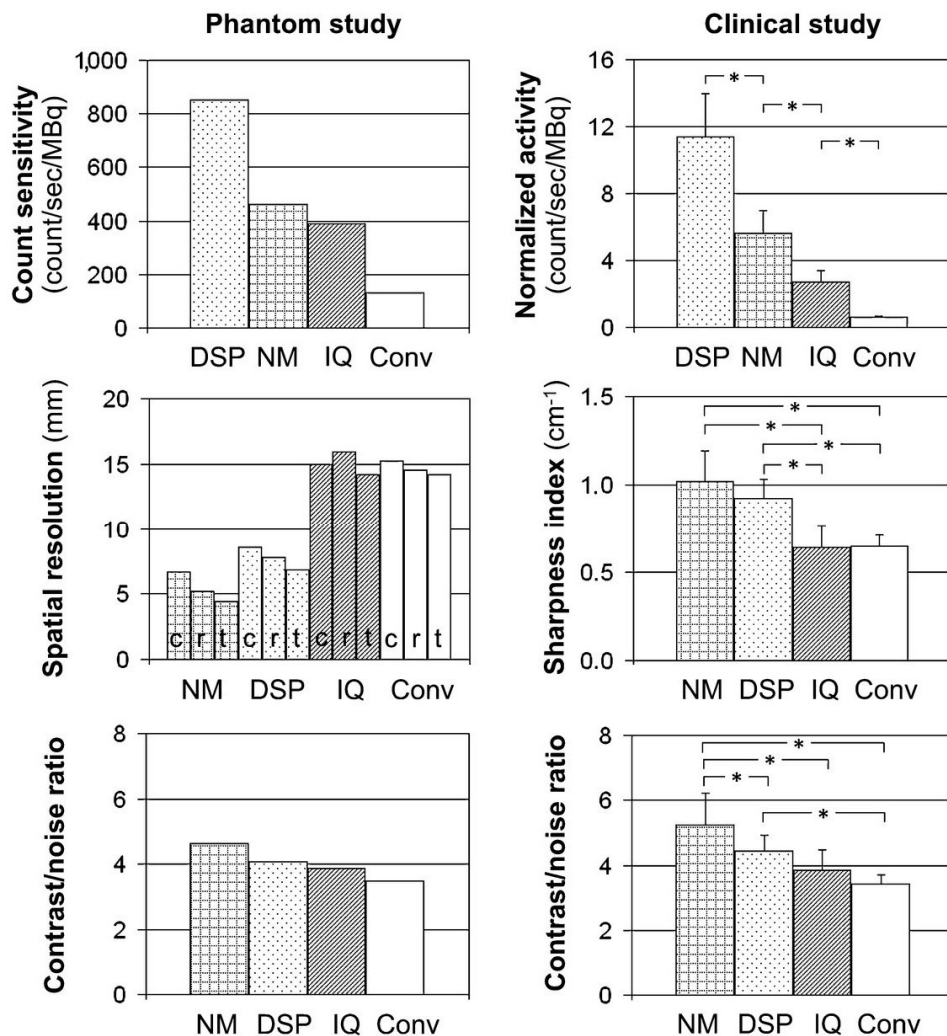


Figure 2 : Comparaison des résultats obtenus avec les caméras Discovery-NM530c (NM), DSPECT (DSP), IQSPECT (IQ) et Conv-SPECT (Conv) selon 3 paramètres : 1) la sensibilité de détection en mode tomographique déterminée sur fantôme (graphe en haut, à gauche) et dans les conditions cliniques où le nombre de coups du myocarde est normalisé par rapport au temps d'acquisition et à l'activité injectée (graphe en haut, à droite) ; 2) la résolution spatiale déterminée avec l'objet-test recommandé par le protocole NEMA (graphe au milieu, à gauche où c, r et t représentent respectivement les résolutions spatiales centrale, radiale et tangentielle) et évaluée dans les conditions cliniques avec un indice de « sharpness » (graphe au milieu, à droite) ; 3) le rapport contraste/bruit déterminé sur fantôme (graphe en bas, à gauche) et sur les images des patients (graphe en bas, à droite) – extraite (4).

Les valeurs obtenues étaient en accord avec les résultats de la littérature (7).

Dans la suite de ce travail, nous avons eu recours aux simulations Monte Carlo afin de mieux appréhender l'utilisation de ces caméras CZT, qui disposent de géométries d'acquisition et d'algorithmes de reconstruction itérative plus complexes. La caméra DSPECT a donc été modélisée avec la plateforme de simulation GATE (8,9). La géométrie d'acquisition, le mouvement des détecteurs en cours d'enregistrement ainsi que l'électronique associée ont été décrits. Les données simulées ont été comparées aux données effectivement acquises en utilisant : 1) des sources ponctuelle et linéaire de Technétium-99m pour l'évaluation de la sensibilité de détection et des résolutions en énergie et spatiale, 2) un insert cardiaque permettant de mesurer le rapport contraste/bruit et un indice de sharpness et 3) des images IRM d'un patient présentant un infarctus du myocarde (2). Les résultats obtenus avec les données simulées et les données effectivement enregistrées étaient très proches quel que soit la géométrie de la source simulée. Les images cliniques simulées à partir de l'enregistrement IRM sont concordantes avec les images obtenues à partir de l'enregistrement réel sur la caméra DSPECT (Figure 3), avec toutefois un meilleur rapport de contraste sur bruit pour la simulation, le milieu diffusant environnant n'ayant pas été modélisé dans cette simulation.

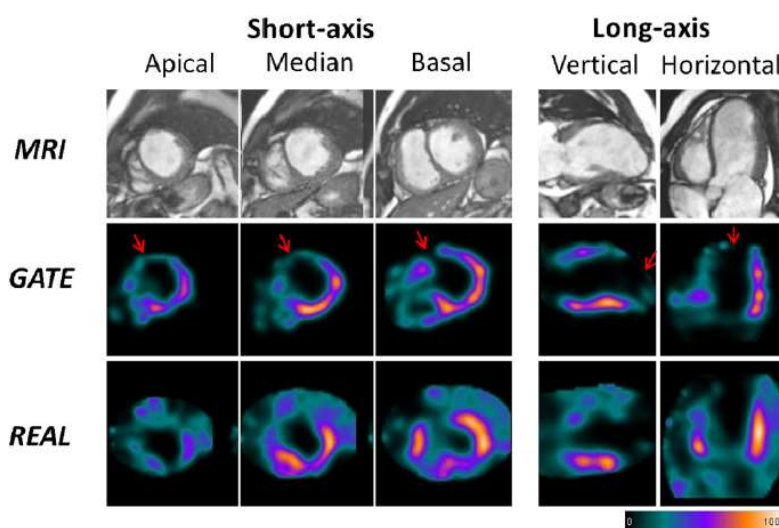


Figure 3 : Exemple d'images cliniques d'un infarctus du myocarde antérieur (flèches rouges) en fin de systole, obtenues à partir des images IRM segmentées du même patient (en haut) et simulation Monte-Carlo de la caméra DSPECT ; comparaison à l'enregistrement de tomoscintigraphie myocardique effectivement réalisé sur la caméra à semi-conducteurs (en bas) –extraite (10).

#### Production scientifique :

Imbert L et al. *J Nucl Med* 2012

Imbert L et al *Phys Med Biol* 2015

## b. ... vers les applications cliniques

Les résultats obtenus précédemment ont montré la supériorité des caméras CZT cardiologiques par rapport à la technique d'Anger qui présente des limites intrinsèques liées à son système de détection. Ces progrès technologiques laissent entrevoir une évolution des pratiques cliniques habituelles que ce soit pour la réalisation de tomoscintigraphie de perfusion myocardique (TSM) ou de ventriculographie isotopique.

### I. Tomoscintigraphie de perfusion myocardique

Les premières études cliniques devaient évaluer la concordance diagnostique entre ces deux caméras. Pour cela, nous avons montré, dans le cadre d'une étude prospective et multicentrique, la concordance diagnostique de la caméra à semi-conducteurs D-SPECT® avec les caméras conventionnelles, en utilisant différents protocoles d'acquisition pour la réalisation de tomoscintigraphies de perfusion myocardique (traceurs technétié(s) et/ou thallium-201, séquences d'injection repos/effort ou effort/repos en un jour (3)). Cette étude a permis notamment de montrer que la qualité des images obtenues sur caméra DSPECT® était supérieure à celle obtenue sur caméra d'Anger. La figure ci-dessous présente un exemple d'images concordantes obtenues après acquisitions sur caméras conventionnelle et DSPECT®.

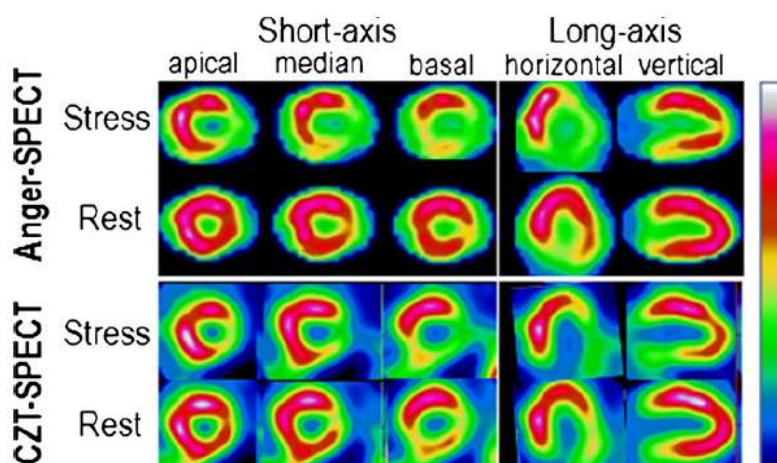


Figure 4. Exemple d'images concordantes d'ischémie obtenues après une TSM sur caméra d'Anger (en haut) et sur caméra à semi-conducteurs D-SPECT® (en bas) – extraite (11).

Les taux de concordance diagnostique entre caméras conventionnelles et CZT étaient satisfaisants, quel que soit le protocole d'acquisition utilisé (concordance pour la définition d'un examen anormal : 94% pour le protocole  $^{201}\text{Tl}$ , 87% et 97% respectivement pour les protocoles  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  faible activité à l'effort et  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  forte activité à l'effort). Ces résultats sont en accord avec des études d'équivalence réalisées auparavant (2,3).

Par la suite, nous avons montré que certains facteurs influençaient de manière importante l'activité enregistrée par ces deux types de caméras. Les valeurs anthropomorphiques que sont le poids et l'indice de masse corporelle influençaient la détectabilité de l'activité myocardique en caméras conventionnelle et semi-conducteurs selon des relations similaires. Pour les patients présentant une surcharge pondérale, cette étude a montré que l'activité myocardique enregistrée sur caméra DSPECT décroît mais reste à des niveaux suffisamment élevés, avec une qualité d'image bien supérieure à celle des caméras conventionnelles (4).

L'arrivée des caméras CZT dédiées à la cardiologie nucléaire et dont les performances ont été précédemment déterminées (4,7), nous a permis de réduire l'activité injectée au patient et le temps d'enregistrement pour la réalisation des TSM (12,13).

#### **Production scientifique :**

Verger A et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013

Verger A et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014

De par leur meilleure résolution en énergie, les détecteurs CZT offrent la possibilité de réaliser des examens effort/repos double-traceur avec un seul temps d'enregistrement comme, par exemple, du  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi injecté au repos et du  $^{201}\text{Tl}$  injecté à l'effort (14). Dans ce contexte, une étude clinique prospective multicentrique DSPECT-BIS « Etude de concordance en caméra semi-conducteur entre un protocole traditionnel d'acquisition de tomoscintigraphie myocardique de stress et de repos utilisant le  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi et un protocole double isotope utilisant le  $^{201}\text{Tl}$  et le  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi » a été réalisée et a permis d'inclure 150 patients. L'objectif principal de cette étude, réalisée chez des patients adressés pour la réalisation en routine de TSM, était d'évaluer la concordance des informations diagnostiques obtenues par : 1) un examen conventionnel en simple isotope ou deux enregistrements distincts sont réalisés sur la caméra DSPECT après injections de  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, le premier étant en post-stress et, le second au repos 2 à 3 heures plus tard, et 2) un enregistrement supplémentaire en double isotope réalisé après l'injection d'une faible activité de  $^{201}\text{Tl}$  au repos, cette injection étant réalisée après celle de stress au  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, mais avant celle de repos au  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi (Figure 5).

L'acquisition en double isotope a deux avantages possibles : 1) la réduction du nombre d'enregistrements (1 seul versus 2) et 2) la correspondance topographique parfaite entre les images de stress et de repos. En effet, chaque voxel représente alors la même région au stress et au repos, le recalage des images n'est donc pas nécessaire entre deux séries d'acquisition. Il est ainsi possible de faire des images de soustraction voxel à voxel.



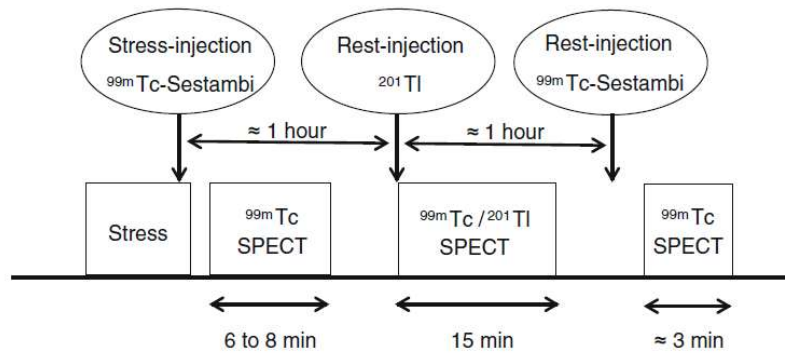


Figure 5. Représentation schématique de l'étude DSPECT-BIS avec injections de  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi à l'effort,  $^{201}\text{Tl}$  au repos puis  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi au repos – extraite (15).

Compte tenu de la faible activité de  $^{201}\text{Tl}$  injectée pour l'enregistrement double isotope, une méthode de correction des photons diffusés doit être appliquée lors de la reconstruction, permettant alors d'extraire le signal produit par les photons  $\gamma$  du  $^{201}\text{Tl}$  et en réduisant des photons diffusés du  $^{99m}\text{Tc}$ . La figure 6 présente le spectre en énergie obtenu à partir d'une acquisition double isotope  $^{99m}\text{Tc} / ^{201}\text{Tl}$  ainsi que les fenêtres en énergie utilisées dans l'algorithme de reconstruction ( $N_1$  à  $N_6$ ). Les fenêtres en énergie  $N_1$ ,  $N_3$  et  $N_5$  enregistrent les photons dont l'énergie correspond au pic photoélectrique de chacun des radioéléments, les fenêtres en énergie  $N_2$ ,  $N_4$  et  $N_6$  correspondent aux photons diffusés (16).

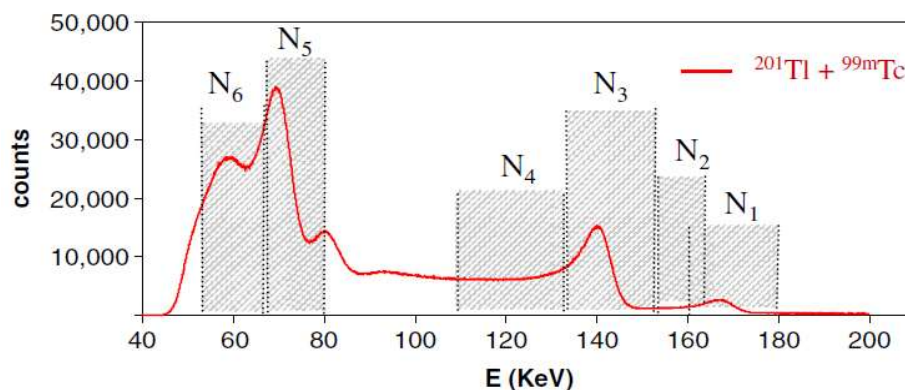


Figure 6 : Spectre en énergie obtenu à partir d'une acquisition en double isotope :  $^{99m}\text{Tc}$  et  $^{201}\text{Tl}$  avec les fenêtres d'énergie ( $N_1$  à  $N_6$ ) utilisées dans l'algorithme de reconstruction – extraite (16).

Les résultats de cette étude ont montré qu'une correction supplémentaire est nécessaire sur les images de  $^{201}\text{Tl}$  de manière à mieux supprimer le signal provenant des photons diffusés du  $^{99m}\text{Tc}$ . Dans ces conditions, la différence de captation myocardique repos – effort était équivalente entre les procédures double et simple isotope pour l'identification des segments ischémiques (aire sous la courbe ROC égale à  $0.83 \pm 0.03$  and  $0.81 \pm 0.03$  respectivement (15).



Ces travaux ont fait l'objet d'un encadrement de stage de Master 2 (avec une étude préalable réalisée sur un insert cardiaque) et d'une publication scientifique.

**Production scientifique :**

Imbert L et al. *J Nucl Cardiol*. 2018

## II. Ventriculographie isotopique

Cet examen permet d'évaluer la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), paramètre essentiel pour mesurer la fonction de contraction cardiaque. Du fait de sa facilité d'acquisition et de sa haute reproductibilité (standardisation des acquisitions planaires et traitement automatisé), la ventriculographie isotopique planaire (2D) reste l'une des méthodes de référence (17). Compte tenu de la faible sensibilité de détection des caméras conventionnelles, elle nécessite néanmoins d'injecter une activité élevée de traceur technétié, ce qui expose le patient à une irradiation relativement importante en particulier lorsque l'examen est répété, ce qui est le cas dans le suivi des chimiothérapies cardiotoxiques. L'utilisation d'une caméra CZT dédiée devait donc permettre d'optimiser le protocole d'acquisition avec en particulier une diminution de l'activité injectée.

Dans le cadre d'une étude clinique prospective monocentrique (73 patients inclus), nous avons réalisé une comparaison entre les mesures de FEVG obtenues en scintigraphie planaire conventionnelle (2D) et en tomoscintigraphie enregistrée par une nouvelle caméra à semi-conducteurs (3D). Bien que plusieurs études aient montré une bonne corrélation entre des acquisitions planaires conventionnelles réalisées sur caméra d'Anger et celles 3D réalisées sur caméra à semi-conducteurs (18-20), la diminution de l'activité injectée au patient et/ou du temps d'enregistrement n'avait que très peu été étudiée. Les examens de ventriculographie isotopique ont été réalisés de manière conventionnelle avec un marquage in vivo des hématies (réalisé par injection de 1 mg de pyrophosphate de sodium/ chlorure stanneux suivie 30 minutes plus tard par l'injection de 850 MBq de pertechnétate).

L'enregistrement était débuté 5 à 10 min plus tard en ventriculographie planaire 2D sur caméra d'Anger et était suivi quelques minutes plus tard par un enregistrement 3D sur caméra CZT D.SPECT®. Afin de simuler une diminution de l'activité injectée de 70%, le « mode *list* » des enregistrements 3D a été utilisé. Les résultats des valeurs de FEVG ont été obtenues à partir des enregistrements sur caméra conventionnelle (2D-RNA), caméra DSPECT® (SPECT100 et SPECT30).

Les premiers résultats montraient une corrélation élevée entre la ventriculographie isotopique 3D sur caméra à semi-conducteurs et la ventriculographie isotopique planaire sur caméra conventionnelle ( $R^2=0,73$  pour l'enregistrement SPECT100 et  $R^2=0,70$  pour l'enregistrement SPECT30). Ces résultats étaient globalement concordants avec ceux décrits dans la littérature (ref). Il a néanmoins été observé une surestimation significative de la FEVG sur les acquisitions 3D par rapport aux acquisitions planaires. Cette surestimation avait déjà été mentionnée dans de précédentes études pour lesquelles les acquisitions tomoscintigraphiques étaient réalisées sur caméra d'Anger (20-22). Une des explications pourrait être une différence de résolution spatiale entre les acquisitions 2D et 3D et un effet de volume partiel sur les acquisitions, entraînant une sous-estimation du volume ventriculaire qui serait encore plus marqué en télé-systole qu'en télé-diastole.

Afin de répondre à cette problématique, nous avons mis au point une manipulation de calibration sur fantôme. Cette calibration a été réalisée à partir d'un ballon de volume variable, rempli avec une solution homogène de  $^{99m}\text{Tc}$  (activité volumique =  $0,25 \text{ MBq}\cdot\text{mL}^{-1}$ ). Ce ballon était positionné au centre d'un cylindre de diamètre 20 cm contenant une solution homogène de  $^{99m}\text{Tc}$  permettant de simuler le milieu diffusant environnant (activité volumique =  $0,06 \text{ MBq}\cdot\text{mL}^{-1}$  permettant d'obtenir un rapport 4 entre la cavité et le bruit de fond, correspondant aux conditions cliniques).

Comme présenté sur la figure 7, la détermination de ces contours à partir d'un algorithme de traitement « Count Based » (QBS, Cedars Sinai), a permis d'obtenir un nombre de coups sur les images du ballon de 50 mL représentant 50% et 45% du nombre de coups mesurés sur les images du ballon de 100 mL, respectivement pour la caméra conventionnelle (2D-RNA) et la caméra D.SPECT (22). Les images cliniques donnaient des valeurs de FEVG de 61%, 76% et 75% pour, respectivement, les enregistrements 2D-RNA, SPECT100 et SPECT30. Cet exemple illustre ainsi la surestimation des valeurs de FEVG obtenues à partir d'un enregistrement 3D sur caméra CZT.

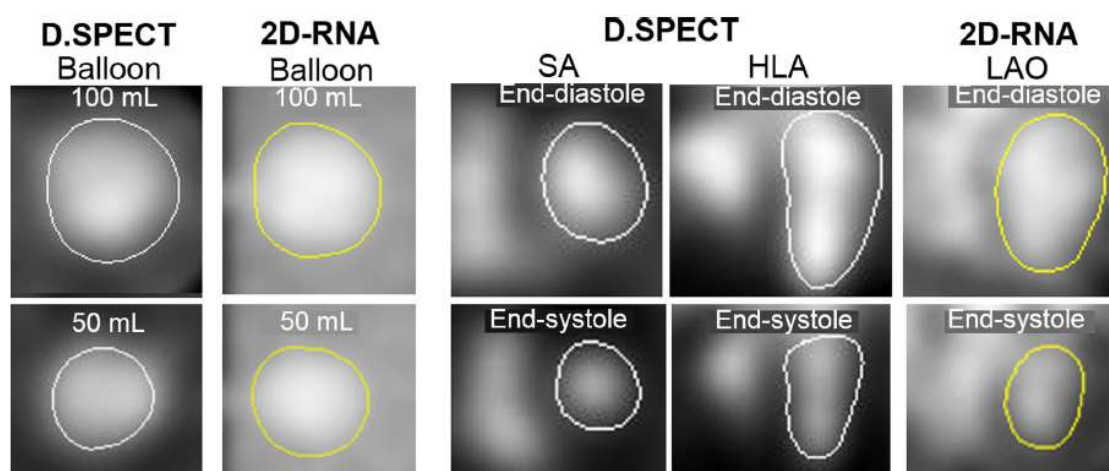


Figure 7 : Exemples de contours de ventricule gauche (VG) obtenus sur la caméra D.SPECT® et sur la caméra conventionnelle (2D-RNA) à partir de l'enregistrement d'un ballon rempli d'une solution de 100 mL et 50 mL (à gauche) et d'un patient (à droite) – extraite (22).

La calibration sur fantôme, réalisée préalablement à l'analyse des données cliniques, permet de corriger cette surestimation comme l'illustre la figure 8.

Les résultats obtenus sur fantôme (figure 8A) montrent une relation linéaire ( $R^2=0,997$ ) entre les nombres de coups obtenus à partir des enregistrements planaire et SPECT100 pour des ballons de volume identique. La courbe obtenue met également en évidence une sous-estimation du nombre de coups obtenus sur l'enregistrement SPECT, la droite coupant l'origine pour un volume correspondant à 8,5 mL (illustration flèche rouge).

Les résultats obtenus sur la population clinique (figure 8B) sont concordants par rapport aux résultats précédemment observés sur fantôme, avec une valeur nulle du nombre de coups correspondant à un volume de 9 et 7 mL pour, respectivement, les enregistrements SPECT100 et SPECT30.

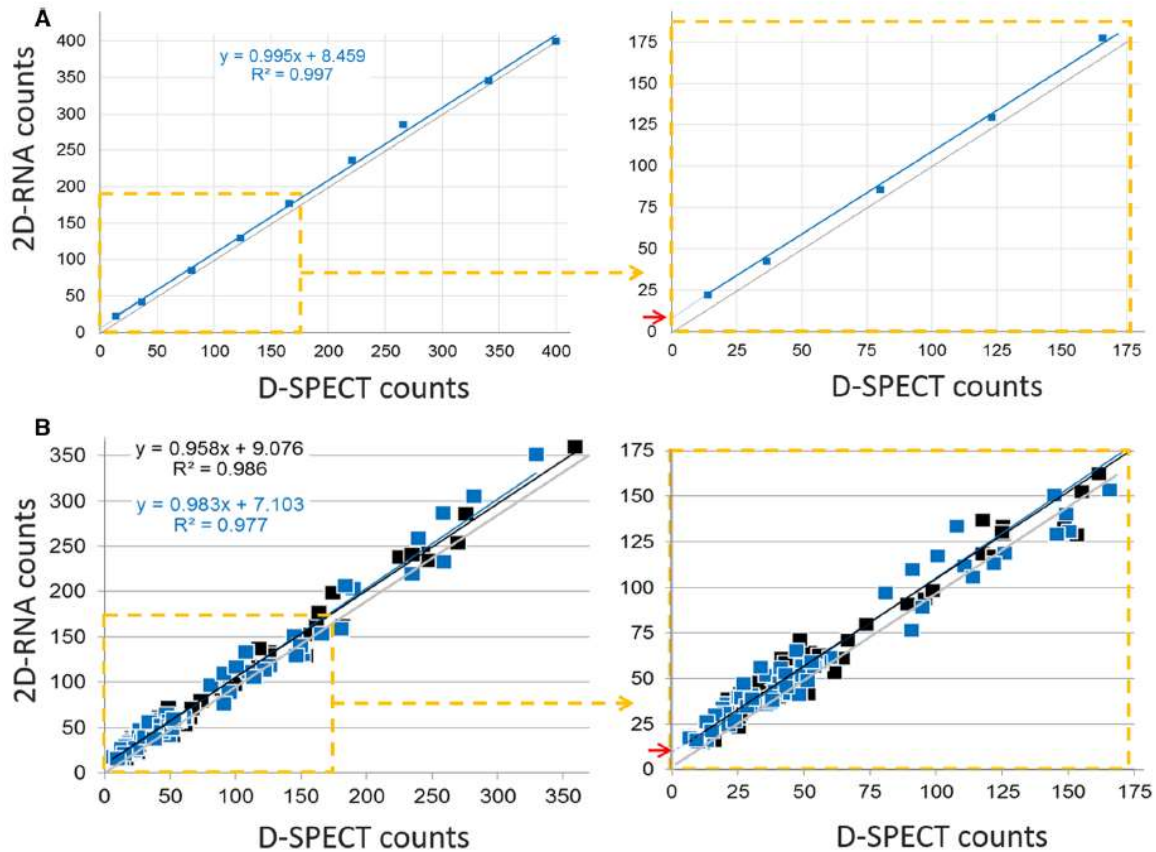


Figure 8 : (A) Nombre de coups mesurés à partir de l'enregistrement planaire conventionnel 2D-RNA en fonction du nombre de coups mesurés à partir de l'enregistrement D-SPECT pour des ballons de volume identique et après normalisation pour chaque caméra pour un volume de 400 mL (on suppose pour ce volume, que l'effet de volume partiel est négligeable quelque soit la caméra utilisée). (B) Estimation du nombre de coups 2D-RNA obtenus chez les patients en fin de systole après normalisation par rapport au volume de fin de diastole en fonction du nombre de coups obtenus sur l'enregistrement 3D SPECT100 (carrés noirs) et SPECT30 (carrés bleus) – extraite (22).

En appliquant cette correction sur les données cliniques de notre étude, les relations entre les valeurs de FEVG obtenues sur les enregistrements 2D-RNA, SPECT100 et SPECT30 restent linéaires mais sans décalage. De plus, les valeurs de FEVG corrigées pour les enregistrements SPECT100 et SPECT30 étaient très bien corrélées ( $R^2=0,95$ ) montrant ainsi la possibilité de réaliser des acquisitions de ventriculographie isotopique avec une réduction importante de l'activité injectée (de l'ordre de 70% d'après les résultats obtenus).

Ces travaux ont été réalisés dans le cadre de l'encadrement d'une thèse de médecine et ont fait l'objet d'une publication scientifique au Journal of Nuclear Cardiology. Par la suite, l'éditeur de cette revue nous a sollicité pour la rédaction d'*un éditorial* expliquant la méthodologie permettant de corriger la surestimation des valeurs de FEVG mesurées en 3D.

**Production scientifique :**

Tissot H et al. *J Nucl Cardiol.* 2019

Marie PY, Imbert L. *J Nucl Cardiol.* 2019

## 2. Caméras TEP SiPM : évaluation – optimisation

Cet axe de recherche a été développé avec l'arrivée d'une nouvelle technologie en tomographie par émission de positons (TEP). Dès 2014, la société Philips Healthcare annonce la mise en place de détecteurs utilisant des photomultiplicateurs au silicium (SiPM) dits numériques en remplacement des tubes photomultiplicateurs conventionnels, permettant ainsi une amélioration globale des performances. Le service de médecine nucléaire du CHRU de Nancy s'est donc rapidement positionné pour bénéficier de cette avancée majeure. Compte tenu du retard lié à des procédures administratives, ce n'est qu'en octobre 2017 que la première caméra TEP SiPM Vereos (Philips Healthcare) sera installée en France. Les performances des machines TEP/TDM étaient alors mal connues et les bénéfices potentiels sur la qualité des images, la détectabilité et la quantification non ou peu évalués.

C'est donc dans ce contexte que j'ai participé à l'encadrement d'une première thèse d'Université intitulée « Caractérisation, optimisation et simulation des performances d'un TEP-TDM numérique » et financée par la société Philips Healthcare à hauteur de 50%. Ce travail s'inscrit également dans la création d'un pôle de recherche axé sur l'imagerie nucléaire au sein du laboratoire IADI.

**Encadrement de la thèse d'Université** de Julien Salvadori (thèse d'Université 2017-2020, Ecole Doctorale IAEM, laboratoire IADI INSERM U1254)

Demande d'Autorisation à codiriger la thèse obtenue le 17 octobre 2017

**Objectifs** : (1) caractériser les performances d'une caméra TEP/TDM à détecteurs SiPM dits « numériques », (2) évaluer l'impact de cette nouvelle technologie sur les performances diagnostiques et (3) optimiser les protocoles utilisés en routine clinique.

### a. De l'instrumentation...

Les imageurs de tomographie d'émission de positons (TEP) de dernière génération utilisent des photodétecteurs au silicium (SiPM) dits numériques en remplacement des tubes photomultiplicateurs (PMT) permettant de convertir le flux de photons lumineux en signal électrique et d'amplifier ce signal. La figure suivante présente la comparaison entre le principe de détection utilisant des PMT et des détecteurs SiPM de l'imageur TEP/TDM Vereos (Philips Healthcare).

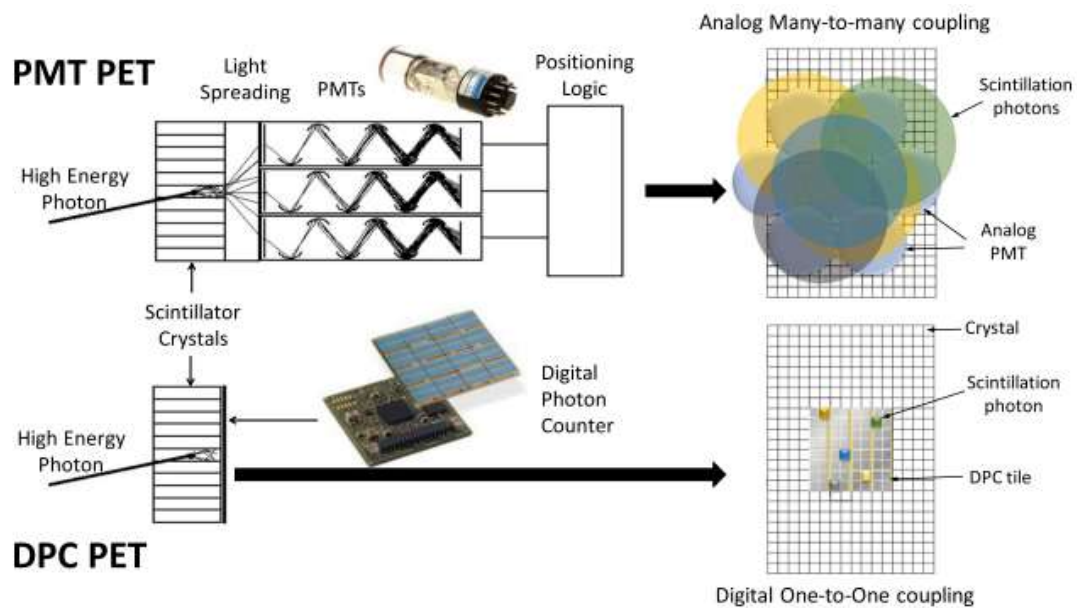


Figure 9 : Comparaison des technologies de détection utilisant des tubes photomultiplicateurs conventionnels et des détecteurs SiPM, le cristal scintillant est identique dans les 2 cas – extraite (23).

Pour la technologie avec PMT, les photons  $\gamma$  incidents sont convertis en lumière après interaction dans le cristal scintillant (dont les propriétés sont adaptées à l'énergie des photons  $\gamma$  détectés en TEP soit 511 keV). Le PMT est constitué d'une photocathode permettant de convertir les photons lumineux en électrons et d'un ensemble de dynodes, polarisées par des tensions progressivement croissantes, qui multiplie le nombre d'électrons. Une anode placée en sortie du PMT, collecte ces électrons puis émet une impulsion électrique dont l'amplitude est proportionnelle à l'énergie cédée par les photons  $\gamma$  dans le scintillateur. Le positionnement de l'interaction sera déterminé par calcul barycentrique.

Pour la technologie avec détecteurs SiPM, le couplage 1 :1 entre un élément du scintillateur et un photodétecteur permet de récupérer directement la lumière produite après interaction du photon  $\gamma$  dans un élément du cristal scintillant, réduisant ainsi considérablement le temps mort du détecteur comparativement aux PMT.

Les détecteurs SiPM, plus compacts, présentent un gain équivalent aux PMT mais une meilleure réponse temporelle (cf. Tableau 1), ouvrant ainsi la voie à une nouvelle génération de TEP dont les performances sont supérieures à celles des systèmes antérieurs basés sur l'utilisation de PMT. L'amélioration de la résolution temporelle permise par les SiPM constituent probablement l'avancée technologique la plus significative de cette dernière décennie pour l'imagerie TEP.

Photodétecteur	PMT	APD	SiPM
Epaisseur	> 10 cm	qq mm	qq mm
Dimensions	Ø qq cm	qq mm	qq mm
Efficacité quantique détection @ 420 nm (%)	25	60-80	<40
Résolution temporelle	100 psec	qq nsec	qq psec
Gain	$10^6$ - $10^7$	$10^2$	$10^6$ - $10^7$
Utilisation en champ magnétique	Non	Possible	Possible
Dépendance T° et tension alimentation	< 1% /°C < 1% / V	< 1% /°C < 10% / V	3-5% /°C 100% / V
Caractéristiques mécaniques	Encombrant Fragile	Compact Robuste	Compact Robuste

Tableau 1 : Comparaison des performances des principaux photodétecteurs utilisés en imagerie TEP : tubes photomultiplicateurs conventionnels (PMT), photodiodes à avalanche (APD)\*, photomultiplicateurs au Silicium (SiPM).

*\*les APD ont été les premiers détecteurs utilisées sur un imageur TEP/IRM clinique développé par Siemens Healthineers (Biograph mMR) (24).*

Dans ce contexte, un premier objectif du travail de thèse de M. Salvadori était d'évaluer les performances et la qualité des images du TEP numérique Vereos, sur fantômes ainsi qu'en conditions cliniques, par comparaison au TEP analogique Ingenuity TF (Philips Healthcare) dont le système de détection est basé sur des PMT. Les deux systèmes possédant des environnements d'acquisition et de reconstruction similaires, cette comparaison devait permettre d'extraire les avantages apportés par la technologie SiPM implémentée par la société Philips.

L'évaluation des performances des caméras TEP/TDM Vereos et Ingenuity TF (Philips Healthcare) a été réalisée en suivant la norme NEMA NU-2 2018 (25) qui constitue actuellement la méthode de référence pour effectuer les tests d'acceptance lors de l'installation d'un nouveau système et donc, pour évaluer et comparer les performances entre différents systèmes.



Bien que ces deux imageurs utilisent un cristal scintillant à base de LYSO, ils présentent des caractéristiques différentes, nous retiendrons principalement :

- La dimension des scintillateurs :  $4 \times 4 \times 19 \text{ mm}^3$  (Vereos) vs  $4 \times 4 \times 22 \text{ mm}^3$  (Ingenuity),
- Les type et nombre de photodétecteurs : 23040 SiPM (Vereos) vs 420 PMT (Ingenuity),
- Le champ de vue axial : 16.4 cm (Vereos) vs 18 cm (Ingenuity),
- Le couplage scintillateur:photodétecteur : 1 :1 (Vereos) vs 70 :1 (Ingenuity).

Les critères de performance suivants ont été déterminés à savoir : la sensibilité, le taux de comptage et NECR (Noise Equivalent Count Rate), les résolutions temporelle et en énergie, la résolution spatiale et enfin, la qualité d'image selon la méthodologie décrite dans la norme NEMA (23).

Nous rapportons ci-dessous les résultats illustrant les différences de performances entre la technologie analogique conventionnelle et la technologie numérique. L'évaluation de la qualité d'image sur fantômes et en conditions cliniques sera présentée dans le paragraphe suivant (**Chapitre 2, paragraphe b**).

Une des caractéristiques majeures des TEP/TDM utilisant des détecteurs SiPM est la stabilité de la résolution temporelle quelque soit la gamme d'activité volumique (environ 326 psec pour le TEP Vereos jusqu'à  $100 \text{ kBq.mL}^{-1}$ ). Cette stabilité est aussi retrouvée pour la résolution en énergie (environ 11%). La figure suivante présente l'évolution des résolutions temporelle et en énergie pour les TEP Vereos (représenté par des cercles bleus) et Ingenuity (représenté par des cercles rouges) en fonction de la concentration de  $^{18}\text{F}$ -FDG ( $^{18}\text{F}$ -FluoroDésoxyGlucose), exprimée en  $\text{kBq.mL}^{-1}$ . Le TEP Ingenuity présente une détérioration progressive des résolutions temporelle et en énergie avec l'augmentation de l'activité volumique. A très faible concentration ( $\sim 1 \text{ kBq.mL}^{-1}$ ), les résolutions temporelle et en énergie sont de 575 ps et 11.2 % respectivement. Pour les concentrations plus élevées, une dégradation est observée jusqu'à atteindre 936 ps et 12.6 % au niveau du pic de NECR ( $24 \text{ kBq.mL}^{-1}$ ).

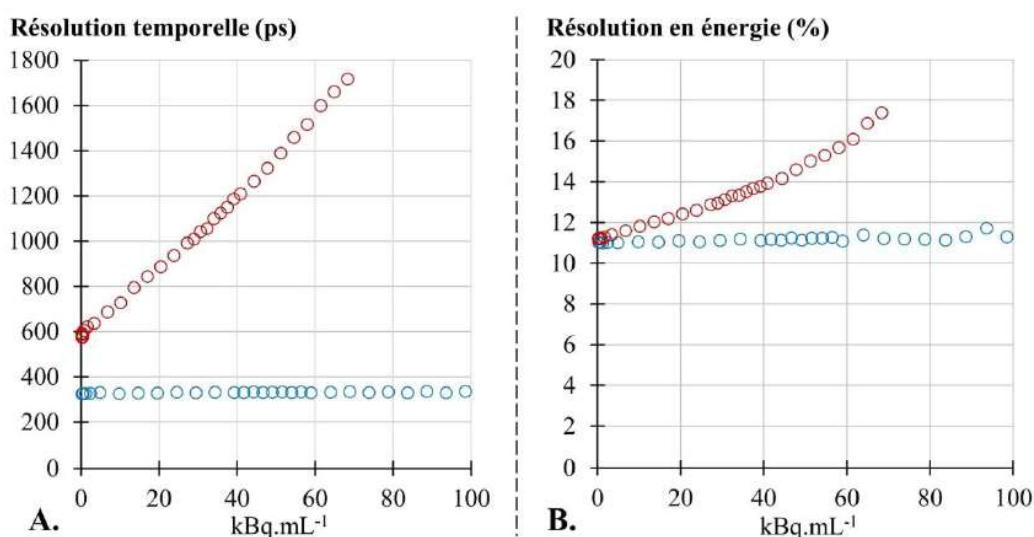


Figure 10 : Évolution pour les TEP Vereos (cercles bleus) et Ingenuity (cercles rouges) de la résolution temporelle (A) et de la résolution en énergie (B) en fonction de la concentration d'activité – extraite (26).

Une autre caractéristique des caméras TEP SiPM concerne la linéarité entre les taux de comptage des coïncidences vraies  $\square_{\square\square\square}$  et réel  $\square_{\square\square\square}$  sur une large gamme d'activité volumique (cf. Figure 11 A.). En effet, nous avons observé une saturation du taux de coïncidences vraies pour une concentration de 84  $\text{kBq.mL}^{-1}$  pour le TEP Vereos et seulement de 24  $\text{kBq.mL}^{-1}$  pour le TEP Ingenuity.

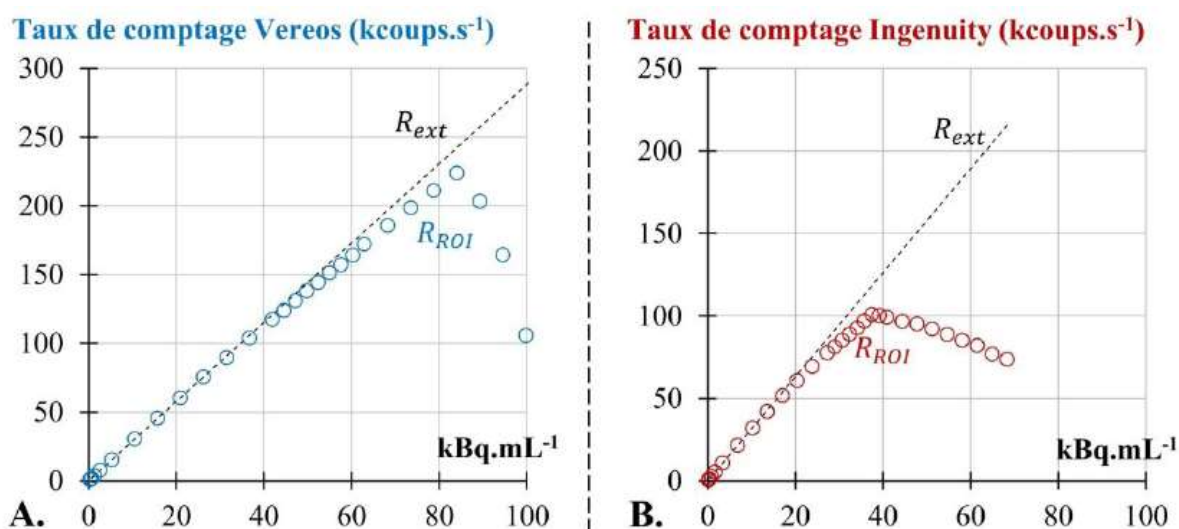


Figure 11 : Taux de comptage des coïncidences vraies dans l'image reconstruite  $\square_{\square\square\square}$  et taux de comptage réel extrapolé  $\square_{\square\square\square}$  pour les TEP Vereos (A) et Ingenuity (B) – extraite (26).

Pour de faibles concentrations ( $< 5 \text{ kBq.mL}^{-1}$ ), l'erreur relative est équivalente entre les deux systèmes (entre 2 % et 4 %). Cependant, lorsque l'activité volumique augmente, l'erreur relative se dégrade plus rapidement sur le TEP Ingenuity (cercles rouges) que sur le TEP Vereos (cercles bleus) pour atteindre - 7.7 % et - 4.5 % respectivement au niveau du pic en NECR ( $24 \text{ kBq.mL}^{-1}$  contre  $55 \text{ kBq.mL}^{-1}$ ).

Ces excellentes capacités de comptage observées sur le TEP numérique peuvent être attribuées au remplacement des PMT par des SiPM numériques. Ces derniers étant plus compacts, ils peuvent être assemblés en plus grand nombre. Le nombre de photons détectés est donc plus faible par SiPM que par PMT, ce qui permet d'éloigner le seuil d'activité aboutissant à une saturation. Cette propriété pourrait être particulièrement avantageuse pour les examens dynamiques cardiaques, utilisant des isotopes tels que le  $^{15}\text{O}$ , le  $^{82}\text{Rb}$  ou encore le  $^{13}\text{N}$ , pour lesquels une activité importante doit être mesurée après injection.

La résolution spatiale était aussi améliorée avec le système numérique, en comparaison au système analogique, avec une diminution de la largeur à mi-hauteur (LMH) de la fonction de dispersion ponctuelle de 16 % au centre du tomographe (4.0 contre 4.8 mm).

Dans cette étude comparative, l'amélioration majeure observée en faveur du TEP numérique concerne la résolution temporelle. Les résultats observés étaient concordants avec les valeurs de la littérature (23,27).

La deuxième partie de ce travail de thèse consistait à développer un modèle numérique de cet imageur pour simuler les données acquises avec la caméra TEP Vereos. Le recours aux simulations Monte Carlo pouvait permettre de mieux comprendre et appréhender cette évolution technologique ainsi que développer une méthodologie d'enregistrement, de reconstruction et d'analyse plus adaptée.

La géométrie d'acquisition du TEP Vereos et la chaîne de traitement du signal ont été modélisées sur la plateforme GATE (8,9). Le lit et les fantômes NEMA utilisés ont été modélisés pour prendre en compte l'atténuation des photons. La figure suivante présente les différents éléments constituant l'imageur TEP :

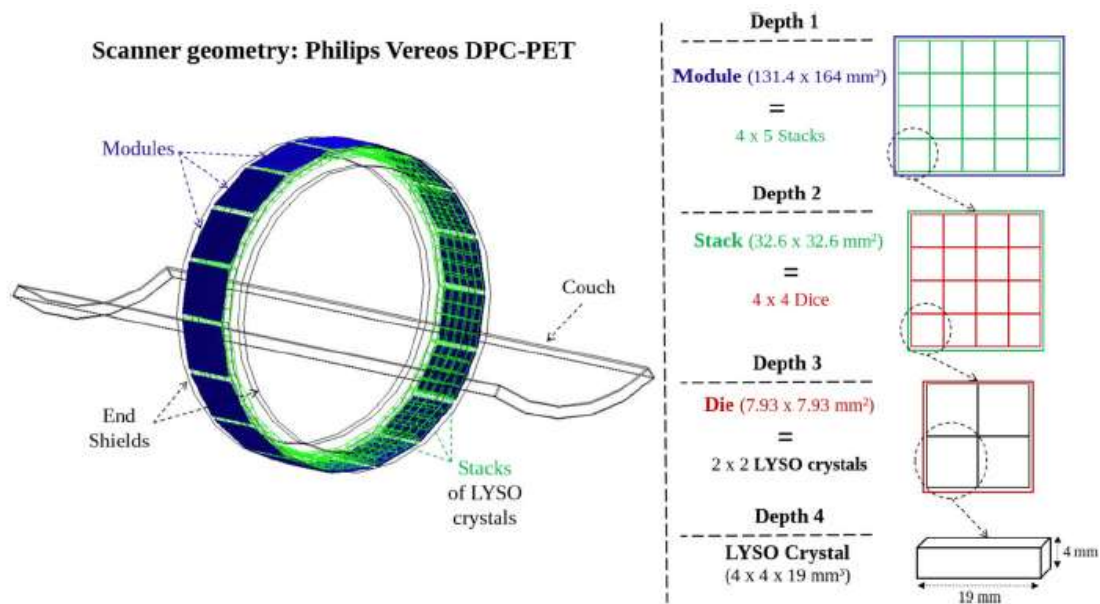


Figure 12. Description de la géométrie d'acquisition du TEP/TDM Vereos (Philips Healthcare) dans GATE – extraite (28).

Les données simulées ont été comparées aux données effectivement acquises selon la norme NEMA 2018 (23). Cette évaluation a été réalisée à partir des données en mode *list* permettant ainsi de rester indépendant de l'algorithme de reconstruction. Les paramètres mesurés étaient : 1) le taux de comptage, 2) les résolutions temporelle et en énergie, 3) la sensibilité de détection et 4) la résolution spatiale intrinsèque du système.

Les résultats obtenus entre les données simulées et les données effectivement enregistrées étaient très proches avec des différences relatives : 1) de 0.7% entre les taux de comptage jusqu'à une activité volumique de 80 kBq.mL<sup>-1</sup>, 2) < 4% pour les résolutions temporelle et en énergie sur la gamme d'activité étudiée, 3) 7.9% pour la sensibilité de détection et 4) une différence absolue pour la résolution spatiale intrinsèque de 0,25 mm entre les données expérimentales et simulées avec une valeur maximale relevée de 0,7 mm dans la direction axiale.

L'évaluation de la qualité d'image sur fantôme selon NEMA (25) a dans un second temps été réalisée en utilisant le logiciel en accès libre CASToR : Customizable and Advanced Software for Tomographic Reconstruction (29), ce qui permettait alors de s'affranchir de l'environnement de reconstruction Philips. Les images obtenues par simulation étaient proches des images obtenues par les réels enregistrements comme l'illustre la figure suivante avec toutefois un contraste un peu meilleur sur la sphère de 10 mm obtenu sur les données simulées :

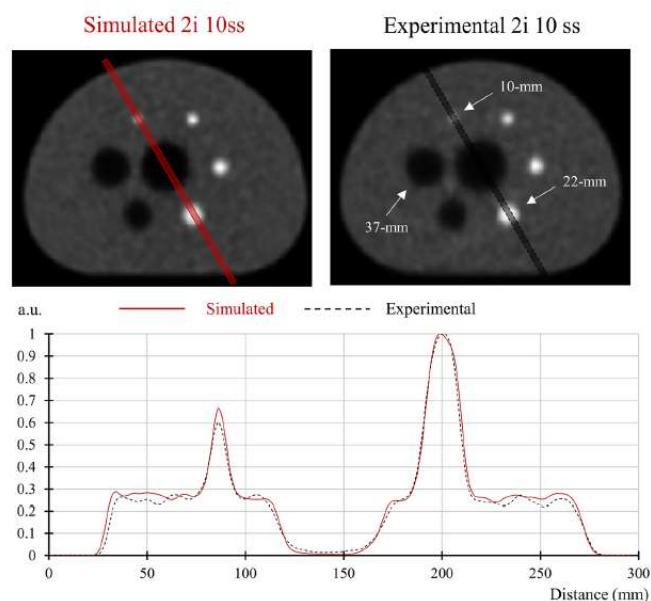


Figure 13 : Coupes axiales du fantôme IEC passant par le centre des sphères obtenues à partir de la simulation (à gauche) et de l'expérimentation (à droite), images reconstruites avec un algorithme OSEM : 2 itérations et 10 sous-ensembles. Sur chacune de ces images, un profil linéaire de largeur 6 mm a été tracé passant par le centre des sphères chaudes de diamètres 10 et 22 mm. Les courbes obtenues sont représentées en rouge pour la simulation et en noir pour l'expérimentation – extraite (28).

En conclusion, les résultats obtenus ont permis de valider le modèle de simulation Monte-Carlo du TEP numérique Vereos et donc, d'avoir à disposition ce modèle pour de futures études telles que l'optimisation des paramètres d'acquisition ou des algorithmes de reconstruction, l'évaluation de nombreux paramètres sur la qualité d'image...

Ce travail réalisé en collaboration avec le Centre Léon Bérard et Creatis a fait l'objet d'une publication dans le journal européen de physique médicale (*EJNMMI Physics*).

#### **Production scientifique :**

Salvadori J et al. *EJNMMI Physics* 2020

Compte tenu de l'amélioration des performances, il semblait évident que cette nouvelle génération de caméras « numériques » modifierait les protocoles cliniques permettant de prendre en compte les performances diagnostiques nettement améliorées de ces nouvelles caméras TEP (26,27).

## **b. ... vers les applications cliniques**

Ce chapitre présente une optimisation des examens TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG « corps entier » réalisés à partir d'enregistrements sur le TEP numérique Vereos. La deuxième application clinique concerne la neurologie (axe de recherche majeur en médecine nucléaire au CHRU de Nancy) et plus particulièrement le métabolisme cérébral étudié avec le  $^{18}\text{F}$ -FDG. Une comparaison avec le TEP analogique Ingenuity a également été effectuée afin de montrer l'intérêt diagnostique de ces systèmes numériques.

Une première étude de caractérisation des performances des caméras TEP Vereos et Ingenuity a été réalisée en optimisant la reconstruction. Nous avons alors fait varier le compromis entre le bruit et la restauration du contraste, à la fois sur des objets tests (résultats non présentés) et sur les images cliniques (30). Deux enregistrements TEP ont été réalisés 1 heure après injection de  $^{18}\text{F}$ -FDG avec une activité de 3 MBq/kg, le premier patient ayant bénéficié d'une acquisition sur le TEP numérique Vereos, le deuxième patient ayant eu une acquisition sur le TEP analogique Ingenuity. Pour pouvoir effectuer cette comparaison, les 2 patients avaient des caractéristiques similaires, de sexe masculin, avec un âge (64 et 61 ans) et un indice de masse corporelle (25 et 23 kg.m<sup>2</sup>) comparables. Ces 2 patients présentaient une adénopathie axillaire de diamètres 8,2 et 8,8 mm respectivement.

La qualité d'image a été évaluée sur chacun des systèmes, selon les paramètres suivants : le rapport signal sur bruit (SNR), le contraste et le bruit relatif (RN) exprimé en pourcentage pour un nombre d'itérations variant de 1 à 10 et un nombre de sous-ensembles fixe et égal à 10. La valeur moyenne du signal ( $S_i$ ) étant déterminée dans une sphère de diamètre 5 mm centrée sur l'adénopathie, le bruit de fond ( $B_i$ ) étant la valeur moyenne mesurée dans une sphère de volume 2 cm<sup>3</sup> positionné à proximité de la lésion pour chacun des 2 patients et le bruit étant défini par l'écart-type ( $\sigma$ ) dans le volume d'intérêt de  $B_i$  :

$$SNR_i = \frac{(S_i - B_i)}{\sigma} \quad (1)$$

$$RN = \frac{\sigma}{B_i} \quad (2)$$

Bien que l'information temps de vol (TOF) soit aujourd'hui disponible en routine pour la plupart des imageurs TEP, une reconstruction sans temps de vol (noTOF) a également été réalisée afin d'évaluer l'influence de cette dernière sur la qualité image. Les paramètres de reconstruction maximisant le rapport signal sur bruit (SNR) sur des lésions ganglionnaires de petite taille (diamètre < 10 mm) ont été déterminés pour les 2 systèmes (cf Figure 14).

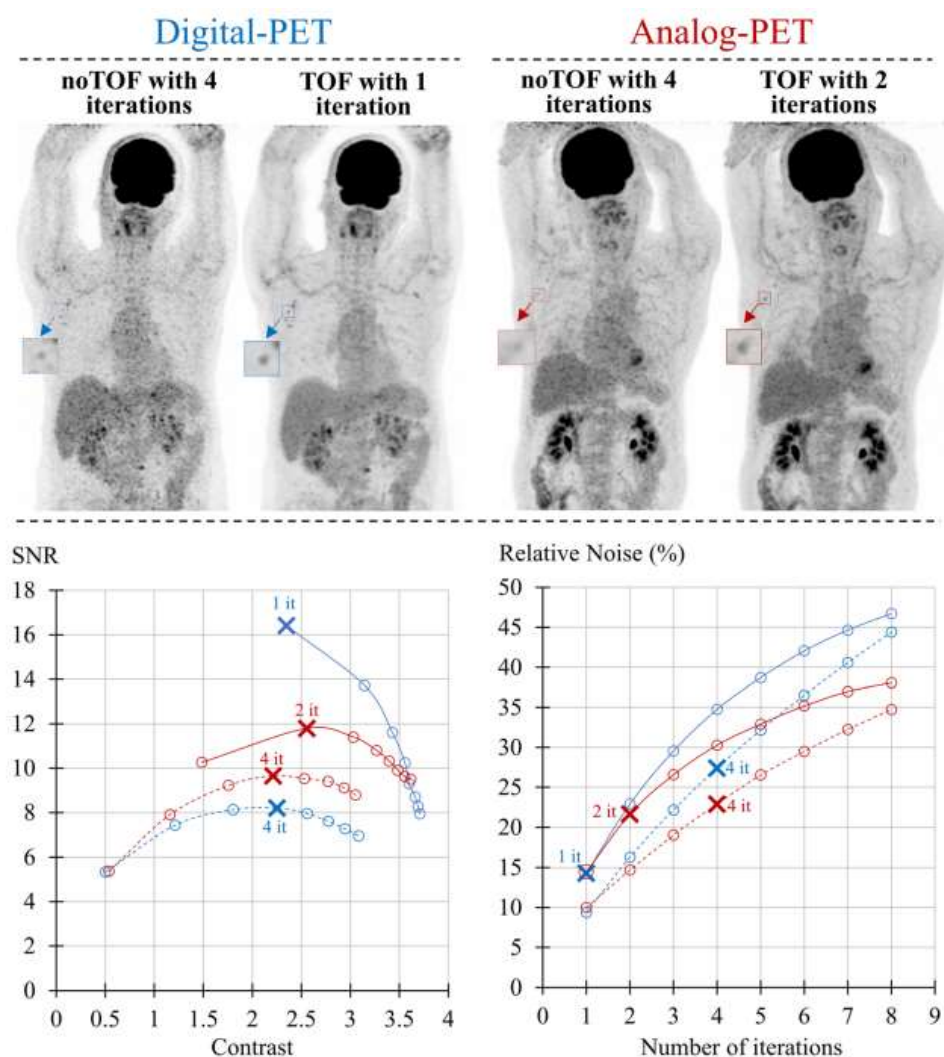


Figure 14 : Projections d'intensité maximale des images de 2 patients enregistrées avec les TEP Vereos et Ingenuity et reconstruites avec l'information temps de vol (TOF) ou sans l'information temps de vol (noTOF) pour un nombre d'itérations OSEM maximisant le rapport signal sur bruit (SNR) d'éléments de petite taille (en haut) (4 itérations pour les images noTOF et 1 et 2 itérations pour les images TOF pour la TEP numérique et analogique respectivement), comparaisons entre la TEP numérique (lignes bleues) et la TEP analogique (lignes rouges) pour les images reconstruites avec l'information TOF (traits pleins) et noTOF (lignes pointillées), des relations entre le SNR pour les adénopathies de 8 à 9 mm de diamètre (en bas, à gauche) et de bruit relatif en fonction du nombre d'itérations (en bas, à droite) – extraite (30).

Les meilleurs rapports signal sur bruit (SNR) ont été observés sur le TEP Vereos avec 1 et 4 itérations pour, respectivement, les images reconstruites avec et sans TOF. Sur le TEP Ingenuity, ces meilleurs SNR étaient de 2 et 4 itérations.

Le SNR était considérablement plus élevé pour la TEP numérique que pour la TEP analogique, en particulier au niveau des petites lésions. Cette supériorité est principalement attribuable à une meilleure résolution temporelle (326 psec pour le Vereos et 575 psec pour le TEP Ingenuity d'après les résultats du **Chapitre 2, paragraphe a**). Avec une meilleure résolution temporelle, la convergence du processus itératif de reconstruction de l'image est susceptible d'être atteinte plus rapidement (en utilisant moins d'itérations).

Le bruit relatif augmente avec le nombre d'itérations quelque soit le système étudié. Pour une même caméra TEP, le bruit relatif était plus élevé pour les images avec reconstructions TOF que les images reconstruites sans TOF. D'autre part, la diminution du nombre d'itérations est également associée à un bruit plus faible dans l'image. Par conséquent, une convergence plus rapide du contraste sur le TEP numérique est susceptible de conduire à un compromis plus avantageux entre le contraste de la lésion et le bruit de l'image (31,32).

Cette caractérisation a permis de comparer les deux TEP dans des conditions de convergence équivalentes mais également d'optimiser les paramètres de reconstruction du TEP Vereos afin de définir des conditions d'utilisation optimales, favorisant à la fois la détectabilité des petites lésions et la confiance diagnostique du médecin.

Une autre étude a été effectuée, portant alors sur l'influence des taux de comptage sur les résolutions temporelles et en énergie. Celle-ci visait à évaluer de manière comparative le gain sur la qualité des images apporté par l'information TOF, en fonction du niveau d'activité et des taux de comptage enregistrés, entre les TEP Vereos et Ingenuity, en mettant l'accent sur les taux de comptage observés en routine clinique. En effet, des études ont montré que les systèmes TEP basés sur les PMT étaient susceptibles non seulement de saturer (du fait du temps mort) pour des activités volumiques élevées rencontrées lors des examens dynamiques, mais également de subir une dégradation des résolutions temporelle et en énergie (du fait de l'empilement des événements simples) pour des niveaux d'activité plus faibles (33). Or, on ne sait pas dans quelle mesure ces dégradations des résolutions temporelle et en énergie peuvent détériorer la qualité des images TOF dans la gamme des taux de comptage utilisés en clinique (activité volumique  $< 6 \text{ kBq.mL}^{-1}$  avec du  $^{18}\text{F-FDG}$  (34). La supériorité du TEP numérique a été démontrée pour la réalisation des examens TEP dynamiques où les activités enregistrées sont plus élevées (35).

D'autres optimisations ont été réalisées dans le cadre de ce travail de thèse, celles-ci portant à présent, sur l'imagerie TEP cérébrale au  $^{18}\text{F-FDG}$  (36).



Parmi elles, une étude sur une population de 20 patients ne présentant aucune maladie neurologique évidente et répartis en deux groupes ont été enregistrés respectivement sur les TEP Vereos et Ingenuity. Les acquisitions ont été réalisées en mode list sur une durée de 15 minutes, 45 minutes après injection de 3 MBq/kg. Les images ont été reconstruites pour chacun des TEP avec les paramètres de reconstruction par défaut proposés par le constructeur : 3 itérations et 15 sous-ensembles, voxels isotropes de 2 mm (matrice 128 x 128 x 82 voxels) pour le TEP Vereos et 3 itérations et 33 sous-ensembles pour le TEP, voxels 2 mm (matrice 128 x 128 x 82 voxels) pour le TEP Ingenuity. Une reconstruction supplémentaire avec des voxels de 1 mm a été ajoutée pour le TEP Vereos afin d'évaluer la possibilité d'améliorer la résolution spatiale. Les images reconstruites ont été analysées avec et sans l'utilisation d'une déconvolution itérative de la PSF (37,38) avec 1 itération et un noyau de régularisation de LMH 6 mm.

La qualité d'image a été évaluée selon trois paramètres de performances :

- Le contraste entre la substance grise et la substance blanche (Figure 15.**A**),
- La résolution spatiale mesurée à partir d'un indice de *sharpness* (4) illustré sur la Figure 15.**B**,
- Le bruit relatif évalué avec le coefficient de variation (rapport entre l'écart-type et la moyenne) des valeurs des voxels, exprimées en SUV, dans une VOI sphérique de 2 cm<sup>3</sup> placée dans le centre semi-ovale de la matière blanche (Figure 15.**C**).

Cette analyse quantitative a été complétée par une analyse visuelle réalisée par 2 médecins expérimentés qui ont attribué un score de qualité d'image de 0 à 10 pour A) le contraste, B) la résolution spatiale et C) le bruit relatif.

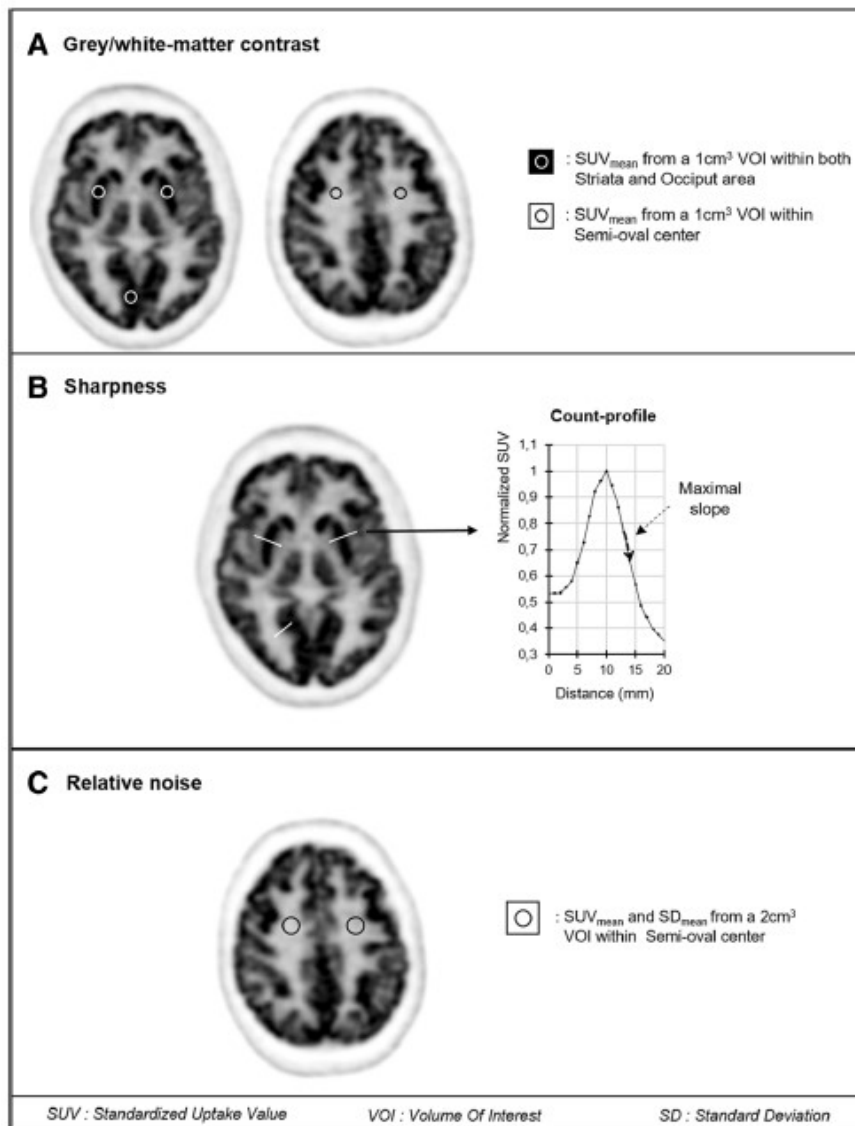


Figure 15 : Représentations schématiques des méthodes utilisées pour A) quantifier le contraste entre la substance grise (striatum et lobe occipital) et la substance blanche (centres semi-ovales), B) déterminer l'indice de *sharpness* avec la pente maximale des profils perpendiculaires aux interfaces entre substance grise et substance blanche (striatums et lobe occipital) et C) quantifier le niveau de bruit relatif dans la substance blanche (centre semi-ovale) – extraite (36).

Les résultats ont montré la supériorité de la qualité des images TEP obtenues par le TEP Vereos par rapport à celles mesurées sur le TEP Ingenuity avec une diminution du bruit relatif de 22% et une augmentation significatif du contraste entre substance grise et substance blanche (+27%/+41 % pour les structures centrales (striatum) / périphériques (occiput). Ces résultats étant cohérents avec l'analyse visuelle. Ils montrent aussi l'intérêt de reconstruire des images avec des voxels de 1 mm pour bénéficier d'une résolution spatiale améliorée (+24%/+21%).

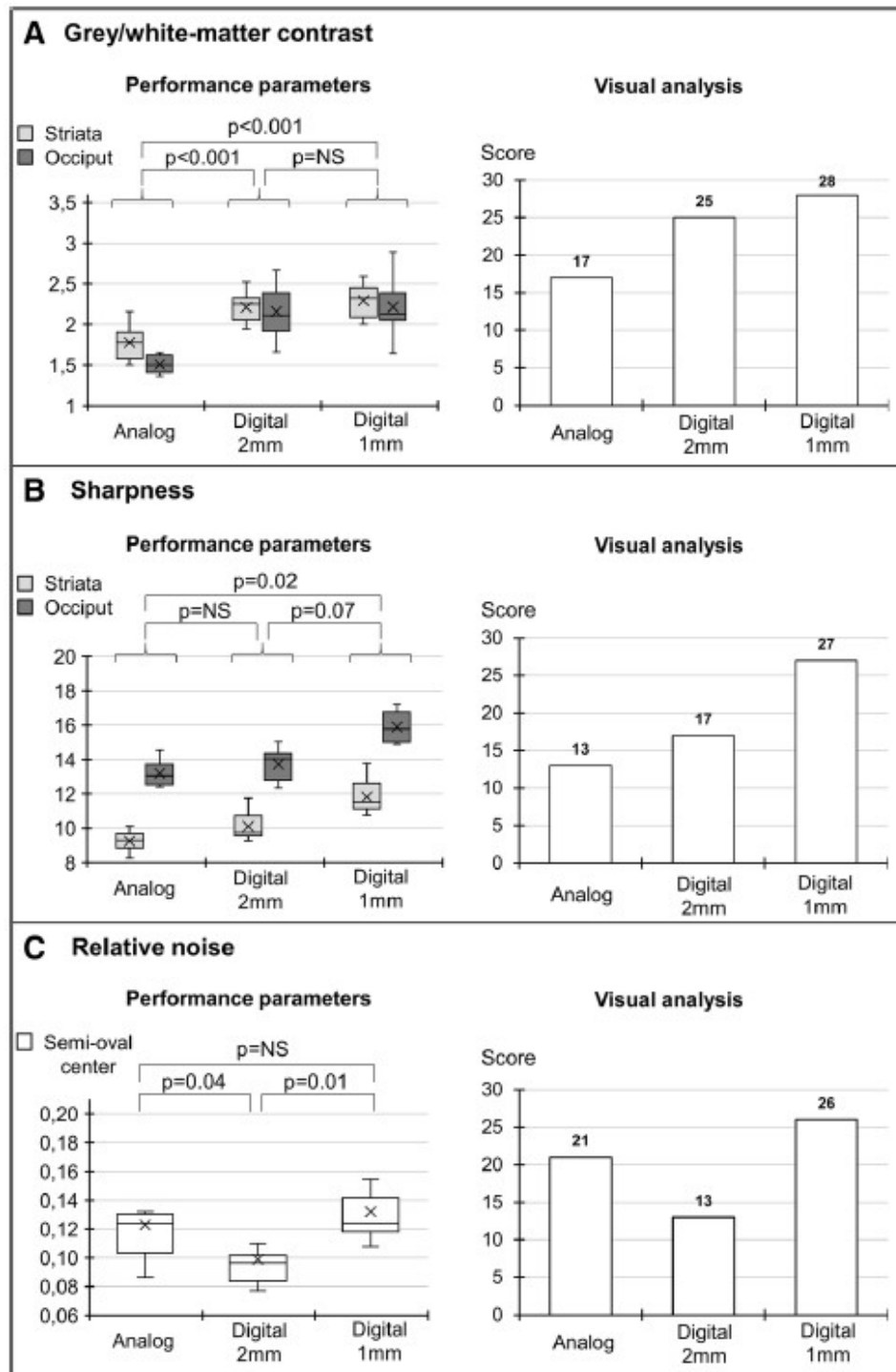


Figure 16 : Colonne de gauche : diagrammes en boîte représentant les distributions : A) du contraste entre substances grise et blanche, B) de l'indice de *sharpness* et C) du bruit relatif, obtenus sur les images reconstruites avec des voxels de 2 mm pour les TEP Ingenuity et Vereos et des voxels de 1 mm pour le TEP Vereos. Colonne de droite : résultats de l'analyse visuelle des images effectuée par deux médecins expérimentés, représentés par la somme des scores pour A) le contraste, B) la résolution spatiale et C) le bruit relatif – extraite (36).

L'optimisation de la qualité d'image TEP cérébrale et la comparaison par rapport au tep analogique a également fait l'objet de la publication d'un cas clinique (39).

L'ensemble de ces études d'optimisation, réalisées dans le cadre de cette thèse d'Université, ont fait l'objet de 4 publications : 3 articles originaux et 1 cas clinique.

**Production scientifique :**

Salvadori J et al. *EJNMMI Phys.* 2020

Salvadori J et al. *EJNMMI Phys.* 2021

Salvadori J et al. *EJNMMI Res.* 2019

Salvadori J et al. *Clin Nucl Med.* 2019

Le diagnostic et le suivi de cancer en neuro-oncologie repose entre autres sur l'imagerie médicale parmi lesquelles l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou l'imagerie de tomographie par émission de positons (TEP) permettant de visualiser le métabolisme tumoral. La TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA est actuellement recommandée par le groupe RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Group) en complément de l'IRM pour l'évaluation des gliomes (40). Elle montre un intérêt dans la prise en charge de ces tumeurs que ce soit pour le diagnostic initial, la planification thérapeutique, le suivi thérapeutique ou le pronostic (5). Les gliomes représentent environ 80% des tumeurs malignes du système nerveux central. Parmi les sous-types histologiques des gliomes, on distinguera les gliomes de haut grade tels que les glioblastomes (gliomes de grade 4 sur une échelle de 4 avec une survie à 1 an de 43% et une survie à 5 ans de 47% (41) des gliomes de bas grade (gliomes de grade 2) considérés comme étant moins agressifs. En 2016, la classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) pour les tumeurs cérébrales intègre des paramètres moléculaires (mutation IDH et codélétion 1p19q) en plus des composantes histologiques de la classification 2007 (42). La dernière classification de 2021 (43) intègre de nouveaux types et sous-types de tumeurs cérébrales ainsi qu'une simplification et une harmonisation de la nomenclature par rapport à celle d'autres pathologies d'organes.

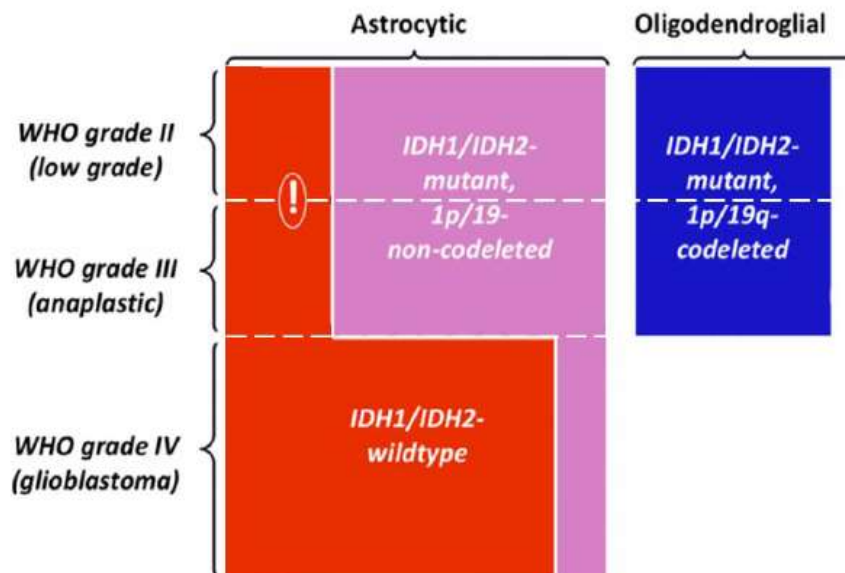


Figure 17 : Classification OMS 2016 des gliomes diffus. La plupart des gliomes appartiennent à une de ces trois catégories moléculaires : IDH non muté (en rouge) parmi lesquels certains grade 2 ou 3 se comporte comme des glioblastomes, IDH muté sans co-délétion 1p/19q (en rose), ou IDH muté avec co-délétion 1p/19q (en bleu). Histologiquement, les gliomes IDH non muté ou muté sans co-délétion 1p/19q ont généralement un phénotype astrocytaire, et les gliomes IDH muté avec co-délétion 1p/19q un phénotype oligodendroglial. - extraite (44).

L'évaluation des gliomes au diagnostic initial représente aujourd'hui un vrai challenge, de par l'impact pronostique qu'elle représente et la stratégie thérapeutique différente qui en découle. La plupart des études sur l'évaluation de la TEP cérébrale à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA dans les gliomes au diagnostic initial ont été réalisées uniquement sur des données statiques (45-48). Janvier et al. a, par exemple, montré l'existence d'une corrélation entre la captation tumorale de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA quantifiée par le « standardized uptake value » (SUV) et le grade de la tumeur (46). Ainsi, toutes les informations contenues dans les images n'ont pas été suffisamment exploitées. L'extraction de données cinétiques devrait être en mesure d'apporter une information supplémentaire sur l'évolution temporelle du métabolisme tumoral pour caractériser les tumeurs au diagnostic initial. Cela est valable pour des paramètres dynamiques simples (temps pour obtenir le maximum de la courbe, cinétique de la pente) ou plus complexes tel que l'analyse compartimentale. De plus, les paramètres de textures semblent prometteurs pour apporter une information supplémentaire à l'analyse des images statiques, en quantifiant l'hétérogénéité tumorale, potentiel marqueur d'agressivité tumorale.

C'est dans ce contexte que j'ai encadré avec le Professeur Antoine Verger (médecin nucléaire spécialisé en imagerie cérébrale) une thèse d'Université intitulée « Intégration des analyses dynamique optimisée et radiomique en TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA pour la caractérisation des gliomes en routine clinique », réalisée à la suite d'un stage de Master 2 de Physique Médicale portant sur la même thématique.

**Encadrement de la thèse d'Université** de Timothée Zaragori (thèse d'Université 2018-2021, Ecole Doctorale BioSE, laboratoire IADI INSERM U1254)

Demande d'Autorisation à codiriger la thèse obtenue le 26 février 2019

**Objectifs :** (1) valider et optimiser les méthodes permettant de réaliser une analyse dynamique en TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA en neuro-oncologie, (2) évaluer le potentiel des caractéristiques dynamiques et radiomiques comme biomarqueur d'intérêt et (3) développer une solution logicielle pour intégrer ces différentes caractéristiques dans le processus d'interprétation des examens en routine clinique.

La première partie de ce chapitre est consacrée à l'analyse dynamique en TEP aux acides aminés pour les gliomes, la deuxième partie étudiera l'analyse texturale.

### **a. Analyse dynamique en TEP aux acides aminés**

Contrairement à la  $^{18}\text{F}$ -FET pour laquelle de nombreuses études en TEP dynamiques ont été réalisées (49-51), l'analyse des données TEP dynamiques à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA étaient jusque-là très peu développée (52,53). L'objectif de ces travaux était d'évaluer les performances diagnostiques des paramètres dynamiques comme biomarqueurs des gliomes pour deux indications principales : i) la caractérisation des gliomes au diagnostic initial et ii) la détection de gliomes en récidive. La validation d'un modèle applicable en routine clinique est inspiré de ce qui est proposé pour la TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FET.

#### *i) Performances diagnostiques au diagnostic initial*

En routine clinique, la TEP cérébrale à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA est interprétée sur des images statiques de 20 minutes (enregistrement de la 10<sup>ème</sup> à la 30<sup>ème</sup> minute après injection de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA) à l'aide d'indices dérivés du SUV. L'objectif de cette étude était de déterminer si certains paramètres dynamiques permettent, mieux que les paramètres obtenus sur des images statiques, de prédire les caractéristiques moléculaires des gliomes au diagnostic initial.

Dans cette étude, 58 patients ont été inclus rétrospectivement après avoir bénéficié d'un examen TEP dynamique de 30 minutes à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, adressés pour un diagnostic initial de gliomes et pour lesquels une classification moléculaire, conformément à la classification WHO 2016, a été obtenue.

Les ratios de fixation entre la tumeur et le tissu sain cérébral (TBR : tumor-to-normal brain ratio) et la tumeur et le striatum (TSR : tumor-to-striatum ratio) ainsi que le volume métabolique tumoral (MTV : metabolic tumor volume) ont été calculés sur les images statiques. Des paramètres dynamiques (TTP : time-to-peak et pente de la courbe après la 10<sup>ème</sup> minute) ont été extraits à partir de la courbe dynamique du TBR moyen ( $\text{TBR}_{\text{mean}}$ ), comme illustrés sur la figure 18 en fonction de la classification des gliomes.

Parmi la population étudiée, les gliomes ont été classés rétrospectivement en 3 catégories : 21 gliomes IDH muté et sans codélétion 1p/19q, 16 gliomes IDH muté et avec codélétion 1p/19q et 21 gliomes IDH non muté. Les résultats obtenus à partir des enregistrements dynamiques permettaient de différencier les gliomes selon ces caractéristiques moléculaires contrairement aux paramètres statiques.

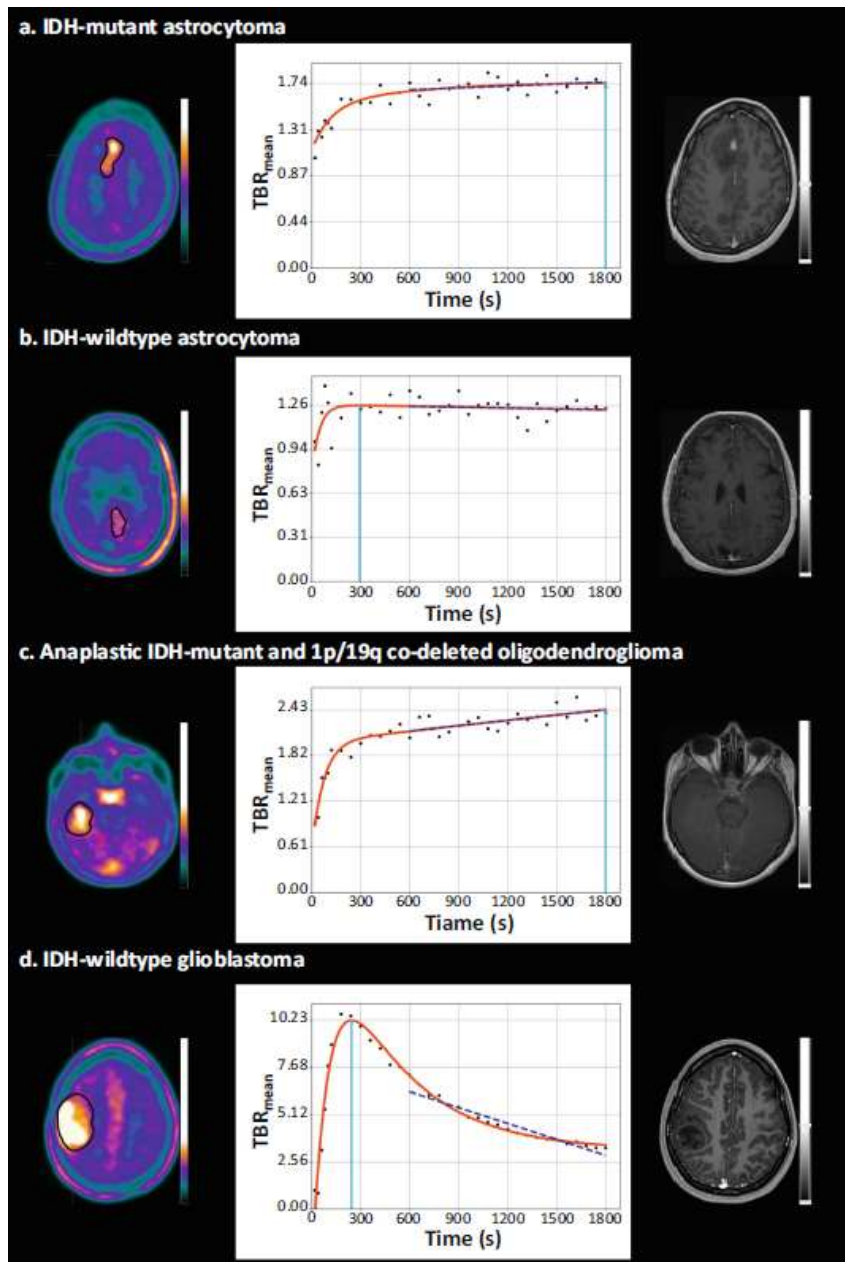


Figure 18 : Coupes axiales de TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA illustrant le volume métabolique tumoral obtenu pour chaque groupe de gliomes (colonne de gauche), l'évolution du ratio  $\text{TBR}_{\text{mean}}$  en fonction du temps (colonne du milieu) : la valeur de TTP est représentée par la ligne bleu clair, la pente étant représentée par la courbe bleu foncé et coupes axiales IRM correspondantes, pondération T1 avec injection de produit de contraste (colonne de droite). **a.** Homme, 27 ans présentant un astrocytome, IDH muté ( $\text{TBR}_{\text{mean}}$  de 1,4,  $\text{TBR}_{\text{max}}$  de 2,7,  $\text{TSR}_{\text{mean}}$  de 1,  $\text{TSR}_{\text{max}}$  de 2, MTV de 16,6 ml, TTP de 30 min, pente de  $0,21 \text{ h}^{-1}$ ), **b.** Femme, 79 ans présentant un astrocytome, IDH non muté ( $\text{TBR}_{\text{mean}}$  de 1,3,  $\text{TBR}_{\text{max}}$  de 1,6,  $\text{TSR}_{\text{mean}}$  de 1,  $\text{TSR}_{\text{max}}$  de 1,2, MTV de 12,3 ml, TTP de 4,9 min, pente de  $0,07 \text{ h}^{-1}$ ), **c.** Femme, 57 ans présentant un oligodendrogliome, IDH muté et codélétion 1p/19q ( $\text{TBR}_{\text{mean}}$  de 1,7,  $\text{TBR}_{\text{max}}$  de 2,8,  $\text{TSR}_{\text{mean}}$  de 1,3,  $\text{TSR}_{\text{max}}$  de 2,2, MTV de 27,5 ml, TTP de 30 min, pente de  $0,86 \text{ h}^{-1}$ ), **d.** Femme, 22 ans présentant un glioblastome, IDH non muté ( $\text{TBR}_{\text{mean}}$  de 2,7,  $\text{TBR}_{\text{max}}$  de 5,3,  $\text{TSR}_{\text{mean}}$  de 2,2,  $\text{TSR}_{\text{max}}$  de 4,2, MTV de 73 ml, TTP de 4,1 min, pente de  $-10,34 \text{ h}^{-1}$ ) – extraite (54).



Le paramètre TTP permettait d'identifier : 1) la mutation IDH (AUC de 0,789 et exactitude diagnostique de 74% avec comme critère un TTP  $\geq$  5,4 min) et 2) la co-délétion 1p/19q (AUC de 0,679 et exactitude diagnostique de 69% avec comme critère TTP  $\geq$  6,9 min). De plus, le TTP des gliomes IDH non muté était significativement plus court que ceux des gliomes IDH muté et sans co-délétion 1p/19q et des gliomes IDH muté et avec co-délétion 1p/19q pris individuellement ( $p \leq 0,007$ ).

Les paramètres dynamiques permettent de prédire les caractéristiques moléculaires des gliomes au diagnostic initial avec le TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, et notamment la présence ou l'absence d'une mutation IDH, contrairement aux paramètres statiques habituellement utilisés en routine clinique.

## *ii) Performances diagnostiques lors de récurrence gliomateuse*

Les images statiques de TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA utilisées en routine clinique permettent d'identifier les patients présentant un gliome en récurrence ou en progression après un traitement. L'objectif était d'évaluer l'apport des paramètres dynamiques pour distinguer les progressions tumorales des remaniements.

Dans cette étude, 51 patients ont été inclus rétrospectivement après avoir bénéficié d'un enregistrement dynamique de TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA pour suspicion de récurrence ou progression de leur gliome évaluée sur l'IRM réalisée après chirurgie. La méthodologie utilisée est proche de celle utilisée dans l'étude précédente (54). Les paramètres statiques, incluant les TBR et TSR moyen et maximum, le volume tumoral métabolique ont été déterminés sur les images statiques. Les paramètres dynamiques (TTP et pente) ont été évalués pour prédire : (1) la récurrence ou progression de gliomes à 6 mois après l'examen TEP et (2) la survie sur un suivi plus long.

Tous les paramètres statiques étaient des facteurs prédictifs significatifs pour détecter un gliome en récurrence ou progression (exactitude diagnostique  $\geq 94\%$ ). La pente était le seul facteur prédictif parmi les paramètres dynamiques pour prédire la récurrence ou progression d'un gliome. (cf Figure 19). L'analyse des paramètres dynamiques n'apporte donc pas d'information supplémentaire aux paramètres statiques. La détermination des ratios TBR et TSR permet de différencier la récurrence du remaniement. De plus, les résultats obtenus ont montré que les patients en progression tumorale présentaient une fixation de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA supérieure à celles des tissus cérébraux sains (volume métabolique  $> 0$ ) contrairement aux patients avec remaniements ( $n=17$ ) pour lesquels le volume métabolique était nul (55).

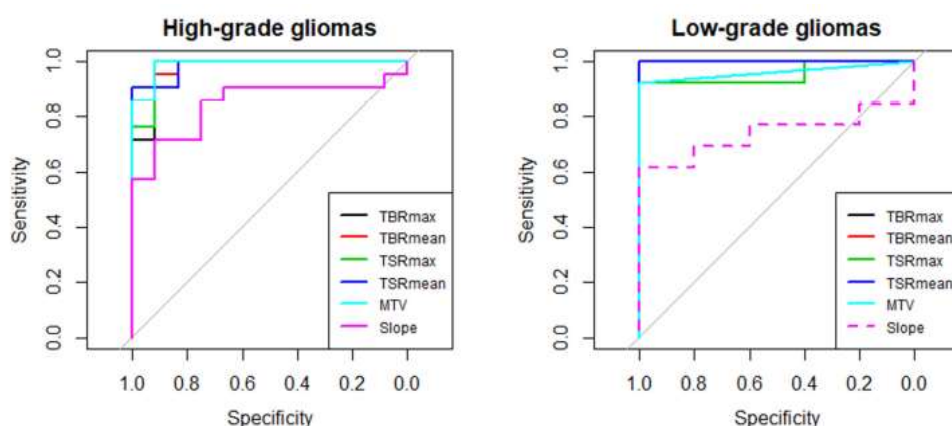


Figure 19 : Représentation des courbes AUC des paramètres statiques : TBRmax, TBRmean, TSRmax, TSRmean, du volume métabolique (MTV) et de la pente pour la prédiction d'une récurrence pour les gliomes : de haut grade n=33 (à gauche) et de bas grade n=18 (à droite). Les courbes AUC significatives sont représentées en trait plein– extraite (55).

## b. Analyse texturale en TEP aux acides aminés

L'analyse texturale permet d'apprécier le degré d'hétérogénéité tumorale, marqueur potentiel de l'agressivité tumorale. Dans la littérature, de récentes études ont évalué l'apport des caractéristiques moléculaires en TEP aux acides aminés pour les gliomes, avec de la  $^{18}\text{F}$ -FET (56-60) et avec de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA (61-64). Les résultats obtenus précédemment (55) ont montré que le paramètre TTP issu des acquisitions dynamiques de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA permettait de prédire les mutations IDH avec une exactitude de 74%.

La question posée ici est de savoir si les caractéristiques radiomiques améliorent les performances diagnostiques de la TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA pour les gliomes. Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec M. Julien Oster, chercheur au laboratoire IADI, spécialisé en intelligence artificielle.

L'étude a porté sur 72 patients atteints de gliome au diagnostic initial et ayant bénéficié d'un enregistrement de TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA. Un ensemble de 114 caractéristiques radiomiques ont été extraites dont les caractéristiques statiques et dynamiques conventionnelles (cf Figure 20). Des algorithmes d'apprentissage automatique ont été entraînés pour prédire la mutations IDH et la co-délétion 1p/19q. Ces modèles ont été comparés à partir des AUC obtenues et l'importance des caractéristiques a été évaluée à l'aide des valeurs SHAP (65).

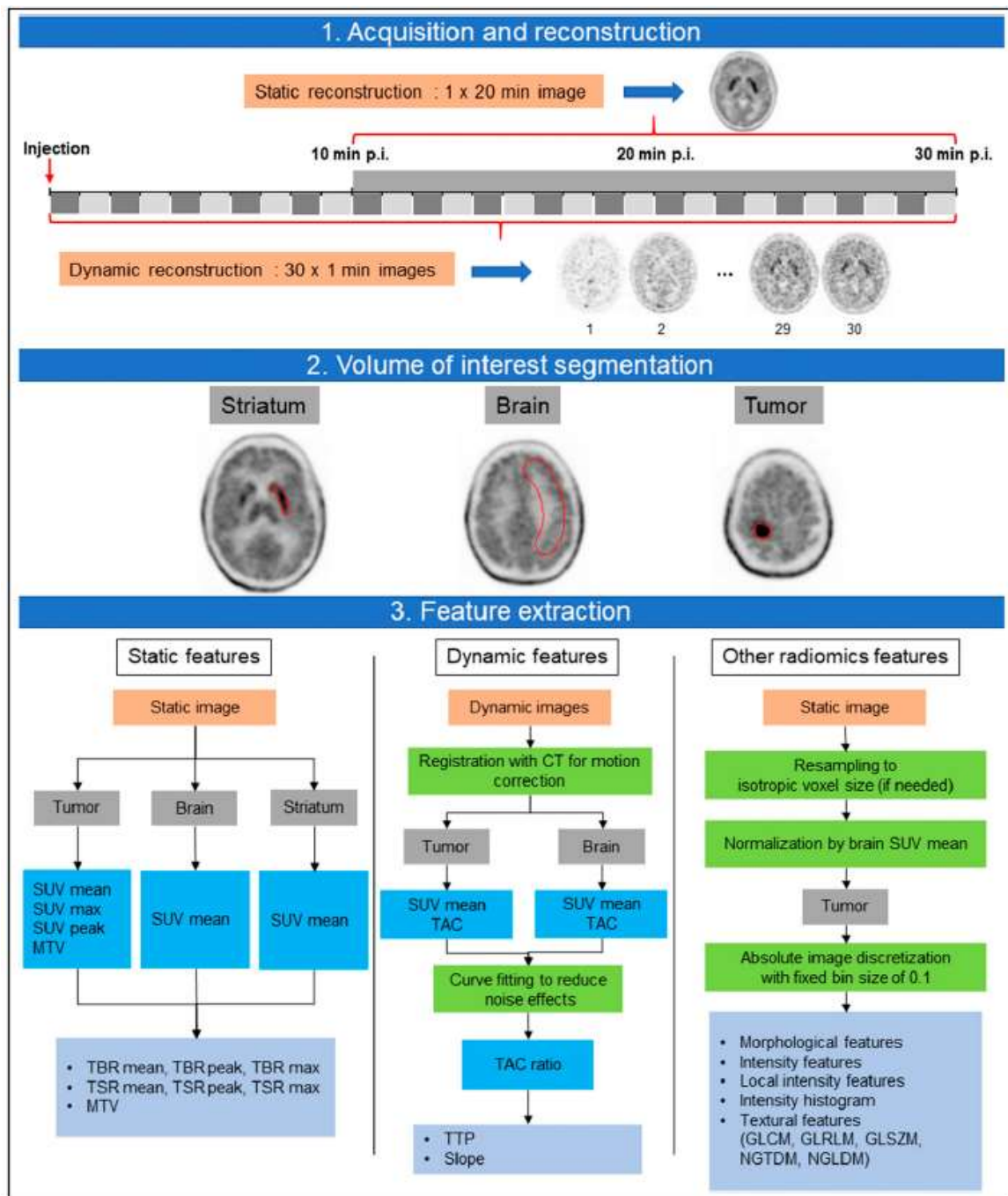


Figure 20 : Représentation schématique de la méthodologie mise en œuvre pour cette étude: 1) réalisation des acquisitions et reconstructions TEP, 2) segmentation des volumes d'intérêt (contours rouges) et 3) extraction des caractéristiques radiomiques à partir des images représentées par des rectangles oranges, des volumes d'intérêt (rectangle gris), des étapes de traitement d'images (rectangles verts), des résultats intermédiaires (rectangles bleus) et des caractéristiques radiomiques finales obtenues (rectangles de couleur bleu claire). GLCM = gray level co-occurrencematrix; GLRLM = gray level run lengthmatrix; GLSZM = gray level size zonematrix; MTV = metabolic tumor volume; NGTDM = neighborhood gray tone difference matrix; NGLDM= neighboring gray level dependence; TBR = tumor-to-normal-brain ratio; TSR = tumor-to-striatum ratio; TAC = time-activity curve; TTP = time to peak – extraite (62).

Les résultats obtenus ont montré que la prédiction de 1) la mutation IDH était possible avec une bonne performance (AUC = 0,831), la caractéristique dynamique TTP était la plus importante dans le modèle (TTP : 32,6%) et 2) la co-délétion 1p/19q semblait être liée à des caractéristiques radiomiques (AUC = 0,719), la caractéristique radiomique la plus représentée étant la Small zone low grey level emphasis de la matrice (GLSZM) avec 17,6%. Pour la codélétion 1p/19q, les caractéristiques dynamiques représentaient 13,6% pour la pente et 4,3% pour le TTP.

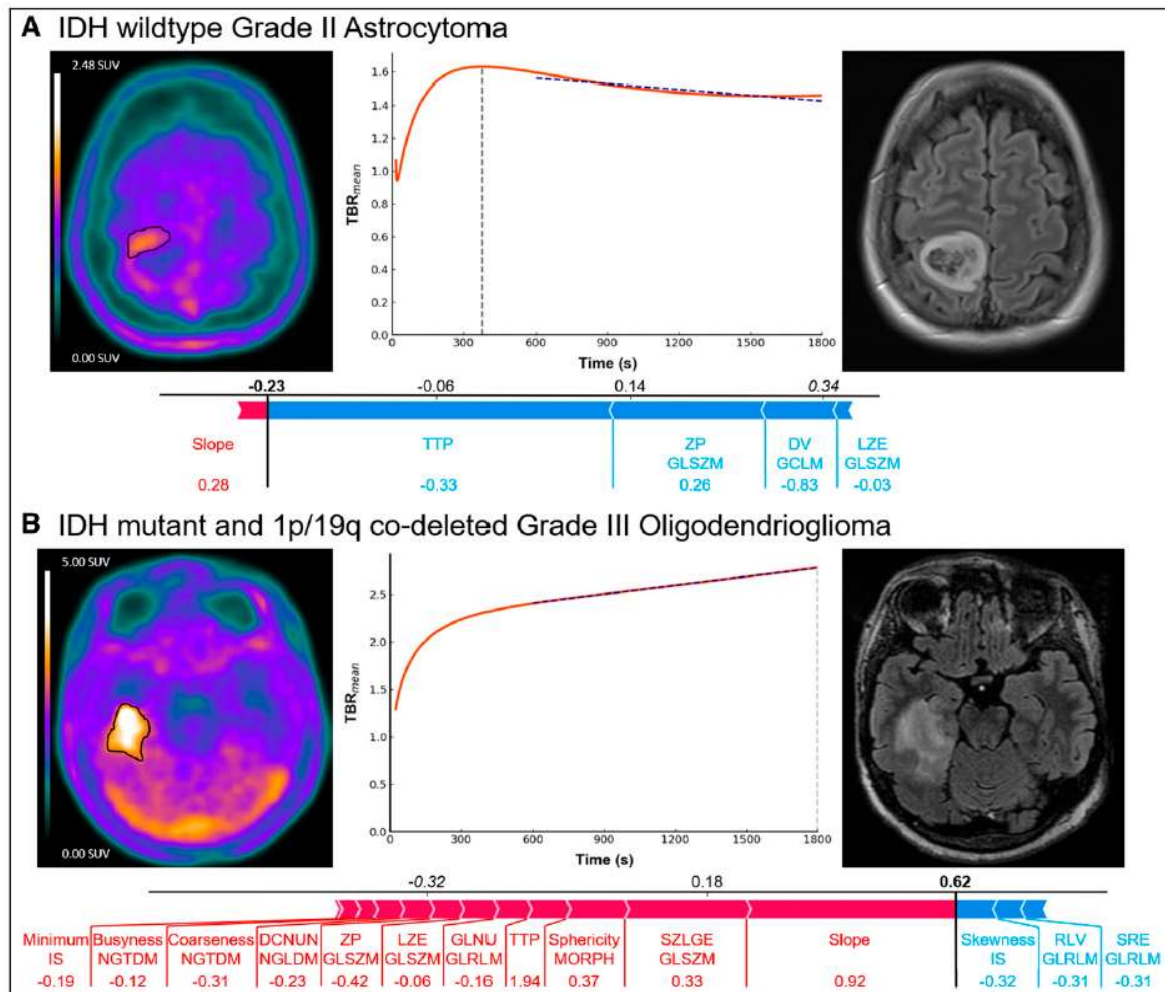


Figure 21 : Illustration des résultats obtenus pour 2 patients présentant : un gliome de grade II, IDH non muté (A) et un gliome de grade III, IDH muté et co-délétion 1p/19q (B). Pour chaque patient sont représentés une coupe axiale de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA (à gauche), la courbe  $\text{TBR}_{\text{mean}}$  en fonction du temps (au milieu) avec la détermination du TTP (trait gris) et de la pente (trait bleu foncé), la coupe axiale IRM correspondante (FLAIR, à droite) et les contributions des caractéristiques radiomiques obtenues (en bas) pour la prédiction de la mutation IDH (A) et de la co-délétion 1p19q (B).

L'importance des caractéristiques radiomiques sur le modèle est représentée en fonction de la longueur de la flèche, leurs noms et les scores correspondants sont indiquées en dessous. Les caractéristiques représentées en rouge tendent vers la classe positive (IDH+, co-délétion 1p/19q), les caractéristiques représentées en bleu tendent vers la classe négative (IDH-).

*TTP = time to peak; ZP = zone percentage; DV = difference variance; LZE = large-zone emphasis; SZLGE = small-zone low-gray-level emphasis; GLNU = gray-level nonuniformity; DCNUN = dependence count nonuniformity normalized. IS = intensity statistics; GLCM = gray level co-occurrence matrix; GLRLM = gray level run length matrix; GLSZM = gray level size zone matrix; MORPH = morphologic; NGTDM = neighborhood gray tone difference matrix; NGLDM = neighboring gray level dependence matrix – extraite (62).*

Cette étude a fait l'objet d'une publication (62) dans une revue spécialisée internationale (IF = 11.08 en 2023).

Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse d'Université, ont montré l'importance d'intégrer l'acquisition dynamique dans la prise en charge des gliomes. Afin d'exploiter ces résultats en routine clinique, un logiciel dédié à l'analyse avancée d'images TEP à la <sup>18</sup>F-FDOPA a été développé.

Ces travaux ont également donné lieu à :

- L'obtention d'un PHRC-K-2022 (financement de 420 K€) dont l'objectif est d'étudier les performances diagnostiques des paramètres dynamiques en TEP à la <sup>18</sup>F-FDOPA pour la caractérisation de lésion suspecte de gliome ne prenant pas le contraste en IRM (étude multicentrique),
- L'obtention d'un Prix de Thèse délivré par l'Université de Lorraine (2022),
- La rédaction des articles originaux suivants :

**Production scientifique :**

Zaragori et al, *Front Oncol.* 2021

Zaragori et al, *EJNMMI Res.* 2020

Zaragori et al, *J Nucl Med.* 2022

Verger A, Imbert L, Zaragori T. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021

Afin de poursuivre ces travaux, j'encadre une 2<sup>ème</sup> thèse d'Université avec le Professeur Verger sur cette même thématique. Cette thèse intitulée « Approche individuelle et analyse de la composante temporelle par techniques d'apprentissage automatique des radiomiques en TEP pour la neuro-oncologie » est actuellement en cours.

**Encadrement de la thèse d'Université** de Shamim Ahrari (en cours, thèse d'Université 2021-2024, Ecole Doctorale BioSE, laboratoire IADI INSERM U1254)

Demande d'Autorisation à codiriger la thèse obtenue le 24 février 2022

**Objectifs** : (1) caractériser l'hétérogénéité tumorale des paramètres dynamiques des tumeurs cérébrales au cours du temps en utilisant des images paramétriques voxel-à-voxel, (2) développer une méthode permettant d'analyser un jeu de données radiomiques extrait de plusieurs examens d'un même patient dans le cadre du suivi clinique de tumeurs cérébrales et (3) intégrer une analyse radiomique à l'échelle individuelle en routine clinique.

L'extraction de caractéristiques radiomiques, combinée à des algorithmes d'apprentissage automatique, aide à identifier des biomarqueurs d'intérêt en TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA. Cependant, les méthodes actuelles analysent principalement les images acquises à un temps fixe, ignorant ainsi la dimension temporelle.

Ce travail vise à introduire la dimension temporelle dans le calcul des caractéristiques radiomiques à différentes échelles pour : **1)** suivre la cinétique du métabolisme tumoral au cours de l'acquisition TEP. Ce type d'analyse dynamique a montré son intérêt dans le cadre de l'évaluation des gliomes au diagnostic initial ou en récurrence bien que réalisée à l'échelle de la tumeur. Intégrer la dimension temporelle revient à effectuer une analyse dynamique voxel-à-voxel et ainsi à mesurer l'hétérogénéité tumorale au cours du temps et **2)** suivre, pour un patient donné, le métabolisme tumoral au cours du temps (examens répétés dans le temps) ce qui pourrait permettre d'évaluer l'efficacité d'un traitement en suivant l'évolution temporelle de ces biomarqueurs d'hétérogénéité.

Deux études ont permis de répondre au premier objectif de cette thèse d'Université. La première, portait sur la pertinence des radiomiques extraits d'images paramétriques TEP statiques et dynamiques pour étudier la progression des gliomes par des modèles d'apprentissage automatisés. 85 patients provenant de 2 centres ont été sélectionnés rétrospectivement. Les résultats ont montré que l'apport des radiomiques restait marginal par rapport à l'utilisation d'un modèle simple TBR. En effet, les modèles radiomiques avaient des performances légèrement meilleures que le modèle de référence  $\text{TBR}_{\text{mean}}$  avec des valeurs AUC de 0,834 vs. 0,792 ( $p < 0,001$ ) respectivement (63).



Une deuxième étude, basée sur l'effet de la PSFd (Point Spread Function deconvolution) sur l'analyse radiomique intégrant également des images paramétriques TEP dynamiques dans a été réalisée. En effet, l'utilisation de la PSF améliore le contraste et la résolution spatiale des images TEP cérébrales (66,67). La question posée ici était de déterminer dans quelle mesure, l'analyse radiomique réalisée à partir des images TEP avec PSFd ( $TBR_{mean}$  et images paramétriques TTP) améliorerait les performances diagnostiques de la TEP à la  $^{18}F$ -FDOPA au diagnostic initial. Les résultats obtenus ont montré que l'utilisation de la PSFd améliore la prédiction des caractéristiques moléculaires des gliomes au diagnostic initial en modifiant notamment la valeur de TBR ( $TBR_{mean}$  et  $TBR_{max}$ ). Les modifications sur la détermination des paramètres dynamiques (TTP, pente) étaient moindres que pour les paramètres (68).

Ces travaux ont fait l'objet des publications suivantes :

**Production scientifique :**

Ahrari et al, *Biomedicines*. 2021

Ahrari et al, *Cancers*. 2022

La suite de la thèse permettra de répondre au troisième objectif : intégrer la dimension temporelle dans l'analyse radiomique en considérant plusieurs acquisitions TEP pour un même patient et en étudiant l'efficacité des delta-radiomiques pour la prédiction de la survie sans progression.

Enfin, une dernière étude sur l'interprétabilité des modèles radiomiques à l'échelle individuelle en vue d'une utilisation en routine clinique est envisagée. L'objectif est de déterminer, dans quelle mesure, l'utilisation des caractéristiques radiomiques influence la décision médicale. Un travail de préparation des données (sélection des images TEP statiques et dynamiques, IRM, choix de 5 modèles radiomiques par patient, 30 patients) et de consultation des experts relecteurs est en cours.

## 4. Caméras CZT grand champ : évaluation - optimisation

### a. De l'instrumentation...

Les premières caméras CZT grand champ ont été installées dans les services de médecine nucléaire en 2017. Cette nouvelle évolution technologique fait suite au succès des caméras CZT dédiées à la cardiologie nucléaire (Cf Chapitre 1). Celles-ci avaient montré des améliorations significatives de la qualité de l'image et de la sensibilité de détection, permettant ainsi d'optimiser les protocoles d'acquisition (réduction des activités enregistrées et/ou temps d'enregistrement) et développer de nouvelles applications telles que l'imagerie double isotope et les acquisitions TEMP cardiaques dynamiques (69).

Parmi les caméras CZT grand champ, on distinguera les caméras CZT : 1) à géométrie 2D, avec détecteurs plans dans lesquels le cristal d'iodure de sodium NaI(Tl) est remplacé par une matrice de détecteurs CZT pixélisés, et 2) à géométrie 3D pour lesquelles douze détecteurs CZT sont positionnés sur 360°. Deux constructeurs proposent aujourd'hui des caméras à géométrie 3D : Spectrum Dynamics Medical avec la caméra Veriton-CT™ (cf Figure 22) et General Electric Healthcare avec la caméra StarGuide, commercialisée depuis 2021 (70). Ces caméras disposent d'un champ de vue axial de plus grande dimension que celui des caméras CZT dédiées à la cardiologie (32 cm pour la Veriton-CT™ et 28 cm pour la StarGuide) et elles permettent l'enregistrement d'images TEMP et/ou TDM.

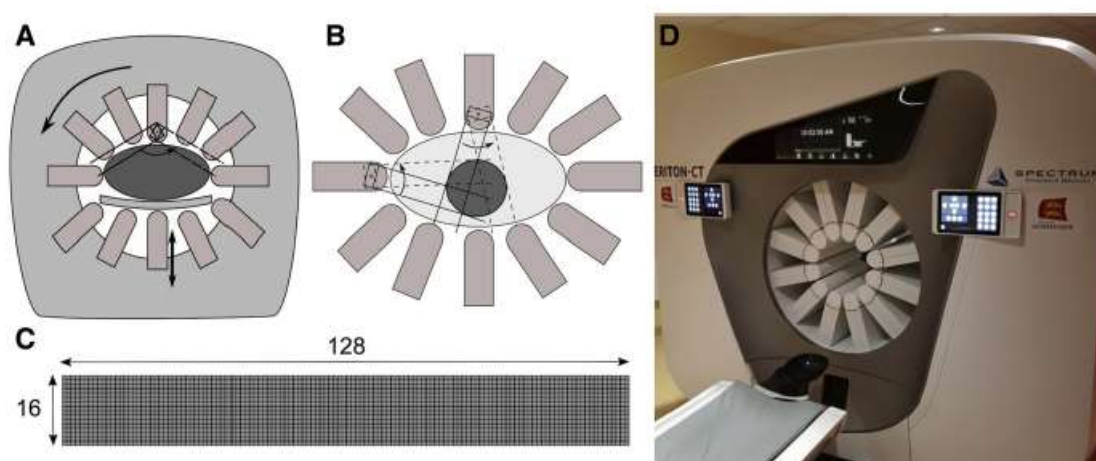


Figure 22 : Représentation de la géométrie d'acquisition de la camera CZT grand champ Veriton-CT avec le positionnement des 12 détecteurs autour du patient (A), l'utilisation d'un mode « focalisé » permettant l'enregistrement des projections sur un angle donné (B), la colonne de détection représentant une matrice de 128x16 pixels CZT (C) et une photo de cette caméra CZT installée au CHU de Caen (D) – extraite (6).



Le service de médecine nucléaire du CHRU de Nancy s'est une nouvelle fois rapidement positionné pour bénéficier de cette avancée majeure. C'est donc dans ce contexte que j'ai poursuivi mes recherches personnelles afin caractériser les performances de ces nouvelles caméras CZT grand champ.

Les caméras CZT à géométrie 3D sont équipées de pixels CZT de dimensions identiques aux pixels CZT utilisés sur les caméras dédiées à la cardiologie nucléaire (2,46 mm<sup>2</sup>) mais une épaisseur différente. Ainsi la première caméra **Veriton 200series**, installée dans le service de médecine nucléaire du CHRU de Nancy en octobre 2018, disposait de CZT d'une épaisseur de 6 mm, permettant de détecter les photons gammas avec une énergie maximale de 200 keV. Compte tenu des radioéléments utilisés en routine clinique, seuls les photons gammas de « basse énergie » de l'Indium-111 (~ 171 keV) et du Lutetium-177 (~ 113 keV) pouvaient alors être détectés. La résolution en énergie de ces détecteurs CZT était meilleure que celle mesurée avec un cristal scintillant NaI(Tl) : les valeurs de largeur à mi-hauteur, exprimées en pourcentage de l'énergie du radioélément considéré étaient environ de 1,7 à 2,5 fois plus faibles (6). Cette amélioration de la résolution en énergie avait déjà été décrite pour les caméras CZT dédiées à la cardiologie dès 2010 (Cf. Chapitre 1).

La géométrie d'acquisition de ces caméras CZT permet d'augmenter la sensibilité de détection par comparaison à une caméra conventionnelle. Ceci est lié à un nombre de détecteurs plus importants et de la proximité de ces détecteurs par rapport au patient (71). Deux modes d'enregistrement sont possibles : 1) un enregistrement des projections sur l'ensemble du champ de vue ou 2) un enregistrement « focalisé » pour lequel l'échantillonnage angulaire est déterminé à partir de la délimitation d'une région donnée, 80 à 100% des projections étant enregistrées dans cette ROI (cf Figure 23).

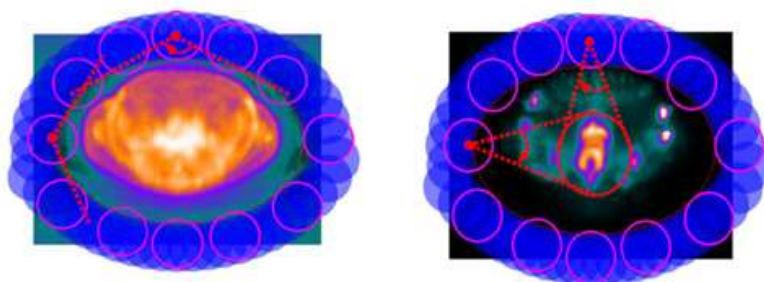


Figure 23 : Représentation schématique des modes d'enregistrement disponibles sur la caméra CZT 3D : 1) enregistrement des projections sur 360° et 2) enregistrement focalisé sur une région d'intérêt illustrée par un cercle rouge.

Le premier travail effectué sur cette nouvelle génération de caméras a été de caractériser les performances en termes de sensibilité de détection, résolution spatiale, qualité d'image et de les comparer à celles obtenues sur une caméra d'Anger. Cette évaluation est une étape nécessaire avant d'optimiser les protocoles utilisés en routine clinique. Pour cela, une étude sur fantôme multicentrique a été réalisée avec mes collègues physiciens du CHU de Toulouse et de l'hôpital Bichat (APHP) qui disposaient également de la caméra **Veriton 200series**. Les performances des systèmes ont été évaluées en termes de : 1) sensibilité volumique, 2) résolution spatiale en milieu diffusant et 3) qualité d'image.

La sensibilité volumique a été mesurée avec un fantôme cylindrique rempli d'une solution de  $^{99m}\text{Tc}$  d'activité connue. Pour chaque caméra, ce fantôme a été positionné au centre du champ de vue et les acquisitions ont été réalisées en mode « auto-contour ». Sur la caméra VERITON, des enregistrements supplémentaires ont été effectués en utilisant le mode « focalisé » décrit précédemment (cf. Figure 23) et pour lequel 80% des projections ont été enregistrées sur le volume d'intérêt (la ROI a été ajustée aux dimensions du fantôme). La sensibilité tomographique a été calculée à partir du nombre de coups enregistrés par seconde et exprimée par MBq de la solution de  $^{99m}\text{Tc}$ .

La résolution spatiale a été mesurée en milieu diffusant avec l'insert triple ligne selon le rapport NEMA NU-1 2018 (72). Les résolutions centrale, tangentielle et radiale ont ainsi été déterminées pour les caméras Veriton et Symbia T2.

La qualité d'image a été évaluée à partir de l'acquisition d'un fantôme Jaszczak rempli d'une solution de  $^{99m}\text{Tc}$  d'activité 700 MBq répartie dans le fond, les sphères de diamètres 9.5, 12.7, 15.9, 19.1, 25.4 et 31.8 mm étant « froides » (non remplies avec une solution radioactive). Le critère d'arrêt était de 32 millions de coups sur la caméra Veriton et un temps d'acquisition équivalent a été utilisé sur les caméras conventionnelles disponibles dans les services de médecine nucléaire (Discovery 670 (GE Healthcare) et Symbia T2 (Siemens Healthineers)). Les paramètres de reconstruction ont été optimisés pour chacune des caméras. Sur chacune des sphères  $i$ , le contraste est déterminé par la formule suivante :

$$\text{Contraste (\%)} = \frac{C_i - C_{BDF}}{C_{BDF}} \times 100$$

$C_{BDF}$  représentant le nombre de coups moyens obtenu dans une ROI dans une région homogène du fantôme et représentant 80% du diamètre du fantôme.

Les résultats ont montré : 1) une augmentation de la sensibilité de détection de la caméra VERITON sans et avec l'utilisation du mode focalisé, les valeurs étaient respectivement de 100,9 et 127,6 cps/MBq, alors que des valeurs plus faibles ont été obtenues pour les caméras Discovery 670 (60,8 cps/MBq) et Symbia T2 (73,1 cps/MBq).

Cette amélioration de sensibilité d'un facteur 1,4 à 2,1 est liée au positionnement des 12 détecteurs au plus proche du patient (et à la géométrie de collimation, la caméra Veriton disposant d'un collimateur à large ouverture). La résolution spatiale était également améliorée pour la caméra VERITON avec une valeur de résolution spatiale centrale de 4,2 mm par rapport aux caméras Discovery 670 (7,9 mm) et Symbia T2 (5,8 mm).

Enfin, 3) les coefficients de recouvrement de contraste de toutes les sphères étaient plus élevés avec la VERITON avec des valeurs de contraste de 49,6% et 64,4% pour les sphères de diamètres 12,7 et 19,1 mm, alors que les valeurs correspondantes étaient de 38,8 % et 50,5 % pour la Symbia T2 et 20,5% et 46.5% pour la Discovery 670 (cf. Figure 24).

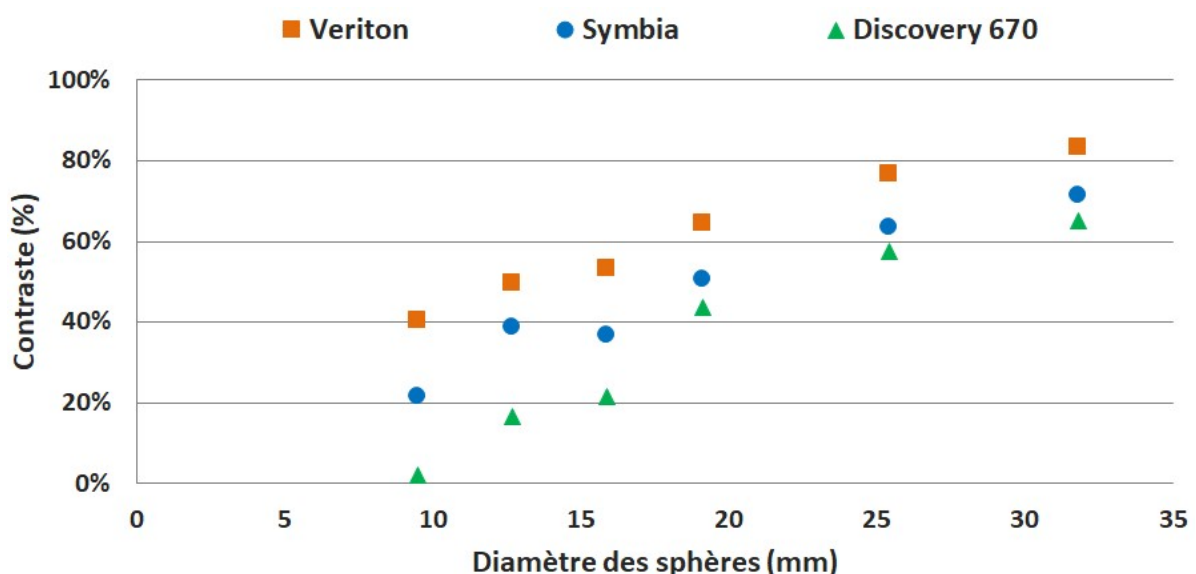


Figure 24 : Evaluation du coefficient de recouvrement de contraste obtenu pour les caméras Veriton (carré orange), Symbia (rond bleu) et Discovery 670 (triangle vert) pour chacune des 6 sphères du fantôme de Jaszczak (diamètres 9.5, 12.7, 15.9, 19.1, 25.4 et 31.8 mm) et un temps d'enregistrement équivalent.

Cette étude multicentrique réalisée sur fantômes a montré la supériorité de la caméra VERITON par rapport aux caméras conventionnelles en termes de sensibilité de détection, résolution spatiale et contraste. Ces meilleures performances doivent permettre d'optimiser les protocoles d'acquisition et apporter un gain significatif pour la routine clinique.

L'ensemble de ces résultats a fait l'objet d'une communication orale au congrès annuel de la Société Française de Physique Médicale (SFPM) intitulée « Evaluation multicentrique des performances de la caméra CZT 360° VERITON en comparaison à des caméras conventionnelles : Etude sur fantômes » (Angers, 6 juin 2019).

Ces nouvelles caméras CZT grand champ disposent d'algorithmes de reconstruction de type OSEM 3D équivalents à ceux disponibles sur les caméras conventionnelles, mais aussi d'autres protocoles de reconstruction spécifiques incluant des informations anatomiques a priori (MAP). Il s'agit, en particulier, pour la caméra VERITON, de l'algorithme « Standard Default » pour les examens de tomoscintigraphie myocardique utilisant un modèle de géométrie cardiaque, ou encore de l'algorithme « PVC » (Partial Volume Correction) utilisant des données tomодensitométriques et développé pour la scintigraphie osseuse (73,74).

Une évaluation préalable de ces algorithmes de reconstruction, réalisée sur fantôme, s'avère nécessaire pour en comprendre les effets sur la qualité d'image et en déduire ainsi leur potentiel intérêt clinique. La figure suivante présente les résultats obtenus en termes de qualité d'image, évaluée à partir de l'enregistrement d'un fantôme IEC comportant 6 sphères de diamètres 37, 28, 22, 17, 13 et 10 mm et un rapport de concentration entre les sphères chaudes et le fond égal à 8 comme le préconise la norme NEMA (72).


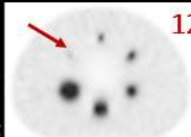
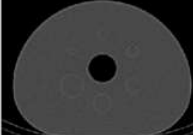
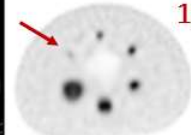
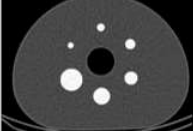
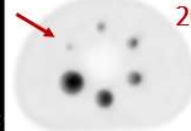
	Sensitivity	Noise (%)	Image Quality – CRC <sub>10mm</sub> (%)	
Conv-SPECT OSEM-AC	39.9 Mcts	9.8%		 12.3%
Veriton-CT OSEM-AC	x 1.4 – 2.0 ± focus	9.5%		 18.7%
Veriton-CT PVC-AC (for bone SPECT)		3.0%		 26.4%

Figure 25 : Evaluation de la sensibilité de détection pour une caméra conventionnelle (Conv-SPECT) et la caméra VERITON, du bruit mesuré dans une région homogène du fantôme et du coefficient de recouvrement de contraste sur la sphère de diamètre 10 mm. Activité de <sup>99m</sup>Tc = 200 MBq, contraste sphères/fond = 8, temps d'enregistrement = 10 min.

Les résultats ont montré une meilleure sensibilité de détection pour la caméra VERITON, par rapport à la caméra conventionnelle (Symbia T2, Siemens Healthineers), d'un facteur 1,4 à 2,0 selon l'utilisation ou non d'un focus à l'acquisition. La reconstruction d'images incluant la correction PVC permet de réduire le bruit (3,0% vs 9,5%) respectivement pour les images OSEM-AC vs. PVC-AC. Enfin, le coefficient de recouvrement de contraste déterminé sur la sphère de plus petit diamètre (9,5mm) est meilleur que celui obtenu sur les images OSEM-AC de la VERITON et OSEM-AC de la caméra conventionnelle.

L'utilisation de cet algorithme de reconstruction PVC-AC permet ainsi une meilleure détectabilité de petites structures.

De récentes évolutions technologiques, à la fois au niveau du matériau semi-conducteur (CZT) et de l'électronique associée, ont permis une amélioration significative de la résolution en énergie. Ainsi la caméra **Veriton 400series** permet de détecter les photons gammas avec une énergie allant jusqu'à 400 keV et donc, potentiellement, de réaliser des images après administration d'iode 131. Cette imagerie est un enjeu important sachant. Jusqu'à présent aucun système CZT ne permettait cette détection à haute énergie, d'autant plus que les collimateurs utilisés avec les caméras CZT sont adaptés aux photons de basse énergie. Un certain nombre de corrections et modélisations devront permettre de corriger les photons diffusés mais également le phénomène de pénétration septale. La première caméra **Veriton 400series** a été installée dans le service de médecine nucléaire du CHRU de Nancy en octobre 2021. Un travail de collaboration scientifique est actuellement en cours avec la société Spectrum Dynamics Medical.

L'utilisation de ces caméras CZT à géométrie 3D amène, d'une part, à revoir les protocoles utilisés en clinique avec des caméras conventionnelles (géométrie 2D) et d'autre part, à adapter ou modifier les tests de performances et de contrôles de qualité afin d'en assurer le suivi. Dans ce contexte et en l'absence de cadre réglementaire pour la réalisation des contrôles de qualité de ces caméras, nous avons créé avec ma collègue Kaya Doyeux, physicienne médicale à Bichat (APHP), un groupe de travail SFPM dont l'objectif principal est de proposer des contrôles adaptés aux géométries proposées par les fournisseurs.

#### **Production scientifique :**

Communication orale SFPM Angers (2019)

Communications orales pour le GT SFPM : JFMN Paris (2021), SFPM Avignon (2022)

Serre et al. *Med Nuc.* 2021

Rapport SFPM CQ des gamma-caméras (en cours de rédaction, publication 2024)

## b. Vers les applications cliniques

Les progrès incontestables en matière de sensibilité de détection permettent de réduire significativement les temps d'acquisition et/ou les activités injectées par comparaison aux caméras d'Anger. Ceci est accompagné d'une meilleure qualité d'image grâce, notamment, à une amélioration de la résolution spatiale, du contraste et à l'utilisation d'algorithmes avancés de reconstruction d'images.

Dans le service de médecine nucléaire du CHRU de Nancy, une optimisation de plusieurs procédures d'enregistrement a été réalisée (scintigraphies osseuses, cardiaques, cérébrales, rénales, pulmonaires...). Nous avons choisi dans ce paragraphe de présenter les applications cliniques pour lesquelles des projets de recherche sont en cours : i) la neurologie, ii) la scintigraphie osseuse et iii) l'imagerie de la thérapie interne vectorisée.

### i) Neurologie

La scintigraphie cérébrale réalisée sur caméra conventionnelle souffre de limites liées à la technologie de détection : faible sensibilité de détection nécessitant des temps d'acquisition longs, résolution spatiale limitée de part la distance entre les détecteurs et l'objet et l'incertitude liée à la détermination de la position d'interaction dans le cristal scintillant de NaI(Tl). La caméra CZT 360° bénéficie d'une meilleure sensibilité de détection (cf. paragraphe a.) notamment lorsqu'un enregistrement focalisé est réalisé. L'acquisition cérébrale convient particulièrement à ce mode d'enregistrement, la taille du volume d'intérêt étant défini par le crâne du patient.

Une première étude clinique prospective portant sur la *scintigraphie cérébrale des transporteurs dopaminergiques* appelée *Datscan®* (Ioflupane ( $^{123}\text{I}$ )) a été réalisée (75). Celle-ci visait à comparer les performances diagnostiques obtenues avec une caméra CZT à géométrie 3D à celles obtenues avec une caméra d'Anger. 92 patients ont été inclus et ont bénéficié successivement d'une acquisition de 30 minutes sur caméra conventionnelle suivie immédiatement de deux acquisitions de 15 minutes réalisées sur la caméra **Veriton 200series** avec respectivement un enregistrement focalisé sur les striatum puis un enregistrement avec un focus prenant le cerveau dans son ensemble. Une étude préalable sur un fantôme anthropomorphe (Striatum Head Phantom, RSD, États-Unis) a permis 1) de montrer une augmentation de la sensibilité de détection permettant ainsi de diminuer le temps d'acquisition sur caméra CZT par un facteur 2 et 2) d'optimiser les paramètres de reconstruction de manière à obtenir des niveaux de contraste équivalents entre les striatums et la région occipitale (cf. Figure 26).

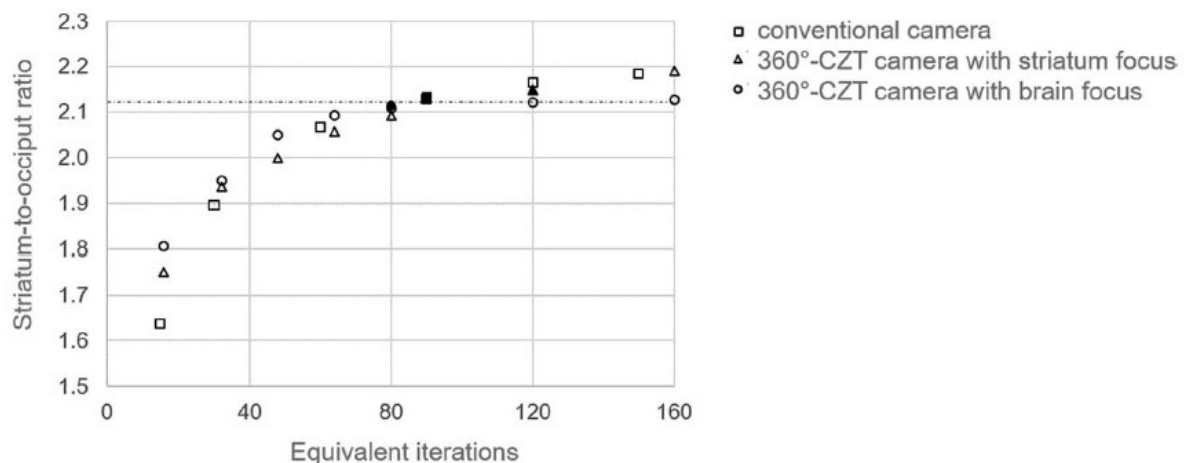


Figure 26 : Détermination du rapport striatum/occiput sur les enregistrements du fantôme anthropomorphe RSD sur caméra conventionnelle (carré), caméra CZT 3D avec focus striatum (triangle) et focus « cerveau » (rond). Les rapports ont été calculés en fonction du nombre d'itérations équivalentes. Les paramètres de reconstruction déterminés pour chacun des enregistrements permettent d'avoir une convergence du rapport striatum/occiput et sont représentés en noir – extraite (75).

La sensibilité de détection a été calculée pour chaque acquisition. Une analyse visuelle réalisée par 5 médecins indépendants a permis de déterminer un score de qualité d'image et évaluer la concordance diagnostique (score  $\kappa$ ) entre les images obtenues sur la caméra CZT 3D (focus striatum et cérébral) et les images obtenues sur la caméra conventionnelle, celle-ci a été complétée par une analyse automatique semi-quantitative.

Les résultats obtenus ont montré une augmentation des sensibilités de détection de 25% et 18% pour les enregistrements CZT-3D avec focus striatum et focus « cerveau » par comparaison à la caméra conventionnelle et avec une meilleure qualité d'image. Une bonne concordance diagnostique a été obtenue entre les images obtenues de caméra conventionnelle et les images de la caméra CZT 3D quelque soit le focus utilisé ( $\kappa = 0,80$  et  $0,85$ , respectivement pour les focus striatum et « cerveau »), les quelques cas discordants observés pouvant être expliqués par une différence de résolution spatiale entre les 2 systèmes.

Une seconde étude portant sur la *perfusion cérébrale* avec injection d'un médicament radiopharmaceutique ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO) a également permis d'optimiser la procédure d'enregistrement principalement réalisée chez des sujets âgés (76). Ce travail a consisté dans un premier temps à optimiser les paramètres d'acquisition et de reconstruction à l'aide d'un fantôme d'Hoffman.

La sensibilité de détection ainsi que des paramètres de qualité d'image tels que le contraste entre la substance grise et la substance blanche, la résolution spatiale et le bruit ont été évalués sur fantôme puis sur une population constituée de 2 groupes homogènes (âge, sexe, absence de pathologie dégénérative) de 21 patients ayant bénéficié d'une scintigraphie cérébrale sur caméra conventionnelle (groupe 1) et caméra CZT 3D (groupe 2) avec un temps d'acquisition identique (100%). La méthodologie utilisée est comparable à celle de l'étude réalisée en TEP (cf. Figure 15, Partie 2). Les résultats obtenus sont représentés sur la figure suivante :

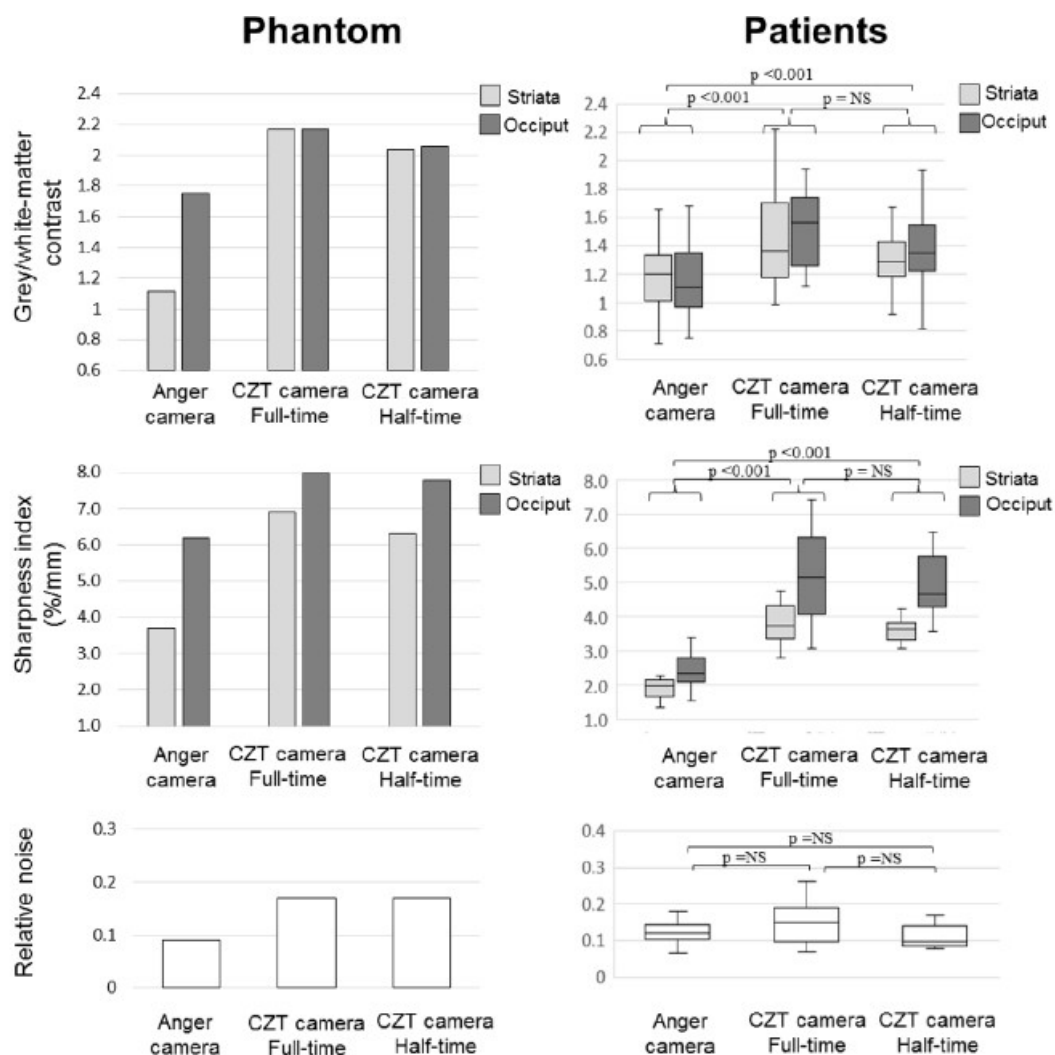


Figure 27 : Détermination sur les images TEMP du fantôme d'Hoffman (à gauche) et les images cliniques (à droite) : du contraste entre la substance grise/blanche (en haut), de la résolution spatiale évaluée à partir d'un indice de *sharpness* (milieu) et du bruit relatif (en bas) pour la caméra d'Anger (colonnes de gauche) et la caméra CZT grand champ avec un temps d'enregistrement de 100% (colonnes du milieu) et une acquisition correspondant à 50% (données obtenues à partir du mode *list*) (colonnes de droite) – extraite (76).



Les régions d'intérêt pour la substance grise correspondaient aux régions : occipitale (structure périphérique) et striatale (structure centrale), la substance blanche étant déterminée dans les centres semi-ovales. La qualité d'image obtenue avec la caméra CZT grand champ est nettement supérieure à celle de la caméra conventionnelle quelque soit le temps d'enregistrement comme l'illustre la figure suivante.

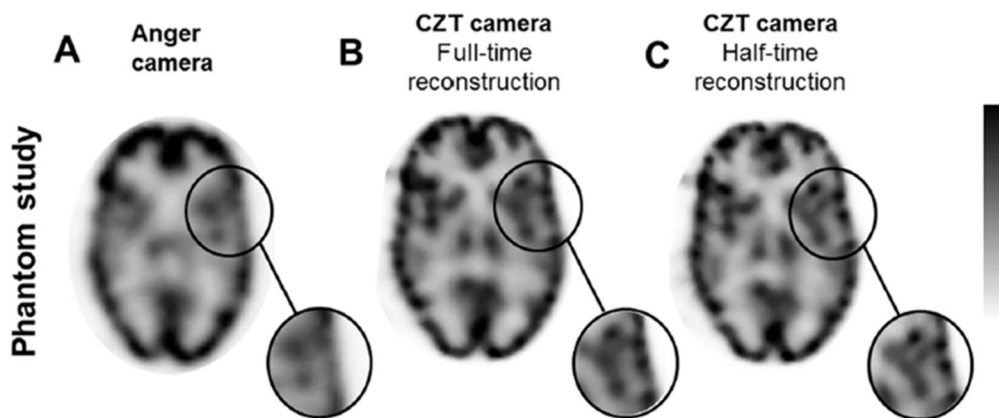


Figure 28 : Coupes axiales du fantôme d'Hoffman obtenues après injection de 96 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$  sur la caméra conventionnelle (**A**), sur la caméra CZT avec un temps d'enregistrement identique à celui de la caméra conventionnelle 30 minutes (**B**) et un temps d'enregistrement correspondant à 50% soit 15 minutes (**C**) – extraite (76).

La caméra CZT grand champ permet donc de réaliser des enregistrements rapides du fait notamment d'une sensibilité de détection élevée. Ces performances laissent envisager de nouvelles applications cliniques telles que les enregistrements en double isotope (perfusion cérébrale  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO/ scintigraphie Datscan®) ou encore des enregistrements TEMP dynamiques permettant de suivre en temps réel la distribution du traceur dans l'organe. Un cas clinique d'acquisition TEMP dynamique de perfusion cérébrale a récemment été publié (77). Ce travail fait partie d'un axe de recherche du laboratoire IADI, il sera donc présenté dans le chapitre suivant.

Ces études ont fait l'objet des publications suivantes :

**Production scientifique :**

Bordonne et al. *EJNMMI Physics* 2020

Piatkova et al. *Clin Nucl Med.* 2022

Doyen M et al. *Front Hum Neurosci.* 2023

## ii) Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse est indiquée dans de nombreuses affections entraînant une modification du métabolisme osseux. Elle peut comporter 3 temps : i) un temps vasculaire avec étude de la perfusion, ii) un temps tissulaire avec étude du pool vasculaire et enfin, iii) un temps osseux avec étude du métabolisme osseux.

L'arrivée des caméras CZT grand-champ amène à faire évoluer les pratiques cliniques, y compris pour la scintigraphie osseuse avec la réalisation d'enregistrements rapides 3D « corps entier ». Ceux-ci sont en effet rendus possibles par : 1) un large champ de vue axial de 28 cm, une géométrie d'acquisition et une collimation permettant d'augmenter la sensibilité de détection et 2) des algorithmes de reconstruction spécifiques. Les outils nécessaires à la détermination de la quantification absolue sont également disponibles et constituent ainsi une importante évolution pour la TEMP osseuse.

Contrairement à la plupart des caméras conventionnelles, ces caméras CZT grand champ devaient donc permettre de : 1) réaliser des études de la perfusion et de l'inflammation tissulaire en 3D, mais aussi 2) de quantifier le métabolisme osseux (en termes de SUV « Standard Uptake Value »).

L'intérêt de la quantification absolue en scintigraphie osseuse a fait l'objet d'un certain nombre de publications en oncologie (78-80) et dans les pathologies musculosquelettiques (80-84). En cancérologie par exemple, Tanaka et al. a démontré que les paramètres de SUV et volume métabolique des fixations osseuses obtenus à partir de la TEMP/TDM sont fortement corrélés à la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FNA chez les patients atteints d'un cancer de la prostate (80). Dans les pathologies musculosquelettiques, deux études ont rapporté une corrélation entre le SUV moyen et la densité osseuse de vertèbres lombaires dont le métabolisme osseux semblait normal, renforçant ainsi la signification physiologique des SUV (82,83).

L'implémentation et la validation d'une méthode de quantification absolue appliquée à la scintigraphie osseuse a fait l'objet d'un travail de master 2, réalisé par le Dr Achraf Bahloul. Les objectifs étaient alors : 1) d'évaluer sur fantôme la précision de la quantification puis 2) de l'appliquer en clinique, sur une population de patients ayant bénéficiés d'une acquisition TEMP/TDM dans le cadre d'un suivi pour fracture(s) vertébrale(s).

Un travail sur fantômes a permis de déterminer le facteur de calibration de la caméra VERITON à partir de l'acquisition d'un fantôme cylindrique puis d'évaluer la précision de la quantification absolue à l'aide d'un fantôme IEC comportant 6 sphères de diamètres : 37, 28, 22, 17, 13 et 10 mm et un rapport de concentration entre les sphères chaudes et le fond égal à 8,3.

Afin de se rapprocher des conditions cliniques, la densité des sphères du fantôme était de 700 UH correspondant à un niveau intermédiaire entre les densités de l'os spongieux et de l'os cortical. Pour chacune des sphères, l'activité maximale en fonction du nombre d'itérations a été relevée, le nombre de sous-ensembles étant fixe et égal à 8. Le rapport contraste/bruit a été déterminé avec deux volumes d'intérêt de diamètres 18 mm positionnés sur la plus grosse sphère et dans une région homogène.

Le nombre d'itérations considéré comme offrant le meilleur compromis entre la qualité de l'image obtenue et l'exactitude de la quantification absolue était de 4 (cf Figure 29).

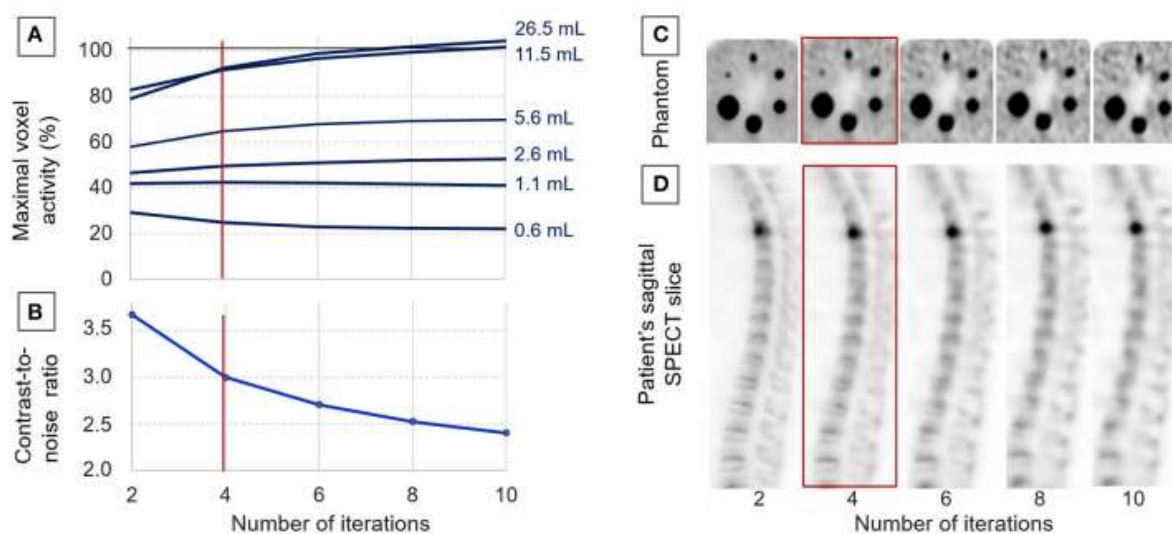


Figure 29 : Détermination de l'activité volumique maximale pour chacune des sphères du fantôme IEC, exprimée par rapport à l'activité volumique réelle (A), évolution du rapport contraste/bruit (B), coupes TEMP du fantôme IEC passant par le centre des sphères (C) et d'un patient présentant une fracture de la vertèbre T4 (orientation sagittale) (D) en fonction du nombre d'itérations – extraite (85).

Cette étude a démontré la faisabilité d'enregistrements TEMP/TDM rapides sur caméra CZT grand champ, une faisabilité associée à une bonne détectabilité des lésions ( $\geq 0.6$  ml) ainsi qu'à une bonne précision de l'activité mesurée (bien que celle-ci ait été affectée par un effet de volume partiel pour les sphères de volume  $\leq 5,6$ ml). L'utilisation d'une échelle SUV pour l'affichage des images permet également d'avoir des résultats plus reproductibles et se rapprochent ainsi de ce qui est recommandé pour l'imagerie TEP (86,87).

Ce travail a fait l'objet d'un article (85). L'affichage des images TEMP avec une échelle SUV est aujourd'hui systématiquement utilisée en routine clinique. Ceci nous a également permis de proposer un cas clinique dans lequel nous avons montré que l'utilisation de la quantification absolue en scintigraphie osseuse permettait d'évaluer la réponse au traitement chez un patient présentant une maladie d'Erdheim Chester (88).

**Production scientifique :**

Bahloul et al. *Front. Nucl. Med.* 2021

Melki et al. *Eur J Hybrid Imaging.* 2023

A la suite de son Master 2, le Dr Bahloul a décidé de poursuivre son travail de recherche dans le domaine de la scintigraphie osseuse avec une thèse d'Université intitulée « SPECT multiparamétrique et imagerie hybride du métabolisme osseux » dont les travaux sont actuellement en cours. Une hypothèse est que l'amélioration de la résolution spatiale apportée par ces nouvelles caméras devrait permettre d'appliquer des techniques de « radiomique » et identifier de nouveaux biomarqueurs diagnostiques, pronostiques ou prédictifs.

**Encadrement de la thèse d'Université** d'Achraf Bahloul (en cours, thèse d'Université 2021-2024, Ecole Doctorale BioSE, laboratoire IADI INSERM U1254)

Demande d'Autorisation à codiriger la thèse obtenue le 23 février 2022

**Objectifs :** (1) optimiser les paramètres d'acquisition et de reconstruction de l'étude dynamique de la perfusion osseuse en mode 3D, (2) effectuer une analyse multiparamétrique des lésions osseuses (analyse de la perfusion, quantification absolue du métabolisme par le SUV et application des techniques de radiomique) et (3) corréler les résultats de l'analyse multiparamétrique en SPECT/CT avec les résultats quantitatifs en IRM (perfusion et diffusion).

### iii) Imagerie post-thérapie

La radiothérapie interne vectorisée (RTIV) consiste en l'administration de médicaments radioactifs, appelés radiopharmaceutiques, dans le but de traiter une pathologie, le plus souvent en oncologie. Actuellement en plein essor, ces traitements sont délivrés à des doses « forfaitaires » sur 4 à 6 cures selon les indications. L'un des enjeux majeurs de la RIV et en particulier des thérapies au Lutétium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) est la personnalisation des activités administrées pour améliorer l'efficacité et la tolérance de ces traitements. La dosimétrie corps entier, qui est pourtant indispensable pour adapter et personnaliser les activités injectées, est impossible à obtenir en routine clinique avec des gamma-caméras conventionnelles. L'amélioration des performances apportée par ces nouvelles caméras à semi-conducteurs en terme de sensibilité de détection, ainsi que le développement d'algorithmes de reconstruction intégrant des facteurs de correction nécessaires à la quantification, permettent d'obtenir une quantification précise de la répartition du  $^{177}\text{Lu}$  dans le corps en une vingtaine de minute. Nous avons par exemple, montré l'intérêt d'une quantification absolue pour le suivi de la réponse au traitement après administration de Lutathera® chez une patiente de 70 ans présentant des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (89).

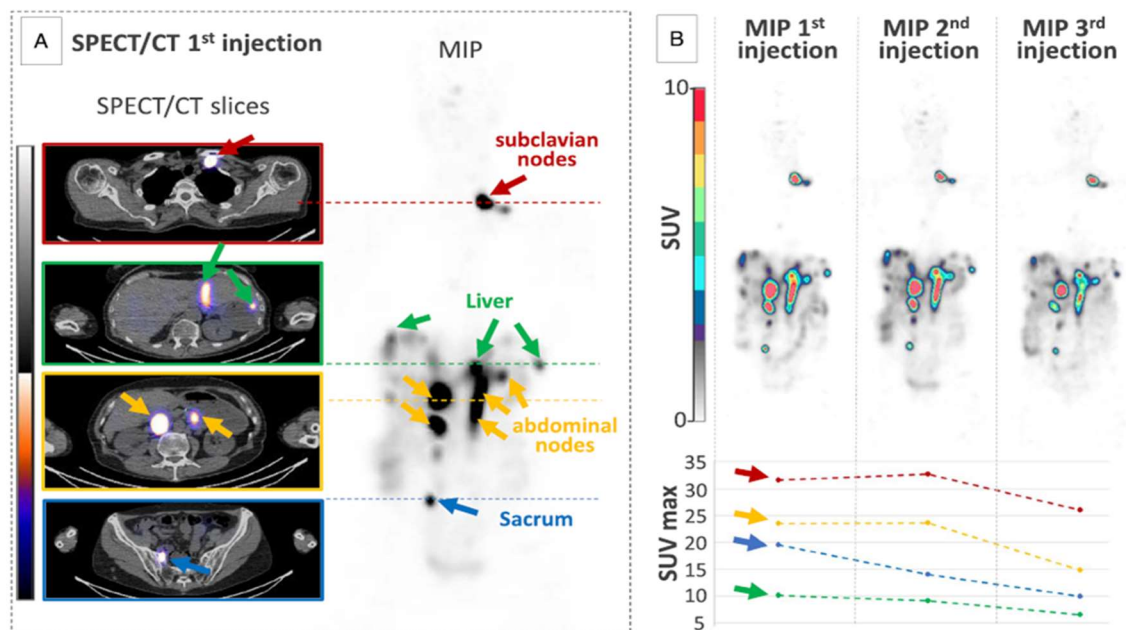


Figure 30 : Images TEMP/TDM obtenues avec la caméra VERITON-CT après administration de 3 cures de Lutathera® de 7,4 GBq espacées de 2 mois, chez une patiente de 70 ans présentant des tumeurs neuroendocrines pancréatiques. Identification des lésions hépatiques et osseuses sur les images TEMP corps entier (A), la quantification absolue de ces lésions a démontré des diminutions progressives des valeurs de SUVmax (B), conduisant à une diminution moyenne globale de  $58 \% \pm 30 \%$  - extraite (89).

Cette thématique est actuellement en plein essor en médecine nucléaire et constitue un axe de recherche majeur. Les projets en lien avec la radiothérapie interne vectorisée seront présentés dans le chapitre suivant.

### III. Projet et perspectives

Mon projet de recherche s'inscrit autour d'une thématique centrale en médecine nucléaire : la radiothérapie interne vectorisée (RTIV) et d'autres thématiques en lien avec les activités de recherche du laboratoire IADI, de la plateforme Nancyclotep et du service de médecine nucléaire du CHRU de Nancy.

#### 1. Structures

##### a. Laboratoire IADI

Le laboratoire IADI (Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle), labellisé INSERM en 2008, développe des techniques et des méthodes pour améliorer l'imagerie des organes en mouvement. Il a notamment deux axes d'expertise que sont l'instrumentation compatible IRM et l'acquisition IRM et reconstruction. Il s'appuie sur son intégration au sein du CHRU de Nancy et sur sa forte collaboration avec le CIC-IT et avec les équipes médicales du CHRU pour développer des projets "en émergence" et « en pépinière » comme l'illustre la figure suivante :

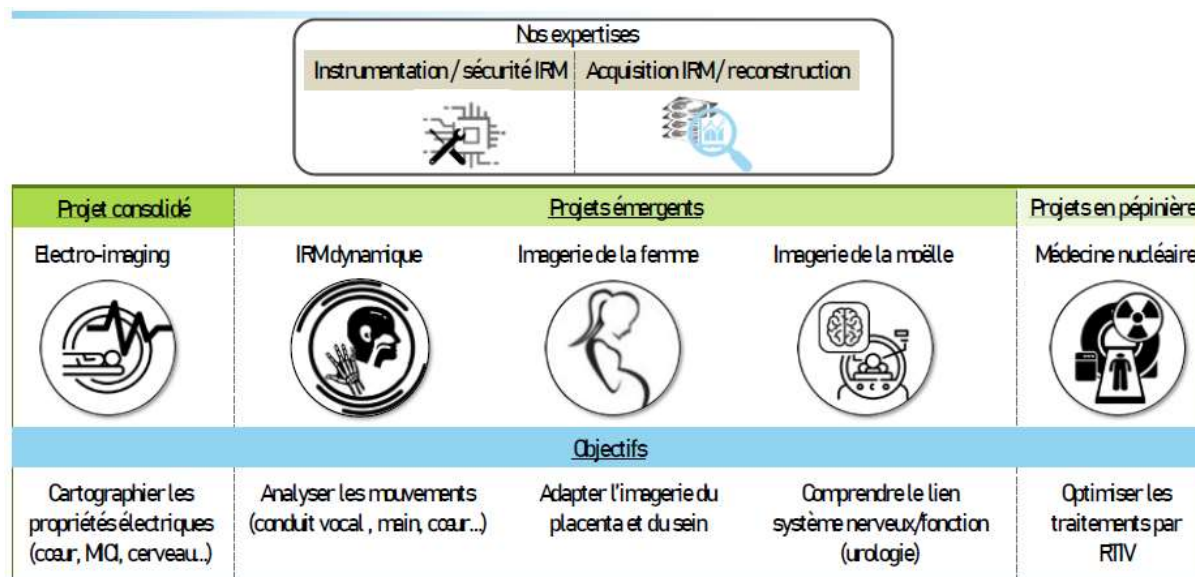


Figure 31 : Représentation des thématiques proposées par le laboratoire IADI pour le prochain contrat quinquennal (2024-2028).

Au sein du laboratoire IADI, pour le prochain contrat quinquennal 2024-2028, j'assume la **coordination de la thématique Médecine nucléaire**. Cette thématique est présente dans le laboratoire depuis le contrat quinquennal précédent 2018-2023 et son développement ne fait que de croître.

L'équipe est composée de 5 membres dont 2 membres sont titulaires d'une Habilitation à Diriger les Recherches (HDR) : Pr Pierre-Yves Marie (PU-PH et Chef du service de Médecine Nucléaire), Pr Antoine Verger (PU-PH, spécialisé dans l'imagerie cérébrale), Dr Matthieu Doyen (ingénieur de recherche), Dr Charlotte Collet (radiochimiste, ingénieur de recherche) et moi-même (physicienne médicale). En 2023, 3 étudiants en thèse d'Université sont encadrés au sein du laboratoire, **je participe au co-encadrement (50%) de ces 3 thèses** (2 en 2<sup>ème</sup> année, 1 en 1<sup>ère</sup> année). Lors des 5 dernières années, 3 thèses d'Université ont été soutenues. Ce groupe a montré une excellente activité lors du dernier contrat autour de la simulation et l'évaluation des technologies innovantes, telles que les systèmes de tomographie par émissions de positons (TEP) à comptage de photon numérique (28,30,35), ou encore l'analyse TEP dynamique (i.e. analyse de la cinétique du traceur) (54,55) et par radiomique pour les applications en neuro-oncologie (62,68). Ces derniers travaux ont également eu un impact significatif sur la pratique clinique avec notamment une modification des guidelines concernant l'interprétation des images dynamiques en <sup>18</sup>F-DOPA (90).

Les compétences de cette équipe s'étendent de la radiochimie, avec le développement de nouveaux radiotraceurs, au traitement d'images TEMP/TEP et IRM et à l'optimisation des nouvelles technologies de détection. Deux axes de recherche ont été identifiés pour le quinquennat 2024-2028 : ***l'optimisation des traitements en radiothérapie interne vectorisée (RTIV)*** et ***le développement de nouvelles méthodes d'analyse***. La proximité avec les autres ingénieurs de recherche de l'unité IADI nous permet d'avoir accès facilement à un savoir-faire, principalement dans le traitement d'images et la programmation IA. Cette équipe s'appuie également sur une forte collaboration avec la plateforme Nancyclotep et le service de médecine nucléaire du CHRU Nancy.

## **b. Laboratoire Nancyclotep**

Le GIE (groupement d'intérêt économique) Nancyclotep a pour objectif de mettre en place et d'exploiter une structure de recherche et de développement pré-clinique et clinique dans le domaine de la TEP. Ce GIE est constitué de trois entités : le CHRU de Nancy, l'Université de Lorraine et la société Posifit, établissement pharmaceutique. Le plateau technique de Nancyclotep-GIE comprend : un mini cyclotron, un système robotisé automatique pour produire des radiopharmaceutiques en microfluidique, une unité de production conventionnelle de radiopharmaceutiques selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF), un laboratoire de R&D en radiochimie, une plateforme d'imagerie petit animal et une unité TEP.



En 2020, la plateforme Nancyclotep et le service de Médecine Nucléaire du CHRU de Nancy ont obtenu un financement FEDER important avec le projet FIGEDIM (7,2 M€) pour le développement de la radiothérapie interne vectorisée (RTIV). Nancyclotep s'est également associée à la société PMB, filiale d'Alcen (Peynier, France), qui fabrique des petits cyclotrons et des systèmes robotisés automatiques pour produire des radiotraceurs, et se positionne ainsi comme centre de référence dans le domaine du radiothéranostique. Actuellement, une vingtaine de personnes travaillent sur cette plateforme : responsable d'études cliniques, technicienne d'études cliniques, pharmaciens industriels, radiopharmaciens, techniciens, radiochimistes, informaticiens...

Je participe à l'animation de l'équipe de recherche clinique aux côtés des Professeurs Pierre-Yves Marie, Pierre Olivier et Antoine Verger. Cette structure permet de faire le lien entre le développement de nouveaux traceurs et leur utilisation clinique : acquisition, reconstruction et traitement des données dans les domaines de la cardiologie, neurologie et oncologie.

### **c. Service de Médecine Nucléaire du CHRU de Nancy**

Le service de médecine nucléaire du CHRU de Nancy dispose de l'ensemble des moyens d'imagerie moléculaire nécessaire au pilotage de la RTIV avec un plateau associant : 4 caméras TEP dont 3 TEP numériques, 5 gamma-caméras dont 2 caméras TEMP CZT grand-champ (**Veriton 200series et Veriton 400series**), 2 caméras d'Anger et 1 caméra CZT dédiée à la cardiologie nucléaire. Le service dispose également d'un site de traitement et d'hospitalisation dédié avec 14 chambres RTIV.

En 2022, le service a accueilli environ 17000 patients : 5000 pour la réalisation de scintigraphies et 12000 patients pour la réalisation d'examens TEP. En 2022, environ 241 traitements (51 Lutathera®, 190 <sup>177</sup>Lu-PSMA) ont été effectués dans le service de RTIV, ce nombre est de 217 (26 Lutathera®, 191 <sup>177</sup>Lu-PSMA) sur le 1<sup>er</sup> semestre 2023 montrant ainsi l'intérêt de cette nouvelle thérapie dans le domaine de l'oncologie.

## 2. Optimisation des traitements en RTIV

La radiothérapie interne vectorisée (RTIV) utilise des radiotraceurs à fort potentiel énergétique pour le traitement des tumeurs. Ces radiotraceurs vont émettre des particules : électrons ( $\beta^-$ ), électrons Auger ou particules alpha ( $\alpha$ ), qui vont interagir avec le milieu en créant des ionisations. Le trajet moyen des particules dans la matière va dépendre de leur énergie et des interactions avec la matière. Certains radiotraceurs utilisés en thérapie vont également émettre des photons gammas ( $\gamma$ ) permettant de réaliser une imagerie scintigraphique. Actuellement, on note l'émergence de la thérapie au Lutétium 177 (demi-vie : 6,64 jours) : l'isotope radioactif est le Lutétium 177, émetteur  $\beta^-$ /gammas ( $\gamma$ ), associé à un chélateur, assurant la fixation de l'isotope radioactif au vecteur, et le vecteur, ciblant une cellule spécifique (cf. Figure 32).

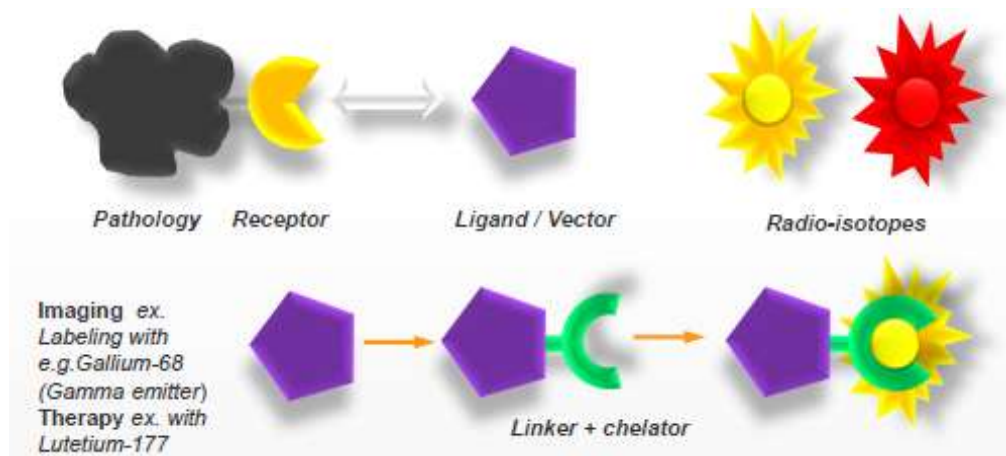


Figure 32 : Représentation schématique d'un radiopharmaceutique composé d'un vecteur ciblant un type de cellule, d'un chélateur permettant de lier le vecteur et d'un isotope radioactif - source Chrysalium Consulting.

En France, les applications cliniques concernent les traitements pour les tumeurs neuroendocrines, paragangliomes, méningiomes et les métastases osseuses de cancer prostatique.

Pour exemple le Lutathera®,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-octréotate, est composé du Lutétium 177, du chélateur DOTA et du vecteur octréotate, un analogue de la somatostatine. Ce médicament cible les cellules présentant des récepteurs de la somatostatine dans les tumeurs neuroendocrines, les paragangliomes ou les méningiomes. Le  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA 617 comporte également l'isotope radioactif Lutétium 177 et le PSMA, l'antigène membranaire spécifique de la prostate ciblant les cellules des cancers prostatiques.

Le Lutétium 177 est un émetteur  $\beta^-$  d'énergie maximale 498 keV avec un trajet moyen de 0,7 mm. Les interactions avec la matière à favoriser, pour entraîner la mort cellulaire, sont celles au niveau de l'ADN afin d'entraîner des cassures simple- ou double-brins. L'internalisation du vecteur dans la cellule après fixation à la membrane permet une proximité du radioisotope et du noyau lors de l'émission de ces particules ionisantes. Le lutétium 177 est également émetteur de photons  $\gamma$  d'énergie 113 keV (avec une faible probabilité d'émission 6,3%) et 208 keV avec une probabilité d'émission de 10,4% permettant ainsi de réaliser une imagerie après administration du médicament radiopharmaceutique (post-thérapie).

La RTIV donne également naissance au concept de « **théranostique** » (ou « radiothéranostique »), néologisme construit à partir des termes *thérapie* et *diagnostic*, et permettant une approche personnalisée dans le traitement du cancer. Le diagnostic de la maladie est effectué à partir de l'imagerie réalisée après administration d'un médicament radiopharmaceutique (vecteur + isotope radioactif *émetteur de photons gammas*). Si le patient est éligible au traitement (bon ciblage), l'isotope radioactif est remplacé par un isotope radioactif utilisé en thérapie et émetteur de particules  $\alpha$  ou  $\beta^-$ . C'est par exemple le cas du  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA utilisé en imagerie TEP diagnostique des cancers prostatiques avec le  $^{68}\text{Ga}$ , émetteur  $\beta^+$  avec une demi-vie de 68 minutes, alors que le  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA utilisé pour le traitement de ces cancers.

L'imagerie réalisée au cours de cette prise en charge permet : (i) de diagnostiquer ces tumeurs, (ii) d'assurer leur éligibilité au traitement par RTIV par le concept de théranostique (association isotope radioactif diagnostic/thérapie), et (iii) assurer le monitoring du traitement par RTIV à travers des images quantitatives, pour suivre l'évolution de la pathologie et sa réponse au traitement.

Le service de médecine nucléaire du CHRU de Nancy dispose des équipements de pointe avec notamment deux caméras CZT grand-champ permettant de réaliser des enregistrements TEMP/TDM rapides. Ainsi, la figure 33 illustre l'intérêt d'un suivi par imagerie chez un homme de 90 ans, atteint d'un adénocarcinome de la prostate métastatique et ayant bénéficié de 6 injections de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA d'activité 7400 MBq à des intervalles d'environ 6 semaines. Les images TEP de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA sont réalisées dans le cadre du diagnostic et du suivi inter-cure (après la 4<sup>ème</sup> cure de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA). Les images corps entier de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA ont été obtenues sur une caméra CZT grand champ (géométrie 3D) grâce notamment à l'amélioration de la sensibilité de détection, permettant alors des enregistrements rapides et d'extraire une information quantitative (89).

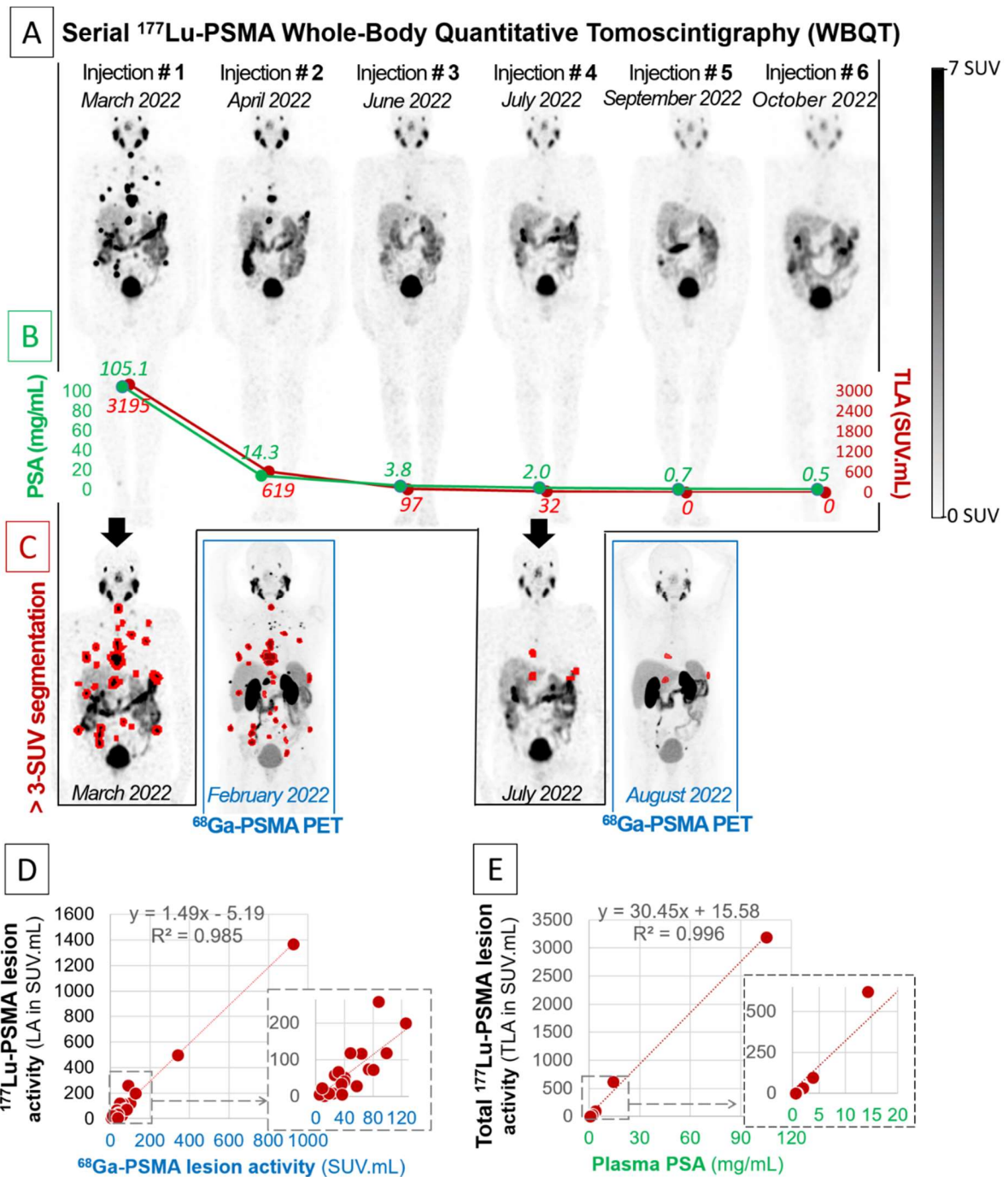


Figure 33 : Images MIP (Maximum Intensity Projection) des enregistrements TEMP corps entier obtenus 24 heures après injection de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA avec la caméra CZT **Veriton 200series** (A). Ces images montrent une réduction de l'activité des lésions osseuses et ganglionnaires (TLA), parallèlement à une diminution du taux de l'antigène prostatique spécifique (PSA) plasmatique (B). Les activités lésionnelles (LA) ont été obtenues avec le produit du  $\text{SUV}_{\text{moyen}}$  et du volume déterminé avec un seuil SUV de 3 sur les enregistrements de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA et deux enregistrements de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA (C). Les LA déterminées sur les enregistrements de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA et  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA étaient corrélées ( $R^2 = 0,985$  pour les 24 plus grandes lésions, (D). L'activité totale de toutes les lésions (TLA) de chaque enregistrement TEMP était directement corrélé au taux de PSA ( $R^2 = 0,996$ , (E)).

L'objectif principal du projet est de développer une méthodologie de dosimétrie personnalisée pour la RTIV. En effet, le radiotraceur utilisé en RTIV se fixe dans la zone tumorale ciblée, mais aussi dans des organes à risque. A l'heure actuelle, une activité forfaitaire de 7400 MBq est délivrée, quelque ce soient le patient et l'indication (tumeurs neuroendocrines, méningiomes, cancer prostatique). L'imagerie permet de suivre et de quantifier, pour chaque patient, la distribution du radiotraceur dans la cible tumorale et dans les organes à risque, et d'adapter l'activité au cours du traitement. A terme, l'objectif est de proposer une activité individuelle adaptée à chaque patient, afin d'augmenter l'efficacité thérapeutique par le biais de la dosimétrie tumorale, et de diminuer les effets secondaires en limitant la dose aux organes à risque. Les principaux verrous technologiques sont liés à : i) la quantification des activités volumiques moyennes, ii) la méthodologie de segmentation (manuelle ou semi-automatique) des organes à risque et des lésions tumorales et iii) la modélisation pharmacocinétique liée à la fixation et l'élimination du radiopharmaceutique.

Des développements méthodologiques importants seront menés pour obtenir une quantification précise tout au long du traitement. Le projet s'appuiera sur les expertises du laboratoire en traitement d'images (segmentation d'image par deep-learning, radiomique etc...) et en analyse quantitative et dynamique.

Ce projet fait l'objet d'une thèse d'Université intitulée « Implémentation clinique d'une approche dosimétrique en Radiothérapie Interne Vectorisée ».

**Encadrement de la thèse d'Université** de Caroline Boursier (en cours, thèse d'Université 2022-2025, Ecole Doctorale BioSE, laboratoire IADI INSERM U1254)

Demande d'Autorisation à codiriger la thèse obtenue le 24 janvier 2023

**Objectifs** : (1) optimiser une approche dosimétrique systématique pour tous les examens de radiothérapie interne vectorisée dans les trois indications principales (méningiome, tumeur neuroendocrine et cancer prostatique), (2) corréler les données dosimétriques tumorales avec les données cliniques (survie sans progression et survie globale), (3) corréler les données dosimétriques des organes à risque avec la survenue d'effets secondaires et (4) corréler les paramètres quantitatifs (SUV : standardized Uptake Value) des imageries pré thérapeutiques TEP avec les données dosimétriques obtenues à partir des imageries TEMP.

Ce travail fait suite à un stage de Master 2, réalisée par Mme Caroline Boursier (médecin nucléaire), qui portait sur la quantification absolue en  $^{177}\text{Lu}$  et la dosimétrie des méningiomes. Nous avons montré, à partir d'une étude sur fantôme, que la caméra CZT grand-champ **Veriton 200series** (enregistrement des photons gammas de basse énergie (113 keV avec une probabilité d'émission de 6,3%)) permettait d'obtenir une quantification acceptable pour des objets de diamètre supérieur à 50 mm, celle-ci étant impactée pour des objets de petites tailles du fait de l'effet de volume partiel. Enfin, l'étude clinique portait sur 22 lésions de méningiome traitées par Lutathera® pour lesquelles la dose moyenne absorbée a été déterminée à partir de trois enregistrements rapides TEMP/TDM corps entier réalisés le lendemain de l'injection (J1), puis à 4 jours (J4) et 7 jours après (J7). Après correction de l'effet de volume partiel, les valeurs obtenues étaient proches des valeurs déjà publiées dans la littérature (91), montrant ainsi la faisabilité de ces enregistrements rapides avec une quantification possible sur le corps entier.

Une quantification absolue fiable est un prérequis indispensable au calcul de dosimétrie. Une autre problématique concerne les méthodes de segmentation. En effet, la dose moyenne à l'organe ou à une lésion donnée va dépendre du volume considéré. Il est donc important de déterminer ce volume avec précision. Que ce soit pour les traitements par Lutathera® ou  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA, les organes à risque sont généralement déterminés sur l'acquisition TDM couplée à la scintigraphie au  $^{177}\text{Lu}$ . Des méthodes de segmentation anatomique par IA sont proposées et déjà utilisées en routine clinique. La segmentation des lésions reste quant à elle discutable. Certaines équipes utilisent la TDM associée à la scintigraphie pour contourner anatomiquement le volume tumoral (92) alors que d'autres équipes s'appuient sur l'imagerie TEMP ou TEP pour déterminer un volume métaboliquement actif (93).

Une première étude rétrospective, menée dans le service de médecine nucléaire et incluant 20 patients (39 lésions méningiomateuses) a montré qu'une segmentation semi-automatisée réalisée sur les images TEP pré-thérapeutiques de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC était faisable en routine (94). De plus, les valeurs de  $\text{SUV}_{\text{moyen}}$  obtenus sur ces images TEP étaient prédictives des doses absorbées par les tumeurs dans le cadre de méningiomes réfractaires traités par  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer la robustesse de cette méthode de segmentation : i) dans le cas d'études multicentriques pour lesquelles les images TEP et TEMP sont acquises sur des caméras différentes et ii) d'élargir cette méthode de segmentation à d'autres indications cliniques avec dans un premier temps, les tumeurs neuroendocrines.

L'harmonisation des pratiques devrait permettre une évaluation de la dosimétrie à plus grande échelle, notamment pour des essais cliniques multicentriques et plus particulièrement en vue d'une médecine personnalisée avec adaptation des doses des thérapies au  $^{177}\text{Lu}$ . L'objectif final est d'améliorer l'efficacité du traitement (dosimétrie tumorale) et de diminuer les effets secondaires (dosimétrie aux organes à risque).

Différentes étapes sont prévues pour la réalisation de ce projet :

A court terme :

- Collaboration scientifique avec l'IRSN, le groupe Unicancer et le comité « Radiothérapie Interne Vectorisée » de la Société Française de Médecine Nucléaire sur des aspects méthodologiques de quantification absolue en  $^{177}\text{Lu}$  et dosimétrie.
- Co-encadrement d'une thèse de médecine avec Mme Caroline Boursier portant sur la détermination du volume métabolique en  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA vs  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA chez des patients atteints d'un cancer prostatique. Ce travail fait suite au cas clinique accepté au journal *Clin. Nucl. Med* pour lequel, la diminution du volume métabolique de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA était corrélé à la diminution du taux de PSA (95).
- Travail méthodologique sur fantôme permettant de valider la quantification absolue en  $^{177}\text{Lu}$  sur la caméra **Veriton 400series**.

A moyen terme :

- Optimisation des enregistrements corps entier au  $^{177}\text{Lu}$  sur la caméra **Veriton 400series**. L'utilisation de cette caméra permet de détecter à la fois les photons gammas de basse et haute énergie (113 et 208 keV), permettant alors d'augmenter la sensibilité de détection et ainsi, de diminuer le temps d'acquisition.
- Réalisation et analyse des dosimétries obtenues dans le cadre de l'étude clinique **EVADOVE** « Optimisation d'une méthode d'évaluation dosimétrique à l'aide d'une caméra CZT grand-champ VERITON-CT<sup>TM</sup> chez des patients traités par Lutathera® ». Il s'agit d'une étude pilote monocentrique incluant 15 patients ayant bénéficié d'un enregistrement sur caméra conventionnelle et sur caméra CZT Veriton 200series. Le dernier patient a été inclus en juillet 2023. Les premiers résultats de cette étude (*dosimétrie déterminée au niveau des reins et de la moelle*) seront présentés lors du congrès européen de médecine nucléaire EANM à Vienne en septembre 2023 (*Eposter presentation*).

- Evaluation de la méthode de segmentation semi-automatisée obtenue sur des images de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC pré-thérapeutiques dans le cadre de tumeurs neuroendocrines, la méthode étant initialement développée et validée sur des lésions méningiomateuses (94).

A long terme :

- Optimisation des enregistrements TEMP corps entier réalisés sur la caméra **Veriton 400series** après administration d'une gélule d'Iode 131 dans le cadre des cancers thyroïdiens. Une étude clinique prospective incluant 77 patients est en cours. Actuellement 10 patients ont été inclus. Il s'agit de l'étude **VERICATH** : Évaluation d'une procédure d'enregistrement corps entier 3D en caméra CZT « VERITON-CT™ » : Comparaison à la procédure classique d'enregistrement 2D corps entier associée à des tomoscintigraphies complémentaires chez des patients ayant reçu un traitement par Iode 131 pour un CAncer Thyroïdien.
- Un financement de 344 K€ a été obtenu en 2023 dans le cadre de de l'appel à projet national PHRC-K-2022 pour l'étude clinique multicentrique **ELUMEN** (Association de l'évérolimus et  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE dans le traitement des méningiomes réfractaires de grades II-III : une étude de phase II) ;
- D'autres études cliniques en collaboration avec des industriels sont en projet avec l'utilisation notamment de particules alphas comme l'Actinium 225 ( $^{225}\text{Ac}$ ). Il s'agit de nouvelles molécules radiopharmaceutiques, jusqu'ici non utilisées chez l'homme. *Des études de cinétique, dosimétrie, toxicité... seront à envisager.*



### 3. Développement de nouvelles méthodes d'analyse

Le second axe de recherche identifié dans le quinquennat 2024-2028 concerne l'analyse et le traitements des images en i) **neurologie**, application clinique largement développée au cours de ce rapport mais également en ii) **scintigraphie osseuse**. Il s'agit d'un domaine d'expertise plus récent mais pour lequel des projets sont à venir.

#### a) Neurologie

Les perspectives de recherche dans ce domaine sont nombreuses, que ce soit en TEP ou plus récemment en TEMP compte tenu de l'amélioration des performances des caméras CZT grand-champ par rapport à une technologie conventionnelle.

##### A court terme :

- Intégration d'une analyse radiomique à l'échelle individuelle en routine clinique à partir d'enregistrements de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA en neuro-oncologie (30 patients). Il s'agit de l'objectif n°3 de la thèse d'Université de Mme Shamim Ahrari dont la soutenance est prévue en 2024 ;

##### A moyen terme :

- Développement de la connectivité métabolique en TEP cérébrale au  $^{18}\text{F}$ -FDG dans des pathologies aussi diverses que les démences et les épilepsies (96). Cette thématique de recherche est portée par Antoine Verger (PU-PH, médecin nucléaire) et Matthieu Doyen (ingénieur de recherche) du laboratoire IADI. Cette nouvelle méthode d'analyse quantitative permet de prendre en compte les relations existantes entre les modifications de différentes régions cérébrales.

Compte tenu de leur sensibilité de détection, les caméras CZT à géométrie 3D permettent de réaliser des acquisitions dynamiques avec un échantillonnage temporel minimal de 3 sec/frame (97). Le développement de la connectivité métabolique en TEMP cérébrale au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO pourrait donc constituer une nouvelle application clinique rendue possible par cette évolution technologique, ce traceur étant particulièrement adapté à la perfusion cérébrale compte tenu de sa cinétique rapide. Ce sujet constitue un autre axe de recherche dans lequel je suis impliquée en collaboration avec Messieurs Antoine Verger et Matthieu Doyen.

La faisabilité d'une étude de connectivité métabolique à partir d'un enregistrement de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO a été démontré, ce cas clinique fait l'objet d'une publication dans la revue *Frontiers in Human Neuroscience* (77).

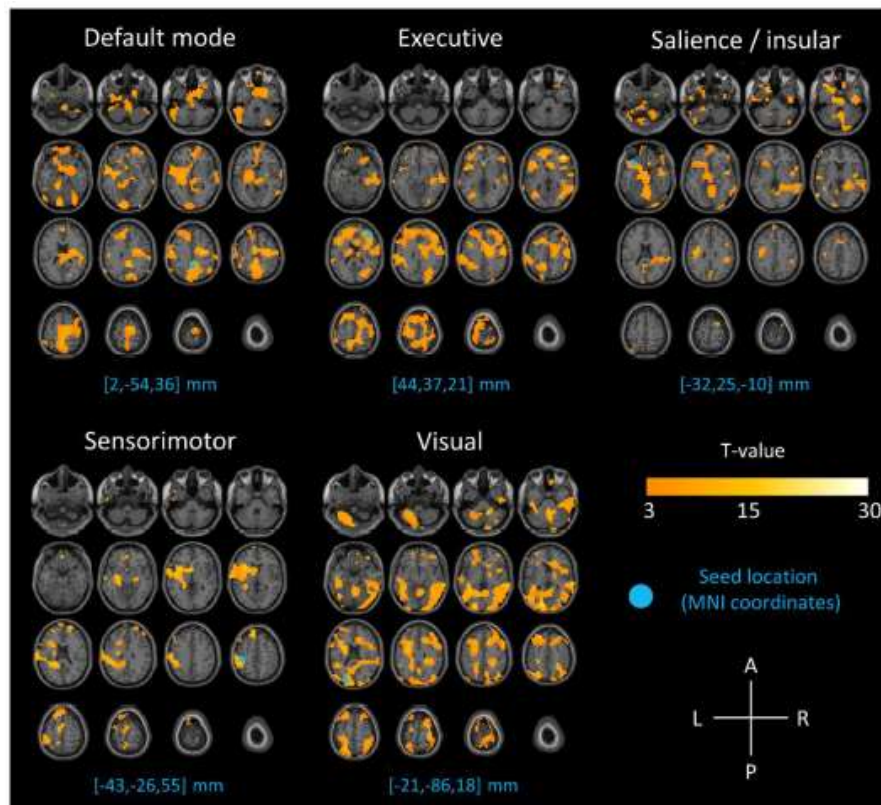


Figure 34 : Résultats des analyses de corrélation TEMP projetées sur des coupes axiales IRM avec pour chacun des 5 réseaux définis (par défaut, exécutif, insulaire, moteur et visuel), la région d'origine étant représentée par un cercle bleu, les coordonnées sont données dans le référentiel MNI – extraite (77).

Une étude de connectivité métabolique en TEMP cérébrale au  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO à plus grande échelle, sera réalisée à partir d'une sélection rétrospective de patients. La connectivité obtenue à l'échelle de groupe, sera comparée aux informations de connectivité extraites à partir d'autres modalités telles que l'électroencéphalographie et l'IRMf, des thématiques développées au sein du laboratoire dans l'axe electro-imaging.

#### A long terme :

Concernant la thématique centrée sur la caractérisation des gliomes à partir d'enregistrements de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, de nouvelles méthodes s'intéressant à la dynamique temporelle de l'étude radiomique dans les tumeurs cérébrales seront développées au travers d'un PHRC-K national (**KING**, 500 k€) accepté en 2022 pour la période 2023-2026. L'étude clinique multicentrique est en cours (6 centres actuellement ouverts sur 12 initialement prévus).

## b) Scintigraphie osseuse

Cette thématique est développée dans le cadre de la thèse d'Université de Mr Achraf Bahloul, médecin nucléaire. L'utilisation de caméras CZT grand-champ permet d'envisager de nouvelles procédures d'enregistrements corps-entier « rapides », non réalisables avec une caméra conventionnelle. Ainsi, nous avons développé des protocoles de scintigraphie osseuse en *temps précoce* (enregistrement quelques minutes après injection du MRP) et en *temps tardif* (enregistrement 3 à 6 heures après injection du MRP) selon les indications cliniques : i) oncologie et ii) rhumatologie (cf. Figure 35). Le travail réalisé dans le cadre du Master 2 a permis de valider l'utilisation de la quantification absolue en routine clinique en temps tardif (85). Un travail équivalent sur fantôme a été réalisé pour le temps précoce (statistique de comptage, temps d'acquisition et paramètres de reconstruction différents). Ces résultats feront prochainement l'objet d'une publication scientifique.

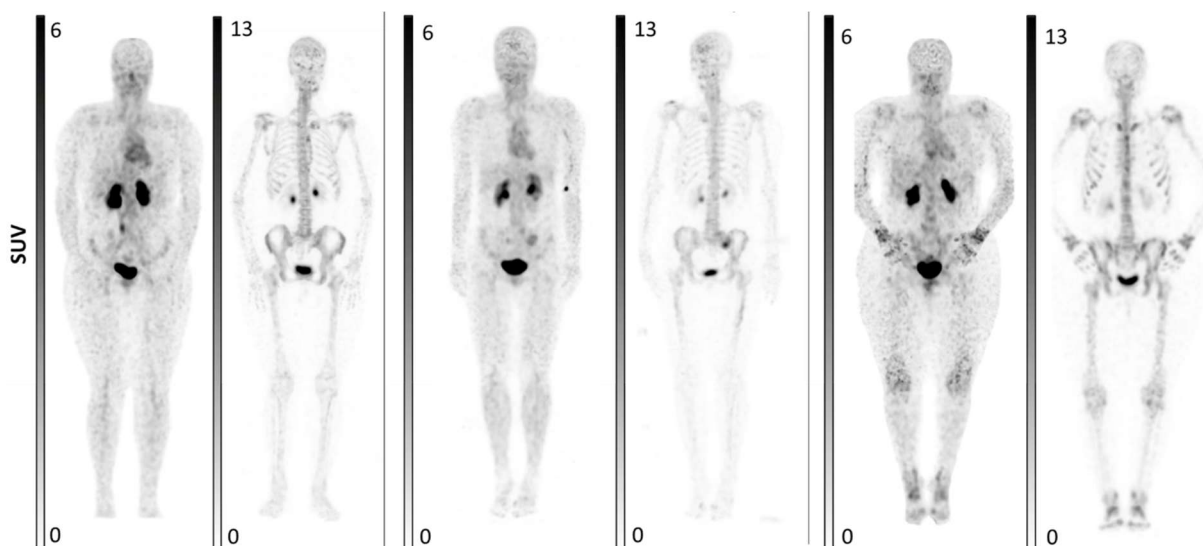


Figure 35 : Acquisitions TEMP corps entier en phases précoce (< 8 minutes d'enregistrement) et tardive (~ 18 minutes d'enregistrement) obtenues sur les caméras VERITON-CT (Spectrum Dynamics Medical) du service de médecine nucléaire du CHRU de Nancy : patiente de 25 ans ne présentant pas de fixation pathologique et pour laquelle l'examen est considéré comme normal après injection de 522 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -HDP (à gauche), patiente de 59 ans présentant une fixation de l'aile sacro-iliaque gauche, visible sur les enregistrements TEMP en temps précoce et en temps tardif après injection de 548 MBq (au milieu) et patiente de 30 ans présentant des fixations diffuses au niveau des articulations (poignets, mains, chevilles) après injection de 589 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -HDP. Les images sont affichées en échelle SUV pour les temps précoce (de 0 à 6 SUV) et tardif (de 0 à 13 SUV).

De nombreux projets sont en cours ou à venir dans le domaine de la scintigraphie osseuse. Ceux-ci intègrent à la fois des études méthodologiques réalisées sur fantôme(s) pour optimiser des paramètres d'acquisition et de reconstruction, et également des études sur des images de patients, de manière à pouvoir répondre à des problématique cliniques. Ces projets cliniques sont rendus possibles grâce à l'amélioration des performances des caméras CZT grand-champ.

A court terme :

- Etude clinique rétrospective **ASOCE** (78 patients) en collaboration avec le service de rhumatologie du CHRU de Nancy sur l'apport de la scintigraphie osseuse précoce et tardive en TEMP/TDM du corps entier dans le diagnostic des atteintes rhumatismales atteintes et périphériques ;
- Etude clinique rétrospective **IATOS** (20 patients) portant sur l'évaluation d'un algorithme d'intelligence artificielle réduisant le bruit sur des acquisitions tomoscintigraphiques osseuses rapides du corps entier enregistrées par une caméra CZT 360° ;
- Des études méthodologiques réalisées à partir d'expérience sur fantômes sont en cours afin d'évaluer l'influence des paramètres de reconstruction y compris d'un filtre de réduction de bruit développé à partir d'un algorithme d'intelligence artificielle, sur la qualité des images obtenues en scintigraphie osseuse précoce et tardive.

A moyen terme :

- Etude clinique prospective **OSS** (126 patients inclus de 2020 à 2022) portant sur l'évaluation d'une procédure d'enregistrement corps-entier accélérée des tomoscintigraphies osseuses avec la caméra CZT « VERITON-CT™ » : comparaison à la procédure classique d'enregistrement 2D corps entier associé ou non à des tomoscintigraphies complémentaires. Un travail de reconstruction est nécessaire pour : i) optimiser la qualité d'image et ii) avoir une quantification absolue précise.
- Etude clinique prospective **PERQUAL** (12 patients inclus sur 70) en collaboration avec le service de neurochirurgie du CHRU de Nancy : Performance prédictive de la quantification en scintigraphie osseuse TEMP/TDM avant une chirurgie d'arthrodèse lombaire.

### A long terme :

- Etude clinique prospective **MUSIC** (68 patients à inclure, mise en place de l'étude effectuée en juillet 2023, *en attente d'inclusion*) en collaboration avec les services de radiologie Guilloz et de biopathologie du CHRU de Nancy. Le but est d'analyser l'apport d'une analyse multiparamétrique en scintigraphie osseuse pour la caractérisation des lésions osseuses dont l'origine maligne ne peut être exclue en imagerie conventionnelle. L'hypothèse de l'étude est que la scintigraphie osseuse SPECT-CT, non invasive permet de mieux caractériser les lésions osseuses solitaires, notamment l'exclusion de leur caractère malin afin d'éviter une biopsie inutile et des complications éventuelles au patient. Pour cette étude, les patients bénéficieront de 3 séries d'images réalisées aux temps vasculaire, précoce et tardif comme l'illustre la figure suivante :

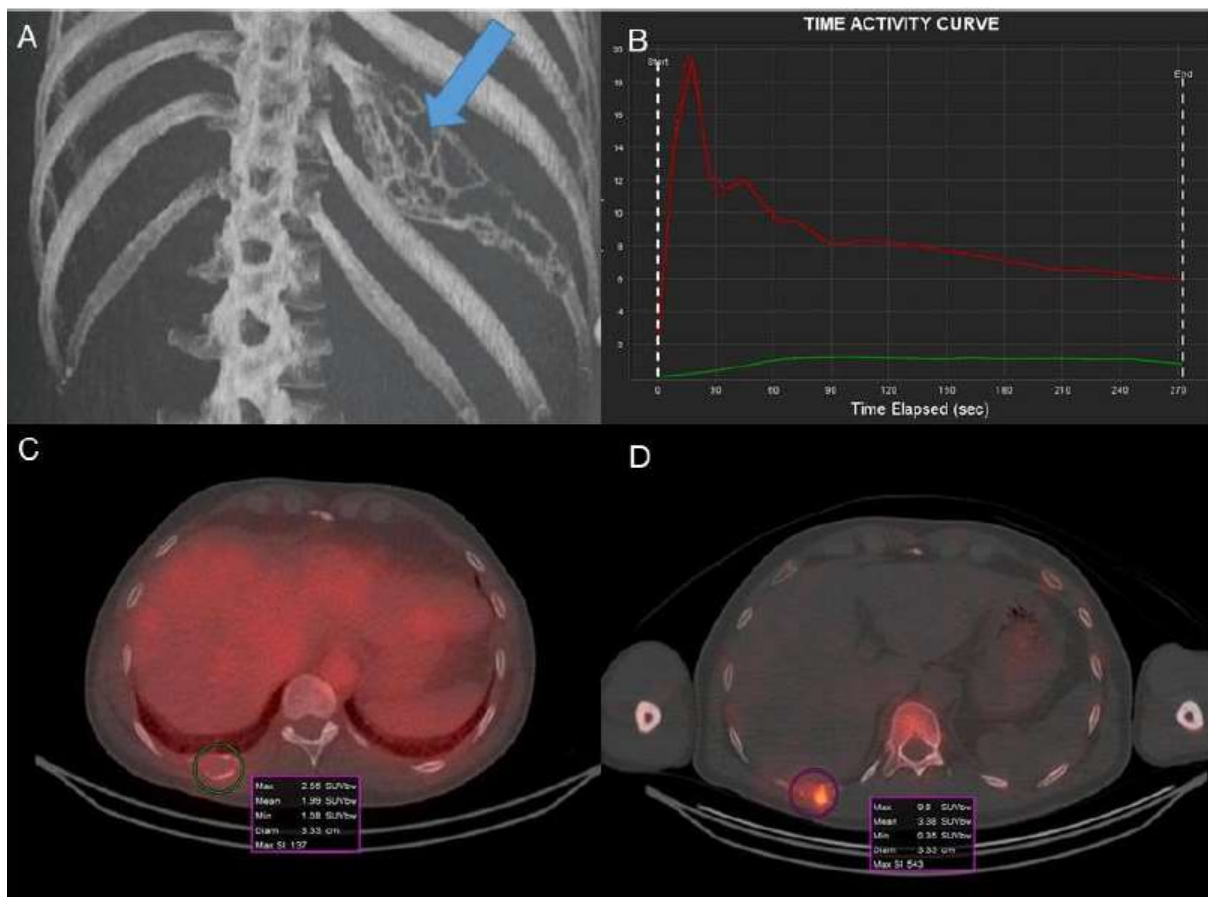


Figure 36 : Lésion osseuse solitaire de la 10<sup>ème</sup> côte droite de nature indéterminée à l'imagerie conventionnelle. Rendu volumique 3D de l'acquisition TDM (A), courbe activité-temps correspondant au temps vasculaire (la lésion osseuse est représentée en vert, l'activité vasculaire mesurée au niveau du cœur est représentée en rouge) (B), acquisition TEMP/TDM au temps précoce (C) et acquisition TEMP/TDM au temps tardif (D). Analyse multiparamétrique : TTP = 90 secondes, SUV<sub>max</sub> lésion en temps précoce = 2,6 et SUV<sub>max</sub> lésion en temps tardif = 9,8. Biopsie en faveur d'une lésion osseuse bénigne de dysplasie fibreuse.

L'objectif est d'évaluer les performances diagnostiques du paramètre Time To Peak (TTP) de la courbe de perfusion en scintigraphie osseuse (temps vasculaire) dans l'évaluation du caractère bénin des lésions osseuses solitaires indéterminées à l'imagerie conventionnelle. On s'appuiera pour cette analyse, des méthodes développées pour l'imagerie TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA en neuro-oncologie (54).

## IV. Conclusion

La médecine nucléaire est une discipline en plein essor que ce soit pour le diagnostic avec les évolutions technologiques des systèmes d'imagerie TEMP et TEP ou pour la thérapie avec l'arrivée de la radiothérapie interne vectorisée (RTIV) au  $^{177}\text{Lu}$ . J'ai la chance d'évoluer dans un environnement me permettant de mener à bien des projets de recherche tels que ceux présentés dans ce manuscrit.

L'un des enjeux majeurs de la RTIV est de proposer une thérapie personnalisée, où les activités injectées et le nombre d'injections pourraient être moduler pour augmenter l'efficacité et la tolérance de ces traitements. Ces développements méthodologiques importants font partie intégrante de la thématique « **Optimiser les traitements de RTIV** » identifiée pour le prochain contrat quinquennal du laboratoire IADI.

En tant que physicienne médicale au sein du service de médecine nucléaire du CHRU de Nancy, je souhaite poursuivre mes activités de recherche avec autant de dynamisme et de motivation que ces 10 dernières années.

## V. Bibliographie

1. Nichols KJ, Van Tosh A, Palestro CJ. Prospects for advancing nuclear cardiology by means of new detector designs. *J Nucl Cardiol*. 2009;16(5):691-6.
2. Sharir T, Ben-Haim S, Merzon K, Prochorov V, Dickman D, Ben-Haim S, et al. High-speed myocardial perfusion imaging initial clinical comparison with conventional dual detector anger camera imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008; 1(2):156–63.
3. 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 Apr;50(4):635-43.
4. 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 Nov 8;53(12):1897–903.
5. Verger A, Langen K-J. PET Imaging in Glioblastoma: Use in Clinical Practice. In: De Vleeschouwer S, editor. *Glioblastoma* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 [cited 2018 Jan 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK469986/>
6. Desmots 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*. 2020 Mar 17;7(1):18.
7. Erlandsson K, Kacperski K, van Gramberg D, Hutton BF. Performance evaluation of D-SPECT: a novel SPECT system for nuclear cardiology. *Phys Med Biol*. 2009 May 7;54(9):2635-49
8. Jan S, Santin G, Strul D, Staelens S, Assie K, Autret D, et al. GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys Med Biol*. 2004;49(19):4543.
9. Sarrut D, Bala M, Bardiès M, Bert J, Chauvin M, Chatzipapas K, et al. Advanced Monte Carlo simulations of emission tomography imaging systems with GATE. *Phys Med Biol*. 2021 May 14;66(10).
10. Imbert L, Galbrun E, Odille F, Poussier S, Noel A, Wolf D, et al. Assessment of a Monte-Carlo simulation of SPECT recordings from a new-generation heart-centric semiconductor camera: from point sources to human images. *Phys Med Biol*. 2015 Feb 7;60(3):1007-18.
11. Verger A, Djaballah W, Fourquet N, Rouzet F, Koehl G, Imbert L, et al. Comparison between stress myocardial perfusion SPECT recorded with cadmium-zinc-telluride and Anger cameras in various study protocols. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Feb;40(3):331–40.
12. Verger A, Imbert L, Yagdigul Y, Fay R, Djaballah W, Rouzet F, et al. Factors affecting the myocardial activity acquired during exercise SPECT with a high-sensitivity cardiac CZT camera as compared with conventional Anger camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Mar;41(3):522–8.
13. Perrin M, Djaballah W, Moulin F, Claudin M, Veran N, Imbert L, et al. Stress-first protocol for myocardial perfusion SPECT imaging with semiconductor cameras: high diagnostic performances with significant reduction in patient radiation doses. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Jun;42(7):1004-11.



14. Berman DS, Kang X, Tamarappoo B, Wolak A, Hayes SW, Nakazato R, et al. Stress thallium-201/rest technetium-99m sequential dual isotope high-speed myocardial perfusion imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Mar;2(3):273-82.
15. Imbert L, Roch V, Merlin C, Djaballah 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 Dec;25(6):2016-2023.
16. Ben-Haim S, Kacperski K, Hain S, Van Gramberg D, Hutton BF, Erlandsson K, et al. Simultaneous dual-radionuclide myocardial perfusion imaging with a solid-state dedicated cardiac camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Aug;37(9):1710-21.
17. Wackers FJ, Berger HJ, Johnstone DE, Goldman L, Reduto LA, Langou RA, et al. Multiple gated cardiac blood pool imaging for left ventricular ejection fraction: validation of the technique and assessment of variability. *Am J Cardiol*. 1979 Jun;43(6):1159-66.
18. Chen YC, Ko CL, Yen RF, Lo MF, Huang YH, Hsu PY, et al. Comparison of biventricular ejection fractions using cadmium-zinc-telluride SPECT and planar equilibrium radionuclide angiography. *J Nucl Cardiol*. 2016 Jun;23(3):348-61.
19. Wells RG, Marvin B, Kovalski G, Ruddy TD. Planar radionuclide angiography with a dedicated cardiac SPECT camera. *J Nucl Cardiol*. 2013 Jun;20(3):358-66.
20. Jensen MM, Schmidt U, Huang C, Zerahn B. Gated tomographic radionuclide angiography using cadmium-zinc-telluride detector gamma camera; comparison to traditional gamma cameras. *J Nucl Cardiol*. 2014 Apr;21(2):384-96.
21. Massardo T, Jaimovich R, Lavados H, Gutiérrez D, Rodríguez JC, Saavedra JM, et al. Comparison of radionuclide ventriculography using SPECT and planar techniques in different cardiac conditions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Nov;34(11):1735-46.
22. Tissot H, Roch V, Morel O, Veran N, Perrin M, Claudin M, et al. Left ventricular ejection fraction determined with the simulation of a very low-dose CZT-SPECT protocol and an additional count-calibration on planar radionuclide angiographic data. *J Nucl Cardiol*. 2019 Oct;26(5):1539-1549.
23. Zhang J, Maniawski P, Knopp MV. Performance evaluation of the next generation solid-state digital photon counting PET/CT system. *EJNMMI Res*. 2018 Nov 6;8(1):97.
24. Delso G, Fürst S, Jakoby B, Ladebeck R, Ganter C, Nekolla SG, et al. Performance measurements of the Siemens mMR integrated whole-body PET/MR scanner. *J Nucl Med*. 2011 Dec;52(12):1914-22.
25. National Electrical Manufacturers Association. NEMA NU 2-2018 - Performance Measurements of Positron Emission Tomographs. Rosslyn, USA: National Electrical Manufacturers Association; 2018.
26. Salvadori J (2020). « Caractérisation, optimisation et simulation des performances d'un TEP-TDM numérique ». Thèse de l'Université de Lorraine, Ecole Doctorale IAEM, laboratoire IADI, INSERM U1254.

27. 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*. 2019 Apr;60(4):561-567.
28. Salvadori J, Labour J, Odille F, Marie PY, Badel JN, Imbert L, et al. Monte Carlo simulation of digital photon counting PET. *EJNMMI Phys*. 2020 Apr 25;7(1):23.
29. Merlin T, Stute S, Benoit D, Bert J, Carlier T, Comtat C, et al. CASToR: a generic data organization and processing code framework for multi-modal and multi-dimensional tomographic reconstruction. *Phys Med Biol*. 2018;63(18):185005.
30. Salvadori J, Odille F, Verger A, Olivier P, Karcher G, Marie PY, 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 Feb 21;7(1):11.
31. Karp JS, Surti S, Daube-Witherspoon ME. Benefit of time-of-flight in PET: experimental and clinical results. *J Nucl Med*. 2008;49:462–70.
32. Surti S. Update on time-of-flight PET imaging. *J Nucl Med*. 2015;56:98–105.
33. Kolthammer JA, Su KH, Grover A, Narayanan M, Jordan DW, Muzic RF. Performance evaluation of the Ingenuity TF PET/CT scanner with a focus on high count-rate conditions. *Phys Med Biol*. 2014 Jul 21;59(14):3843-59.
34. 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(7):1031–6.
35. Salvadori J, Odille F, Karcher G, Marie PY, Imbert L. Fully digital PET is unaffected by any deterioration in TOF resolution and TOF image quality in the wide range of routine PET count rates. *EJNMMI Phys*. 2021 Jan 6;8(1):1.
36. Salvadori J, Imbert L, Perrin M, Karcher G, Lamiral Z, Marie PY, et al. Head-to-head comparison of image quality between brain 18F-FDG images recorded with a fully digital versus a last-generation analog PET camera. *EJNMMI Res*. 2019 Jul 12;9(1):6.
37. Richardson WH. Bayesian-based iterative method of image restoration. *JOSA*. 1972;62:55–9.
38. Lucy LB. An iterative technique for the rectification of observed distributions. *Astron J*. 1974;79:745–54.
39. Salvadori J, Perrin M, Marie PY, Imbert L, Verger A. High-Resolution Brain 18F-FDG Images Provided by Fully Digital PET. *Clin Nucl Med*. 2019 Apr;44(4):301-302.
40. Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Mar;46(3):540-557.
41. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol*. 2020 Oct 30;22(12 Suppl 2):iv1-iv96.

42. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016 Jun;131(6):803–20.
43. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 2;23(8):1231-1251.
44. Wesseling P, Capper D. WHO 2016 Classification of gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018 Feb;44(2):139-150.
45. Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med*. 2006;47:904–11.
46. Janvier L, Olivier P, Blonski M, Morel O, Vignaud J-M, Karcher G, et al. Correlation of SUV-derived indices with tumoral aggressiveness of gliomas in static 18F-FDOPA PET: use in clinical practice. *Clin Nucl Med*. 2015;40:e429–35.
47. Isal S, Gauchotte G, Rech F, Blonski M, Planel S, Chawki MB, et al. A high 18F-FDOPA uptake is associated with a slow growth rate in diffuse Grade II-III gliomas. *Br J Radiol*. 2018 Jan 12;20170803.
48. Verger A, Metellus P, Sala Q, Colin C, Bialecki E, Taieb D, et al. IDH mutation is paradoxically associated with higher 18F-FDOPA PET uptake in diffuse grade II and grade III gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Aug;44(8):1306-1311.
49. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Todica A, Eigenbrod S, et al. Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma. *J Nucl Med*. 2015 Jan;56(1):9-15.
50. Pyka T, Hiob D, Preibisch C, Gempt J, Wiestler B, Schlegel J, et al. Diagnosis of glioma recurrence using multiparametric dynamic 18F-fluoroethyl-tyrosine PET-MRI. *Eur J Radiol*. 2018 Jun;103:32-37.
51. Lohmann P, Lerche C, Bauer EK, Steger J, Stoffels G, Blau T, et al. Predicting IDH genotype in gliomas using FET PET radiomics. *Sci Rep*. 2018 Sep 6;8(1):13328.
52. Nioche C, Soret M, Gontier E, Lahutte M, Dutertre G, Dulou R, et al. Evaluation of quantitative criteria for glioma grading with static and dynamic 18F-FDopa PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2013 Feb;38(2):81-7.
53. Girard A, Le Reste PJ, Metais A, Chaboub N, Devillers A, Saint-Jalmes H, et al. Additive Value of Dynamic FDOPA PET/CT for Glioma Grading. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jul 9;8:705996. doi: 10.3389/fmed.2021.705996.
54. Ginet M, Zaragori T, Marie PY, Roch V, Gauchotte G, Rech F, et al. Integration of dynamic parameters in the analysis of 18F-FDopa PET imaging improves the prediction of molecular features of gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Jun;47(6):1381-1390.

55. Zaragori T, Ginet M, Marie PY, Roch V, Grignon R, Gauchotte G, et al. Use of static and dynamic [18F]-F-DOPA PET parameters for detecting patients with glioma recurrence or progression. *EJNMMI Res.* 2020 May 29;10(1):56.
56. Zhou W, Huang Q, Wen J, Li M, Zhu Y, Liu Y, et al. Integrated CT Radiomics Features Could Enhance the Efficacy of 18F-FET PET for Non-Invasive Isocitrate Dehydrogenase Genotype Prediction in Adult Untreated Gliomas: A Retrospective Cohort Study. *Front Oncol.* 2021;11:772703.
57. Li Z, Kaiser L, Holzgreve A, Ruf VC, Suchorska B, Wenter V, et al. Prediction of TERTp-mutation status in IDH-wildtype high-grade gliomas using pre-treatment dynamic 18F-FET PET radiomics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Dec;48(13):4415-4425.
58. Carles M, Popp I, Starke MM, Mix M, Urbach H, Schimek-Jasch T, et al. FET-PET radiomics in recurrent glioblastoma: prognostic value for outcome after re-irradiation? *Radiat Oncol.* 2021;16:46.
59. Li Z, Holzgreve A, Unterrainer LM, Ruf VC, Quach S, Bartos LM, et al. Combination of pre-treatment dynamic [18F]FET PET radiomics and conventional clinical parameters for the survival stratification in patients with IDH-wildtype glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50:535–45.
60. Müller M, Winz O, Gutsche R, Leijenaar RTH, Kocher M, Lerche C, et al. Static FET PET radiomics for the differentiation of treatment-related changes from glioma progression. *J Neurooncol.* 2022;159:519–29.
61. Qian J, Herman MG, Brinkmann DH, Laack NN, Kemp BJ, Hunt CH, et al. Prediction of MGMT Status for Glioblastoma Patients Using Radiomics Feature Extraction From 18F-DOPA-PET Imaging. *Int J Radiat Oncol.* 2020;108:1339–46.
62. Zaragori T, Oster J, Roch V, Hossu G, Chawki MB, Grignon R, et al. 18F-FDOPA PET for the Noninvasive Prediction of Glioma Molecular Parameters: A Radiomics Study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2022;63:147–57.
63. Ahrari S, Zaragori T, Rozenblum L, Oster J, Imbert L, Kas A, et al. Relevance of Dynamic 18F-DOPA PET Radiomics for Differentiation of High-Grade Glioma Progression from Treatment-Related Changes. *Biomedicines.* 2021;9:1924.
64. Bros M, Zaragori T, Rech F, Blonski M, Hossu G, Taillandier L, et al. Effects of Carbidopa Premedication on 18F-FDOPA PET Imaging of Glioma: A Multiparametric Analysis. *Cancers.* 2021;13:5340.
65. Lundberg S.M. and Lee S.-I. A Unified Approach to Interpreting Model Predictions. *Advances in Neural Information Processing Systems 2017*, 30:4765–4774, 2017.
66. Prieto E, Martí-Climent JM, Morán V, Sancho L, Barbés B, Arbizu J, et al. Brain PET imaging optimization with time of flight and point spread function modelling. *Phys Med.* 2015 Dec;31(8):948-955.
67. Doyen M, Mairal E, Bordonne M, Zaragori T, Roch V, Imbert L, et al. Effect of Point Spread Function Deconvolution in Reconstruction of Brain 18F-FDG PET Images on the Diagnostic Thinking Efficacy in Alzheimer's Disease. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jul 29;8:721551.

68. Ahrari S, Zaragori T, Bros M, Oster J, Imbert L, Verger, A. Implementing the Point Spread Function Deconvolution for Better Molecular Characterization of Newly Diagnosed Gliomas: A Dynamic 18F-FDOPA PET Radiomics Study. *Cancers* 2022.
69. Agostini D, Roule V, Nganoa C, Roth N, Baavour R, Parienti JJ, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Jul;45(7):1079-1090.
70. <https://www.gehealthcare.com/products/molecular-imaging/starguide>
71. Van den Wyngaert T, Elvas F, De Schepper S, Kennedy JA, Israel O. SPECT/CT: Standing on the Shoulders of Giants, It Is Time to Reach for the Sky! *J Nucl Med*. 2020 Sep;61(9):1284-1291.
72. National Electrical Manufacturers Association. NEMA NU 1-2018 - Performance Measurements of Gamma Cameras. Rosslyn, USA: National Electrical Manufacturers Association; 2018.
73. Melki S, Chawki MB, Marie PY, Imbert L, Verger A. Augmented planar bone scintigraphy obtained from a whole-body SPECT recording of less than 20 min with a high-sensitivity 360° CZT camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 May;47(5):1329-1331.
74. Serre D, Doyeux K, Le Rouzic G, Barrau C, Hapdey S, Tylski P, et al. Apport des caméras CZT grand champ 2D et 3D dans l'évolution des pratiques cliniques – *Med Nuc* 2021 ;45(4) :234-239.
75. Piatkova Y, Payoux P, Boursier C, Bordonne M, Roch V, Marie PY, et al. Prospective Paired Comparison of 123I-FP-CIT SPECT Images Obtained With a 360°-CZT and a Conventional Camera. *Clin Nucl Med*. 2022 Jan 1;47(1):14-20.
76. Bordonne M, Chawki MB, Marie PY, Zaragori T, Roch V, Grignon R, et al. High-quality brain perfusion SPECT images may be achieved with a high-speed recording using 360° CZT camera. *EJNMMI Phys*. 2020 Nov 4;7(1):65.
77. Doyen M, Hossu G, Heyer S, Zaragori T, Imbert L, Verger A. Identification of resting-state networks using dynamic brain perfusion SPECT imaging: A fSPECT case report. *Front Hum Neurosci*. 2023 Apr 20;17:1125765.
78. Tabotta F, Jreige M, Schaefer N, Becce F, Prior JO, Nicod Lalonde M. Quantitative bone SPECT/CT: high specificity for identification of prostate cancer bone metastases. *BMC Musculoskelet Disord*. Dec 2019;20(1):619.
79. Arvola S, Jambor I, Kuisma A, Kemppainen J, Kajander S, Seppänen M, et al. Comparison of standardized uptake values between 99mTc-HDP SPECT/CT and 18F-NaF PET/CT in bone metastases of breast and prostate cancer. *EJNMMI Res*. 2019 Jan 24;9(1):6.
80. Tanaka K, Norikane T, Mitamura K, Yamamoto Y, Maeda Y, Fujimoto K, et al. Quantitative [99mTc]-MDP SPECT/CT correlated with [18F]NaF PET/CT for bone metastases in patients with prostate cancer. *EJNMMI Phys*. 2022 Dec 5;9(1):83.

81. Beck M, Sanders JC, Ritt P, Reinfelder J, Kuwert T. Longitudinal analysis of bone metabolism using SPECT/CT and (99m)Tc-diphosphono-propanedicarboxylic acid: comparison of visual and quantitative analysis. *EJNMMI Res.* Dec 2016;6(1):60.
82. Cachovan M, Vija AH, Hornegger J, Kuwert T. Quantification of 99mTc-DPD concentration in the lumbar spine with SPECT/CT. *EJNMMI Res.* 5 juin 2013;3(1):45.
83. Huang K, Feng Y, Liu D, Liang W, Li L. Quantification evaluation of 99mTc-MDP concentration in the lumbar spine with SPECT/CT: compare with bone mineral density. *Ann Nucl Med.* Fev 2020;34(2):136-43.
84. Suh MS, Lee WW, Kim Y-K, Yun P-Y, Kim SE. Maximum Standardized Uptake Value of (99m)Tc Hydroxymethylene Diphosphonate SPECT/CT for the Evaluation of Temporomandibular Joint Disorder. *Radiology.* sept 2016;280(3):890—896.
85. Bahloul A, Verger A, Blum A, Chawki MB, Perrin M, Melki S, et al. Bone Scintigraphy of Vertebral Fractures With a Whole-Body CZT Camera in a PET-Like Utilization. *Front. Nucl. Med.* 2021;1:740275.
86. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* (2015) 42:328–54.
87. 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.
88. Melki S, Moulinet T, Verger A, Marie PY, Imbert L, Bahloul A. Targeted therapy monitoring of BRAF-V600-mutant Erdheim-Chester disease by fast quantitative whole-body bone CZT-tomoscintigraphies. *Eur J Hybrid Imaging.* 2023 Jan 13;7(1):1.
89. Chevalier E, Boursier C, Claudin M, Marie P-Y, Imbert L. Feasibility of Lu-177 Therapy Monitoring Using Fast Whole-Body SPECT Recordings Provided by a High-Speed 360 degrees CZT Camera. *Clinical Nuclear Medicine* 2020;45:E493–E494.
90. Verger A, Kas A, Darcourt J, Chinot O, Taillandier L, Hoang Xuan K, et al. Joint SFMN/ANOCEF focus on 18F-FDOPA PET imaging in glioma: Current applications and perspectives, *Médecine Nucléaire*, Volume 44, Issue 3, 2020, Pages 164-171.
91. Hänscheid H, Sweeney RA, Flentje M, Buck AK, Löhner M, Samnick S, et al. PET SUV correlates with radionuclide uptake in peptide receptor therapy in meningioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Aug;39(8):1284-8.
92. Akhavanallaf A, Peterson AB, Fitzpatrick K, Roseland M, Wong KK, El-Naqa I, et al. The predictive value of pretherapy [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET and biomarkers in [177Lu]Lu-PRRT tumor dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023 Aug;50(10):2984-2996.
93. Ilan E, Sandström M, Wassberg C, Sundin A, Garske-Román U, Eriksson B, et al. Dose response of pancreatic neuroendocrine tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy using 177Lu-DOTATATE. *J Nucl Med.* 2015 Feb;56(2):177-82.

94. Boursier C, Zaragori T, Bros M, Bordonne M, Melki S, Taillandier L, et al. Semi-automated segmentation methods of SSTR PET for dosimetry prediction in refractory meningioma patients treated by SSTR-targeted peptide receptor radionuclide therapy. *Eur Radiol*. 2023 May 6.
95. Boursier C, Olivier P, Claudin M, Marie PY, Imbert L. <sup>177</sup>Lu-PSMA treatment monitoring through serial fast whole-body tomoscintigraphies recorded with a latest-generation CZT-camera. *Clin Nucl Med*. 2023 (accepted)
96. Doyen M, Chawki MB, Heyer S, Guedj E, Roch V, Marie PY, et al. Metabolic connectivity is associated with seizure outcome in surgically treated temporal lobe epilepsies: A <sup>18</sup>F-FDG PET seed correlation analysis. *Neuroimage Clin*. 2022;36:103210.
97. Mairal E, Imbert L, Marie PY, Bahloul A. Three-phase bone quantitative-SPECT of navicular bones with a high-sensitivity whole-body CZT-camera in a Müller-Weiss syndrome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Jul;49(9):3295-3296.

## VI. Annexe A

### a) Communications orales internationales

<b>2023</b>	EANM Effects of medications on dopamine transporter imaging using $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT in routine practice. Piatkova Y, Doyen M, Frismand S, Hopes L, <b>Imbert L</b> , Verger A. Vienna (Austria)
	EANM SUV-Based Assessment of Known or Suspected Polyarthritis on Double-Phase Whole-Body Bone Tomoscintigraphies Provided by a High-Speed CZT Camera. Bahloul A, Rajadhas F, Morizot C, Loeuille D, Chary-Valckenaere I, Roch V, Marie PY, <b>Imbert L</b> . Vienna (Austria)
	EANM Quantification of $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE uptake in neuroendocrine tumors using a fast whole-body $360^\circ$ CZT-SPECT/CT camera for monitoring and prediction of treatment response ( <i>ePoster presentation</i> ). Boursier C, Grangeret J, Chevalier E, Karcher G, <b>Imbert L</b> , Marie PY. Vienna (Austria)
<b>2022</b>	EANM Dual high-speed whole-body SPECT-CT recordings of the blood-pool and delayed phases of bone scintigraphy in patients with known or suspected chronic inflammatory arthritis. Bahloul A, Rajadhas F, Loeuille D, Chary-Valckenaere I, Marie PY, <b>Imbert L</b> . Barcelona (Spain)
	EANM Semi-automated segmentation method of $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET for dosimetry prediction in refractory meningiomas treated by $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE ( <i>ePoster presentation</i> ). Boursier C, Zaragori T, Bros M, Bordonne M, Melki S, Taillandier L, Blonski M, Roch V, Marie PY, Karcher G, <b>Imbert L</b> , Verger A. Barcelona (Spain)
<b>2021</b>	EANM Dynamic $^{18}\text{F}$ -FDopa PET imaging for newly diagnosed gliomas: is a semiquantitative model sufficient? (Virtual meeting). Zaragori T, Doyen M, Rech F, Blonski M, Taillandier L, <b>Imbert L</b> , Verger A.
<b>2020</b>	EANM Assessment of high-speed recording lung perfusion images provided by a high sensitivity $360^\circ$ whole-body CZT camera in the pre-operative workup of lung cancer (Virtual meeting). Melki S, Verger A, Karcher G, Marie PY, <b>Imbert L</b> .
	EANM DMSA renal investigations performed with a $360^\circ$ whole-body CZT SPECT camera as compared with the conventional method based on planar images from an Anger camera (Virtual meeting). Bahloul A, <b>Imbert L</b> , Karcher G, Marie PY, Verger A.
	EANM Bone metabolism may be monitored through the absolute quantification provided by a whole-body $360^\circ$ CZT SPECT/CT camera during the healing period of vertebral fractures (Virtual meeting). Bahloul A, <b>Imbert L</b> , Blum A, Karcher G, Verger A, Marie PY.
	EANM Signs of a diffuse and intense tracheobronchitis are commonly observed on ventilation scans obtained with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labelled aerosols during the disease progression of coronavirus 2019 (Virtual meeting). Marie PY, Bahloul A, Melki S, Karcher G, Selton C, Goheringer F, <b>Imbert L</b> , Verger A.
	EANM Compared visual analyses of whole-body planar bone scintigraphies obtained from conventional Anger camera and from retro-projections after CT-based corrections of a high-speed SPECT recording using a $360^\circ$ CZT-camera (Virtual meeting). Bahloul A, Verger A, Perrin M, Claudin M, Karcher G, Marie PY, <b>Imbert L</b> .



	SNMMI DMSA renal investigations performed with a 360°whole-body CZT SPECT camera as compared with the conventional method based on planar images from an Anger camera (Virtual meeting). Bahloul A, <b>Imbert L</b> , Karcher G, Marie PY, Verger A.
	ECCN Use of static and dynamic <sup>18</sup> F-FDopa PET parameters for detecting patients with glioma recurrence or progression. Zaragori T, Roch V, Karcher G, Marie PY, <b>Imbert L</b> , Verger A. Paris
<b>2018</b>	EANM Assessment of myocardial CZT-SPECT recording in a forward-leaning “bicker-like” position: head-to-head comparisons with the more conventional supine and semi-upright positions. Perrin M, Roch V, Claudin M, Verger A, Boutley H, Karcher G, Baumann C, Djaballah W, Veran N, Marie PY, <b>Imbert L</b> . Düsseldorf (Germany)
	EANM Radionuclide left ventricular ejection fraction may be determined with a dramatic reduction in recording times with the very high sensitivity “DSPECT” CZT-camera. Tissot H, Djaballah W, Veran N, Roch V, Perrin M, Claudin M, Verger A, Boutley H, Karcher Gn Marie PY, <b>Imbert L</b> . Düsseldorf (Germany)
	SNMMI Head-to-head comparisons of the PET performance measured using the NEMA standard between digital and analogic last-generation cameras. Salvadori J, Verger A, Chevalier E, Perrin M, Tissot H, Claudin M, Olivier P, Karcher G, Marie PY, <b>Imbert L</b> . Philadelphia (United States)
	SNMMI Is image quality really improved with a digital PET camera, when compared with a last-generation analogic PET camera, on the FDG brain images recorded in clinical routine? Verger A, Salvadori J, <b>Imbert L</b> , Karcher G, Marie PY. Philadelphia (United States)
<b>2016</b>	EANM Routine evaluation of left ventricular function using CZT-SPECT, with low injected activities and limited recording times. Claudin M, <b>Imbert L</b> , Djaballah W, Veran N, Poussier S, Roch V, Perrin M, Verger A, Boutley H, Karcher G, Marie PY. Barcelona (Spain)

*b) Communications affichées internationales*

<b>2023</b>	EANM, Assessment of a Deep Learning-Based Noise Reduction Algorithm on the Ultra-Fast Whole-Body Bone Tomoscintigraphies Recorded by a 360° CZT Camera. Bahloul A, Lamash Y, Roth N, Dari A, Marie PY, <b>Imbert L</b> . Vienna (Austria)
<b>2022</b>	EANM, An Original Segmentation Method for Dosimetry of Refractory Meningiomas Treated by <sup>177</sup> Lu-DOTATATE based on Quantitative SPECT 360° Whole-body CZT-camera Imaging. Zaragori T, Boursier C, Bros M, Mairal E, Verger A, <b>Imbert L</b> . Barcelona (Spain)
<b>2021</b>	EANM Variations of myocardial uptake suppression and endocarditis detectability between a first conventional fasting-based FDG-PET and a second one scheduled on the next day after an Atkins diet (Virtual meeting). Germaini M, Boursier C, Goehringer F, Selton-Suty C, Lefevre B, Roch V, <b>Imbert L</b> , Claudin M, Chevalier E, Marie PY.
	SNMMI Absolute quantification of bone scintigraphy provided by a whole-body 360°CZT SPECT/CT camera in patients with vertebral fractures (Virtual Meeting). Bahloul A, Verger A, Karcher G, Marie PY, <b>Imbert L</b> .

<b>2020</b>	SNMMI Assessment of multi-view planar imaging provided by a high-speed 360°whole-body CZT camera in patients undergoing pre-surgical assessment of a lung cancer (Virtual meeting). Melki S, Verger A, Karcher G, Marie PY, <b>Imbert L.</b>
<b>2019</b>	EANM Comparison of the quality of brain images obtained with <sup>99m</sup> Tc-HMPAO acquired using either the Veriton™ 360° CZT camera or a conventional Anger camera, and with an <sup>18</sup> FDG analog PET system. Bordonné M, Chawki MB, Zaragori T, Roch V, Grignon R, Karcher G, Marie PY, <b>Imbert L</b> , Verger A. Barcelona (Spain)
	EANM Comparison of <sup>123</sup> I-ioflupane SPECT imaging between the Veriton™ 360° CZT camera with striatum focusing and a conventional gamma-camera. Chawki MB, Bordonné M, Zaragori T, Karcher G, Marie PY, <b>Imbert L</b> , Verger A. Barcelona (Spain)
	EANM Integration of dynamic parameters in the analysis of <sup>18</sup> F-FDopa PET imaging improves the prediction of molecular features of gliomas. Zaragori T, Ginet M, Gauchotte G, Taillandier L, Blonski M, Grignon R, Roch V, Marie PY, <b>Imbert L</b> , Verger A. Barcelona (Spain)
	EANM Assessment of a Monte Carlo simulation of PET recordings from the fully digital Vereos camera. Salvadori J, Odille F, Verger A, Karcher G, Marie PY, <b>Imbert L</b> . Barcelona (Spain)
<b>2018</b>	EANM Static and dynamic <sup>18</sup> F-FDOPAPET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status Zaragori T, Ginet M, Gauchotte G, Taillandier L, Blonski M, Grignon R, Roch V, Marie PY, <b>Imbert L</b> , Verger A. Düsseldorf (Germany)
	EANM Is image quality really improved with a digital PET camera, when compared with a last- generation analogic PET camera, on the FDG brain images recorded in clinical routine? Salvadori J, <b>Imbert L</b> , Karcher G, Marie PY, Verger A. Düsseldorf (Germany)
	EANM A French multicenter comparative study of 3D dosimetry software used in therapeutic Nuclear Medicine. Badel JN, Jamain C, Santoro L, <b>Imbert L</b> , Vrigneaud JM, Martin A, Ferrer L, Belly-Poinsigny A, Caselles O, Guendouzen S, Billoux T, Wagner A, Berejny P, Ricard M, Laffont S, Mognetti T, Gardin I. Düsseldorf (Germany)
	EANM Comparison of timing and energy resolutions between digital and analogic last-generation PET cameras. Salvadori J, Odille F, Verger A, Karcher G, Marie PY, <b>Imbert L</b> . Düsseldorf (Germany)
<b>2015</b>	EANM Dual radionuclide myocardial perfusion SPECT may be planned with much lower radiation doses on CZT cameras. Roch V, <b>Imbert L</b> , Djaballah W, Perrin M, Verger A, Boutley H, Karcher G, Marie PY. Hamburg (Germany)

c) *Communications orales nationales*

<b>2023</b>	JFMN Utilisation en routine clinique du VERITON 360° CZT TEMP-CT en imagerie 3D corps entier, symposium Spectrum Dynamics. Marie PY, <b>Imbert L</b> , Bahloul A et coll. Paris
	SFPM Semi-automated segmentation methods of SSTR PET for dosimetry prediction in refractory meningioma patients treated by SSTR-targeted peptide receptor radionuclide therapy. Zaragori T, Boursier C, Bros M, Bordonne M, Melki S, <b>Imbert L</b> , Verger A. Nancy

<b>2022</b>	SFPM Retour du groupe de travail Gamma cameras CZT grand champ. Doyeux K, Le Rouzic G, Serre D, Barrau C, Hapdey S, Tylski P, Cassol E, <b>Imbert L.</b> Avignon
<b>2021</b>	JFMN Apport des caméras CZT grand champ 2D et 3D dans l'évolution des pratiques cliniques. Doyeux K, Le Rouzic G, Serre D, Barrau C, Hapdey S, Tylski P, Cassol E, <b>Imbert L.</b> Paris
	JFMN 18F-FDOPA PET for the non-invasive prediction of glioma molecular parameters: a radiomics study. Zaragori T, Oster J, Roch V, Hossu G, Chawki MB, Grignon R, Pouget C, Gauchotte G, Rech F, Blonski M, Taillandier L, <b>Imbert L.</b> , Verger A. Paris
<b>2018</b>	JFMN Impact de l'utilisation d'un TEP numérique, par comparaison à un TEP analogique, sur la qualité des images de TEP cérébrale au <sup>18</sup> F-FDG. Salvadori J, Verger A, Chevalier E, Perrin M, Tissot H, Claudin M, Olivier P, Karcher G, Marie PY, <b>Imbert L.</b> Paris
	JFMN Integration of dynamic parameters in the analysis of <sup>18</sup> F-FDopa PET imaging improves the prediction of molecular features of gliomas. Ginet M, Zaragori T, Marie PY, Roch V, Gauchotte G, Rech F, Blonski M, Lamiral Z, Taillandier L, <b>Imbert L.</b> , Verger A. Paris
<b>2016</b>	SFPM Comparaison de la sensibilité aux déplacements cardiaques de différentes caméras de cardiologie nucléaire. Salvadori J, <b>Imbert L.</b> , Petegnief Y, Sabbah R, Boulahdour H, Karcher G, Marie PY. Nancy
	JFMN Evaluation d'un protocole en double isotope <sup>99m</sup> Tc-Sestamibi / <sup>201</sup> Thallium pour l'étude de la perfusion myocardique sur une caméra à semi-conducteurs. Roch V, <b>Imbert L.</b> , Djaballah W, Perrin M, Verger A, Boutley H, Karcher G, Marie PY. Grenoble.
<b>2012</b>	SFPM Résultats d'une étude multicentrique avec la caméra DSPECT. Verger A, Djaballah W, Fourquet N, Rouzet F, Koehl G, <b>Imbert L.</b> , Poussier S, Ray R, Roch V, Le Guludec D, Karcher G, Marie PY. Montpellier

*d) Communications affichées nationales*

<b>2016</b>	SFPM Impact de la modélisation des collections de charges pour la simulation des enregistrements par gamma-caméras à semi-conducteurs. Jurczak J, <b>Imbert L.</b> , Karcher G, Marie PY. Nancy
<b>2015</b>	SFPM Evaluation d'un protocole en double isotope <sup>99m</sup> Tc-Sestamibi / <sup>201</sup> Thallium pour l'étude de la perfusion myocardique sur une caméra à semi-conducteurs. Roch V, <b>Imbert L.</b> , Djaballah W, Perrin M, Verger A, Boutley H, Karcher G, Marie PY. La Rochelle

## **VII. Annexe B**

Reproduction des 5 publications les plus significatives.

# Compared Performance of High-Sensitivity Cameras Dedicated to Myocardial Perfusion SPECT: A Comprehensive Analysis of Phantom and Human Images

Laetitia Imbert<sup>1-4</sup>, Sylvain Poussier<sup>3,5</sup>, Philippe R. Franken<sup>6</sup>, Bernard Songy<sup>7</sup>, Antoine Verger<sup>3-5</sup>, Olivier Morel<sup>4</sup>, Didier Wolf<sup>1</sup>, Alain Noel<sup>1</sup>, Gilles Karcher<sup>3-5</sup>, and Pierre-Yves Marie<sup>3,4,8</sup>

<sup>1</sup>CRAN-UMR 7039, Université de Lorraine-CNRS, Vandoeuvre, France; <sup>2</sup>Department of Radiotherapy, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre, France; <sup>3</sup>Nancyclotep Experimental Imaging Platform, Nancy, France; <sup>4</sup>Department of Nuclear Medicine, CHU-Nancy, Nancy, France; <sup>5</sup>INSERM, U947, Nancy, France; <sup>6</sup>Department of Nuclear Medicine, Centre Antoine Lacassagne, Nice, France; <sup>7</sup>Department of Nuclear Medicine, Centre Cardiologique du Nord, Saint-Denis, France; and <sup>8</sup>INSERM, U961, Nancy, France

Differences in the performance of cadmium-zinc-telluride (CZT) cameras or collimation systems that have recently been commercialized for myocardial SPECT remain unclear. In the present study, the performance of 3 of these systems was compared by a comprehensive analysis of phantom and human SPECT images. **Methods:** We evaluated the Discovery NM 530c and DSPECT CZT cameras, as well as the Symbia Anger camera equipped with an astigmatic (IQ-SPECT) or parallel-hole (conventional SPECT) collimator. Physical performance was compared on reconstructed SPECT images from a phantom and from comparable groups of healthy subjects. **Results:** Classifications were as follows, in order of performance. For count sensitivity on cardiac phantom images (counts·s<sup>-1</sup>·MBq<sup>-1</sup>), DSPECT had a sensitivity of 850; Discovery NM 530c, 460; IQ-SPECT, 390; and conventional SPECT, 130. This classification was similar to that of myocardial counts normalized to injected activities from human images (respective mean values, in counts·s<sup>-1</sup>·MBq<sup>-1</sup>: 11.4 ± 2.6, 5.6 ± 1.4, 2.7 ± 0.7, and 0.6 ± 0.1). For central spatial resolution: Discovery NM 530c was 6.7 mm; DSPECT, 8.6 mm; IQ-SPECT, 15.0 mm; and conventional SPECT, 15.3 mm, also in accordance with the analysis of the sharpness of myocardial contours on human images (in cm<sup>-1</sup>: 1.02 ± 0.17, 0.92 ± 0.11, 0.64 ± 0.12, and 0.65 ± 0.06, respectively). For contrast-to-noise ratio on the phantom: Discovery NM 530c had a ratio of 4.6; DSPECT, 4.1; IQ-SPECT, 3.9; and conventional SPECT, 3.5, similar to ratios documented on human images (5.2 ± 1.0, 4.5 ± 0.5, 3.9 ± 0.6, and 3.4 ± 0.3, respectively). **Conclusion:** The performance of CZT cameras is dramatically higher than that of Anger cameras, even for human SPECT images. However, CZT cameras differ in that spatial resolution and contrast-to-noise ratio are better with the Discovery NM 530c, whereas count sensitivity is markedly higher with the DSPECT.

**Key Words:** CZT-cameras; high-speed SPECT; myocardial perfusion imaging; count sensitivity

**J Nucl Med 2012; 53:1-7**

DOI: 10.2967/jnumed.112.107417

**S**tress myocardial SPECT has been markedly enhanced by the recent commercialization of cameras with semiconductor (cadmium-zinc-telluride [CZT]) detectors or new collimation systems. These improved systems enhance the sensitivity of count detection and thereby enable recording times or tracer doses to be reduced, a property that has highly favorable consequences on patient comfort and radiation exposure (1-4). This enhancement is based mainly on acquisitions that are heart-centric but obtained with very different technologies: first, for the IQ-SPECT system (Siemens Medical Solutions (5-8)), an Anger camera equipped with collimators convergent on the image center (astigmatic collimators); second, for the DSPECT system (Spectrum Dynamics (9-13)), mobile columns of CZT detectors with wide parallel-hole collimators; and third, for the Discovery NM 530c system (GE Healthcare (14-21)), fixed CZT detectors with multipinhole collimators.

The respective performance of these new cameras and collimation systems has been analyzed, but only separately (6,11,14). To our knowledge, there has been no direct head-to-head comparison of the performance of the IQ-SPECT, DSPECT, and Discovery NM 530c systems. In addition, their performance was never compared for human SPECT images and, thus, with the additional confusing influence of breathing and cardiac motion, along with body attenuation and diffusion.

This study directly compared the performance of IQ-SPECT, DSPECT, and Discovery NM 530c in routine conditions of SPECT recording and reconstruction and by a comprehensive analysis of SPECT images from phantoms and from healthy subjects.

Received Apr. 18, 2012; revision accepted Jul. 17, 2012.  
For correspondence contact: Laetitia Imbert, Médecine Nucléaire, Hôpital de Brabois, CHU-Nancy, Allée du Morvan, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France.  
E-mail: l.imbert@nancy.unicancer.fr  
Published online ■■■■.  
COPYRIGHT © 2012 by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc.

**TABLE 1**  
Parameters Commonly Used for SPECT Recording and Reconstruction

Parameter	Discovery NM 530c	DSPECT	IQ-SPECT	Conventional SPECT
<b>Recording</b>				
Collimator	Multipinhole	Wide-angle parallel hole	Astigmatic	LEHR or parallel hole
Energy window	140 keV $\pm$ 10%	140 keV $\pm$ 10%	140 keV $\pm$ 7.5%	140 keV $\pm$ 7.5%
Number of projections	19	120 ( $\times$ 9 blocks)	17 ( $\times$ 2 heads)	16 ( $\times$ 2 heads)
Detector angle between consecutive projections	None (fixed detector)	0.4°–7°*	6°	3°
<b>Reconstruction</b>				
Method	Iterative 3D	Iterative 3D	Iterative 3D	Iterative 3D
Number of iterations	60	7	10	8
Number of subsets	1	32	3	4
Interiteration filter	—	Kernel (0.125)	—	—
Final filter	Butterworth (order, 7; cutoff, 0.37 cm <sup>-1</sup> )	Normalizing filter†	Gaussian (10 mm FWHM)	Gaussian (10 mm FWHM)
Pixel size (mm)	4.0	4.92	4.8	6.6

\*Angles are approximately 0.4° for projections passing through cardiac region (as defined by adjusted region of interest on prescan images) and up to 7° for other projections.

†Way in which normalizing filter works is proprietary information of Spectrum Dynamics.

LEHR = low-energy high-resolution; 3D = 3-dimensional; FWHM = full width at half maximum.

## MATERIALS AND METHODS

### $\gamma$ -Cameras and Collimation Systems

Table 1 summarizes the conventional recording and reconstruction parameters that were used for the 4 cameras. [Table 1]

The DSPECT camera was analyzed at the University Hospital of Nancy. As previously described (9–11), this camera operates with 9 mobile blocks of pixelated CZT detectors (pixel size, 2.5  $\times$  2.5 mm) associated with a wide-angle square-hole tungsten collimator. A total of 120 projections are recorded by each block by means of a region-centric acquisition that maximizes counts emanating from the heart area, which was previously defined on a short prescan acquisition. A specific algorithm of iterative reconstruction is used to compensate for the collimator-related loss in spatial resolution (9–11). All the reconstruction parameters currently recommended for clinical routine (Table 1) were used, except for the cardiac anatomic model of the DSPECT camera, which constrains the shape and thickness of left ventricular walls (12).

The Discovery NM 530c camera was analyzed at the North Cardiology Centre in Saint-Denis, France. This camera operates with 19 fixed detectors, which are placed over an arc of 180° and orientated to focus on the heart area (15,16). Each detector involves 4 modules of 32  $\times$  32 CZT pixels (pixel size, 2.5  $\times$  2.5 mm) and is associated with a tungsten pinhole collimator with an effective aperture of 5.1 mm (19,20). Nineteen projections are thus recorded, and an iterative reconstruction allows modeling for collimator geometry.

The Symbia camera (Siemens Medical Solutions) is a dual-head Anger camera for which cardiac imaging can be performed either with a low-energy high-resolution collimator (for conventional SPECT) or with a high-sensitivity astigmatic collimator involving a convergent geometry for the image center and parallel holes for the edges (for IQ-SPECT) (6). Conventional SPECT and IQ-SPECT were assessed in the University Hospitals of Nice and Nancy, respectively. For conventional SPECT, the detectors were placed close to the patient in a body-contour mode, whereas for IQ-SPECT, rotation of the detectors was circular with a 28-cm radius and centered on the heart (12). SPECT images are routinely reconstructed with 3-dimensional iterative algorithms (22) and with an additional correction for the geometry of the astigmatic collimator for IQ-SPECT (23,24).

### Selection of Human SPECT Images

Presumably healthy male subjects were retrospectively selected for 4 groups, up to a total of 12 in each group, if they fulfilled the following criteria: first, had been routinely referred for exercise myocardial SPECT with <sup>99m</sup>Tc-sestamibi on the Discovery NM 530c (first group in Saint-Denis), the DSPECT (second group in Nancy), or the Symbia equipped for IQ-SPECT (third group in Nancy) or conventional SPECT (fourth group in Nice); second, were between 50 and 70 y old; third, weighed less than 100 kg; fourth, had no history of coronary artery disease and less than a 10% pretest likelihood of coronary artery disease, according to the Diamond and Forrester tables; fifth, had achieved maximal exercise on testing ( $\geq$ 85% of predicted maximal heart rate (220 – age)); and finally, had exercise test results and SPECT images that were considered normal by experienced observers. Images were rendered anonymous, and no approval of any ethical committee was required for this retrospective analysis of routinely recorded human SPECT images.

## Phantom SPECT Images

**[Fig. 1]** A commercially available phantom mimicking the shape of a normal heart was used (cardiac insert; Biodex Medical Systems) (Fig. 1). The left ventricular cavity was filled with water, and the left ventricular walls were filled with a solution containing only 10 MBq of  $^{99m}\text{Tc}$  to avoid any saturation-related loss in counts. This phantom was placed at the center of the field of view and orientated in 45° left-anterior and 45° caudal directions. SPECT images were obtained using the parameters listed in Table 1. Time per projection was modulated to obtain a total recorded activity of approximately 500 kilocounts.

## Performance Parameters

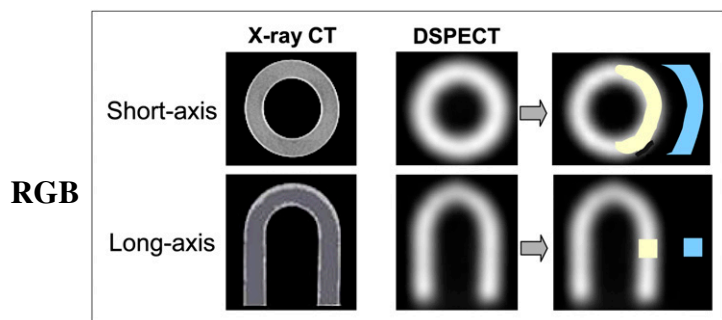
The selection of 3 major performance parameters—tomographic count sensitivity, spatial resolution, and contrast-to-noise ratio—was based on their ability to be determined on phantoms and to be assessed at least indirectly on human SPECT images.

**Tomographic Count Sensitivity.** Tomographic count sensitivity was measured on the reconstructed SPECT images of the phantom. The total number of recorded counts was determined with a manually adjusted elliptic region of interest, and count sensitivity was calculated using the following formula:

$$\text{Total recording counts} / [\text{recording time (s)} \times \text{left ventricular activity (MBq)}].$$

This count sensitivity could not be directly determined for the human SPECT images. The actual left ventricular activities were unknown and thus replaced in the formula by the activities that were injected intravenously at peak exercise. Thereby, intergroup comparisons were made with the myocardial counts normalized to recording times (s) and injected activities (MBq). However, it is likely that these comparisons were dependent mainly on the differences in count sensitivity between the 4 camera groups. These groups were indeed constituted in such a way as to standardize factors that can affect cardiac uptake of tracer (exclusion of subjects with submaximal testing) or that clearly change the conditions of body attenuation and diffusion (inclusion of male-only subjects weighing < 100 kg).

The measurements were corrected for decay, and further corrections were needed for the conventional SPECT protocol in which exercise SPECT was performed after rest SPECT. Myocardial activity, corresponding to exercise-only injection, was then obtained after subtraction of residual myocardial activity from rest injection. This residual activity was obtained with the myocardial activity that was measured on the previous rest SPECT (in counts·s<sup>-1</sup>) and corrected for decay.



**FIGURE 1.** Images of cardiac phantom provided by CT and by DSPECT camera, as well as representation of background (blue) and myocardial (yellow) regions of interest, which were used for determining contrast-to-noise ratio.

**Reconstructed Spatial Resolution.** Reconstructed spatial resolution was determined according to the National Electrical Manufacturers Association NU-1 2001 protocol, with the exception that the reconstruction SPECT parameters were those recommended for clinical routine (Table 1). SPECT images were obtained from an insert with 3 linear sources of 1.5-mm internal diameter. These sources were filled with a 2 MBq/mL solution of  $^{99m}\text{Tc}$  and placed in the longitudinal direction. Horizontal and vertical profiles were generated for each line source on a median axial reconstructed slice. Central, tangential, and radial resolutions were determined with the open-source AMIDE software as the full width at half maximum of gaussian fit (19).

Spatial resolution could not be directly measured on human SPECT images but could be estimated through a quantitative sharpness profile, a parameter that is dramatically influenced by spatial resolution (25–27). As illustrated in Figure 2, a sharpness index **[Fig. 2]** was determined on the horizontal profile of the midventricular short-axis slice. This index was computed as the maximal slope of the decrease in myocardial counts (cm<sup>-1</sup>) on the epicardial border of the lateral wall and after exclusion of the low-count part of the profile (activities < 25% of the maximal value).

**Contrast-to-Noise Ratio.** Contrast-to-noise ratio reflects the ability to generate an image contrast that may not be due to noise fluctuations yet is clinically useful (28,29). This ratio was determined on the midventricular short-axis slice of each SPECT recording (Fig. 1). Mean myocardial counts and corresponding SD were determined on a ring-shaped region of interest encompassing the endocardial and epicardial borders. Mean background counts and corresponding SD were determined on a half-moon-shaped region of interest, at 15 mm from the lateral wall. Contrast-to-noise ratio was estimated with the following formula:

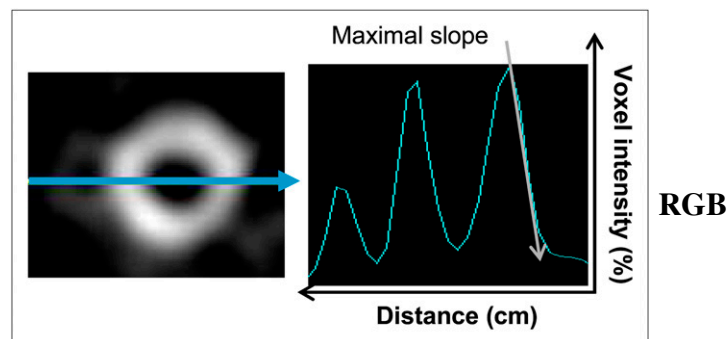
$$(M_{\text{My}} - M_{\text{BG}}) / \sqrt{[SD_{\text{My}}]^2 + [SD_{\text{BG}}]^2},$$

where  $M_{\text{My}}$  is mean myocardial counts,  $M_{\text{BG}}$  is mean background counts,  $SD_{\text{My}}$  is mean myocardial SD, and  $SD_{\text{BG}}$  is mean background SD.

## RESULTS

### Characteristics of the Study Groups

Four groups of 12 presumably healthy subjects, corresponding to each of the 4 cameras, were created. As detailed in Table 2, age, body weight, and maximal heart rate at **[Table 2]** exercise were comparable in all 4 groups.



**FIGURE 2.** Example, on median short-axis slice, of determination of maximal slope of epicardial border of left lateral wall, representing sharpness index. Distance is expressed in centimeters, and voxel intensity is expressed in percentage of maximal myocardial voxel value.



**TABLE 2**  
Main Characteristics of the 4 Camera Groups Involved in Clinical Study

Characteristic	Discovery NM 530c	DSPECT	IQ-SPECT	Conventional SPECT
Number of subjects	12	12	12	12
Age (y)	53 ± 10	56 ± 10	53 ± 8	57 ± 7
Body weight (kg)	80 ± 10	80 ± 7	84 ± 13	83 ± 13
Study protocol	1-d stress-rest	1-d stress-rest	1-d stress-rest	1-d rest-stress
Tracer	Sestamibi	Sestamibi	Sestamibi	Sestamibi
Activity injected at exercise (MBq)*	132 ± 22	168 ± 62	318 ± 34	1,073 ± 177
Maximal heart rate at exercise (% <sup>†</sup> )	93 ± 8	95 ± 4	91 ± 7	91 ± 4
Recording time (min)	10	6	4.5	16
Patient position	Prone	Semireclining	Prone	Supine
Total myocardial counts (×10 <sup>3</sup> )	447 ± 96	625 ± 198	214 ± 60	1,019 ± 190

\*Corrected for physical decay at half-time of SPECT recording.  
<sup>†</sup>Expressed in percentage of maximal predicted value (220 – age).

However, there were substantial differences in the conditions under which SPECT was recorded, especially with regard to patient position (prone for IQ-SPECT and Discovery NM 530c, supine for conventional SPECT, and semi-reclining on a dedicated chair for DSPECT (9)), the 1-d study protocols (starting with rest SPECT for the conventional SPECT group and with exercise SPECT for the other groups), and the injected activities and recording times (Table 2). Therefore, the total myocardial counts were different in the 4 groups. The lowest values were in the IQ-SPECT group, and the highest values were in the conventional SPECT group (Table 2).

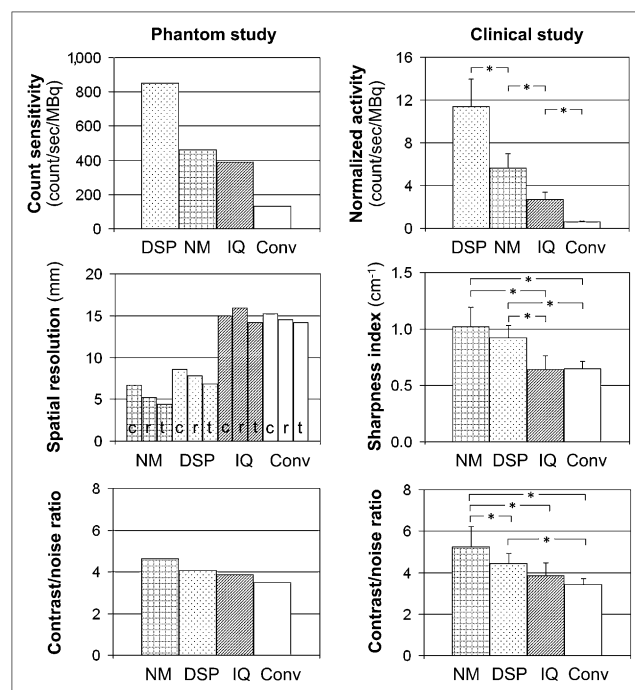
#### Performance Parameters

Tomographic count sensitivities were determined with the phantom for total recording counts, which were near or slightly higher than 500 kilocounts for conventional SPECT (578 kilocounts), IQ-SPECT (581 kilocounts), DSPECT (580 kilocounts), and Discovery NM 530c (497 kilocounts). [Fig. 3] As illustrated in Figure 3, this count sensitivity was 130 counts·s<sup>-1</sup>·MBq<sup>-1</sup> with conventional SPECT and was improved 3-fold with IQ-SPECT (390 counts·s<sup>-1</sup>·MBq<sup>-1</sup>), about 4-fold with Discovery NM 530c (460 counts·s<sup>-1</sup>·MBq<sup>-1</sup>), and nearly 7-fold with DSPECT (850 counts·s<sup>-1</sup>·MBq<sup>-1</sup>).

Concordant results were also achieved for myocardial counts normalized to injected activities from human examinations (in counts·s<sup>-1</sup>·MBq<sup>-1</sup>: conventional SPECT, 0.6 ± 0.1; IQ-SPECT, 2.7 ± 0.7; Discovery NM 530c, 5.6 ± 1.4; and DSPECT, 11.4 ± 2.6) (Fig. 3).

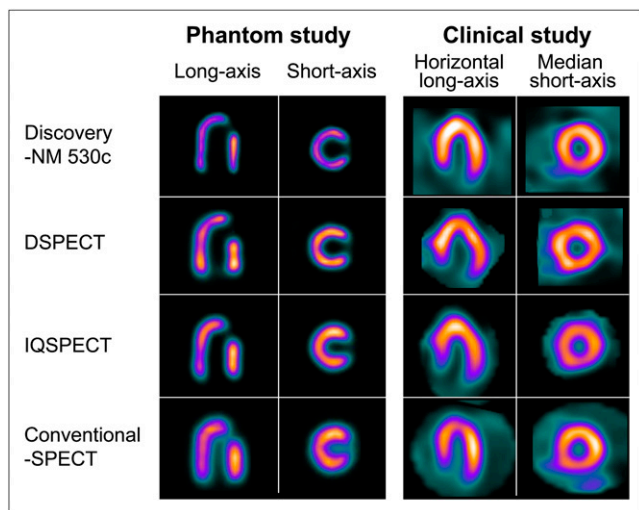
The best spatial resolution was achieved with the Discovery NM 530c (6.7 mm for central spatial resolution, Fig. 3). Documented values were higher for the DSPECT (8.6 mm for central spatial resolution) and higher still for IQ-SPECT (15.0 mm) and conventional SPECT (15.3 mm). In addition, a concordant classification was obtained for the sharpness index of myocardial contours on human images (in cm<sup>-1</sup>: Discovery NM 530c, 1.02 ± 0.17; DSPECT, 0.92 ± 0.11; IQ-SPECT, 0.64 ± 0.12; and conventional SPECT, 0.65 ± 0.06) (Fig. 3).

Figure 4 displays representative SPECT images obtained [Fig. 4] with the 4 cameras for human images from our study population and for the phantom after simulation of a small parietal defect (insertion of a small solid cube 15 mm in length).



**FIGURE 3.** Comparison of the 4 cameras. Count sensitivity was determined for phantom (top left) and indirectly assessed for human (top right) SPECT images by normalizing counts to recording time and injected activity. Spatial resolution was determined for phantom insert (middle left) and indirectly assessed for human (middle right) SPECT images using sharpness index for myocardial contours. Contrast-to-noise ratio was determined for phantom (bottom left) and human (bottom right) SPECT images. Conv = conventional SPECT; DSP = DSPECT; IQ = IQ-SPECT; NM = Discovery NM 530c; c = central resolution; r = radial resolution; t = tangential resolution.





**FIGURE 4.** Representative SPECT images obtained with 4 different cameras: with phantom after simulation of small parietal defect (insertion of small solid cube 15 mm in length) (left) and in subjects involved in clinical part of study (right).

The contrast-to-noise ratios obtained for the phantom (Fig. 3) were higher for Discovery NM 530c (4.6) and lower for DSPECT (4.1), IQ-SPECT (3.9), and conventional SPECT (3.5). In addition, an equivalent order of classification was documented for human images:  $5.2 \pm 1.0$  for Discovery NM 530c,  $4.5 \pm 0.5$  for DSPECT,  $3.9 \pm 0.6$  for IQ-SPECT, and  $3.4 \pm 0.3$  for conventional SPECT (Fig. 3).

## DISCUSSION

Objective measurements reflecting performance have already been described for the Discovery NM 530c and DSPECT cameras, as well as for the IQ-SPECT collimation system (6,11,14). However, the differences in count sensitivity, as well as in image quality, remain unclear, especially in routine patient SPECT.

In the present study, head-to-head comparisons were conducted by analyzing global performance parameters that could be at least indirectly assessed on human SPECT images, that is, count sensitivity, spatial resolution, and contrast-to-noise ratio. Tomographic count sensitivities were determined on a cardiac phantom rather than on point sources to better reflect the conditions of routine SPECT. These count sensitivities were nevertheless close to those previously published for point sources placed at the center of the field of view (Discovery NM 530c (20), DSPECT (11), IQ-SPECT (12)). Of greater significance is the fact that head-to-head comparisons gave evidence of a dramatic superiority for the DSPECT camera. The count sensitivity provided by this camera was indeed around 7-fold higher than that from conventional SPECT and nearly 2-fold higher than those from Discovery NM 350c and from IQ-SPECT.

However, these differences could not be directly extrapolated to the conditions for human SPECT because of several

interfering factors such as breathing and cardiac motion, as well as body attenuation and diffusion. Hence, tomographic count sensitivity was also indirectly assessed on human SPECT images. For this purpose, myocardial counts normalized to recording times and injected activities were compared among groups of presumably healthy subjects (low pretest likelihoods and normal test results) who had undergone exercise SPECT on each of the 4 cameras and who had comparable characteristics (exclusion of subjects with sub-maximal testing, inclusion of male-only subjects weighing  $< 100$  kg).

The normalized myocardial activities thus obtained represented approximately 1% of the count sensitivities obtained on the cardiac phantom. This low percentage can be explained by several factors: that only about 5% of the injected activity is likely to pass through coronary vessels (coronary flow expressed as percentage of cardiac flow) (30), that less than 40% of this amount will be retained within the myocardial tissue (retention fractions of sestamibi under high-flow conditions (31,32)), and that the addition of body attenuation further decreases the number of detected photons.

Finally, the results provided by these normalized activities were highly coherent with the count sensitivities from the phantom—in particular, 2-fold higher values for DSPECT than for Discovery NM 530c—possibly because of the differences in collimation systems between the Discovery NM 530c (pinholes) and the DSPECT (wide parallel holes). In addition, the heart-centric methods of collimation for these 2 CZT cameras are likely to explain most of their enhanced count sensitivity, when compared with conventional SPECT (11,13,14).

Spatial resolution was analyzed with a National Electrical Manufacturers Association-defined insert but with routine reconstruction parameters and, thus, in a different manner from that recommended in the National Electrical Manufacturers Association procedures (large voxel size, iterative methods of reconstruction). Therefore, our values of full width at half maximum were not the same as those already published (11,14) but were nevertheless highly coherent while showing much better results with CZT cameras and especially with the Discovery NM 530c. Furthermore, equivalent differences were observed with regard to the sharpness of the myocardial contours from human images (Fig. 3), a parameter strongly linked to spatial resolution (25,26,33). This finding provides evidence that the improvement in spatial resolution from CZT cameras has a true impact on patients' SPECT images.

These differences in spatial resolution among the 4 cameras also correlated with corresponding differences in contrast-to-noise ratio (Fig. 3). This observation illustrates the general consideration that the contrast of myocardial SPECT images depends mainly on the level of reconstructed resolution. In addition, the difference in collimation systems herein is also a likely explanation for much of

the difference in spatial resolution and contrast between the Discovery NM 530c (pinholes) and the DSPECT (wide parallel holes). However, it is the pixelated organization of CZT detectors that is the most likely explanation of the enhancement in spatial resolution and contrast between CZT and Anger SPECT (13,14).

As a function of reconstruction parameters, there is a balance between reconstructed noise on the one hand and contrast and spatial resolution on the other. Our analyses were performed with routine reconstruction parameters and, thus, at a balance level that is considered to be well adapted to clinical routine. However, the choice of other reconstruction parameters could have affected our results. In particular, it is likely that the image quality parameters of the CZT cameras could have been enhanced using smaller energy windows, with only a limited loss in count sensitivity, but further studies are required to determine the optimal energy windows for CZT SPECT. Additional enhancements might be achieved using cardiac models, such as that available and recommended for the DSPECT camera; by new low-dose protocols (34); and by triggering breathing, especially when using the stationary detectors of the Discovery NM 530c (17).

As recommended by the manufacturers, thresholds of  $\pm 10\%$  were applied for the  $^{99m}\text{Tc}$  energy windows of the DSPECT and Discovery NM 530c cameras as opposed to  $\pm 7.5\%$  for the Symbia Anger camera. However, this difference is unlikely to have any significant impact on our results, particularly for the recording counts, which increase no more than 10% when a  $\pm 10\%$  energy window is used on the Symbia camera instead of a  $\pm 7.5\%$  window.

In addition, human SPECT images were analyzed here only in small subgroups of highly selected healthy subjects. Therefore, it is likely that the further analysis of larger groups with more varied characteristics would be informative.

## CONCLUSION

By a comprehensive analysis of phantom and human SPECT images, this study provided evidence that the physical performance of CZT cameras is dramatically higher than that of Anger cameras, even when equipped with astigmatic collimators. However, the 2 CZT cameras are inherently different; spatial resolution and contrast-to-noise ratio are better with the Discovery NM 530c, whereas detection sensitivity is markedly higher with the DSPECT.

## DISCLOSURE STATEMENT

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. Therefore, and solely to indicate this fact, this article is hereby marked "advertisement" in accordance with 18 USC section 1734. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank the Nancy University Hospital for organizational support, the French Research Ministry for financial support (a 2009 grant from CIFRE), and the staffs of General Electric France, Siemens France, and Spectrum Dynamics for technical support.

## REFERENCES

- Schillaci O, Danieli R. Dedicated cardiac cameras: a new option for nuclear myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1706–1709.
- Mouden M, Timmer JR, Ottervanger JP, 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*. 2012;39:1048–1055.
- Duvall WL, Croft LB, Ginsberg ES, et al. Reduced isotope dose and imaging time with a high-efficiency CZT SPECT camera. *J Nucl Cardiol*. 2011;18:847–857.
- Songy B, Guernou M, Lussato D, et al. Low-dose thallium-201 protocol with a cadmium-zinc-telluride cardiac camera. *Nucl Med Commun*. 2012;33:464–469.
- Hawman PC, Haines EJ. The cardiofocal collimator: a variable focus collimator for cardiac SPECT. *Phys Med Biol*. 1994;39:439–450.
- Rajaram R, Bhattacharya M, Ding X, et al. Tomographic performance characteristics of the IQSPECT system. *IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec*. 2011; 2451–2456.
- Garcia EV, Faber TL, Esteves FB. Cardiac dedicated ultrafast SPECT cameras: new designs and clinical implications. *J Nucl Med*. 2011;52: 210–217.
- Garcia EV, Faber TL. New trends in camera and software technology in nuclear cardiology. *Cardiol Clin*. 2009;27:227–236.
- Patton JA, Slomka PJ, Germano G, Berman DS. Recent technologic advances in nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol*. 2007;14:501–513.
- Sharir T, Ben-Haim S, Merzon K, et al. High-speed myocardial perfusion imaging initial clinical comparison with conventional dual detector Anger camera imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1:156–163.
- Erlundsson K, Kacperski K, Van Gramberg D, Hutton BF. Performance evaluation of D-SPECT: a novel SPECT system for nuclear cardiology. *Phys Med Biol*. 2009;54:2635–2649.
- Slomka PJ, Patton JA, Berman DS, Germano G. Advances in technical aspects of myocardial perfusion SPECT imaging. *J Nucl Cardiol*. 2009;16:255–276.
- Gambhir SS, Berman DS, Ziffer J, et al. A novel high-sensitivity rapid-acquisition single-photon cardiac imaging camera. *J Nucl Med*. 2009;50: 635–643.
- Bocher M, Blevins IM, Tsukerman L, Shrem Y, Kovalski G, Volokh L. A fast cardiac gamma camera with dynamic SPECT capabilities: design, system validation and future potential. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37: 1887–1902.
- Duvall WL, Sweeny JM, Croft LB, et al. Comparison of high efficiency CZT SPECT MPI to coronary. *J Nucl Cardiol*. 2011;18:595–604.
- Herzog BA, Buechel RR, Katz R, et al. Nuclear myocardial perfusion imaging with a cadmium-zinc-telluride detector technique: optimized protocol for scan time reduction. *J Nucl Med*. 2010;51:46–51.
- Buechel RR, Pazhenkottai AP, Herzog BA, et al. Real-time breath-hold triggering of myocardial perfusion imaging with a novel cadmium-zinc-telluride detector gamma camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37: 1903–1908.
- Pazhenkottai AP, Buechel RR, Herzog BA, et al. Ultrafast assessment of left ventricular dyssynchrony from nuclear myocardial perfusion imaging on a new high-speed gamma camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:2086–2092.
- Buechel RR, Herzog BA, Husmann L, 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;37:773–778.
- Esteves FP, Raggi P, Folks RD, et al. Novel solid-state detector dedicated cardiac camera for fast myocardial perfusion imaging: multicenter comparison with standard dual detector cameras. *J Nucl Cardiol*. 2009;16:927–934.

21. Songy B, Lussato D, Guernou M, et al. Comparison of myocardial perfusion imaging using thallium-201 between a new cadmium-zinc-telluride cardiac camera and a conventional SPECT camera. *Clin Nucl Med*. 2011;36:776–780.
22. Vija AH, Zeintl J, Chapman JT, Hawman EG, Hornegger J. Development of rapid SPECT acquisition protocol for myocardial perfusion imaging. *IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec*. 2006;3:1811–1816.
23. Vija H, Hawman EG, Engdahl JC. Analysis of a SPECT OSEM reconstruction method with 3D beam modeling and optional attenuation correction: phantom studies. *IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec*. 2003;4:2662–2666.
24. Römer W, Reichel N, Vija HA, et al. Isotropic reconstruction of SPECT data using OSEM3D: correlation with CT. *Acad Radiol*. 2006;13:496–502.
25. Shea SM, Kroeker RM, Deshpande V, et al. Coronary artery imaging: 3D segmented k-space data acquisition with multiple breath-holds and real-time slab following. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13:301–307.
26. Larson AC, Kellman P, Arai A, et al. Preliminary investigation of respiratory self-gating for free-breathing segmented cine MRI. *Magn Reson Med*. 2005;53:159–168.
27. Leung AO, Paterson I, Thompson RB. Free-breathing cine MRI. *Magn Reson Med*. 2008;60:709–717.
28. Poussier S, Maskali F, Tran N, et al. ECG-triggered  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of the rat heart is dramatically enhanced by acipimox. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1745–1750.
29. Marie PY, Djaballah W, Franken PR, et al. OSEM reconstruction, associated with temporal Fourier and depth-dependant resolution recovery filtering, enhances results from sestamibi and  $^{201}\text{Tl}$  16-interval gated SPECT. *J Nucl Med*. 2005;46:1789–1795.
30. Carù B, Colombo E, Santoro F, Laporta A, Maslowsky F. Regional flow responses to exercise. *Chest*. 1992;101(suppl):223S–225S.
31. Ayalew A, Marie PY, Menu P, et al. A comparison of the overall first-pass kinetics of thallium-201 and technetium-99m MIBI in normoxic and low-flow ischaemic myocardium. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:1632–1640.
32. Ayalew A, Marie PY, Menu P, et al.  $^{201}\text{Tl}$  and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI retention in an isolated heart model of low-flow ischemia and stunning: evidence of negligible impact of myocyte metabolism on tracer kinetics. *J Nucl Med*. 2002;43:566–574.
33. Groves EM, Bireley W, Dill K, Carroll TJ, Carr JC. Quantitative analysis of ECG-gated high-resolution contrast-enhanced MR angiography of the thoracic aorta. *AJR*. 2007;188:522–528.
34. Nkoulou R, Pazhenkottil AP, Kuest SM, et al. Semiconductor detectors allow low-dose-low-dose 1-day SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med*. 2011;52:1204–1209.

# Comparison between stress myocardial perfusion SPECT recorded with cadmium-zinc-telluride and Anger cameras in various study protocols

Antoine Verger · Wassila Djaballah · Nicolas Fourquet ·  
François Rouzet · Grégoire Koehl · Laetitia Imbert ·  
Sylvain Poussier · Renaud Fay · Véronique Roch ·  
Dominique Le Guludec · Gilles Karcher ·  
Pierre-Yves Marie

Received: 29 May 2012 / Accepted: 6 November 2012  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

## Abstract

**Purpose** The results of stress myocardial perfusion SPECT could be enhanced by new cadmium-zinc-telluride (CZT) cameras, although differences compared to the results with conventional Anger cameras remain poorly known for most study protocols. This study was aimed at comparing the results of CZT and Anger SPECT according to various study protocols while taking into account the influence of obesity. **Methods** The study population, which was from three different institutions equipped with identical CZT cameras, comprised 276 patients referred for study using protocols involving  $^{201}\text{Tl}$  ( $n=120$ ) or  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi injected at low dose at stress ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Low; stress/rest 1-day protocol;  $n=110$ )

or at high dose at stress ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -High; rest/stress 1-day or 2-day protocol;  $n=46$ ). Each Anger SPECT scan was followed by a high-speed CZT SPECT scan (2 to 4 min).

**Results** Agreement rates between CZT and Anger SPECT were good irrespective of the study protocol (for abnormal SPECT,  $^{201}\text{Tl}$  92 %,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Low 86 %,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -High 98 %), although quality scores were much higher for CZT SPECT with all study protocols. Overall correlations were high for the extent of myocardial infarction ( $r=0.80$ ) and a little lower for ischaemic areas ( $r=0.72$ ), the latter being larger on Anger SPECT ( $p<0.001$ ). This larger extent was mainly observed in 50 obese patients who were in the  $^{201}\text{Tl}$  or  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Low group and in whom stress myocardial counts

A. Verger · W. Djaballah · G. Koehl · L. Imbert · V. Roch ·  
G. Karcher · P.-Y. Marie  
Department of Nuclear Medicine, CHU-Nancy, Nancy 54000,  
France

A. Verger · W. Djaballah · S. Poussier · G. Karcher  
INSERM U947, Nancy 54000, France

A. Verger · G. Koehl · L. Imbert · S. Poussier · V. Roch ·  
G. Karcher · P.-Y. Marie  
Nancyclotep Experimental Imaging Platform,  
Nancy 54000, France

N. Fourquet  
Clinique Pasteur, Toulouse 31000, France

F. Rouzet · D. Le Guludec  
Department of Nuclear Medicine, AP-HP, Hôpital Bichat,  
Paris 75018, France

F. Rouzet · D. Le Guludec  
INSERM U 773 Inserm and Denis Diderot University, Paris  
75018, France

L. Imbert  
Department of Radiotherapy, Centre Alexis Vautrin,  
Vandoeuvre 54500, France

R. Fay  
Centre d'Investigation Clinique CIC-P 9501, INSERM,  
Nancy 54000, France

P.-Y. Marie  
INSERM U961, Nancy 54000, France

P.-Y. Marie (✉)  
Médecine Nucléaire, Hôpital de Brabois,  
CHU-Nancy, Allée du Morvan,  
54500 Vandoeuvre-les-Nancy, France  
e-mail: py.marie@chu-nancy.fr

were particularly low with Anger SPECT ( $228 \pm 101$  kcounts) and dramatically enhanced with CZT SPECT ( $+279 \pm 251$  %).

**Conclusion** Concordance between the results of CZT and Anger SPECT is good regardless of study protocol and especially when excluding obese patients who have low-count Anger SPECT and for whom myocardial counts are dramatically enhanced on CZT SPECT.

**Keywords** Myocardial perfusion SPECT · Thallium-201 · Sestamibi · Obesity · Low-count artefacts · CZT camera

## Introduction

Stress myocardial perfusion SPECT could be markedly enhanced by the use of cadmium-zinc-telluride (CZT) semiconductor cameras that have recently become commercially available. These new cameras offer higher energy resolution and higher count sensitivity, thereby allowing image quality to be improved and recording times and/or tracer doses to be reduced [1–7], even in obese patients [5], while maintaining efficient detection of coronary stenosis [5, 6]. The new DSPECT CZT camera (Spectrum Dynamics, Caesarea, Israel) is equipped with a wide parallel-hole collimator and provides a tomographic count sensitivity approximately eight times higher than that achieved with Anger cameras, without affecting spatial resolution [8–10].

A previous multicentre study has already shown good concordance between the results obtained from high-speed recording with the DSPECT camera and conventional SPECT recording with an Anger camera [11]. However, this latter study was designed with the injection of high doses of  $^{99m}\text{Tc}$ -labelled tracers at stress, whereas lower doses are currently used at stress (e.g.  $^{201}\text{Tl}$  protocol or stress/rest 1-day protocol with  $^{99m}\text{Tc}$  perfusion tracers). The use of such low-count stress protocols and especially the use of  $^{201}\text{Tl}$  are likely to lower image quality and to increase the rates of low-count or attenuation artefacts at stress [12, 13]. It is not yet known how CZT SPECT cameras “handle” such differences in study protocols, especially in obese subjects, in whom low image quality and artefacts with Anger SPECT are also frequently documented [14–17]. CZT SPECT has been considered to provide a lower rate of attenuation artefacts [7] and better ischaemia detection [5] in obese subjects, although this remains to be confirmed.

This prospective multicentre study was aimed at comparing the results of CZT and Anger SPECT imaging according to study protocol designed for Anger SPECT while taking into account the influence of obesity.

## Materials and methods

The study was conducted in three different French institutions which had recently been equipped with the same model of CZT SPECT camera: (1) the University Hospital in Nancy, (2) the Pasteur Clinic in Toulouse, and (3) the Bichat Hospital in Paris. In each of these three centres, stress myocardial SPECT was performed with  $^{201}\text{Tl}$  at fixed times of the week and with  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi at the other times. Sestamibi was injected either at low dose at stress ( $^{99m}\text{Tc}$ -Low) in a 1-day stress/rest protocol (Nancy and Bichat), or at high dose at stress ( $^{99m}\text{Tc}$ -High) in a 1-day rest/stress protocol (Toulouse) or in a 2-day protocol (Bichat).

Patients who were routinely referred for stress myocardial SPECT in these three centres could be prospectively included, depending on the availability of cameras, physicians and technicians and on patient consent. According to the study protocol, a high-speed recording with a CZT SPECT camera was scheduled after each rest and stress conventional SPECT recording (Anger SPECT). The study protocol was approved by the local ethics committee (CPP agreement no. 2009-A00422-55) and all study subjects gave signed informed consent to participate.

### Conventional stress and rest Anger SPECT

The stress tests and Anger SPECT recording protocols were close to those recommended by the French societies of nuclear medicine and of cardiology [18], that is: (1) injected  $^{201}\text{Tl}$  activities of  $1.5 \text{ MBq kg}^{-1}$  at stress and  $0.5 \text{ MBq kg}^{-1}$  at rest, and injected  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi activities of  $3.7 \text{ MBq kg}^{-1}$  for low-activity SPECT and  $11 \text{ MBq kg}^{-1}$  for high-activity SPECT, and (2) times per projection of  $\geq 50$  s for low-activity SPECT and  $\geq 30$  s for high-activity SPECT, for a total of 32 projections over  $180^\circ$ . Patients were referred for an exercise test on a bicycle ergometer, except in patients in whom it was contraindicated or with poor physical capacity, in which case a dipyridamole test was conducted with or without exercise.

Table 1 summarizes the main parameters of Anger SPECT recording, as well as the injected tracer activities for each protocol. The Anger SPECT scans were recorded on four different dual-head gamma cameras, which were all equipped with low-energy high-resolution collimators. They included two DST-XL gamma cameras (General Electric Healthcare, Buc, France), an Infinia camera (General Electric Healthcare) and a Cardio MD camera (Philips Medical Systems, Da Best, The Netherlands). Similar to clinical routine, the patients were positioned in the prone position in Nancy and Toulouse and in the supine position in Paris.

All SPECT and gated-SPECT acquisitions were reconstructed with an OSEM reconstruction method (two iterations for gated-SPECT, four for SPECT, and eight subsets

**Table 1** Main parameters used for conventional Anger SPECT recording in patients referred for study using a protocol involving  $^{201}\text{Tl}$  or  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi with a low dose ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Low) or a high dose ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -High) at stress

	$^{201}\text{Tl}$			$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Low		$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -High	
	( <i>n</i> =52)	( <i>n</i> =16)	( <i>n</i> =52)	( <i>n</i> =100)	( <i>n</i> =10)	( <i>n</i> =43)	( <i>n</i> =3)
Gamma camera (manufacturer)	DST-XL (GE)	DST-XL (GE)	Infinia (GE)	DST-XL (GE)	Infinia (GE)	Cardio MD (Philips)	Infinia (GE)
Site	Toulouse	Nancy	Paris	Nancy	Paris	Toulouse	Paris
Injected activities ( $\text{MBq.kg}^{-1}$ )							
At stress	1.5	1.5	1.5	4	3.7	10	11
At rest	0.3	0.5	0.5	12	11	5	11
Injection–acquisition delay (min)							
At stress	10	10	5	45	10	20	45
At rest	60	60	20	60	60	30	60
Patient position	Prone	Prone	Supine	Prone	Supine	Prone	Supine
Energy window (keV)	30 %	30 %	30 %	20 %	20 %	20 %	20 %
Orbit	Circular 180 °	Circular 180 °	Circular 180 °	Circular 180 °	Circular 180 °	Circular 180 °	Circular 180 °
Total no. of projections	32	32	30	32	30	32	30
Time per projection (s)							
At stress	50	60	60	50	50	45	50
At rest	50	60	60	30	50	50	50
No. of ECG-triggered intervals	8	8	8	8	8	12	8
Voxel size (mm)	6.8	6.8	6.6	6.8	6.6	6.4	6.6

GE General Electric Healthcare.

for both [19]), with a postreconstruction 9-mm gaussian filter and no attenuation correction.

#### Recording and reconstruction of CZT SPECT images

The CZT SPECT recordings were obtained immediately after each rest or stress Anger SPECT scan, the patients being fitted with three ECG leads and placed in a semi-reclining position, with their back at 55 ° to the vertical.

The DSPECT system has been previously described in detail [8, 9]. Briefly, it involves nine mobile blocks of pixelated CZT detectors (2.46×2.46 mm) associated with a wide-angle square-hole tungsten collimator. A total of 120 projections are recorded by each block by means of a ‘region-centric’ acquisition that maximizes counts arising from the heart area, this area being defined on a short prescan acquisition [8, 9]. A specific algorithm for iterative reconstruction is used to compensate for the collimator-related loss in spatial resolution [8, 9].

Energy windows were set at 20 % around the 140 keV photopeak for  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  and at 30 % around the 70 keV photopeak for  $^{201}\text{Tl}$ . The recording times were set to: (1) 2 min for the high-dose acquisitions with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, and (2) 4 min for the acquisitions with  $^{201}\text{Tl}$  and the low-dose acquisitions with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi. Parameters for reconstructing the SPECT images were as follows: 32 subsets and four iterations, a 0.3 kernel inter-iteration filter and a

final 5-mm gaussian filter. These parameters provided images of an equivalent spatial resolution to those from Anger SPECT (14 mm of full-width at half-maximum for a point source placed at the centre of the field of view). For gated SPECT, there were eight ECG-triggered intervals, 32 subsets, three iterations, a 0.5 kernel inter-iteration filter and a 7-mm gaussian filter.

#### Image analysis

SPECT and gated SPECT images were rendered anonymous and were analysed visually by two experienced observers (W.D. and P.Y.M.) 1 month apart for CZT and Anger SPECT. Image quality was scored visually according to the level of background noise, the myocardial-to-background contrast and the presence of adjacent abdominal foci using a five-point scale: excellent (4), good (3), moderate (2), or low quality leading to a difficult (1) or impossible (0) analysis. Scores from the two observers were averaged for further analyses.

Myocardial perfusion was assessed visually by the two observers in consensus on a 17-segment division of the left ventricle [20] and using a four-point grading system: 0, normal uptake; 1, equivocal; 2, moderate and 3, severe reduction of uptake [21–23]. Only segments with an uptake score  $\geq 2$  at stress were considered to have a definite uptake reduction at stress. Of these, segments with reversible



defects (ischaemic segments) were defined as those with a decrease in uptake score of 1 point or more at rest [21–23], and the remainder were considered to have a fixed defect (myocardial infarction segments) except for those with a definitely normal contractility on gated SPECT and for which the final diagnosis was attenuation artefact [18, 23]. The segments with attenuation artefact were also excluded from the final definition of the stress defects area. Finally, only areas involving more than one segment with stress defects, myocardial ischaemia or myocardial infarction were considered significant for the definitions of the presence of abnormal SPECT, myocardial ischaemia or myocardial infarction, respectively.

Total myocardial counts were determined in each acquisition with a manually adjusted elliptical region of interest.

### Statistical analysis

Continuous variables are reported as means $\pm$ SD and discrete variables as percentages. All quantitative variables were analysed with nonparametric tests: Kruskal-Wallis test for unpaired three-group comparisons, Wilcoxon rank sum test for paired comparisons between data from CZT SPECT and Anger SPECT, and Spearman rank method for assessing the correlations of continuous variables between CZT and Anger SPECT. For discrete variables, unpaired data were compared with the chi-squared test (or Fisher exact test when more appropriate) and paired data with the McNemar test. Diagnostic concordance between CZT and Anger SPECT was assessed through agreement rates and kappa scores.

The best independent predictors of the changes between CZT and Anger SPECT results were determined by an ANOVA model. Variables were entered into the models and removed at  $p$  values of  $<0.05$  and  $>0.1$ , respectively.

## Results

### Patient characteristics

The initial study population comprised 292 patients representing approximately 20 % of the overall population who underwent stress SPECT at the three institutions during the same period. However, 16 were excluded because of patient motion during SPECT recording ( $n=6$ ), inadequate heart centring with CZT SPECT ( $n=5$ ) or very poor quality of Anger SPECT images (quality score 0;  $n=5$ ). Therefore, the final population comprised 276 patients. Their mean age was  $63\pm 10$  years, 21 % were women, 22 % were obese (body mass index  $>30$  kg m $^{-2}$ ), 55 % had a previous history of coronary artery disease (myocardial infarction 26 %), 59 % had taken antianginal medications in the preceding 24 h and 37 % had an abnormal Anger SPECT.

Study protocols included  $^{201}\text{Tl}$  in 120 patients,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Low in 110 patients and a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -High in 46 patients. As detailed in Table 2, significant differences were found between patients studied using these three protocols, mainly because a smaller proportion of the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -High group had a history of coronary artery disease and thereby antianginal medications and abnormal SPECT. In addition, most SPECT scans were acquired in the prone position, especially in  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Low and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -High groups (Table 1).

### Image quality and myocardial counts

As shown in Table 3, there were differences in quality scores and myocardial counts among the three study protocols with both Anger and CZT SPECT. The lower quality scores were always found in the  $^{201}\text{Tl}$  group, while the lower myocardial counts were found in the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Low group at stress and in the  $^{201}\text{Tl}$  group at rest. Furthermore, there were marked enhancements between Anger and CZT SPECT for both myocardial counts and quality scores. The enhancement in myocardial counts ranged from +72 % to +273 % according to study protocol (Table 3). SPECT images were difficult to analyse (quality score 1) in 14 % of the overall population undergoing Anger SPECT and in only 2.5 % undergoing CZT SPECT ( $p<0.001$ ).

### Comparison between Anger and CZT SPECT abnormalities

Agreement rates between Anger and CZT SPECT were higher than 85 % in the overall population (see Table 4 for corresponding values and kappa scores) as well as in each of the three groups. High agreement rates were also observed for the detection of abnormal SPECT ( $^{201}\text{Tl}$  92 %,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Low 86 %,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -High 98 %), myocardial ischaemia ( $^{201}\text{Tl}$  88.3 %,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Low 88.2 %,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -High 95.7 %) and myocardial infarction ( $^{201}\text{Tl}$  90.8 %,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Low 93.6 %,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -High 100 %). No statistically significant association was apparent between these rates and corresponding kappa scores on the one hand, and study protocols as well as prone or supine position of patients during SPECT recording on the other.

As detailed in Fig. 1, overall correlations between Anger and CZT SPECT were high with regard to extent of stress defects ( $r=0.86$ ) and infarction area ( $r=0.80$ ), and slightly lower for the extent of the ischaemic area ( $r=0.72$ ). In addition, the extent of infarction area was not significantly different between Anger and CZT SPECT (mean number of segments  $0.72\pm 1.63$  vs.  $0.68\pm 1.62$ ). However, ischaemic areas were larger on Anger SPECT than on CZT SPECT ( $0.73\pm 1.31$  vs.  $0.52\pm 1.08$ ,  $p<0.001$ ) and thus the total extent of stress defects was also larger on Anger SPECT ( $1.45\pm 2.12$  vs.  $1.20\pm 1.98$  for CZT SPECT,  $p<0.001$ ).

**Table 2** Characteristics of the three groups of patients referred for stress SPECT performed with  $^{201}\text{Tl}$ , a low dose of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi at stress ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Low) or a high dose of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi at stress ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -High)

Characteristic	$^{201}\text{Tl}$ ( $n=120$ )	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Low ( $n=110$ )	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -High ( $n=46$ )	$p$ value
Age (years)	64±10	63±10	59±11	0.008
Women	26 (22 %)	20 (18 %)	13 (28 %)	NS
Body mass index ( $\text{kg m}^{-2}$ )	26±4	26±4	27±6	NS
Cardiovascular risk factors				
Hypertension	85 (71 %)	71 (64 %)	35 (76 %)	NS
Diabetes mellitus	28 (23 %)	32 (29 %)	12 (26 %)	NS
Obesity	19 (16 %)	31 (28 %)	11 (24 %)	NS
Active smoking	20 (39 %)	19 (37 %)	12 (24 %)	NS
History of coronary artery disease	80 (67 %)	60 (55 %)	11 (24 %)	<0.001
Myocardial infarction	34 (47 %)	36 (49 %)	3 (4 %)	0.003
Coronary angioplasty	65 (54 %)	42 (38 %)	10 (22 %)	<0.001
Coronary artery bypass grafting	19 (16 %)	18 (16 %)	1 (2 %)	0.04
Left bundle branch block	3 (3 %)	5 (5 %)	2 (4 %)	NS
Pacemaker	1 (1 %)	6 (6 %)	2 (4 %)	NS
Antianginal medications (<24 h)	78 (65 %)	71 (65 %)	14 (30 %)	<0.001
Beta-blockers	54 (45 %)	52 (47 %)	7 (15 %)	<0.001
Calcium antagonists	27 (23 %)	33 (30 %)	9 (20 %)	NS
Nitrates or molsidomine	11 (9 %)	9 (8 %)	3 (7 %)	NS
Stress technique				
Exercise	84 (70 %)	88 (80 %)	38 (83 %)	NS
Dipyridamole	8 (7 %)	8 (7 %)	3 (6 %)	NS
Dipyridamole and exercise	28 (23 %)	14 (13 %)	5 (11 %)	NS
Supine position for Anger SPECT	52 (30 %)	10 (9 %)	3 (7 %)	<0.001
Abnormal Anger SPECT	45 (38 %)	48 (44 %)	8 (17 %)	0.008

*Predictors of differences in extent of SPECT abnormalities*

While the differences between Anger and CZT SPECT determinations of the extent of SPECT abnormalities were

small, as shown in Fig. 1, they were influenced by study protocol. The ischaemic area was significantly larger in the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Low group than in the two other groups (mean number of segments  $0.29\pm0.87$  vs.  $0.08\pm0.85$ ,  $p=0.045$ ), but

**Table 3** Comparison of image quality scores and total myocardial counts between Anger SPECT and CZT SPECT and between the three groups of patients referred for stress SPECT performed with  $^{201}\text{Tl}$ , a

low dose of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi at stress ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Low) or a high dose of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi at stress ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -High)

		$^{201}\text{Tl}$ ( $n=120$ )	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Low ( $n=110$ )	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -High ( $n=46$ )	$p$ values <sup>a</sup>
Quality score					
Anger SPECT		2.51±0.46	2.88±0.44	2.97±0.50	<0.001
CZT SPECT		3.39±0.62*	3.68±0.56*	3.65±0.52*	<0.001
Myocardial counts ( $\times 10^3$ )					
Anger SPECT	Stress	330±86	207±63	1,236±348	<0.001
	Rest	269±71	404±118	369±111	<0.001
CZT SPECT	Stress	740±216*	738±244*	2,100±638*	<0.001
	Rest	743±208*	1,238±435*	969±415*	<0.001
Myocardial count enhancement (%) between Anger and CZT SPECT	Stress	157±99	273±87	72±57	<0.001
	Rest	216±109	208±78	172±66	0.028

\* $p<0.05$  for paired comparisons CZT SPECT vs. Anger SPECT.

<sup>a</sup> Unpaired multigroup comparisons.



**Table 4** Concordances between Anger SPECT and CZT SPECT in the overall population for the detection of abnormal SPECT, ischaemia and infarction

Anger SPECT	CZT SPECT		Total
	Absence	Presence	
Abnormal SPECT <sup>a</sup>			
Absence	171	4	175
Presence	21	80	101
Total	192	84	276
Ischaemic area <sup>b</sup>			
Absence	207	7	214
Presence	22	40	62
Total	229	47	276
Infarction area <sup>c</sup>			
Absence	226	7	233
Presence	11	32	43
Total	237	39	276

<sup>a</sup> Agreement 91 %, kappa  $0.80 \pm 0.04$  (SE),  $p < 0.001$ .

<sup>b</sup> Agreement 89 %, kappa  $0.67 \pm 0.06$  (SE),  $p < 0.001$ .

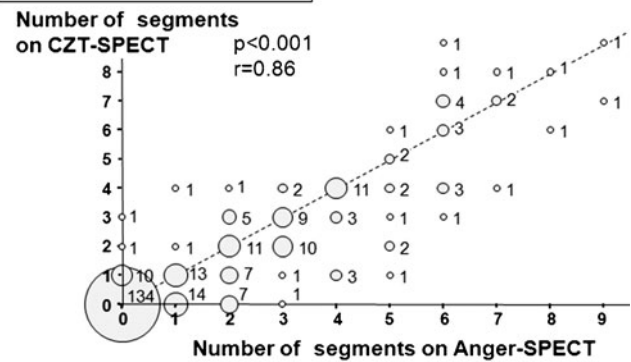
<sup>c</sup> Agreement 93 %, kappa  $0.74 \pm 0.06$  (SE),  $p < 0.001$ .

the infarction area was not significantly different ( $0.12 \pm 0.65$  vs.  $-0.03 \pm 0.63$ ).

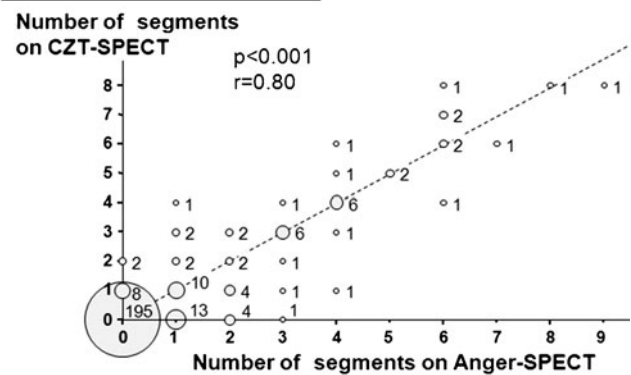
Independent correlates of the differences between Anger and CZT SPECT determinations of the extent of ischaemic and infarction areas were subsequently determined among: (1) study protocols ( $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Low,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -High), (2) demographic and anthropometric parameters from Table 2, (3) prone or supine position during SPECT recording, and (4) quality score and count parameters from Table 3. No correlation was found for the difference in infarction area. In contrast, for the difference in ischaemic area, the percentage myocardial count enhancement between Anger SPECT and CZT SPECT at stress was determined as the single best independent correlate ( $p = 0.007$ ). When this variable was excluded, two independent correlates were documented: obesity ( $p = 0.01$ ) and patients belonging to the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Low or  $^{201}\text{Tl}$  group ( $p = 0.03$ ). The SPECT quality scores, as well as the supine or prone position at SPECT recording, were not significant univariate predictors.

The multivariate analyses (Fig. 2) showed that the difference in ischaemic areas between Anger and CZT SPECT occurred mainly in a small subgroup of 50 obese patients in whom Anger SPECT was recorded with the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Low or  $^{201}\text{Tl}$  protocol. Discordant ischaemic areas were observed in 22 out of these 50 patients (44 %), with the larger ischaemic areas always seen with Anger SPECT. This subgroup was also characterized by stress myocardial counts which were particularly low on Anger SPECT ( $228 \pm 101$  kcounts vs.  $472 \pm 420$  kcounts for the other patients,  $p < 0.001$ ) but dramatically enhanced on CZT SPECT ( $+279 \pm 251$  % vs.  $+168 \pm 116$  % for the other patients,  $p < 0.001$ ).

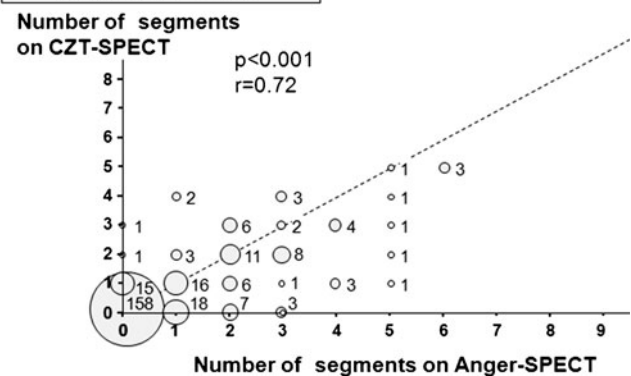
### Stress defects area



### Infarction area



### Ischaemic area

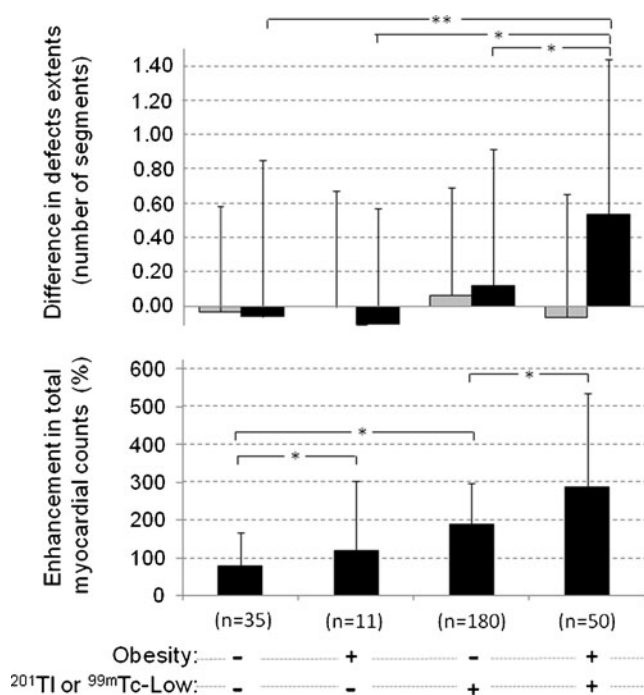


**Fig. 1** Overall correlations between Anger SPECT and CZT SPECT for the extent of stress defect areas (top) and for the extent of infarction (centre) and ischaemic areas (bottom)

Figures 3 and 4 show examples of concordant ischaemic and infarction areas between Anger and CZT SPECT, and Fig. 5 shows an example of discordant ischaemic areas.

### Discussion

Several studies have already shown good accuracy of stress myocardial-SPECT recorded with CZT cameras for identifying patients with significant coronary stenoses [24, 25], including with low-dose protocols [1–6, 26]. Several



**Fig. 2** Differences between Anger and CZT SPECT determinations of the extent of infarction (grey columns in upper panel) and ischaemic areas (black columns in upper panel), as well as percentage myocardial count enhancement between Anger and CZT SPECT (lower panel), in relation to the presence of obesity and  $^{201}\text{Tl}$  or  $^{99\text{m}}\text{Tc-Low}$  protocol

clinical trials have also shown good concordance with results provided by conventional Anger cameras [9–11, 27]. However, it is likely that the physical characteristics of CZT cameras, such as their enhanced count sensitivity, have the potential to improve on and therefore modify the results from Anger SPECT, especially when low myocardial counts are recorded by Anger SPECT at stress. This situation was therefore specifically analysed in the present multicentre study in which the results provided by a DSPECT CZT camera were compared with those provided by Anger

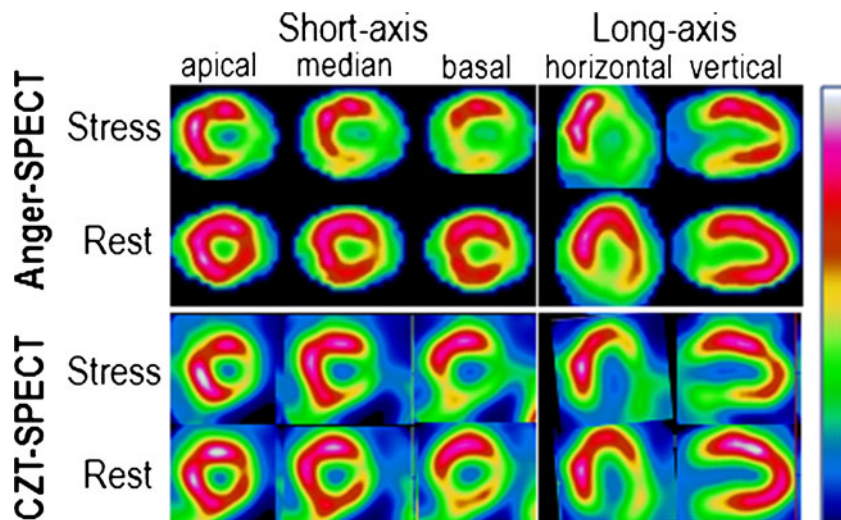
cameras in a population the majority of whom were imaged using a protocol involving the injection of a low-dose of tracer at stress, namely a  $^{201}\text{Tl}$  protocol or a 1-day protocol with injection of a low dose of  $^{99\text{m}}\text{Tc-sestamibi}$  at stress ( $^{99\text{m}}\text{Tc-Low}$ ).

The results in the global population were in accordance with those of previous studies [9–11, 27] while showing high agreement rates between CZT and Anger SPECT and high corresponding kappa scores for the identification of an abnormal SPECT scan, as well as for the detection of myocardial ischaemia and myocardial infarction, and also showing much higher image quality and myocardial counts for CZT SPECT than for Anger SPECT, in spite of four- to eightfold lower shorter times. Furthermore, these observations were made irrespective of the Anger SPECT study protocol ( $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc-Low}$  or  $^{99\text{m}}\text{Tc-High}$ ).

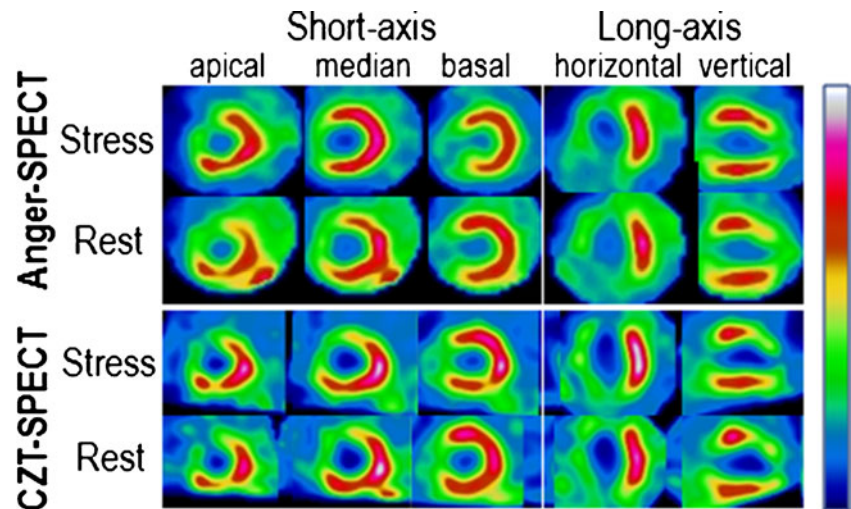
The count enhancement between Anger and CZT SPECT was highly variable, ranging from +72 % on average for stress images obtained with high injected doses ( $^{99\text{m}}\text{Tc-High}$  protocol), to up to +273 % on average for stress images obtained with the  $^{99\text{m}}\text{Tc-Low}$  protocol. This enhancement was inversely related to the myocardial count obtained by Anger SPECT and, in accordance with previous studies, the lower counts were found at stress with the  $^{99\text{m}}\text{Tc-Low}$  protocol and not with the  $^{201}\text{Tl}$  protocol [12]. This observation can be explained mainly by differences in myocardial kinetics between  $^{201}\text{Tl}$  and  $^{99\text{m}}\text{Tc-sestamibi}$  (much higher extraction fractions for  $^{201}\text{Tl}$ ) [28, 29].

Furthermore, the overall concordance between the CZT and Anger SPECT findings was clearly lower for ischaemic than for infarction areas, with the additional characteristic that ischaemic areas in particular were larger on Anger SPECT. In a previous multicentre study [11], SPECT abnormalities were found to be larger by Anger SPECT than with the DSPECT camera but only for resting SPECT, contrary to the observations in this study. In the previous study,

**Fig. 3** Example of a concordant ischaemic area between Anger SPECT and CZT SPECT in a patient in the  $^{99\text{m}}\text{Tc-Low}$  group. Ischaemia extends over a large inferior and lateral area



**Fig. 4** Example of a concordant infarction area between Anger SPECT and CZT SPECT in a patient in the  $^{99m}\text{Tc}$ -Low group. Myocardial infarction extends over a large anterior, septal and apical area

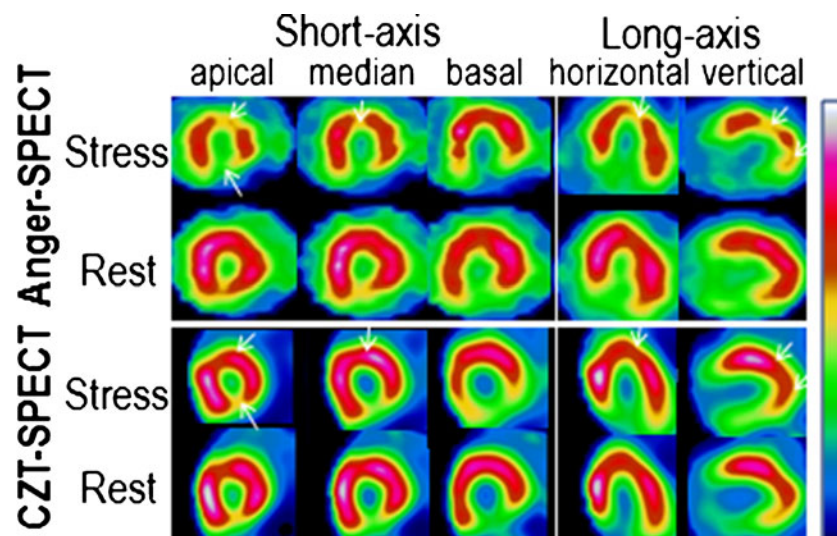


however, rest Anger SPECT was recorded with a low-dose of  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi (1-day rest/stress protocol), contrary to the procedure performed in the present study. Taken together, these observations suggest that low myocardial counts could play a role in the larger defects shown by Anger SPECT, a hypothesis further strengthened by additional observations.

These larger ischaemic areas were indeed mainly predicted by the percentage enhancement of stress myocardial count between Anger and CZT SPECT. Further explanatory analyses allowed the identification of a small subgroup of 50 obese subjects who had undergone a low-dose protocol ( $^{99m}\text{Tc}$ -Low or  $^{210}\text{Tl}$  protocol) and among whom as many as 22 had larger ischaemic areas on Anger SPECT. In addition, the myocardial counts from these 50 subjects were very low

at stress Anger SPECT (228 kcounts on average) but dramatically enhanced on DSPECT (+279 %), as shown in Fig. 2.

However, it should be kept in mind that the patients studied using a low-dose protocols not only had a low tracer activity stress injection when compared with  $^{99m}\text{Tc}$ -High patients but also had different characteristics and especially different Anger SPECT recording conditions (time per projection, type of Anger camera, delay between injection and recording, etc.). Therefore, the respective influences of obesity, injected activities and Anger SPECT recording conditions may not have been fully defined here. However, our results show that larger ischaemic areas are likely to be shown on Anger SPECT when myocardial counts are dramatically enhanced between Anger and CZT SPECT, and



**Fig. 5** Example of a discordant ischaemic area between Anger SPECT and CZT SPECT in an obese male patient from the  $^{99m}\text{Tc}$ -Low group and in whom the Anger SPECT imaging was performed in the prone position. The inferior infarction area appears similar on the high-dose rest Anger and CZT SPECT images. However, the low-dose exercise

images exhibit larger defect areas in the apical parts of the inferior and anterior walls in the Anger SPECT images (arrows) and there were much lower myocardial counts on Anger SPECT imaging (202 kcounts) than on CZT SPECT imaging (809 kcounts)



that this situation might mainly occur in obese patients with low-count Anger SPECT. Therefore, as shown in Fig. 5, low count artefacts, which were predominantly seen on stress images, are likely to lead to a pattern of reversible defects and thus to an erroneous identification of an ischaemic area. However, it must be considered that low count artefacts might also predominate in rest images, especially when a low tracer activity is injected at rest ( $^{201}\text{Tl}$  and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -High groups), although we did not find a larger extent of infarction on Anger SPECT, when compared with CZT SPECT. This latter finding was probably because the corresponding pattern was generally that of a reverse redistribution (especially with  $^{201}\text{Tl}$ ) and not of the fixed defects which suggest infarction, and the additional observation of a normal contractility at gated SPECT could help exclude the diagnosis of infarction.

Low-count artefacts, enlarging stress SPECT defects, have already been shown to be frequent in  $^{201}\text{Tl}$  studies [12] and when a low  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi activity is injected at stress, particularly in patients with high body mass index [12, 13]. Obesity is known to affect the accuracy of conventional stress myocardial perfusion imaging when performed with a  $^{201}\text{Tl}$ - or  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labelled tracer [14–16], with a dramatic deterioration in image quality [17] along with an increased rate of low-count artefacts [13]. Our results suggest that the greater count density provided by DSPECT may help prevent low-count artefacts, especially in obese patients. This suggestion is in agreement with previous findings in obese patients whereby highly accurate results are achieved when a stress/rest low-dose protocol is planned on a CZT camera [5], and also the rate of certain artefacts may be lower with a CZT camera [7]. However, no external validation standard was used in the present study. Therefore, further studies are required to determine to what extent the results from CZT cameras are superior to those from Anger cameras, especially in obese patients and in regard to clinical end-points such as the detection of coronary stenosis, assessment of myocardial viability or patient prognosis.

In a similar way,  $^{82}\text{Rb}$  PET has previously been found to provide better image quality than Anger SPECT, especially in obese subjects and mainly because of a higher count density [14, 30]. However, while attenuation correction could be systematically integrated in these PET examinations, this was not the case with our CZT SPECT camera. Gated-SPECT images were extensively used in this study to differentiate attenuation artefacts from infarction SPECT defects, but these artefacts may be better prevented by the additional use of attenuation correction methods, especially in obese subjects [16]. A first study was recently published on hybrid systems involving a CZT camera and CT for attenuation correction [31]. Further studies are required to determine the difference between such hybrid CZT SPECT/CT systems and conventional PET/CT for stress myocardial perfusion imaging.

For a first-step comparison with Anger SPECT, we selected reconstruction parameters providing images comparable to those with DSPECT, especially in terms of central spatial resolution (14 mm). However, spatial resolution may be enhanced with other reconstruction parameters which could further increase the differences with results from Anger SPECT. In addition, different patient positions were used for DSPECT (semireclining position) and Anger SPECT (prone or supine, according to the protocol routinely used in each centre), whereas these positions are likely to provide different rates and locations of attenuation artefacts. The differences between DSPECT and Anger SPECT results were not significantly related to the position used (supine or prone) for Anger SPECT. However, the question could be raised as to whether these differences were influenced by the particular semireclining position used for the DSPECT recording.

In conclusion, the present multicentre study provided evidence that the concordance between the results from CZT and Anger SPECT is good irrespective of the study protocol used and in spite of the variability in tracer protocols, stress tests and types of Anger cameras, reflecting the various modalities in which Anger SPECT is currently performed in clinical routine. However, this concordance is higher if obese patients with low-count Anger SPECT are excluded in whom myocardial counts are dramatically enhanced by the use of a CZT camera.

**Acknowledgments** The authors thank: Henri Boutley for his help in image analysis, Pierre Pothier for critical review of the manuscript and Nancy University Hospital for financial and organizational support.

## References

1. Slomka PJ, Patton JA, Berman DS, Germano G. Advances in technical aspects of myocardial perfusion SPECT imaging. *J Nucl Cardiol.* 2009;16(2):255–76.
2. Schillaci O, Danieli R. Dedicated cardiac cameras: a new option for nuclear myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(9):1706–9.
3. Mouden M, Timmer JR, Ottervanger JP, Reiffers S, Oostdijk AH, Knollemans 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.* 2012;39(6):1048–55.
4. Duvall WL, Croft LB, Ginsberg ES, Einstein AJ, Guma KA, George T, et al. Reduced isotope dose and imaging time with a high-efficiency CZT SPECT camera. *J Nucl Cardiol.* 2011;18(5):847–57.
5. Gimelli A, Bottai M, Giorgetti A, Genovesi D, Filidei E, Marzullo P. Evaluation of ischaemia in obese patients: feasibility and accuracy of a low-dose protocol with a cadmium-zinc telluride camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(8):1254–61.
6. Gimelli A, Bottai M, Genovesi D, Giorgetti A, Di Martino F, Marzullo P. High diagnostic accuracy of low-dose gated-SPECT with solid-state ultrafast detectors: preliminary clinical results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(1):83–90.

7. Thorley PJ, Chowdhury FU. Low incidence of attenuation artefacts in women on myocardial perfusion imaging using a discovery 530c solid state cardiac gamma camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:s305 (abstract).
8. Erlandsson 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.
9. 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.
10. Sharir T, Ben-Haim S, Merzon K, Prochorov V, Dickman D, Ben-Haim S, et al. High-speed myocardial perfusion imaging initial clinical comparison with conventional dual detector angio camera imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(2):156–63.
11. Sharir T, Slomka PJ, Hayes SW, DiCarli MF, Ziffer JA, Martin WH, et al. Multicenter trial of high-speed versus conventional single-photon emission computed tomography imaging: quantitative results of myocardial perfusion and left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(18):1965–74.
12. Kapur A, Latus KA, Davies G, Dhawan RT, Eastick S, Jarritt PH, et al. A comparison of three radionuclide myocardial perfusion tracers in clinical practice: the ROBUST study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(12):1608–16.
13. Robinson CN, van Aswegen A, Julious SA, Nunan TO, Thomson WH, Tindale WB, et al. The relationship between administered radiopharmaceutical activity in myocardial perfusion scintigraphy and imaging outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(2):329–35.
14. Freedman N, Schechter D, Klein M, Marciano R, Rozenman Y, Chisin R. SPECT attenuation artifacts in normal and overweight persons: insights from a retrospective comparison of Rb-82 positron emission tomography and TI-201 SPECT myocardial perfusion imaging. *Clin Nucl Med*. 2000;25(12):1019–23.
15. Hansen CL, Woodhouse S, Kramer M. Effect of patient obesity on the accuracy of thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol*. 2000;85(6):749–52.
16. Thompson RC, Heller GV, Johnson LL, Case JA, Cullom SJ, Garcia EV, et al. Value of attenuation correction on ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging related to body mass index. *J Nucl Cardiol*. 2005;12(2):195–202.
17. Notghi A, Williams N, Smith N, Goyle S, Harding LK. Relationship between myocardial counts and patient weight: adjusting the injected activity in myocardial perfusion scans. *Nucl Med Commun*. 2003;24(1):55–9.
18. Manrique A, Marie PY. Recommendations for the performance and interpretation of myocardial perfusion tomoscintigraphy. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2003;96(6):695–711.
19. Marie PY, Djaballah W, Franken PR, Vanhove C, Muller MA, Boutley H, et al. OSEM reconstruction, associated with temporal fourier and depth-dependant resolution recovery filtering, enhances results from sestamibi and 201Tl 16-interval gated SPECT. *J Nucl Med*. 2005;46(11):1789–95.
20. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539–42.
21. Marie PY, Mercennier C, Danchin N, Djaballah K, Gretzinger A, Zannad F, et al. Residual exercise-SPECT ischemia on treatment is a main determinant of outcome in patients with coronary artery disease treated medically at long-term by beta-blockers. *J Nucl Cardiol*. 2003;10:361–8.
22. Marie PY, Danchin N, Branly F, Angioi M, Gretzinger A, Virion JM, et al. Effects of medical therapy on outcome assessment using exercise thallium-201 single photon emission computed tomography imaging: evidence of a protective effect of beta-blocking antianginal medications. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(1):113–21.
23. Hesse B, Tagil K, Cuocolo A, Anagnostopoulos C, Bardies M, Bax J, et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:855–97.
24. Nakazato R, Tamarappoo BK, Kang X, Wolak A, Kite F, Hayes SW, et al. Quantitative upright–supine high-speed SPECT myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease: correlation with invasive coronary angiography. *J Nucl Med*. 2010;51(11):1724–31.
25. Fiechter M, Ghadri JR, Kuest SM, Pazhenkottil AP, Wolfrum M, Nkoulou RN, et al. Nuclear myocardial perfusion imaging with a novel cadmium-zinc-telluride detector SPECT/CT device: first validation versus invasive coronary angiography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(11):2025–30.
26. Duvall WL, Sweeny JM, Croft LB, Barghash MH, Kulkarni NK, Guma KA, et al. Comparison of high efficiency CZT SPECT MPI to coronary angiography. *J Nucl Cardiol*. 2011;18(4):595–604.
27. 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.
28. Ayalew A, Marie PY, Menu P, Mertes PM, Hassan N, Danchin N, et al. A comparison of the overall first-pass kinetics of thallium-201 and technetium-99m MIBI in normoxic and low-flow ischaemic myocardium. *Eur J Nucl Med*. 2000;27(11):1632–40.
29. Ayalew A, Marie PY, Menu P, Mertes PM, Audonnet S, Jouan V, et al. (201Tl and (99 m)Tc-MIBI retention in an isolated heart model of low-flow ischemia and stunning: evidence of negligible impact of myocyte metabolism on tracer kinetics. *J Nucl Med*. 2002;43(4):566–74.
30. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR, et al. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2006;13(1):24–33.
31. Herzog BA, Buechel RR, Husmann L, Pazhenkottil AP, Burger IA, Wolfrum M, et al. Validation of CT attenuation correction for high-speed myocardial perfusion imaging using a novel cadmium-zinc-telluride detector technique. *J Nucl Med*. 2010;51(10):1539–44.

# Stress-first protocol for myocardial perfusion SPECT imaging with semiconductor cameras: high diagnostic performances with significant reduction in patient radiation doses

Mathieu Perrin · Wassila Djaballah · Frédéric Moulin · Marine Claudin ·  
Nicolas Veran · Laetitia Imbert · Sylvain Poussier · Olivier Morel · Cyril Besseau ·  
Antoine Verger · Henri Boutley · Gilles Karcher · Pierre-Yves Marie

Received: 18 November 2014 / Accepted: 2 February 2015  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

## Abstract

**Purpose** Effective doses of 14 mSv or higher are currently being attained in patients having stress and rest myocardial perfusion imaging (MPI) single photon emission computed tomography (SPECT) performed on the same day with conventional protocols. This study aimed to assess the actual reduction in effective doses as well as diagnostic performances for MPI routinely planned with: (1) high-sensitivity cadmium zinc telluride (CZT) cameras, (2) very low injected activities and (3) a stress-first protocol where the normality of stress images may lead to avoiding rest imaging.

**Methods** During a 1-year period, 2,845 patients had MPI on a CZT camera, a single-day stress-first protocol and low

injected activities (120 MBq of  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi at stress for 75 kg body weight and threefold higher at rest). The ability to detect >50 % coronary stenosis was assessed in a subgroup of 149 patients who also had coronary angiography, while the normalcy rate was assessed in a subgroup of 128 patients with a low pretest likelihood of coronary artery disease (<10 %).

**Results** Overall, 33 % of patients had abnormal MPI of which 34 % were women and 34 % were obese. The mean effective doses and the percentage of exams involving only stress images were: (1)  $3.53 \pm 2.10$  mSv and 37 % in the overall population, (2)  $4.83 \pm 1.56$  mSv and 5 % in the subgroup with angiography and (3)  $1.96 \pm 1.52$  mSv and 71 % in the low-probability subgroup. Sensitivity and global accuracy for identifying the 106 patients with coronary stenosis were 88 and 80 %, respectively, while the normalcy rate was 97 %.

**Conclusion** When planned with a low-dose stress-first protocol on a CZT camera, MPI provides high diagnostic performances and a dramatic reduction in patient radiation doses. This reduction is even greater in low-risk subgroups with high rates of normal stress images, thus allowing the mean radiation dose to be balanced against cardiac risk in targeted populations.

M. Perrin · W. Djaballah · M. Claudin · N. Veran · L. Imbert ·  
S. Poussier · O. Morel · C. Besseau · A. Verger · H. Boutley ·  
G. Karcher · P.-Y. Marie  
Department of Nuclear Medicine, CHU-Nancy, Nancy, France

M. Perrin (✉) · W. Djaballah · M. Claudin · N. Veran · L. Imbert ·  
S. Poussier · O. Morel · C. Besseau · A. Verger · H. Boutley ·  
G. Karcher · P.-Y. Marie  
Nancyclotep Experimental Imaging Platform, Nancy, France  
e-mail: matperrin@yahoo.fr

W. Djaballah · S. Poussier · A. Verger  
INSERM U947 and Université de Lorraine, Nancy, France

F. Moulin  
Department of Cardiology, CHU-Nancy, Nancy, France

L. Imbert · G. Karcher  
UMR 7039 CRAN and Université de Lorraine, Nancy, France

P.-Y. Marie  
INSERM U1116 and Université de Lorraine, Nancy, France

**Keywords** Myocardial SPECT · Sestamibi · Stress-first protocol · CZT camera · Coronary artery disease

## Introduction

There is broad concern regarding the risk of cancer for the growing number of patients who are referred for repeat ionizing cardiac procedures throughout their lifetime [1]. This is

particularly critical for those with low risk of cardiac events and for whom the benefits of such procedures are limited [1]. Myocardial perfusion imaging (MPI) single photon emission computed tomography (SPECT) represents a significant part of these repeat radiation doses [1–3]. However, patient radiation may be considerably reduced by high-sensitivity semiconductor cameras, as well as by the planning of stress-first protocols, as stated in a recent European position paper [4].

For logistical reasons, most laboratories perform MPI with  $^{99m}\text{Tc}$ -labelled tracers on a single-day protocol where both rest and stress imaging are completed on the same day. The second imaging procedure requires the injection of a threefold higher activity to overcome the background of the first injection [5, 6]. With stress-first protocols, rest acquisitions may be suppressed when stress images are interpreted as definitely normal, leading to a dramatic reduction in patient radiation doses. However, poor image quality as well as low-count artefacts may be documented at stress, especially in obese subjects [7–9]. Hence, until recently, it was frequently preferred to use rest-first protocols followed by injection of higher doses at stress [10, 11]. However, such image quality problems and low-count artefacts may be overcome by recent cameras equipped with semiconductor [cadmium zinc telluride (CZT)] detectors and new collimation systems [7]. These cameras offer much higher energy resolutions and count sensitivities, allowing image quality to be improved [7, 12] as well as acquisition times and tracer doses to be reduced [13–18]. However, the diagnostic performances of stress-first protocols applied on such CZT cameras remain unclear, especially when acquisition times and tracer doses are dramatically reduced.

This study aimed to assess the actual reduction in effective doses as well as overall diagnostic performances in the detection of obstructive coronary artery disease (CAD) for MPI exams scheduled in routine clinical practice with a CZT camera and a very low-dose stress-first protocol.

## Materials and methods

### Study groups

This study was approved by our institution's Ethics Committee (Comité de Réflexion Ethique Nancéien Hospitalo-Universitaire). All patients from our institution are informed that their medical data can be rendered anonymous and used for scientific purposes. The following sets of all patients were retrospectively analysed: (1) patients referred for stress MPI for a known or suspected CAD in the University Hospital in Nancy throughout the entire year 2012 and (2) patients for whom stress MPI was routinely planned with a low-dose protocol on a CZT camera ("D-SPECT" camera, Spectrum Dynamics [7, 12, 13, 18–20].

The ability to detect obstructive CAD was assessed in a subgroup of patients who: (1) had a coronary angiography at  $\leq 3$  months from MPI in our University Hospital and (2) neither had a cardiac event nor myocardial revascularization between these two exams. The normalcy rate was assessed in a subgroup of patients for whom the pretest likelihood of CAD was low ( $<10\%$  according to the classification provided by the American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) exercise testing guideline [21]). Patients with a known history of congenital heart disease, cardiac transplantation, hypertrophic or idiopathic dilated cardiomyopathy, left bundle branch block or an active pacemaker were excluded from the two subgroups.

### Stress tests and tracer injection

Patients were referred for an exercise test, except in the case of contraindication or poor physical capacity, in which instance a dipyridamole test was conducted with or without exercise. Dipyridamole was injected at a dose of  $0.56\text{ mg kg}^{-1}$  and exercise tests were performed in the upright position on a bicycle ergometer [22–24].

As already described elsewhere [13] and as detailed in Table 1, the injected activities of  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi were adapted to the high sensitivity of this camera and to body weight. For example, the activities injected at stress were 120 MBq for 75 kg of body weight and more than twofold higher for  $>110\text{ kg}$  (260 MBq). The activities injected at rest were three times higher than those injected at stress, although no rest injection was routinely scheduled when stress MPI was considered as definitely normal.

Effective doses were determined according to the activity of  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, which was measured within the syringe prior to injection with a dedicated dose calibrator (CRC®-15R, Capintec, Inc., Ramsey, NJ, USA) while neglecting the small percentage of activity remaining after injection ( $<5\%$ , on average, in our experience). Respective ratios of  $0.0079\text{ mSv/MBq}$  of  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi for stress injection and  $0.009\text{ mSv/MBq}$  of  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi for rest injection were

**Table 1**  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi activities injected at stress and at rest

Body weight (kg)	Stress activity (MBq)	Rest activity (MBq)
$\leq 60$	80	240
61–70	100	300
71–80	120	360
81–90	140	420
91–100	145	434
101–110	190	570
$>110$	260	780



used, according to data provided by the International Commission on Radiological Protection (ICRP) [25].

#### Acquisitions, reconstruction and analysis of CZT SPECT images

The SPECT acquisitions were initiated approximately 30 min after tracer injection, with the patients set in a semi-reclining prone position (Fig. 1) and the thoracic heart area in contact with the camera head, at 35° from vertical (a surrogate of prone position with this camera). By using the myocardial count rate from the pre-scan acquisition, the time per projection was set to target the recording of 500 myocardial kcounts. Reconstruction was conducted with a specific algorithm of iterative reconstruction using previously described parameters [7, 13].

SPECT and gated SPECT images from both angiography and low-probability subgroups were re-analysed consensually by two blinded experienced observers, whereas results from the other exams were extracted from routine medical reports. Myocardial perfusion was routinely assessed visually by using the 17-segment model of the left ventricle (LV) and a conventional 4-point grading system: 0, normal uptake; 1, equivocal; 2, moderate; and 3, severe reduction of uptake [7, 23, 24]. Only segments with an uptake score  $\geq 2$  at stress were considered to have a definite uptake reduction. Of these, (1) segments with reversible defects (ischaemic segments) were defined as those with a  $\geq 1$ -point decrease in uptake score on the rest acquisition and (2) the other segments were considered to have a fixed defect (myocardial infarction segments) except for those with a definitely normal contractility on gated SPECT and for which the final diagnosis was attenuation artefact [5, 7]. The segments with attenuation artefact were excluded for the final definition of the stress defects area.

#### Coronary angiography

Invasive coronary angiography was routinely conducted according to standard techniques. Coronary angiograms were re-analysed by a blinded experienced observer. Per cent diameter reductions in coronary stenosis were determined visually on end-diastolic frames and with the help of a quantitative angiography software (Medcon analysis software, McKesson Israel Ltd) for those stenoses visually determined to be around the 50 % threshold. All stenoses with  $>50$  % diameter reduction were considered to correspond to a significant obstructive CAD, except when supplied by patent bypass grafts.

#### Statistical analysis

Continuous variables are reported as mean  $\pm$  SD and categorical variables as percentages. Unpaired comparisons were performed with analysis of variance (ANOVA) tests for continuous variables and with chi-square tests for categorical variables. For all tests, a  $p$  value  $<0.05$  was considered to reflect a significant difference.

## Results

#### Patient characteristics

A total of 2,845 stress MPI exams were performed with the low-dose protocol using the D-SPECT camera during the year 2012, all of which were considered for the present study. As detailed in Table 2, the mean age of corresponding patients was  $62 \pm 11$  years, of whom 34 % were women, 34 % were obese [body mass index (BMI)  $>30$  kg m $^{-2}$ ] and 40 % were overweight (BMI  $>25$ —to 30 kg m $^{-2}$ ). The stress test involved only physical exercise in 81 % of cases, while 67 % of stress MPI were considered as normal.

**Fig. 1** SPECT recording in semi-reclining prone position with the D-SPECT camera





**Table 2** Main parameters recorded in the overall study population as well as in the angiography and low-probability subgroups

	Overall MPI exams <i>n</i> =2,845	Angiography subgroup <i>n</i> =149	Low-probability subgroup <i>n</i> =128
Age (years)	62±11	64±12	47±8*
Female gender	964 (34 %)	31 (20 %)*	111 (87 %)*
Weight (kg)	82±17	83±16	75±20*
Height (m)	1.69±0.09	1.71±0.09*	1.64±0.08*
BMI (kg m <sup>-2</sup> )	29±6	28±5	28±8
Obesity	959 (34 %)	48 (30 %)	43 (33 %)
Nb. of stress-only MPI	1,054 (37 %)	8 (5 %)*	92 (71 %)*
Injected activities (MBq)			
Stress	142±37	145±40	131±44*
Rest <sup>a</sup>	425±106	428±114	356±88*
Total	410±235	555±177*	234±170*
Effective doses (mSv) <sup>b</sup>			
For stress	1.12±0.29	1.14±0.31	1.04±0.33*
For rest <sup>a</sup>	3.83±0.96	3.88±3.83	3.21±0.79*
Total	3.53±2.10	4.83±1.56*	1.96±1.52*
Stress test			
Exercise	2,305 (81 %)	113 (76 %)	120 (94 %)*
Dipyridamole	540 (19 %)	36 (24 %)	8 (6 %)*
Abnormal MPI	938 (33 %)	110 (74 %)*	4 (3 %)*

BMI body mass index, MPI myocardial perfusion SPECT imaging

\**p*<0.05 for comparison between the considered subgroup and the remaining exams from the overall population

<sup>a</sup> The corresponding mean±SD values are determined only in patients having rest imaging

<sup>b</sup> Effective doses were determined, in each patient, by the products of injected activities (MBq) times 0.0079 for stress and times 0.009 mSv for rest [25] and by the sum of stress and rest effective doses for the total effective dose

Among the above 2,845 MPI exams, 128 were placed in the “low-probability” subgroup and 149 were placed in the “angiography” subgroup. As detailed in Table 2, the patients from the low-probability subgroup were younger, more frequently female and had much lower rates of abnormal MPI and of pharmacological stress tests when compared to the others. In contrast, the patients from the angiography subgroup were older, more frequently male and had a much higher rate of abnormal MPI when compared with the others.

Among the 149 patients in the coronary angiography subgroup, 82 (55 %) had a previous history of CAD (63 myocardial infarctions and 68 myocardial revascularizations), while in the 67 remaining patients, the pretest probability of CAD based on age, sex and symptoms [21] was low in 41, intermediate in 20 and high in 6. At coronary angiography, 106 (71 %) had at least one >50 % stenosis, 39 (26 %) had single-vessel disease, 46 (31 %) had double-vessel disease and 21 (14 %) had triple-vessel disease. Additional details regarding the characteristics of this subgroup are provided in Table 3.

had triple-vessel disease. Additional details regarding the characteristics of this subgroup are provided in Table 3.

### Effective doses

As detailed in Table 2, 37 % of the overall 2,845 exams involved stress MPI only, while the remaining 63 % involved both stress and rest MPI. The total effective dose per patient was 3.53±2.10 mSv, on average. This mean level corresponded to a 29 % reduction when compared with the mean dose of 4.96±1.28 mSv which would have been attained if rest MPI had been prescribed in all patients.

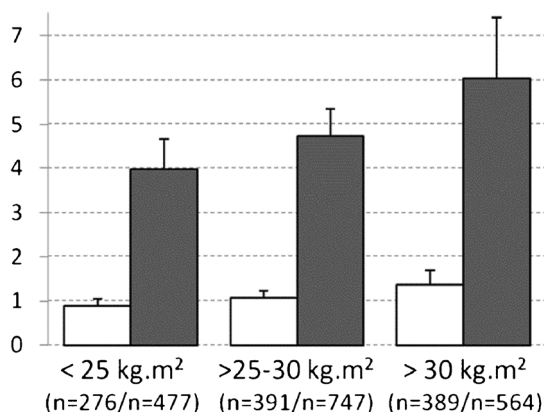
As detailed in Fig. 2, effective doses varied according to the patients' BMI status and to the prescription of rest MPI. These doses ranged from 0.88±0.16 mSv in normal-weight subjects with only stress images to 6.03±1.37 mSv in obese subjects with both stress and rest images. Forty per cent of the obese subjects had stress-only MPI and their mean effective dose level was limited to 1.36±0.31 mSv.

**Table 3** Additional patient characteristics and results from MPI and coronary angiography in the angiography subgroup (*n*=149)

Characteristic	
Chest pain	60 (40 %)
Medical history	
Previous history of CAD	82 (55 %)
Myocardial infarction	63 (42 %)
Coronary angioplasty	60 (40 %)
Bypass grafting	19 (13 %)
Hypertension	94 (63 %)
Diabetes	46 (31 %)
Dyslipidaemia	87 (58 %)
Delay D-SPECT angiography (days)	26±19
Coronary anatomy	
0-vessel disease	43 (29 %)
1-vessel disease	39 (26 %)
2-vessel disease	46 (31 %)
3-vessel disease	21 (14 %)
LAD artery stenosis	69 (46 %)
LCx artery stenosis	62 (42 %)
RCA stenosis	63 (42 %)
Stress and MPI	
ST segment depression	21 (14 %)
Abnormal stress images	110 (74 %)
Extent (no. of segments)	2.9±2.6
Ischaemic pattern	89 (60 %)
Extent (no. of segments)	1.6±1.8
Necrotic pattern	58 (39 %)
Extent (no. of segments)	1.3±2.1
Post-stress LV ejection fraction	51±14 %

MPI myocardial perfusion SPECT imaging, CAD coronary artery disease, LAD left anterior descending, LCx left circumflex, LV left ventricle, RCA right coronary artery

## Effective doses (mSv)



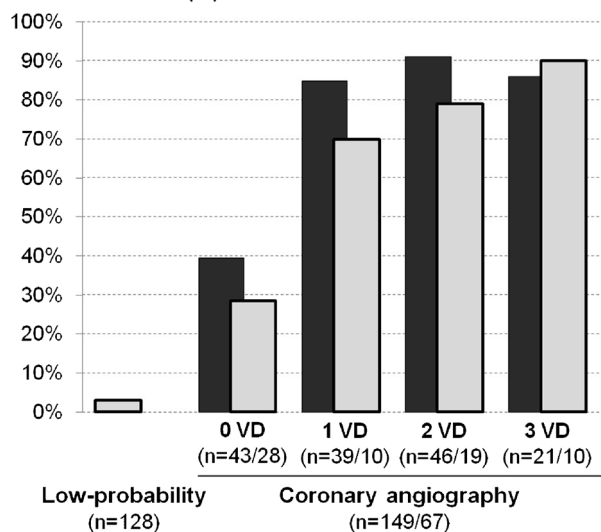
**Fig. 2** Mean effective doses according to: (1) performance of stress acquisitions only (white columns) or of both stress and rest acquisitions (grey columns) and (2) BMI status, i.e. normal weight (<25 kg/m<sup>2</sup>), overweight (>25–30 kg/m<sup>2</sup>) and obesity (>30 kg/m<sup>2</sup>)

In the low-probability subgroup, as many as 71 % of exams involved only stress MPI, leading to a very limited effective dose level of  $1.96 \pm 1.52$  mSv. In the angiography subgroup, by contrast, the performance of only stress MPI was very uncommon (5 %), leading to a higher effective dose level of  $4.83 \pm 1.56$  mSv.

## MPI results and correlation with coronary anatomy

Results of MPI exams in the angiography subgroup are detailed in Table 3 and Fig. 3. Mean recorded myocardial activities were  $548 \pm 85$  kcounts at stress and  $581 \pm 133$  kcounts at

## Positive MPI exams (%)



**Fig. 3** Percentages of positive MPI exams: (1) in the low-probability subgroup and (2) in the angiography subgroup according to the number of vessel diseases (VD). The black columns represent the results from the overall angiography subgroup and the grey columns the results obtained after exclusion of patients with previous history of CAD

rest. Corresponding recording times were  $7.7 \pm 1.9$  and  $2.7 \pm 0.9$  min, respectively. The rate of detection of abnormal stress MPI was 74 % (110/149); this criterion was associated with a sensitivity of 88 % (93/106) for the detection of patients with >50 % coronary stenosis along with a specificity of 61 % (26/43) and a global accuracy of 80 % (119/149).

Equivalent results were documented when analysing obese subjects (sensitivity 90 %, specificity 69 % and global accuracy 80 %) or women (sensitivity 88 %, specificity 75 % and global accuracy 83 %) separately, two categories considered to provide high rates of attenuation artefacts with conventional cameras.

When the analysis was restricted to those patients who had no previous history of CAD (neither myocardial infarction nor myocardial revascularization), sensitivity was 80 %, specificity 71 % and global accuracy 76 %. As evidenced in Fig. 3, the sensitivity was variable according to the number of vessel diseases. An example of the SPECT images obtained in a patient with single-vessel disease is given in Fig. 4.

Finally, among the 128 patients from the low-probability subgroup, only 4 had an abnormal MPI exam, leading to a normalcy rate of 97 % (Fig. 3). This rate remained very high in the separate analyses of obese subjects (100 %) and women (96 %).

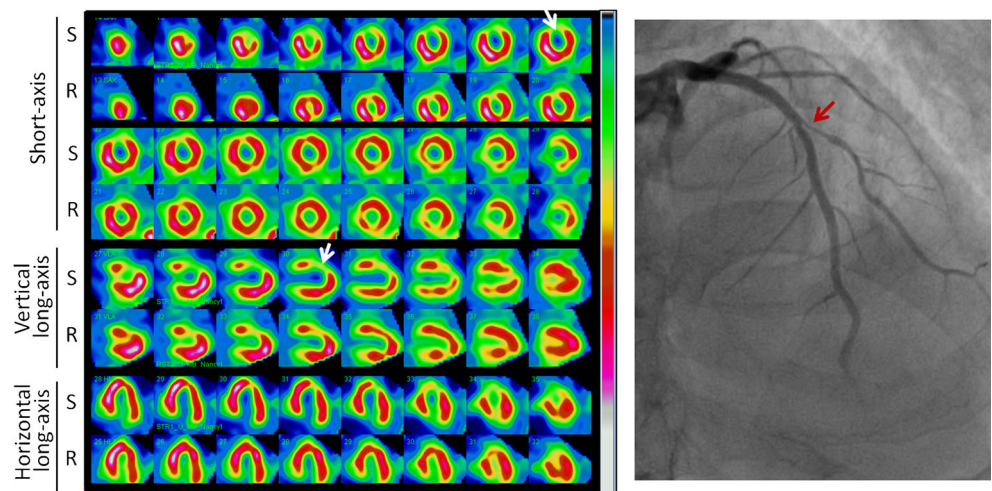
## Discussion

Until recently, given the risks associated with cumulative exposure to ionizing radiation, MPI exams have been confronted with the need to provide a lower radiation exposure, although this difficulty can now be overcome by high-sensitivity CZT cameras, especially when associated with low-dose stress-first protocols, as evidenced by results obtained in the present study.

With this latter protocol, only a mean of 142 MBq of sestamibi was routinely injected at stress. Conversely, doses recommended for conventional cameras are three- to fourfold higher according to the European Society of Nuclear Medicine (400–500 MBq [5, 25]) and two- to threefold higher according to the American Society of Nuclear Medicine (300–400 MBq [6]). The present dose reduction was rendered possible by the dramatic increase in sensitivity provided by the D-SPECT CZT camera, a factor of 6 to 10 compared to conventional cameras, along with a concomitant improvement in image quality [7, 12, 13]. Because of this high sensitivity, recording times were also able to be additionally limited to a mean of 7–8 min for stress acquisitions and of 2–3 min for rest acquisitions, leading to enhanced patient tolerance and reduced risk of motion-related artefacts.

Artefacts may also result from a low-count recording when low tracer activity is injected at stress, particularly in patients with a high BMI [8, 9]. In a previous multicentre study, we

**Fig. 4** Example of an ischaemic area (white arrows on left panel) related to stenosis of a diagonal coronary artery branch (red arrow on right panel) in a 69-year-old male patient from the angiography subgroup. Body weight was 65 kg and injected activities were 92 MBq at stress and 277 MBq at rest, leading to a total effective dose of 3.2 mSv. Recorded myocardial activities were 524 kcounts at stress and 629 kcounts at rest, and corresponding recording times were 5 min 42 s and 2 min 43 s, respectively. *R* rest, *S* stress



found that the greater count density provided by the D-SPECT camera helped in preventing such low-count artefacts, especially in obese patients [7]. In the present study, acquisition times were adapted to target the recording of 500 myocardial kcounts in order to prevent these particular artefacts.

Injected activities were slightly increased in our obese subjects but nonetheless remained at a low level, leading to mean effective doses of 6 mSv when both stress and rest imaging were performed and of 1.4 mSv when only stress MPI was performed (Fig. 2). Moreover, obese subjects also had high rates of normal MPI in the low-probability group (100 %), along with concordant results obtained with coronary angiography (80 % global accuracy), providing evidence that this very low-dose protocol is also very efficient in obese subjects.

The high normalcy rate, which was documented in our low-probability group, could be explained by the greater image quality and count density provided by the D-SPECT camera, especially in the obese subjects, as discussed above. In previous studies, image quality was indeed consistently shown to be higher with CZT than with Anger cameras, while the rate of low image quality, leading to difficulties in image analysis, was reduced to only 2.5 % with the D-SPECT camera [7]. This high count density not only helps prevent low-count artefacts on perfusion SPECT images, but is also likely to facilitate the differentiation between attenuation and infarct areas on gated SPECT images.

In the overall study population, correlation with the presence of >50 % stenosis was high, with a global accuracy near 80 %, a value similar to those previously documented in a number of studies performed with comparable methodology and no correction for referral bias [26]. In such retrospective studies, referral biases are likely to favour sensitivity (high prevalence of severe CAD) and moreover to hinder specificity (most true-negative MPIs are not referred for coronary angiography and may not be included) [26]. However, our results demonstrate that sensitivity remained relatively high, even for

the less severely ill patients with only single-vessel disease ( $\geq 70$  %, see Fig. 3). In addition, specificity was relatively low (from 60 to 70 %, see Fig. 3) but likely to be underestimated, similarly to that commonly observed in a comparable retrospective study [26]. However, the normalcy rate, which may be used as a surrogate for true specificity [26], reached as high as 97 %.

The high quality of the low-dose stress images is likely one of the reasons why rest imaging could be avoided in as many as 37 % of cases in our overall population. Until recently, it was frequently preferred to use the rest-first protocols and to inject the higher doses at stress [10, 11]. These protocols led, on the one hand, to favouring visualization of stress-induced perfusion abnormalities but also to increasing body radiation, when compared with stress-first protocols (rest images are always prescribed). In the present study, the withdrawing of 37 % of rest MPI acquisitions led to an additional 29 % reduction in radiation dose in the overall population, reaching a mean level of 3.53 mSv. This level is four times lower than that attained in a conventional protocol where 400 MBq would be injected at stress along with an additional threefold dose at rest (corresponding effective dose of 14 mSv) [5, 6, 25].

While there are currently no strong data associating ionizing radiation specifically resulting from cardiac imaging to increased risks of cancer, there is nonetheless a concern with regard to the risk of cancer in the long term for the growing number patients who are referred for repeat ionizing procedures throughout their lifetime [1, 4]. Radiation doses from medical imaging have dramatically increased in the last 2 decades with cardiac imaging being a major contributor to this increase [1, 4]. High cumulative doses of radiation, sometimes higher than 100 mSv, have been documented in certain subgroups of hospitalized patients with ischaemic heart disease [3], but also in patients undergoing repeat MPI [2]. However, although certainly a matter of concern, these radiation doses



should not be viewed in isolation but rather within the clinical context where radiation risk is balanced against potential benefits [2, 4].

The present low-dose protocol provides a dramatic decrease in radiation dose, with this decrease being even steeper in the low-risk subgroups, which are likely to exhibit high rates of normal stress images, a strong indicator of an excellent prognosis [6, 22, 23]. On a population scale, this ultimately leads to balance the mean level of radiation against that of cardiac risk and, thus, with the potential benefit for further changes in cardiac medical management. This point is best illustrated by the observation that the mean effective dose was only 1.96 mSv in our low-risk subgroup as opposed to 2.5-fold higher (4.83 mSv) in the higher-risk subgroup of patients referred for coronary angiography.

However, the 67 % of normal MPI exams documented in the overall study population largely exceeded the 37 % of stress-only MPI. Images from both stress and rest MPI were frequently required to reach a definite diagnosis of a normal exam, especially in the cases of attenuation artefacts. It may be speculated that if no rest MPI had been scheduled in all cases of normal MPI exams, the mean effective dose would have averaged 2.32 mSv, leading to an additional 34 % decrease compared with the actual level of 3.53 mSv.

Therefore, it is likely that patient radiation exposure could be even lower if image quality were further enhanced and attenuation artefacts minimized. The development of efficient attenuation correction methods is highly suitable in this setting. The semi-reclining prone position, which can be used with the D-SPECT camera, is also likely to lower the rate of certain artefacts, although the usefulness of other and possibly additional recording positions needs to be further ascertained.

This pilot study has several limitations. First, effective doses were determined while neglecting the few percentages of activity remaining within the syringe after injection. This percentage, systematically determined in previous series in our department, was found to be lower than 5 %, on average. However, it should be recognized that the actual effective doses may be a few percentages lower than those reported herein. Second, as already pointed out above, our retrospective analysis of patients having both coronary angiography and stress SPECT likely leads to referral biases. Under these conditions, the actual values of sensitivity and specificity for detecting significant coronary stenosis may not have been determined. However, the present study does show that these diagnostic parameters were as high as those documented in comparable retrospective studies conducted with conventional cameras [26] and more recently with CZT cameras [14–17, 27–31], in spite of dramatically lower radiation doses.

Low-dose protocols have already been assessed with another type of CZT camera [14–16, 27–29], although all led to a mean patient radiation ranging between 5 and 8 mSv and thus at a much higher mean level than that attained in the present

study (3.5 mSv). Indeed, these previous studies involved a protocol where rest images were always scheduled in association with stress images. While these studies also involved up to a 50 % reduction in injected doses compared to conventional protocols, this reduction was even more substantial in the present series, in the range of two thirds on average, due to the twofold higher count sensitivity provided by the D-SPECT camera [12].

In conclusion, when planned with a low-dose stress-first protocol on a CZT camera, MPI is likely to provide both high diagnostic performances and a dramatic reduction in patient radiation doses. This reduction is even greater in low-risk subgroups with high rates of normal stress images, thus enabling the mean radiation dose to be balanced against cardiac risk in targeted populations.

**Acknowledgments** The authors thank Pierre Pothier for critical review of the manuscript and the Nancyclotep experimental imaging platform for organizational support.

#### Compliance with ethical standards

**Conflicts of interest** None.

**Statement of human rights** For this type of study formal consent from participants is not required.

#### References

1. Einstein AJ. Effects of radiation exposure from cardiac imaging: how good are the data? *J Am Coll Cardiol* 2012;59(6):553–65.
2. Einstein AJ, Weiner SD, Bernheim A, Kulon M, Bokhari S, Johnson LL, et al. Multiple testing, cumulative radiation dose, and clinical indications in patients undergoing myocardial perfusion imaging. *JAMA* 2010;304(19):2137–44.
3. Bedetti G, Botto N, Andreassi MG, Traino C, Vano E, Picano E. Cumulative patient effective dose in cardiology. *Br J Radiol* 2008;81(969):699–705.
4. Picano E, Vañó E, Rehani MM, Cuocolo A, Mont L, Bodi V, et al. The appropriate and justified use of medical radiation in cardiovascular imaging: a position document of the ESC Associations of Cardiovascular Imaging, Percutaneous Cardiovascular Interventions and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2014;35(10):665–72.
5. Hesse B, Tagil K, Cuocolo A, Anagnostopoulos C, Bardies M, Bax J, et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(7):855–97.
6. Holly TA, Abbott BG, Al-Mallah M, Calnon DA, Cohen MC, DiFilippo FP, et al. Single photon-emission computed tomography. *J Nucl Cardiol* 2010;17(5):941–73.
7. Verger A, Djaballah W, Fourquet N, Rouzet F, Koehl G, Imbert L, et al. Comparison between stress myocardial perfusion SPECT recorded with cadmium-zinc-telluride and Anger cameras in various study protocols. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(3):331–40.
8. Kapur A, Latus KA, Davies G, Dhawan RT, Eastick S, Jarritt PH, et al. A comparison of three radionuclide myocardial perfusion tracers in clinical practice: the ROBUST study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(12):1608–16.

9. Robinson CN, van Aswegen A, Julious SA, Nunan TO, Thomson WH, Tindale WB, et al. The relationship between administered radiopharmaceutical activity in myocardial perfusion scintigraphy and imaging outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(2):329–35.
10. Taillefer R, Gagnon A, Laflamme L, Grégoire J, Léveillé J, Phaneuf DC. Same day injections of Tc-99m methoxy isobutyl isonitrile (hexamibi) for myocardial tomographic imaging: comparison between rest-stress and stress-rest injection sequences. *Eur J Nucl Med* 1989;15(3):113–7.
11. Heo J, Kegel J, Iskandrian AS, Cave V, Iskandrian BB. Comparison of same-day protocols using technetium-99m-sestamibi myocardial imaging. *J Nucl Med* 1992;33(2):186–91.
12. 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.
13. Verger A, Imbert L, Yagdigul Y, Fay R, Djaballah W, Rouzet F, et al. Factors affecting the myocardial activity acquired during exercise SPECT with a high-sensitivity cardiac CZT camera as compared with conventional Anger camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(3):522–8.
14. Gimelli A, Bottai M, Quaranta A, Giorgetti A, Genovesi D, Marzullo P. Gender differences in the evaluation of coronary artery disease with a cadmium-zinc telluride camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(10):1542–8.
15. Gimelli A, Bottai M, Giorgetti A, Genovesi D, Filidei E, Marzullo P. Evaluation of ischaemia in obese patients: feasibility and accuracy of a low-dose protocol with a cadmium-zinc telluride camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(8):1254–61.
16. Duvall WL, Croft LB, Ginsberg ES, Einstein AJ, Guma KA, George T, et al. Reduced isotope dose and imaging time with a high efficiency CZT SPECT camera. *J Nucl Cardiol* 2011;18(5):847–57.
17. Duvall WL, Slomka PJ, Gerlach JR, Sweeny JM, Baber U, Croft LB, et al. High-efficiency SPECT MPI: comparison of automated quantification, visual interpretation, and coronary angiography. *J Nucl Cardiol* 2013;20(5):763–73.
18. Nakazato R, Berman DS, Hayes SW, Fish M, Padgett R, Xu Y, et al. Myocardial perfusion imaging with a solid-state camera: simulation of a very low dose imaging protocol. *J Nucl Med* 2013;54(3):373–9.
19. Sharir T, Ben-Haim S, Merzon K, Prochorov V, Dickman D, Ben-Haim S, et al. High-speed myocardial perfusion imaging initial clinical comparison with conventional dual detector Anger camera imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:156–63.
20. Sharir T, Slomka PJ, Hayes SW, DiCarli MF, Ziffer JA, Martin WH, et al. Multicenter trial of high-speed versus conventional single-photon emission computed tomography imaging: quantitative results of myocardial perfusion and left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(18):1965–74.
21. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation* 1997;96(1):345–54.
22. Marie PY, Danchin N, Branly F, Angioi M, Grentzinger A, Virion JM, et al. Effects of medical therapy on outcome assessment using exercise thallium-201 single photon emission computed tomography imaging: evidence of a protective effect of beta-blocking antianginal medications. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(1):113–21.
23. Marie PY, Mercennier C, Danchin N, Djaballah K, Grentzinger A, Zannad F, et al. Residual exercise SPECT ischemia on treatment is a main determinant of outcome in patients with coronary artery disease treated medically at long-term with beta-blockers. *J Nucl Cardiol* 2003;10(4):361–8.
24. David N, Marie PY, Angioi M, Rodriguez RM, Hassan N, Olivier P, et al. Dipyridamole and exercise SPECT provide different estimates of myocardial ischaemic areas: role of the severity of coronary stenoses and of the increase in heart rate during exercise. *Eur J Nucl Med* 2000;27(7):788–99.
25. Cousins C, Miller DL, Bernardi G, Rehani MM, Schofield P, Vañó E, et al. ICRP Publication 120: radiological protection in cardiology.. *Ann ICRP* 2013;42(1):1–125.
26. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation* 2003;108:1404–18.
27. Gimelli A, Bottai M, Genovesi D, Giorgetti A, Di Martino F, Marzullo P. High diagnostic accuracy of low-dose gated-SPECT with solid-state ultrafast detectors: preliminary clinical results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(1):83–90.
28. Duvall WL, Sweeny JM, Croft LB, Ginsberg E, Guma KA, Henzlova MJ. Reduced stress dose with rapid acquisition CZT SPECT MPI in a non-obese clinical population: comparison to coronary angiography. *J Nucl Cardiol* 2012;19(1):19–27.
29. Esteves FP, Galt JR, Folks RD, Verdes L, Garcia EV. Diagnostic performance of low-dose rest/stress Tc-99m tetrofosmin myocardial perfusion SPECT using the 530c CZT camera: quantitative vs visual analysis. *J Nucl Cardiol* 2014;21(1):158–65.
30. Goto K, Takebayashi H, Kihara Y, Yamane H, Hagikura A, Morimoto Y, et al. Impact of combined supine and prone myocardial perfusion imaging using an ultrafast cardiac gamma camera for detection of inferolateral coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2014;174(2):313–7.
31. Fiechter M, Ghadri JR, Kuest SM, Pazhenkottil AP, Wolfrum M, Nkoulou RN, et al. Nuclear myocardial perfusion imaging with a novel cadmium-zinc-telluride detector SPECT/CT device: first validation versus invasive coronary angiography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(11):2025–30.



# Integration of dynamic parameters in the analysis of $^{18}\text{F}$ -FDopa PET imaging improves the prediction of molecular features of gliomas

Merwan Ginet<sup>1</sup> · Timothée Zaragori<sup>1,2</sup> · Pierre-Yves Marie<sup>1,3</sup> · Véronique Roch<sup>1</sup> · Guillaume Gauchotte<sup>4,5</sup> · Fabien Rech<sup>6,7</sup> · Marie Blonski<sup>6,7</sup> · Zohra Lamiral<sup>3</sup> · Luc Taillandier<sup>7,8</sup> · Laëtitia Imbert<sup>1,2</sup> · Antoine Verger<sup>1,2</sup> 

Received: 24 April 2019 / Accepted: 23 August 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

## Abstract

**Purpose**  $^{18}\text{F}$ -FDopa PET imaging of gliomas is routinely interpreted with standardized uptake value (SUV)-derived indices. This study aimed to determine the added value of dynamic  $^{18}\text{F}$ -FDopa PET parameters for predicting the molecular features of newly diagnosed gliomas.

**Methods** We retrospectively included 58 patients having undergone an  $^{18}\text{F}$ -FDopa PET for establishing the initial diagnosis of gliomas, whose molecular features were additionally characterized according to the WHO 2016 classification. Dynamic parameters, involving time-to-peak (TTP) values and curve slopes, were tested for the prediction of glioma types in addition to current static parameters, i.e., tumor-to-normal brain or tumor-to-striatum SUV ratios and metabolic tumor volume (MTV).

**Results** There were 21 IDH mutant without 1p/19q co-deletion (IDH+/1p19q-) gliomas, 16 IDH mutants with 1p/19q co-deletion (IDH+/1p19q+) gliomas, and 21 IDH wildtype (IDH-) gliomas. Dynamic parameters enabled differentiating the gliomas according to these molecular features, whereas static parameters did not. In particular, a longer TTP was the single best independent predictor for identifying (1) IDH mutation status (area under the curve (AUC) of 0.789, global accuracy of 74% for the criterion of a TTP  $\geq 5.4$  min) and (2) 1p/19q co-deletion status (AUC of 0.679, global accuracy of 69% for the criterion of a TTP  $\geq 6.9$  min). Moreover, the TTP from IDH- gliomas was significantly shorter than those from both IDH+/1p19q- and IDH+/1p19q+ ( $p \leq 0.007$ ).

**Conclusion** Prediction of the molecular features of newly diagnosed gliomas with  $^{18}\text{F}$ -FDopa PET and especially of the presence or not of an IDH mutation, may be obtained with dynamic but not with current static uptake parameters.

**Keywords**  $^{18}\text{F}$ -FDopa PET · Dynamic analysis · Glioma · Diagnosis · WHO 2016 classification · IDH mutation

Merwan Ginet and Timothée Zaragori contributed equally to this work.

This article is part of the Topical Collection on Oncology – Brain

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00259-019-04509-y>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Antoine Verger  
a.verger@chru-nancy.fr

<sup>1</sup> CHRU-Nancy, Department of Nuclear Medicine & Nancyclotep Imaging platform, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France

<sup>2</sup> IADI, INSERM, UMR 1254, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France

<sup>3</sup> Université de Lorraine, INSERM U1116, F-54000 Nancy, France

<sup>4</sup> CHRU-Nancy, Department of Pathology, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France

<sup>5</sup> INSERM U1256, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France

<sup>6</sup> Department of Neurosurgery, CHU-Nancy, F-54000 Nancy, France

<sup>7</sup> Centre de Recherche en Automatique de Nancy CRAN, CNRS UMR 7039, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France

<sup>8</sup> CHRU-Nancy, Department of Neuro-oncology, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France

## Introduction

The radiolabeled amino acid positron emission tomography (PET) imaging of gliomas is increasingly used for diagnostic and prognostic purposes, both for treatment planning and for tumor monitoring (whether under oncological treatment or without any treatment), including the specific diagnosis of glioma recurrence [1–5]. The Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) working group has recommended its use in these settings as a complement to standard magnetic resonance imaging (MRI) [6].

Until now, studies with 6- $^{18}\text{F}$ fluoro-L-DOPA ( $^{18}\text{F}$ -FDopa), an amino acid PET radiotracer approved and currently used in Europe for assessing recurrent brain tumors [7–10], have been mainly performed using standard uptake value (SUV)-derived indices such as tumor-to-brain or tumor-to-striatum ratios [7–9, 11, 12]. Albeit less used in routine practice, the metabolic tumor volume (MTV) has also been shown to be informative in this setting [13]. However, this standard analysis does not take into account the dynamic information previously shown to markedly improve the grading of gliomas, although this improvement was established for PET recorded with O-(2- $^{18}\text{F}$ fluoroethyl)-L-tyrosine ( $^{18}\text{F}$ -FET), another amino acid radiotracer extensively used in glioma imaging [14, 15]. In these dynamic  $^{18}\text{F}$ -FET studies, low-grade gliomas typically show a continuous increasing slope with a late time-to-peak, as opposed to an early time-to-peak, followed by a steeper slope in high-grade gliomas [14, 15]. Dynamic data of  $^{18}\text{F}$ -FDopa were previously analyzed in only a few pilot studies [16–18], without considering the molecular characteristics involved in the World Health Organization (WHO) 2016 classification of gliomas, and only by modeling tracer kinetics with multi-compartmental models [19]. For routine  $^{18}\text{F}$ -FET PET imaging, it has however been shown that a much more simple analysis of time-activity curves can provide key information for tumor characterization [14, 15].

In addition, the WHO classification of gliomas has recently been upgraded with the introduction of molecular parameters including IDH (isocitrate dehydrogenase enzyme isoform) mutation and 1p/19q co-deletion, leading to improve the link with patient prognosis [19]. In particular, the presence of an IDH mutation at initial diagnosis is strongly associated with an enhanced prognosis [19]. The correspondence with this new glioma classification has since been analyzed for PET performed with amino acids other than  $^{18}\text{F}$ -FDopa [20–23] or more recently with  $^{18}\text{F}$ -FDopa PET using only static parameters and with inconclusive results [24]. Notwithstanding the latter, the potential effect of IDH mutation on  $^{18}\text{F}$ -FDopa uptake has been suggested in diffuse gliomas [25, 26].

In light with the above, this study aimed to determine the added value of dynamic  $^{18}\text{F}$ -FDopa PET parameters for predicting the molecular features of newly diagnosed gliomas according to the WHO 2016 classification.

## Material and methods

### Patients

Consecutive patients in whom  $^{18}\text{F}$ -FDopa PET imaging was performed for a newly diagnosed glioma were retrospectively selected, and only those for whom the dynamic PET parameters and the features of IDH mutation and 1p/19q co-deletion status were available according to the WHO 2016 classification [19], were included for the final analysis. In addition, the time window between PET imaging and neuropathological confirmation was 56.0 (9.3; 109.0) days [8]. A flowchart describing patient selection is provided in Supplemental Fig. 1. The local ethics committee (Comité d’Ethique du CHRU de Nancy) approved the retrospective data evaluation on June 7, 2018, and the CNIL (National Commission on Information Technology and Liberties) number authorization was delivered on June 25, 2018 (R2018-11). This research complied with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all individuals included in the study.

### PET recording and reconstruction

$^{18}\text{F}$ -FDopa PET-computed tomography (CT) scans were obtained on a Biograph hybrid system involving a six-detector CT for attenuation correction (Biograph 6 True Point, SIEMENS, Erlangen, Germany). Patients were instructed to fast for at least 4 h and certain patients received Carbidopa administration 1 h prior to their exam, the latter having been shown to increase striatal dopaminergic activity [27], as well as brain tumor uptake [16]. The CT scan was first recorded and immediately followed by a 30-min 3D list-mode PET recording initiated during the bolus injection of 3 MBq of  $^{18}\text{F}$ -FDopa per kilogram of body weight. The static PET images were reconstructed with the list-mode data acquired from 10 to 30-min post-injection [9, 28] while the dynamic PET images involved 6 consecutive frames of 20 s each followed by 28 frames of 1 min each [18].

All images were reconstructed with an OSEM 2D algorithm (2 iterations, 21 subsets, 4-mm Gaussian post-reconstruction filter), corrected for attenuation, scatter, and radioactive decay, and displayed in a  $256 \times 256$  matrix with  $2.7 \times 2.7 \times 3.0 \text{ mm}^3$  voxels.

### Analyses of PET images

Different regions of interest (ROIs) were placed on the static PET images using a dedicated software (Oasis, Nicesoft, Paris, France). These consisted of two spherical ROIs of 2-cm diameter each, the first of which was centered on the tumor area of maximum uptake [17] for determining maximal and mean standardized uptake values ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  and  $\text{SUV}_{\text{mean}}$ , respectively) of the tumor, and the second on the contralateral basal ganglia for the computing of tumor-to-striatum (TSR)



ratios. An elliptic ROI ( $2 \times 4$  cm) was additionally positioned on the semi-oval center of the unaffected contralateral hemisphere, including white and gray matter [9], for the computing of tumor-to-normal brain (TBR) ratios. TSR and TBR were computed as  $SUV_{mean}$  or  $SUV_{max}$  of the tumor divided by the  $SUV_{mean}$  of the striatum ( $TSR_{mean}$  and  $TSR_{max}$ ) or of normal brain ( $TBR_{mean}$  and  $TBR_{max}$ ).

The tumor could not be detected on  $^{18}F$ -FDopa PET images ( $TBR_{max} < 1.6$ ) in 10 cases where the tumor ROIs were placed at the site of the MRI abnormalities with a fused display of PET and Fluid Attenuation Inversion Recovery (FLAIR) MRI images [9].

As previously described, the metabolic tumor volume (MTV) was obtained through a 3D auto-contouring process with a threshold corresponding to the  $SUV_{mean}$  of the contralateral striatum [13].

In addition, given that TBR values are likely to be much less influenced by Carbidopa premedication than SUV, time-activity curves, representing the evolution of the  $TBR_{mean}$  as a function of time ( $TAC_{ratio}$ ), were extracted with the PLANET® Dose software (DOSIsoft, Cachan, France) and with the ROIs previously placed on the static images (see above). Each dynamic frame was previously registered on the CT images, to take into account potential patient movements during acquisitions [29]. Two dynamic parameters were determined from fitted curves to overcome noise effects, using a method already validated for  $^{18}F$ -FET in the same setting [30], namely (i) time-to-peak (TTP), corresponding to the delay between the beginning of the dynamic acquisition (time of tracer injection) and the time-point of the maximal  $TBR_{mean}$  value and (ii) the slope from the 10th minute of the  $TBR_{mean}$ -based curve, calculated through linear regressions applied on the 10th to 30th minute interval.

### Pathological grading of gliomas

Glioma classification according to the WHO 2016 standard was obtained from tumor samples provided by surgery or stereotactic biopsy [19]. IDH mutation status was assessed by immunohistochemistry with IDH1 R132H protein expression (Dianova, clone H09), or Sanger sequencing in case of ATRX immunohistochemical loss without IDH1 R132H staining [31]. Tumors presenting oligodendroglial morphology or showing IDH mutation without ATRX loss were additionally tested for 1p/19q co-deletion using multiplex PCR fragment analysis (loss of heterozygosity), or comparative genomic hybridization [26].

### Statistical analysis

Categorical variables are expressed as percentages and continuous variables as medians (first quartile, third quartile). Intergroup comparisons were performed with Chi-squared tests for categorical variables and Mann-Whitney tests or Kruskal-Wallis tests for continuous variables. In the first step,

Mann-Whitney tests were performed between gliomas with and without IDH mutation and additionally between gliomas with and without a 1p/19q co-deletion. A multivariate model including both static and dynamic parameters was applied for parameters reaching a sufficiently high level of significance at univariate analysis (probability value equal or less than 0.1). In the second step, Kruskal-Wallis tests were performed between the three following glioma groups: IDH mutant without 1p/19q co-deleted gliomas, IDH mutant with 1p/19q co-deleted gliomas, and IDH wildtype gliomas. Probability values of less than 0.05 were considered significant.

Receiver-operating-characteristic (ROC) curves were also tested for the prediction of molecular parameters (i.e., IDH mutation and 1p/19q co-deletion) by static and dynamic PET parameters. Optimal threshold values, extracted from the ROC curves, were considered to be those associated with the maximal value of the product of sensitivity by specificity. Analyses were performed with the SPSS (SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp) software package.

## Results

### Patients

Fifty-eight patients (44.8 (34.2, 59.4) years old, 20 women) were retrospectively selected with histological diagnosis obtained by surgery ( $n = 34$ ) or biopsy ( $n = 24$ ): 21 IDH mutant without 1p/19q co-deletion (IDH+/1p19q-) gliomas, 16 IDH mutant with 1p/19q co-deletion (IDH+/1p19q+) gliomas, and 21 with IDH wildtype (IDH-) gliomas, according to the WHO 2016 classification (Table 1). Contrast enhancement on T1-weighted gadolinium-injected MRI was observed in 7 (33.3%) patients with IDH+/1p19q- gliomas, 2 (12.5%) patients with IDH+/1p19q+ gliomas, and 10 (47.6%) patients with IDH- gliomas (Table 1). The 10 tumors that could not be detected with  $^{18}F$ -FDopa PET ( $TBR_{max} < 1.6$ ) were only diffuse gliomas involving 5 IDH+/1p19q- gliomas (23.8% of this population), 2 IDH+/1p19q+ gliomas (12.5% of this population) and 3 IDH- gliomas (14.3% of this population) (Table 1). No significant difference in Carbidopa premedication ( $p = 0.27$ ) was noted among the 3 glioma groups (i.e., (i) IDH+/1p19q-, (ii) IDH+/1p19q+, and (iii) IDH- groups). All static and dynamic PET parameters did not significantly differ between anaplastic (grade III WHO 2016) and non-anaplastic gliomas (grade II WHO 2016) ( $p > 0.54$ ).

### Prediction of the IDH mutation and 1p/19q co-deletion statuses

Results of univariate analyses are depicted in Table 2 and ROC curves in Figs. 1 and 2. As detailed in Table 2, only dynamic parameters (i.e., TTP and slope) were significant univariate PET predictors of the IDH mutation status (for



**Table 1** Patient characteristics

	Patients			Age (years), median (Q1, Q3)	Female gender, <i>n</i> (%)
	All ( <i>n</i> = 58), <i>n</i> (%)	TBR <sub>max</sub> < 1.6 ( <i>n</i> = 10), <i>n</i> (%)	CE on MRI ( <i>n</i> = 19), <i>n</i> (%)		
IDH+/1p19q- astrocytomas	12 (20.7%)	3 (30.0%)	4 (21.1%)	IDH+/1p19q- gliomas ( <i>n</i> = 21)	37.3 (30.2, 49.9) 7 (33.3%)
Anaplastic IDH+/1p19q- astrocytomas	8 (13.8%)	2 (20.0%)	2 (10.5%)		
IDH+/1p19q- glioblastomas	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)		
IDH+/1p19q+ oligodendrogliomas	7 (12.1%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	IDH+/1p19q+ gliomas ( <i>n</i> = 16)	38.8 (34.9, 58.2) 5 (31.3%)
Anaplastic IDH+/1p19q+ oligodendrogliomas	9 (15.5%)	2 (20.0%)	1 (5.3%)		
IDH- astrocytomas	6 (10.3%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	IDH- gliomas ( <i>n</i> = 21)	58.6 (40.8, 69.5) <sup>†</sup> 8 (38.1%)
Anaplastic IDH- astrocytomas	5 (8.6%)	2 (20.0%)	1 (5.3%)		
IDH- glioblastomas	10 (17.2%)	0 (0.0%)	9 (47.4%)		
			<i>p</i> value	0.016*	0.901

\**p* < 0.05 for the global 3 groups comparisons

<sup>†</sup>*p* < 0.05 for comparison between IDH mutant and IDH wildtype gliomas

CE, contrast enhancement; IDH+/1p19q-, IDH mutant without 1p/19q co-deletion gliomas; IDH+/1p19+, IDH mutant with 1p/19q co-deletion gliomas; IDH-, IDH wildtype gliomas; TBR, tumor-to-brain ratio

TTP *p* < 0.001, area under the curve (AUC) = 0.789, and for slope *p* = 0.013 and AUC = 0.698) whereas TTP was the sole significant predictor of the 1p/19q co-deletion status (*p* = 0.034 and AUC = 0.679). The global accuracies for predicting the IDH mutation status reached 74% (sensitivity 76%, specificity 73%) when using the criterion of a TTP ≥ 5.4 min, and 62% (sensitivity 67%, specificity 59%) when using the criterion of a slope ≥ -0.39 h<sup>-1</sup> (Fig. 1). For the prediction of the 1p/19q co-deletion status, a global diagnostic accuracy of 69% (sensitivity 69%, specificity 69%) was achieved when using

the criterion of a TTP ≥ 6.9 min (Fig. 2). No static parameter reached a sufficiently high level of significance at univariate analysis (Table 2) to be tested in a multivariate model together with the significant univariate dynamic parameters (Fig. 3).

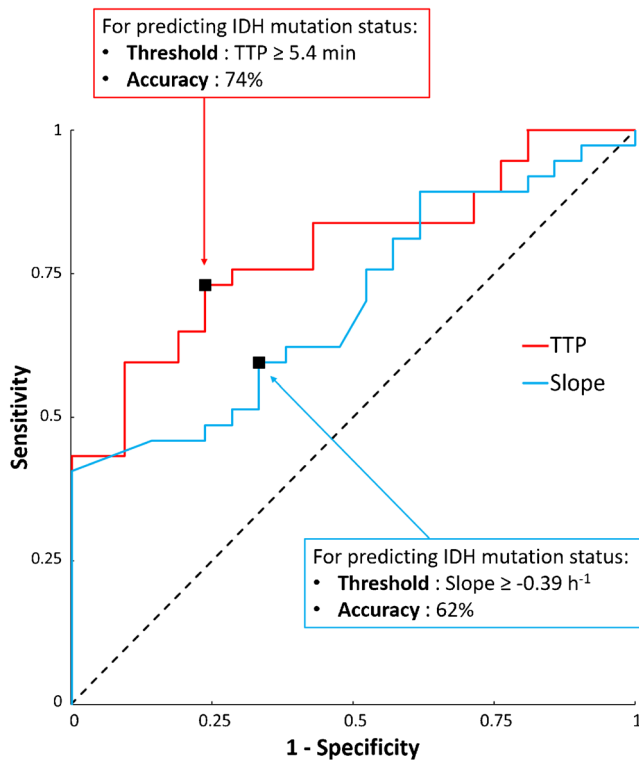
### Prediction of IDH+/1p19q- gliomas, IDH+/1p19q+ gliomas, and IDH- gliomas

Intergroup comparisons of PET parameters in each of the three glioma groups are given in Table 3. TTP was the only

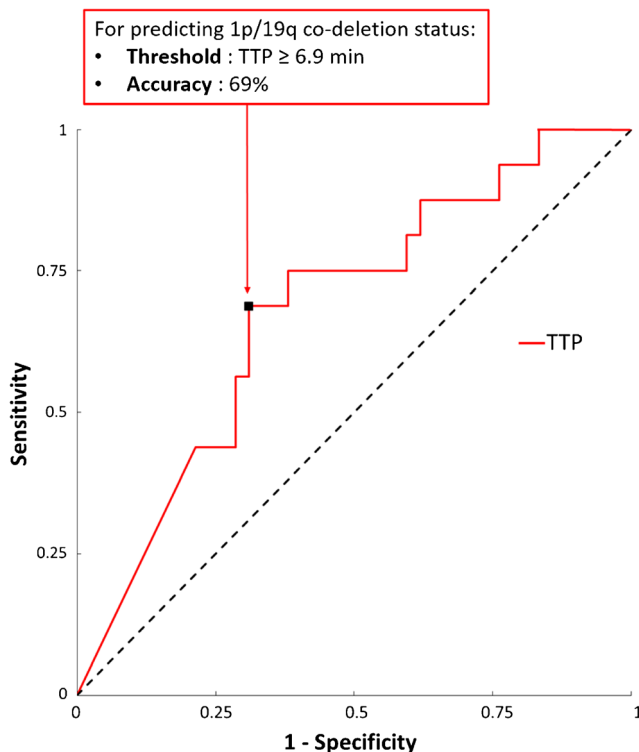
**Table 2** Results of the univariate analyses for predicting IDH mutation and 1p/19q co-deletion statuses with the considered static and dynamic PET variables

Parameter	<i>p</i> value	AUC	Cut-off	Sensitivity	Specificity	Accuracy
IDH mutation status						
TSR <sub>mean</sub>	0.704	NS	—	—	—	—
TSR <sub>max</sub>	0.955	NS	—	—	—	—
TBR <sub>mean</sub>	0.523	NS	—	—	—	—
TBR <sub>max</sub>	0.734	NS	—	—	—	—
MTV (mL)	0.740	NS	—	—	—	—
TTP (min)	< 0.001*	0.789	≥ 5.4	76%	73%	74%
Slope (h <sup>-1</sup> )	0.013*	0.698	≥ -0.39	67%	59%	62%
1p/19q co-deletion status						
TSR <sub>mean</sub>	0.708	NS	—	—	—	—
TSR <sub>max</sub>	0.429	NS	—	—	—	—
TBR <sub>mean</sub>	0.931	NS	—	—	—	—
TBR <sub>max</sub>	0.774	NS	—	—	—	—
MTV (mL)	0.531	NS	—	—	—	—
TTP (min)	0.034*	0.679	≥ 6.9	69%	69%	69%
Slope (h <sup>-1</sup> )	0.186	NS	—	—	—	—

\**p* value < 0.05; AUC, area under the curve; MTV, metabolic tumor volume; NS, non-significant; TBR, tumor-to-brain ratio; TSR, tumor-to-striatum ratio; TTP, time-to-peak



**Fig. 1** ROC curves illustrating the sensitivity and specificity of TTP and slope in predicting IDH mutation status. Optimal thresholds and its associated accuracies are indicated



**Fig. 2** ROC curves illustrating the sensitivity and specificity of TTP in predicting 1p/19q co-deletion status. Optimal threshold and its associated accuracy are indicated

significant univariate PET predictor of this 3-group comparison discriminating IDH<sup>-</sup> gliomas from IDH<sup>+</sup>/1p19q<sup>-</sup> gliomas ( $p = 0.007$ , AUC = 0.766, cut-off 5.1 min, accuracy 74%, sensitivity 76%, specificity 71%) as well as IDH<sup>+</sup>/1p19q<sup>+</sup> gliomas ( $p = 0.003$ , AUC = 0.818, cut-off 6.2 min, accuracy 78%, sensitivity 75%, specificity 81%).

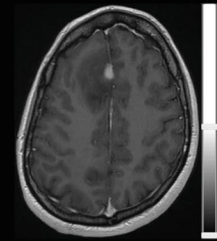
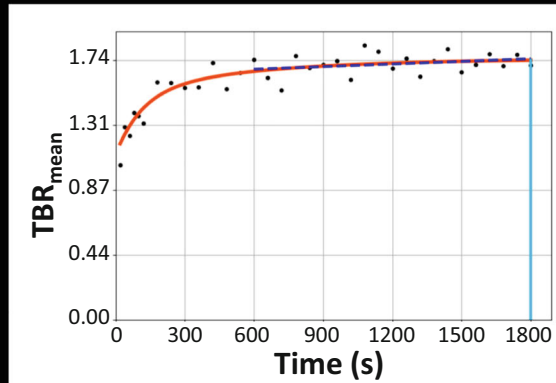
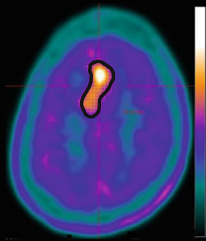
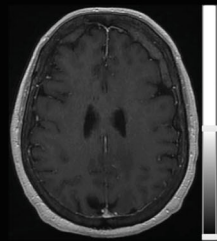
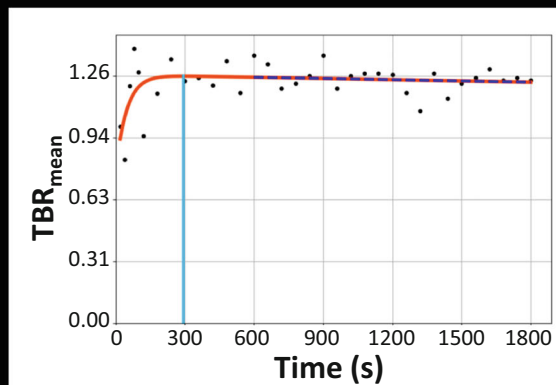
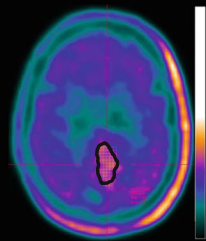
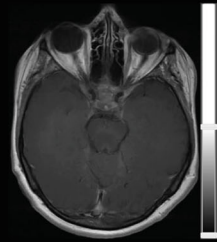
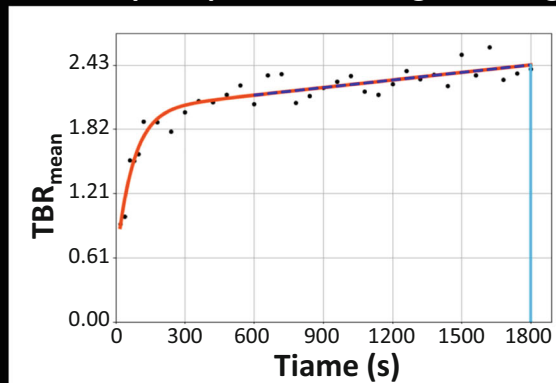
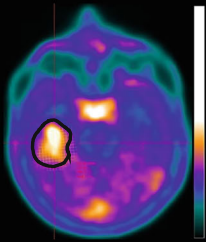
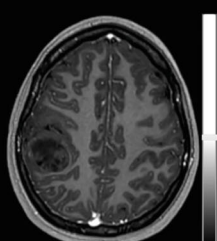
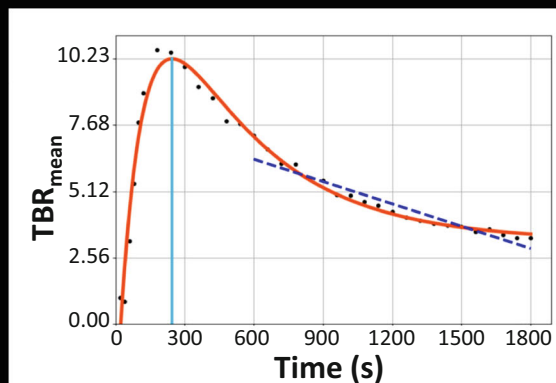
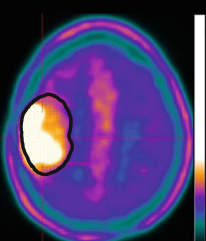
## Discussion

The present study shows that the prediction of the molecular features according to the WHO 2016 classification of newly diagnosed gliomas with <sup>18</sup>F-FDopa PET imaging and especially the assessment of IDH mutation is achieved owing exclusively to dynamic parameters, and especially TTP. Dynamic <sup>18</sup>F-FDopa PET parameters were able to discriminate IDH wildtype gliomas from the IDH mutant gliomas associated or not with a 1p/19q co-deletion, underlying the more general information that IDH mutation can be predicted non-invasively to a certain level by <sup>18</sup>F-FDopa PET. The dynamic PET TTP parameter was additionally found to be a predictor of the 1p/19q co-deletion status, although at a lower level of significance.

To date, the characterization of gliomas with dynamic analyses of <sup>18</sup>F-FDopa PET has been reported in only a few studies, which were furthermore performed with compartmental models and involved limited numbers of patients (16 to 37), all of which had inconclusive or poorly conclusive results [16–18]. These previous studies were moreover based on the 2007 WHO classification of gliomas [32], whereas the WHO 2016 classification, including molecular parameters, provides a much more accurate characterization with regard to prognostic and therapeutic outcomes [19]. This recent upgrade in the WHO classification is mainly related to the introduction of molecular parameters of high prognostic and therapeutic significance, especially the presence or absence of IDH mutation and 1p/19q co-deletion [19]. In addition, the use of dynamic analysis with <sup>18</sup>F-FDopa PET is not yet proposed in the recent EANM guidelines for brain tumor imaging [28].

The present study proposes a simple approach for the dynamic analysis of <sup>18</sup>F-FDopa PET, easily transposable to clinical practice and comparable with that previously validated in a similar setting for <sup>18</sup>F-FET, another amino acid PET radiotracer [14, 15].

As a result, the use of the dynamic TTP parameter enabled a non-invasive prediction of the IDH mutation status independently of the presence or absence of an additional 1p/19q co-deletion. The IDH wildtype gliomas exhibited a particularly short TTP, a feature currently considered to characterize those gliomas associated with a particularly poor outcome [33]. From a clinical standpoint, differentiating the group of IDH wildtype gliomas from IDH mutant gliomas with a non-invasive method is particularly useful, thereby favoring the

**a. IDH-mutant astrocytoma****b. IDH-wildtype astrocytoma****c. Anaplastic IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendroglioma****d. IDH-wildtype glioblastoma**

**Table 3** Median (interquartile range) of all considered static or dynamic PET parameters in each of the three glioma groups with the results of intergroup comparisons

Parameter	IDH+/1p19q- (n = 21)	IDH+/1p19q+ (n = 16)	IDH- (n = 21)	p value
TSR <sub>mean</sub>	1.04 (0.88, 1.29)	1.30 (0.95, 1.55)	1.16 (0.88, 1.49)	0.687
TSR <sub>max</sub>	1.91 (1.30, 2.42)	2.16 (1.45, 3.06)	2.38 (1.33, 3.32)	0.766
TBR <sub>mean</sub>	1.35 (1.24, 1.73)	1.58 (1.24, 2.01)	1.63 (1.23, 2.23)	0.832
TBR <sub>max</sub>	2.54 (1.66, 3.39)	2.94 (1.88, 4.08)	3.33 (1.73, 4.81)	0.742
MTV (mL)	16.60 (2.34, 37.24)	25.97 (12.98, 42.40)	17.88 (2.58; 62.23)	0.642
TTP (min)	7.87 (4.81; 30.00)†	10.85 (5.09, 30)†	4.09 (2.64, 5.69)	0.001*
Slope (h <sup>-1</sup> )	-0.12 (-0.85, 0.13)	-0.29 (-1.27, 0.29)	-0.65 (-2.20, -0.14)	0.05

\* $p < 0.05$  for intergroup comparison between 3 groups

† $p < 0.05$  for comparison with IDH- gliomas

IDH+/1p19q-, IDH mutant without 1p/19q co-deletion gliomas; IDH+/1p19q+, IDH mutant with 1p/19q co-deletion gliomas; IDH-, IDH wildtype gliomas; MTV, metabolic tumor volume; TBR, tumor-to-brain ratio; TSR, tumor-to-striatum ratio; TTP, time-to-peak

identification of patients for whom initiating treatment cannot be delayed [34]. It is even more important when dealing with IDH wildtype diffuse gliomas where searching for MRI contrast enhancement is unfortunately weakly contributive (only one patient with IDH wildtype astrocytoma exhibited contrast enhancement on MRI in the present study (see Table 1)). On the other hand, predicting the IDH mutant gliomas conferring a better prognosis [33] could benefit elderly patients presenting high rates of clinical deficit at initial diagnosis and for whom biopsy or surgery is particularly at risk [35].

Moreover, our results suggest that TTP may also provide a certain degree of prediction of the 1p/19q co-deletion status. This prediction may be obtained with the criterion of a particularly long TTP, of at least 6.9 min, in contrast to the most aggressive IDH wildtype entities. This additional observation is also of particular importance since gliomas with both IDH mutation and a 1p/19q co-deletion are currently characterized

by high amino acid uptakes, notably with <sup>18</sup>F-FET and <sup>11</sup>C-methionine PET, which may lead to a difficult differentiation from glioblastoma in static analyses [36–38].

In addition, one PET study performed with another amino acid, <sup>11</sup>C-methionine, had proposed to discriminate the oligodendroglial component of gliomas through the criterion of a lower slope at the late phase [39]. These results are clearly different from those of the present <sup>18</sup>F-FDopa study, confirming that the kinetics information provided by the different amino acid radiotracers is not comparable in this clinical setting [40].

The mechanisms leading to the tumor uptake of amino acid radiotracers have mostly been analyzed for <sup>18</sup>F-FET and still remain to be fully understood, particularly for <sup>18</sup>F-FDopa. While it is generally considered that the uptake of <sup>18</sup>F-FDopa is carried out with the L-system amino acid transporters and in particular, with the LAT1 transporters which are over-expressed in gliomas, the intensity of <sup>18</sup>F-FDopa uptake is nonetheless not correlated with the level of LAT1 expression [41]. Indeed, the tumor uptake of amino acid tracers is also correlated with cell proliferation and microvessel density, with a disruption of the blood brain barrier likely facilitating the initial tumor uptake of the tracers, as well as their subsequent passive back diffusion [42]. It must nevertheless be pointed out that the faster kinetics observed herein for certain tumors is not solely explained by the breakdown of the blood brain barrier. This is particularly the case for our eleven IDH wildtype astrocytomas for which the kinetics were in most of cases particularly fast, with short TTP and negative slope, whereas the MRI contrast enhancement, which accompanies the breakdown of the blood brain barrier, was observed in only one of these IDH wildtype astrocytomas (Table 1).

In high-grade tumors, the breakdown of the blood brain barrier, but also microvessel density and LAT1 expression, are particularly manifest [42], thereby explaining our observations of a faster uptake and a faster washout of <sup>18</sup>F-FDopa within the IDH wildtype gliomas. This consideration is

**Fig. 3** Representative examples of metabolic tumor volume delineation for each glioma group, performed on an axial slice of <sup>18</sup>F-FDopa PET (left column) with the dynamic TBR<sub>mean</sub> curve (middle column) providing the time-to-peak delay-time (light blue line) and the 10 to 30 min slope (dark blue line), along with, for illustration purposes, the same slice location recorded on contrast-enhanced T1-weighted MRI (right column). **a** 27-year-old woman with an IDH mutant astrocytoma with contrast enhancement on T1-weighted gadolinium-injected MRI (TBR<sub>mean</sub> of 1.4, TBR<sub>max</sub> of 2.7, TSR<sub>mean</sub> of 1, TSR<sub>max</sub> of 2, MTV of 16.6 mL, TTP of 30 min, and slope of 0.21 h<sup>-1</sup>). **b** 79-year-old woman with an IDH wildtype astrocytoma without contrast enhancement on T1-weighted gadolinium-injected MRI (TBR<sub>mean</sub> of 1.3, TBR<sub>max</sub> of 1.6, TSR<sub>mean</sub> of 1, TSR<sub>max</sub> of 1.2, MTV of 12.3 mL, TTP of 4.9 min, and slope of -0.07 h<sup>-1</sup>). **c** 57-year-old woman with an anaplastic IDH mutant and 1p/19q co-deleted oligodendroglioma without contrast enhancement on T1-weighted gadolinium-injected MRI (TBR<sub>mean</sub> of 1.7, TBR<sub>max</sub> of 2.8, TSR<sub>mean</sub> of 1.3, TSR<sub>max</sub> of 2.2, MTV of 27.5 mL, TTP of 30 min, and slope of 0.86 h<sup>-1</sup>). **d** 22-year-old woman with an IDH wildtype glioblastoma with contrast enhancement on T1-weighted gadolinium-injected MRI (TBR<sub>mean</sub> of 2.7, TBR<sub>max</sub> of 5.3, TSR<sub>mean</sub> of 2.2, TSR<sub>max</sub> of 4.2, MTV of 73 mL, TTP of 4.1 min, and slope of -0.34 h<sup>-1</sup>)

supported by previous kinetic modeling studies where high-grade tumors, representing the most aggressive entities, were found exhibiting the highest transport rate constant [16].

Up to now, no previous  $^{18}\text{F}$ -FDopa PET imaging study had been conducted to discriminate the molecular features of gliomas according to the WHO 2016 classification in a population including both diffuse gliomas and glioblastomas and using dynamic parameters. A few studies [24–26] had already attempted to characterize these molecular features with static parameters and in populations including (i) both diffuse gliomas and glioblastomas but with inconclusive results with regard to the discrimination of IDH mutation or 1p/19q co-deletion [24] and (ii) only diffuse gliomas and with results showing a significantly higher  $^{18}\text{F}$ -FDopa uptake in IDH mutant gliomas comparatively with the IDH wildtype gliomas [25, 26]. These findings are in accordance with those from the present study in which no static parameter was able to discriminate the molecular features of gliomas in our admixed population of diffuse gliomas and glioblastomas. In addition, we also found that the IDH wildtype diffuse gliomas (IDH wildtype astrocytomas) showed a significantly lower MTV than IDH mutant diffuse gliomas (IDH mutant astrocytomas and IDH mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas) (see additional results in Supplemental Fig. 2). It should also be pointed out that glioblastomas (grade IV gliomas) were able to be discriminated herein from all other gliomas with the dual criterion of a high MTV and short TTP ( $p < 0.01$ , accuracy of 95%, see Supplemental Fig. 2).

Our retrospectively selected study population represents a particular and highly selected group, even if the proportions of the different glioma types fit well with data from epidemiological studies [43]. Nevertheless, extrapolation to more general populations should be carried out with caution, particularly for the diagnostic thresholds and performances documented herein for the prediction of each glioma type with  $^{18}\text{F}$ -FDopa PET. It should additionally be pointed out that the TAC ratios used in the present study likely allow overcoming a possible interference of Carbidopa premedication taken by certain patients [27], thereby rendering our results as independent as possible of this premedication. Notwithstanding, close results were documented when SUV values were used instead of TBR for TAC in the present study, with dynamic parameters being the sole predictors, namely (1) TTP and slope for IDH mutation and (2) slope for 1p/19q co-deletion (results not shown). Finally, it should also be kept in mind that dynamic analyses could only be obtained with a dual analysis of MRI images in instances of a very low tumor uptake of  $^{18}\text{F}$ -FDopa PET. This was the case of 17% of our patients, a proportion comparable with those previously documented in other amino acid PET studies [44, 45].

Altogether, the present study highlights the significant added value of including dynamic parameters for the routine analysis of the  $^{18}\text{F}$ -FDopa PET imaging of gliomas. The latter

is indeed associated with a marked improvement in the characterization of molecular features of newly diagnosed gliomas according to the WHO 2016 classification, especially for the non-invasive identification of IDH mutation status. These findings need to be further confirmed in larger scale prospective trials involving additional clinical and MRI variables of interest, in order to improve the non-invasive prediction of glioma types as well as to optimize patient management. Further clinical questions involving  $^{18}\text{F}$ -FDopa PET imaging in gliomas such as recurrence or treatment monitoring could also be assessed by integrating these dynamic parameters.

**Acknowledgments** The authors thank Pierre Pothier for his critical review of the manuscript.

## Compliance with ethical standards

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

**Ethical approval** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent** Informed written consent was obtained from all individual participants included in the study.

## References

1. Langen K-J, Galldiks N, Hattingen E, Shah NJ. Advances in neuro-oncology imaging. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:279.
2. Langen K-J, Galldiks N. Update on amino acid PET of brain tumours. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:354–61.
3. Galldiks N, Langen K-J. Amino acid PET in neuro-oncology: applications in the clinic. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17:395–7.
4. Verger A, Langen KJ. PET Imaging in Glioblastoma: use in clinical practice. In: De Vleeschouwer S, editor. *Glioblastoma*. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017. pp. 155–174.
5. Verger A, Arbizu J, Law I. Role of amino-acid PET in high-grade gliomas: limitations and perspectives. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;62:254–66.
6. Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, et al. Response assessment in neuro-oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro-Oncol*. 2016;18:1199–208.
7. Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al.  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med*. 2006;47:904–11.
8. Fueger BJ, Czernin J, Cloughesy T, Silverman DH, Geist CL, Walter MA, et al. Correlation of 6- $^{18}\text{F}$ -Fluoro-L-Dopa PET uptake with proliferation and tumor grade in newly diagnosed and recurrent gliomas. *J Nucl Med*. 2010;51:1532–8.
9. Janvier L, Olivier P, Blonski M, Morel O, Vignaud J-M, Karcher G, et al. Correlation of SUV-derived indices with tumoral



- aggressiveness of gliomas in static 18F-FDOPA PET: use in clinical practice. *Clin Nucl Med*. 2015;40:e429–35.
10. Humbert O, Bourg V, Mondot L, Gal J, Bondiau P-Y, Fontaine D, et al. 18F-DOPA PET/CT in brain tumors: impact on multidisciplinary brain tumor board decisions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:558–68.
  11. Bund C, Heimbürger C, Imperiale A, Lhermitte B, Chenard M-P, Lefebvre F, et al. FDOPA PET-CT of nonenhancing brain tumors. *Clin Nucl Med*. 2017;42:250–7.
  12. Patel CB, Fazzari E, Chakhoyan A, Yao J, Raymond C, Nguyen H, et al. 18F-FDOPA PET and MRI characteristics correlate with degree of malignancy and predict survival in treatment-naïve gliomas: a cross-sectional study. *J Neuro-Oncol*. 2018;139:399–409.
  13. Schwarzenberg J, Czernin J, Cloughesy TF, Ellingson BM, Pope WB, Grogan T, et al. Treatment response evaluation using 18F-FDOPA PET in patients with recurrent malignant glioma on bevacizumab therapy. *Clin Cancer Res*. 2014;20:3550–9.
  14. Pöppel G, Kreth FW, Mehrkens JH, Herms J, Seelos K, Koch W, et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1933–42.
  15. Lohmann P, Herzog H, Rota Kops E, Stoffels G, Judov N, Filss C, et al. Dual-time-point O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for grading of cerebral gliomas. *Eur Radiol*. 2015;25:3017–24.
  16. Schiepers C, Chen W, Cloughesy T, Dahlbom M, Huang S-C. 18F-FDOPA kinetics in brain tumors. *J Nucl Med*. 2007;48:1651–61.
  17. Nioche C, Soret M, Gontier E, Lahutte M, Dutertre G, Dulou R, et al. Evaluation of quantitative criteria for glioma grading with static and dynamic 18F-FDopa PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2013;38:81–7.
  18. Kratochwil C, Combs SE, Leotta K, Afshar-Oromieh A, Rieken S, Debus J, et al. Intra-individual comparison of 18F-FET and 18F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. *Neuro-Oncol*. 2014;16:434–40.
  19. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;131:803–20.
  20. Lopci E, Riva M, Olivari L, Raneri F, Soffietti R, Piccardo A, et al. Prognostic value of molecular and imaging biomarkers in patients with supratentorial glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1155–64.
  21. Verger A, Stoffels G, Bauer EK, Lohmann P, Blau T, Fink GR, et al. Static and dynamic 18F-FET PET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:443–51.
  22. Kebir S, Weber M, Lazaridis L, Deuschl C, Schmidt T, Mönninghoff C, et al. Hybrid 11C-MET PET/MRI combined with “Machine Learning” in glioma diagnosis according to the revised glioma WHO classification 2016. *Clin Nucl Med*. 2019;44:214–20.
  23. Suchorska B, Giese A, Biczok A, Unterrainer M, Weller M, Drexler M, et al. Identification of time-to-peak on dynamic 18F-FET-PET as a prognostic marker specifically in IDH1/2 mutant diffuse astrocytoma. *Neuro-Oncol*. 2018;20:279–88.
  24. Cicone F, Carideo L, Scaringi C, Arcella A, Giangaspero F, Scopinaro F, et al. 18F-DOPA uptake does not correlate with IDH mutation status and 1p/19q co-deletion in glioma. *Ann Nucl Med*. 2019;33:295–302.
  25. Verger A, Metellus P, Sala Q, Colin C, Bialecki E, Taieb D, et al. IDH mutation is paradoxically associated with higher 18F-FDOPA PET uptake in diffuse grade II and grade III gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1306–11.
  26. Isal S, Gauchotte G, Rech F, Blonski M, Planel S, Chawki MB, et al. A high 18F-FDOPA uptake is associated with a slow growth rate in diffuse Grade II–III gliomas. *Br J Radiol*. 2018;91(1084):20170803.
  27. Hoffman JM, Melega WP, Hawk TC, Grafton SC, Luxen A, Mahoney DK, et al. The effects of carbidopa administration on 6-[18F]fluoro-L-dopa kinetics in positron emission tomography. *J Nucl Med*. 1992;33:1472–7.
  28. Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:540–57.
  29. Ye H, Wong K-P, Wardak M, Dahlbom M, Kepe V, Barrio JR, et al. Automated movement correction for dynamic PET/CT images: evaluation with phantom and patient data. *Chen K, editor. PLoS ONE*. 2014;9:e103745.
  30. Ceccon G, Lohmann P, Stoffels G, Judov N, Filss CP, Rapp M, et al. Dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy. *Neuro-Oncol*. 2017;19:281–8.
  31. Perizzolo M, Winkfein B, Hui S, Krulicki W, Chan JA, Demetrick DJ. IDH mutation detection in formalin-fixed paraffin-embedded gliomas using multiplex PCR and single-base extension: IDH1/2 mutation detection by SNaPshot®. *Brain Pathol*. 2012;22:619–24.
  32. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2007;114:97–109.
  33. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med*. 2015;372:2481–98.
  34. Pallud J, Blonski M, Mandonnet E, Audureau E, Fontaine D, Sanai N, et al. Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. *Neuro-Oncol*. 2013;15:595–606.
  35. Kaloshi G, Psimaras D, Mokhtari K, Dehais C, Houillier C, Marie Y, et al. Supratentorial low-grade gliomas in older patients. *Neurology*. 2009;73:2093–8.
  36. Jansen NL, Schwartz C, Graute V, Eigenbrod S, Lutz J, Egensperger R, et al. Prediction of oligodendroglial histology and LOH 1p/19q using dynamic [18F]FET-PET imaging in intracranial WHO grade II and III gliomas. *Neuro-Oncol*. 2012;14:1473–80.
  37. Manabe O, Hattori N, Yamaguchi S, Hirata K, Kobayashi K, Terasaka S, et al. Oligodendroglial component complicates the prediction of tumour grading with metabolic imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:896–904.
  38. Bashir A, Brennum J, Broholm H, Law I. The diagnostic accuracy of detecting malignant transformation of low-grade glioma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography: a retrospective study. *J Neurosurg*. 2018;130:451–64.
  39. Nomura Y, Asano Y, Shinoda J, Yano H, Ikegami Y, Kawasaki T, et al. Characteristics of time-activity curves obtained from dynamic 11C-methionine PET in common primary brain tumors. *J Neuro-Oncol*. 2018;138:649–58.
  40. Verger A, Taieb D, Guedj E. Is the information provided by amino acid PET radiopharmaceuticals clinically equivalent in gliomas? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1408–10.
  41. Dadone-Montaudié B, Ambrosetti D, Dufour M, Darcourt J, Almairac F, Coyne J, et al. [18F] FDOPA standardized uptake values of brain tumors are not exclusively dependent on LAT1 expression. *PLoS One*. 2017;12:e0184625.
  42. Pöppel G, Kreth FW, Herms J, Koch W, Mehrkens JH, Gildehaus FJ, et al. Analysis of 18F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *J Nucl Med*. 2006;47:393–403.
  43. Jiang H, Cui Y, Wang J, Lin S. Impact of epidemiological characteristics of supratentorial gliomas in adults brought about by the 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system. *Oncotarget*. 2017;8:20354–61.

44. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Todica A, Eigenbrod S, et al. Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma. *J Nucl Med*. 2015;56:9–15.
45. Unterrainer M, Schweisthal F, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Fendler WP, et al. Serial 18F-FET PET imaging of primarily 18F-FET-negative glioma: does it make sense? *J Nucl Med*. 2016;57:1177–82.


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

ORIGINAL RESEARCH

Open Access



# Use of static and dynamic [ $^{18}\text{F}$ ]-F-DOPA PET parameters for detecting patients with glioma recurrence or progression

Timothée Zaragori<sup>1,2†</sup>, Merwan Ginet<sup>1†</sup>, Pierre-Yves Marie<sup>1,3</sup>, Véronique Roch<sup>1</sup>, Rachel Grignon<sup>1</sup>, Guillaume Gauchotte<sup>4,5</sup>, Fabien Rech<sup>6,7</sup>, Marie Blonski<sup>7,8</sup>, Zohra Lamiral<sup>3</sup>, Luc Taillandier<sup>7,8</sup>, Laëtitia Imbert<sup>1,2</sup> and Antoine Verger<sup>1,2\*</sup> 

## Abstract

**Background:** Static [ $^{18}\text{F}$ ]-F-DOPA PET images are currently used for identifying patients with glioma recurrence/progression after treatment, although the additional diagnostic value of dynamic parameters remains unknown in this setting. The aim of this study was to evaluate the performances of static and dynamic [ $^{18}\text{F}$ ]-F-DOPA PET parameters for detecting patients with glioma recurrence/progression as well as assess further relationships with patient outcome.

**Methods:** Fifty-one consecutive patients who underwent an [ $^{18}\text{F}$ ]-F-DOPA PET for a suspected glioma recurrence/progression at post-resection MRI, were retrospectively included. Static parameters, including mean and maximum tumor-to-normal-brain (TBR) ratios, tumor-to-striatum (TSR) ratios, and metabolic tumor volume (MTV), as well as dynamic parameters with time-to-peak (TTP) values and curve slope, were tested for predicting the following: (1) glioma recurrence/progression at 6 months after the PET exam and (2) survival on longer follow-up.

**Results:** All static parameters were significant predictors of glioma recurrence/progression (accuracy  $\geq 94\%$ ) with all parameters also associated with mean progression-free survival (PFS) in the overall population (all  $p < 0.001$ , 29.7 vs. 0.4 months for  $\text{TBR}_{\text{max}}$ ,  $\text{TSR}_{\text{max}}$ , and MTV). The curve slope was the sole dynamic PET predictor of glioma recurrence/progression (accuracy = 76.5%) and was also associated with mean PFS ( $p < 0.001$ , 18.0 vs. 0.4 months). However, no additional information was provided relative to static parameters in multivariate analysis.

**Conclusion:** Although patients with glioma recurrence/progression can be detected by both static and dynamic [ $^{18}\text{F}$ ]-F-DOPA PET parameters, most of this diagnostic information can be achieved by conventional static parameters.

**Keywords:** [ $^{18}\text{F}$ ]-F-DOPA, Glioma, Recurrence, Dynamic analysis, Amino-acid PET

\* Correspondence: [a.verger@chru-nancy.fr](mailto:a.verger@chru-nancy.fr)

<sup>†</sup>Timothée Zaragori and Merwan Ginet contributed equally to this work.

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine & Nancyclotep Imaging platform, Université de Lorraine, CHRU-Nancy, F-54000 Nancy, France

<sup>2</sup>IADI, INSERM, UMR 1254, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France

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



## Background

Gliomas represent approximately 80% of malignant tumors of the central nervous system (CNS) [1]. These tumors have a poor prognosis with a median overall survival of 15 months for glioblastomas, the most common of glioma entities. This particular poor prognosis partly results from a high risk of recurrence/progression with a median progression-free survival (PFS) of only 8 to 11 weeks for high-grade gliomas [2]. Even though magnetic resonance imaging (MRI) remains the gold standard for imaging these tumors, MRI is nonetheless dependent on the disruption of the blood–brain barrier and may hence be limited with regard to the differential diagnosis between residual tumors and post-therapeutic changes in tumors with suspected recurrence [3].

Amino-acid PET has been proposed as a criterion for detecting glioma recurrence by the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) group [3] and has become a current indication for differentiating glioma recurrence from treatment-induced changes, as stated in the recent joint European Association of Nuclear Medicine (EANM)/European Association of Neuro-Oncology (EANO)/RANO practice guidelines [4].

[<sup>18</sup>F]-F-DOPA is an amino acid PET tracer for which the ability to diagnose glioma recurrence has been previously established [5–7]. In particular, [<sup>18</sup>F]-F-DOPA PET was found to detect glioma recurrence with an accuracy as high as 82% in a retrospective study of 110 patients, in which the lesion-to-normal-tissue ratio was additionally predictive of PFS [8]. More recently, in a study in which glioma recurrence was proven histologically, [<sup>18</sup>F]-F-DOPA PET accuracy was reported to reach 84%, using maximum [<sup>18</sup>F]-F-DOPA uptake as diagnostic parameter [9]. This accuracy for detecting glioma recurrence was even higher, reaching 96%, in a prospective, albeit smaller study of 28 patients [10].

However, all of the aforementioned [<sup>18</sup>F]-F-DOPA PET studies [5–10] were conducted while solely taking into account static [<sup>18</sup>F]-F-DOPA PET parameters, whereas information provided by dynamic parameters was not considered. It should be noted that such dynamic parameter-derived information has previously been studied in the assessment of glioma recurrence/progression with another widely used amino-acid radiotracer, O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine ([<sup>18</sup>F]-FET) [11–14], [<sup>18</sup>F]-FET, and [<sup>18</sup>F]-F-DOPA being known to present relatively equal performances [15]. Dynamic [<sup>18</sup>F]-F-DOPA parameters have also been used to distinguish high grade from low-grade recurrent gliomas with regard to the World Health Organization (WHO) 2007 classification [16]. Moreover, such parameters were recently found to allow characterizing the molecular features of gliomas according to the WHO 2016 classification [17]. However, it remains unknown whether dynamic parameters may also enhance

the diagnostic accuracy of [<sup>18</sup>F]-F-DOPA PET prescribed for detecting glioma recurrence/progression.

The aim of the present study was thus to assess the performances of [<sup>18</sup>F]-F-DOPA PET with both static and dynamic parameters in detecting patients with progressive or recurrent glioma and for assessing further relationships with patient outcome.

## Materials and methods

### Patients

From October 2012 to October 2017, 245 patients referred to the Department of Nuclear Medicine at the CHRU Nancy for brain tumor assessment were investigated by [<sup>18</sup>F]-F-DOPA PET. Fifty-one of these patients were retrospectively selected on the basis that they had an initial history of surgically resected glioma and that the considered [<sup>18</sup>F]-F-DOPA PET had been prescribed for differentiating recurrence/tumor progression from post-therapeutic effects after a non-contributive MRI. As usual in our department, a minimum delay of 2 months is always respected between the surgery or end of radiotherapy and the performing of [<sup>18</sup>F]-F-DOPA PET in order to reduce the risk of [<sup>18</sup>F]-F-DOPA PET false positives [18].

In such patients, a clinical follow-up and MRI are systematically performed at least every 3 months or at shorter intervals as clinically indicated after surgery [8]. For the present study, the final diagnosis of glioma recurrence/progression at 6 months or for further assessment of survival was blinded from the [<sup>18</sup>F]-F-DOPA PET results and was based on current guidelines for which a recurrence/progression is the result of any new tumor or brain lesion at MRI and/or clear increase in tumor size or in contrast enhancement, and/or significant clinical deterioration, with all of these criteria not being attributable to other non-tumor causes and not due to steroid tapering [19–21]. For 4 patients having undergone stereotactic biopsy or open resection, the diagnosis of recurrence/progression was assessed histologically.

The assessment of [<sup>18</sup>F]-F-DOPA PET parameters for differentiating recurrence/progression from post-therapeutic effects was based on the evaluation of the previous criteria during a 6-month follow-up period. However, PFS and overall survival (OS) were calculated from the date of the PET exam to the date of definite diagnosis of progression and of death, respectively, with a minimum delay of 19 months of observation. The final date for reporting any event for PFS or OS was June 1, 2019.

The local ethics committee (Comité d'Ethique du CHRU de Nancy) approved the retrospective data evaluation on June 7, 2018, and authorization from the CNIL (National Commission on Information Technology and

Civil Liberties) was delivered on June 25, 2018 (authorization n° R2018-11). This study complied with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all individuals included in the study.

### Initial pathological grading of the gliomas

All cases were reviewed and classified according to the WHO 2016 classification from tumor samples provided by surgery or stereotactic biopsy [22]. IDH mutation status was assessed by immunohistochemistry with IDH1 R132H protein expression (Dianova, clone H09), or by Sanger sequencing in case of ATRX immunohistochemical loss without IDH1 R132H staining [23]. Tumors presenting oligodendroglial morphology or showing IDH mutation without ATRX loss were additionally tested for 1p/19qco-deletion using multiplex PCR fragment analysis (loss of heterozygosity), or comparative genomic hybridization [24].

### PET recordings and image reconstruction

[<sup>18</sup>F]-F-DOPA PET-computed tomography (CT) scans were obtained on a Biograph hybrid system involving a six-detector CT for attenuation correction (Biograph 6 True Point, SIEMENS, Erlangen, Germany). Patients were instructed to fast for at least 4 h with some patients also receiving Carbidopa administration 1 h prior to their exam ( $n = 17$ ). The CT scan was recorded first and immediately followed by a 30-min 3D list-mode PET recording initiated during the bolus injection of 3 MBq of [<sup>18</sup>F]-F-DOPA per kilogram of body weight. The static PET images were reconstructed from the list mode data ranging from 10 to 30 min post-injection [4, 7], while the PET images reconstructed for dynamic parameters encompassed 6 consecutive frames of 20 s each followed by 28 frames of 1 min each. The choice of this acquisition time frame was based on previous studies performed with [<sup>18</sup>F]-FET PET (from 0 to 40 min post-injection with a reconstructed 20- to 40-min static image [25]) and on the maximum observed uptake of [<sup>18</sup>F]-F-DOPA in a PET study involving high-grade and low-grade gliomas (respectively 8 and 10 min post-injection) [26].

All static and dynamic images were reconstructed with an OSEM 2D algorithm (2 iterations, 21 subsets, 4-mm Gaussian post-reconstruction filter), corrected for attenuation, scatter, and radioactive decay, and displayed in a  $256 \times 256$  matrix with  $2.7 \times 2.7 \times 3.0$  mm<sup>3</sup> voxels.

### Analyses of PET images

Regions of interest (ROIs) were placed on the static PET images using a dedicated software (DOSIsoft, Cachan, France). A spherical ROI of 2 cm diameter, centered on the maximum lesion uptake, was used for determining

maximum and mean standardized uptake values (SUV<sub>max</sub> and SUV<sub>mean</sub>, respectively). Tumor-to-striatum (TSR) and tumor-to-normal-brain (TBR) ratios were computed as SUV<sub>mean</sub> or SUV<sub>max</sub> of the lesion uptake divided by the SUV<sub>mean</sub> of the striatum (TSR<sub>mean</sub> and TSR<sub>max</sub>) or of normal brain (TBR<sub>mean</sub> and TBR<sub>max</sub>). The SUV<sub>mean</sub> from the striatum was obtained from the contralateral basal ganglia, which was segmented using a threshold of 65% of maximal uptake, while the normal reference brain SUV<sub>mean</sub> was obtained with a crescent shape ROI (2 × 8 cm) positioned on the semi-oval center of the unaffected contralateral hemisphere, including white and gray matter [4].

When no abnormal [<sup>18</sup>F]-F-DOPA uptake was detected, the ROIs of the potential residual tumor were placed at the site of maximal MRI abnormalities with a fused display of PET and fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) MRI images [7].

As previously described [27], the metabolic tumor volume (MTV) was obtained through a 3D auto-contouring process with a threshold corresponding to the SUV<sub>mean</sub> of the contralateral striatum.

In addition, time-activity curves, representing the evolution of the TBR<sub>mean</sub> as a function of time (TAC<sub>ratio</sub>), were extracted with the PLANET® Dose software (DOSIsoft, Cachan, France) and with the ROIs previously placed on static images (see above). Each dynamic frame was previously registered on the CT images in order to take into account potential patient movements during acquisitions [28]. Two dynamic parameters were determined from fitted curves to overcome noise effects, using a method already validated for [<sup>18</sup>F]-FET in the same setting [29], namely, (i) time-to-peak (TTP), corresponding to the delay between the onset of the dynamic acquisition (time of tracer injection) and the time-point of the maximal TBR<sub>mean</sub> value and (ii) slope, calculated with a linear regression applied from the 10th to 30th minute.

### Statistical analysis

Categorical variables are expressed as percentages and continuous variables as median and interquartile range due to the non-normality of variable distributions.

### Recurrence/progression at 6 months follow-up

Univariate analysis was performed using Mann-Whitney tests applied between patients with glioma recurrence/progression and the remaining patients. In order to calculate diagnostic performances, the optimal threshold for each static and dynamic PET parameter was determined from ROC curves using the maximal value of the product of sensitivity and specificity. Thereafter, a multi-variable logistic regression model with forward selection

was performed for predicting patients with glioma recurrence/progression.

### Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS)

The dichotomized parameters, which were determined according to previously mentioned optimal thresholds, were used in survival analyses. For this purpose, univariate survival probabilities according to the Kaplan-Meier method with the log-rank test used and the hazard ratio interval of each parameter with its 95% confidence interval were calculated to compare survival curves.

*p* values obtained in univariate analysis as well as in survival analysis were adjusted using Benjamini-Hochberg correction in order to reduce the risk of false discovery [30]. *p* values lower than 0.05 were considered as significant.

Analyses were performed with SPSS (SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp) and R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## Results

### Patient characteristics and follow-up data

The study population included 51 patients with a median age of 50.8 [44.4–59.0] years, 23 of whom were women. According to the 2016 WHO classification for gliomas [22], 8 gliomas (16%) had been initially classified as IDH-mutant astrocytomas (including 2 with anaplastic

component), 6 (12%) as IDH-wildtype astrocytomas (including 2 with anaplastic component), 12 (24%) as IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas (including 4 with anaplastic component), 22 (43%) as IDH-wildtype glioblastomas (GBM), and 3 (6%) as IDH-mutant GBM. Median delay times from the date of surgery to the [<sup>18</sup>F]-F-DOPA PET exam and from the date of the non-contributive MRI to the PET exam were 12.7 [5.9–23.5] months and 16 [7–30] days, respectively.

After the subsequent 6-month follow-up period, 34 patients were ultimately considered as having a recurrent or progressive glioma (3 IDH-mutant astrocytomas, 6 IDH-wildtype astrocytomas, 6 IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas, 17 IDH-wildtype GBM and 2 IDH-mutant GBM) with 4 cases exhibiting a second recurrence and 2 cases a third recurrence. The remaining 17 patients were thus considered to exhibit only treatment-related changes at MRI. Patient characteristics are detailed in Table 1 as well as in the supplemental Table.

With regard to the location of tumor recurrence, 94% (32/34) were observed in the area of the resection cavity, whereas the remaining 6% (2/34) were located remotely.

During an observation period of 41 [23–50] months following the PET exam, 22 patients (43%) died and 43 (84%) had evidence of tumor progression. In the overall population, median survival was 24 [14–43] months.

**Table 1** Patient characteristics

<i>n</i> = 51	Value
Age (years)	
Median [range]	50.8 [21.2; 75.3]
Female gender <i>n</i> (%)	23 (45)
Primary histopathological type <i>n</i> (%)	
IDH-mutant astrocytoma	8 (16)
IDH-wildtype astrocytoma	6 (12)
IDH-mutant and 1p/19q co-deleted oligodendroglioma	12 (24)
IDH-wildtype glioblastoma	22 (43)
IDH-mutant glioblastoma	3 (6)
Histopathological WHO grade of the primary tumor <i>n</i> (%)	
II	18 (35)
III	8 (16)
IV	25 (49)
Primary treatment <i>n</i> (%)	
Surgery	15 (29)
Surgery + radiotherapy	2 (4)
Surgery + chemotherapy	9 (18)
Surgery + radiotherapy + chemotherapy	25 (49)

**Table 2** Median [interquartile range] of PET parameters in the overall population as well as comparatively between the 2 groups of patients with or without glioma recurrence or progression

Parameter	Overall	No recurrence/progression ( <i>n</i> = 17)	Recurrence/progression ( <i>n</i> = 34)	Adjusted <i>p</i> value
Static				
TBR <sub>max</sub>	2.22 [1.36; 3.12]	1.26 [1.12; 1.37]	2.71 [2.20; 3.69]	< 0.001
TBR <sub>mean</sub>	1.57 [1.02; 2.13]	0.84 [0.75; 1.04]	1.95 [1.57; 2.70]	< 0.001
TSR <sub>max</sub>	1.31 [0.82; 1.90]	0.77 [0.65; 0.82]	1.64 [1.31; 2.28]	< 0.001
TSR <sub>mean</sub>	0.92 [0.65; 1.43]	0.51 [0.46; 0.65]	1.19 [0.92; 1.69]	< 0.001
MTV	1.49 [0.00; 8.22]	0.00 [0.00; 0.00]	5.35 [1.49; 15.75]	< 0.001
Dynamic				
TTP	7.70 [3.35; 18.65]	14.53 [1.55; 30.00]	7.67 [4.13; 14.62]	1
Slope	− 0.14 [− 0.82; 0.13]	0.07 [− 0.07; 0.31]	− 0.59 [− 0.94; − 0.08]	< 0.001

MTV metabolic tumor volume, TBR tumor-to-normal brain ratio, TSR tumor-to-striatum ratio

### PET prediction of glioma recurrence/progression

As detailed in Tables 2 and 3, all studied PET parameters, except TTP, were significant univariate predictors of glioma recurrence/progression (all adjusted *p* < 0.001), with a global diagnostic accuracy of 96% being reached with TBR<sub>max</sub>, TSR<sub>max</sub>, and MTV. Meanwhile, the curve slope was the sole significant dynamic PET predictor, although its predictive value was somewhat lower than that obtained with the other PET predictors (i.e., with a lower area under the ROC curve and with a global diagnostic accuracy of only 76.5%, as detailed in Table 3).

On multivariate analysis, TSR<sub>max</sub> was the only parameter selected by the model to predict glioma recurrence/progression, with no other dynamic or static PET parameter able to provide any significant additional predictive information (Table 4).

When separating the gliomas into two groups according to their respective grade at initial diagnosis [22], all of the static parameters as well as the curve slope were able to discriminate recurrent or progressive gliomas in initially classified high-grade gliomas (*n* = 33, *p* ≤ 0.001), whereas the slope parameter was not discriminative in low-grade gliomas (*n* = 18, *p* = 0.13) (Fig. 1).

### PET parameters for predicting PFS and OS

All PET parameters, except TTP, were also significant predictors of PFS on Kaplan-Meier analyses, although none were predictive of OS (adjusted *p* value = 1). More precisely, PFS times were much longer in patients with vs. those without a TBR<sub>max</sub> ≤ 1.61 (29.7 vs. 0.4 months, log-rank test adjusted *p* < 0.001, hazard ratio (HR) = 7.45 [2.39; 23.21], *p* < 0.01), a TBR<sub>mean</sub> ≤ 1.3 (27.8 vs. 0.5 months, log-rank test adjusted *p* < 0.001, HR = 5.81 [2.04; 16.53], *p* < 0.01), a TSR<sub>max</sub> ≤ 1.0 (29.7 vs. 0.4 months, log-rank test adjusted *p* < 0.001, HR = 7.45 [2.39; 23.21], *p* < 0.01), a TSR<sub>mean</sub> ≤ 0.83 (25.6 vs. 0.0 months, log-rank test adjusted *p* < 0.001, HR = 6.0 [1.83; 19.63], *p* = 0.01), a MTV ≤ 0.045 mL (29.7 vs. 0.4 months, log-rank test adjusted *p* < 0.001, HR = 7.45 [2.39; 23.21], *p* < 0.01), or a curve slope ≥ − 0.26 h<sup>−1</sup> (18.0 vs. 0.4 months, log-rank test adjusted *p* < 0.001, HR = 2.45 [1.18; 5.07], *p* = 0.03). The corresponding survival curves are depicted in Fig. 2.

Representative examples of patients with or without glioma recurrence/progression investigated with [<sup>18</sup>F]-F-DOPA PET imaging are provided in Fig. 3.

### Discussion

In the present population of patients with suspected glioma recurrence/progression at post-resection MRI,

**Table 3** Results provided by ROC curve analyses for the PET identification of patients with glioma recurrence or progression

	AUC	CI (95%) AUC	Threshold	Sensitivity	Specificity	Accuracy
TBR <sub>max</sub>	0.969	(0.923–1.0)	1.61	97.1%	94.1%	96.0%
TBR <sub>mean</sub>	0.983	(0.956–1.0)	1.3	94.1%	94.1%	94.1%
TSR <sub>max</sub>	0.976	(0.939–1.0)	1.0	97.1%	94.1%	96.0%
TSR <sub>mean</sub>	0.986	(0.964–1.0)	0.83	91.2%	100%	94.1%
MTV	0.978	(0.939–1.0)	0.045 mL	97.1%	94.1%	96.0%
Slope	0.818	(0.702–0.935)	− 0.26 h <sup>−1</sup>	67.6%	94.1%	76.5%

AUC area under the curve, CI confidence interval, MTV metabolic tumor volume, TBR tumor-to-normal brain ratio, TSR tumor-to-striatum ratio

**Table 4** Results of logistic regression for the prediction of recurrence/progression at 6 months after [ $^{18}\text{F}$ ]-F-DOPA PET

Parameter	Coefficient	<i>p</i> value
Intercept	− 10.179	0.001*
TBR <sub>mean</sub>	−	0.244
TBR <sub>max</sub>	−	0.605
TSR <sub>mean</sub>	−	0.116
TSR <sub>max</sub>	10.039	0.002*
MTV	−	0.729
Slope	−	0.380

\*Indicates parameters ultimately included in the final multivariable model  
MTV metabolic tumor volume, TBR tumor-to-normal brain ratio, TSR tumor-to-striatum ratio

both static and dynamic [ $^{18}\text{F}$ ]-F-DOPA PET parameters were significant predictors of a glioma recurrence/progression at 6 months, as well as of progression-free survival on the longer term. This diagnostic information was however mostly achieved with conventional static parameters, with limited additional diagnostic information provided by dynamic parameters, contrary to that previously reported in the very different clinical setting of newly diagnosed gliomas [17].

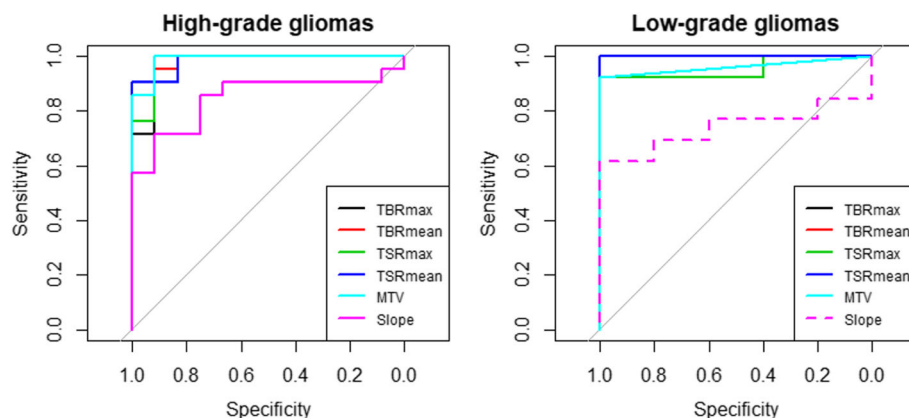
The diagnostic performances of [ $^{18}\text{F}$ ]-F-DOPA PET imaging in the present study were very high, in keeping with those reported in a previous study [10], reaching a global accuracy of 96% for predicting patients with glioma recurrence/progression at 6 months after the [ $^{18}\text{F}$ ]-F-DOPA PET exam. This global accuracy is moreover higher when compared with the 82% level previously reported for the [ $^{18}\text{F}$ ]-F-DOPA PET detection of glioblastoma recurrence in a population of 110 patients [8].

Of particular note, upon multivariate analysis, none of the dynamic parameters were shown to provide any

additional diagnostic information, comparatively to that obtained with static parameters. This statement may be explained by the high performance values obtained with the static parameters in this setting of suspicion of glioma recurrence/progression (accuracy  $\geq 94\%$ ).

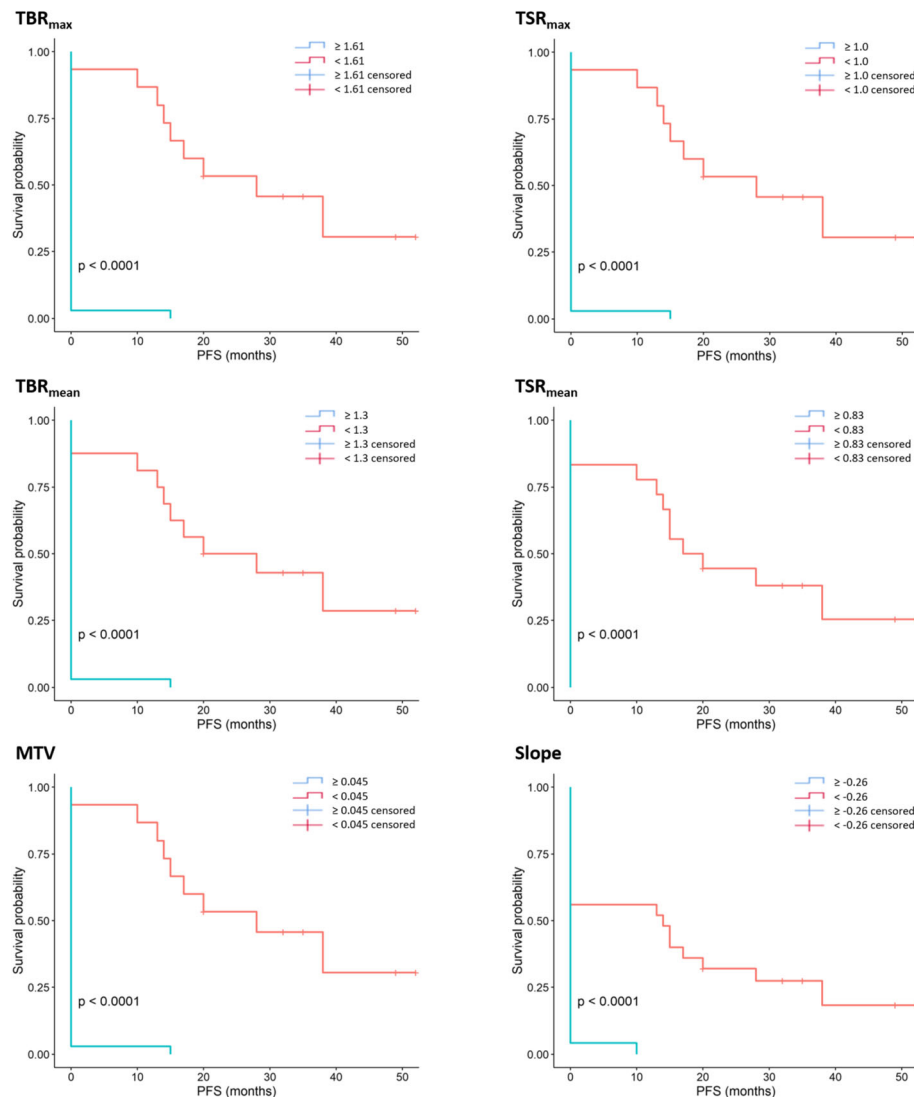
These results partially support previous results documented for [ $^{18}\text{F}$ ]-FET and in which the univariate predictive values of the dynamic parameters were consistently lower than that of static parameters [11–14]. In particular, in a large study cohort including 124 patients, dynamic [ $^{18}\text{F}$ ]-FET PET parameters (TTP, curve pattern) were less predictive than static parameters (TBR<sub>max</sub>, TBR<sub>mean</sub>) for glioma recurrence/progression [11].

Furthermore, in our study, the curve slope was predictive of outcome only in the subgroup of high-grade gliomas, similarly to what has been reported for dynamic parameters in a [ $^{18}\text{F}$ ]-FET PET study involving only high-grade gliomas [31]. Despite the fact that the number of patients was relatively limited, particularly for low-grade gliomas, this finding further strengthens the fact that dynamic parameters are ostensibly more relevant in instances of high expected uptake, i.e., in high-grade gliomas [5–7], in which a clear decreasing slope in kinetics is typically reported in these most aggressive glioma entities [16, 17]. The washout observed in high-grade gliomas, even if still to be well defined, could be related to microvessel density and LAT1 expression but also to the disruption of the blood brain barrier which likely facilitates the initial tumor uptake of the tracers, as well as their subsequent passive backdiffusion [32]. By contrast, lower-grade gliomas preferentially exhibit consistently increasing curves [17, 33, 34], which are very similar to the [ $^{18}\text{F}$ ]-F-DOPA time-activity curves expected in normal brain tissue or reactive tissue



**Fig. 1** Receiver operating characteristic (ROC) curves for TBR<sub>max</sub>, TBR<sub>mean</sub>, TSR<sub>max</sub>, TSR<sub>mean</sub>, MTV, and slope parameters for differentiating between recurrent or progressive gliomas and treatment-related changes in high-grade gliomas (*n* = 33, left panel) and in low-grade gliomas (*n* = 18, right panel). Significant ROC curves are represented in solid lines



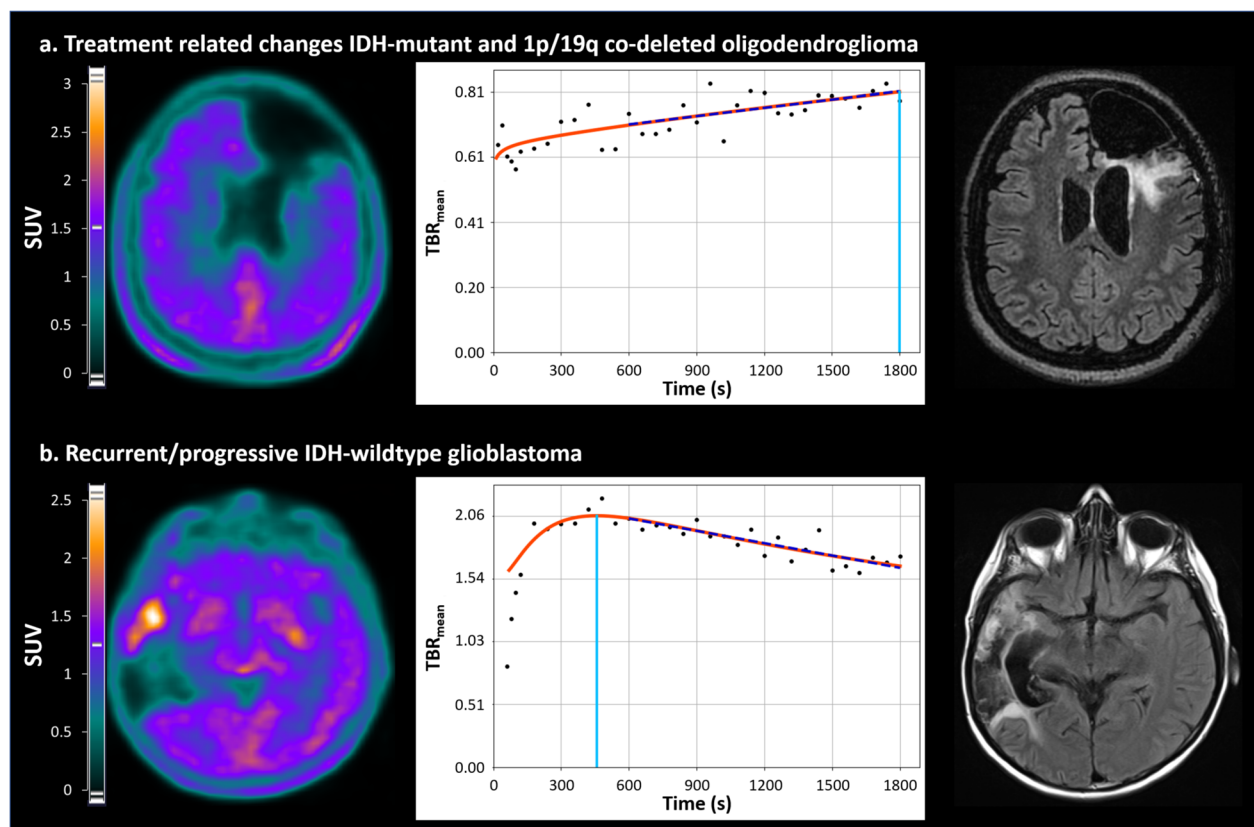


**Fig. 2** Kaplan-Meier survival plots for the prediction of progression-free survival using maximal tumor-to-background ratios (upper left panel), mean tumor-to-background ratios (middle left panel), metabolic tumor volume (lower left panel), maximal tumor-to-striatum ratio (upper right panel), mean tumor-to-striatum ratio (middle right panel), and slope (lower right panel) as discriminators. Corresponding log-rank test adjusted  $p$  values are  $< 0.0001$  for all presented curves

changes [5]. Thus, the use of dynamic parameters in this setting of low-grade gliomas could hence be more challenging. Another potential rationale is that a sufficiently high tumor uptake is required for an accurate determination of dynamic parameters, whereas this uptake was too low in the present study in cases of an absence of any glioma recurrence/progression (median  $TBR_{mean} = 0.84$ , see Table 2). In contrast to the previous hypotheses, the potential confounding influence of reactive tissue changes, in line with the inflammatory and healing processes induced by surgery and/or radiotherapy and/or chemotherapy [35, 36] cannot be used to explain the lower diagnostic performances from dynamic parameters. Both static and dynamic parameters should

normally be affected in the same manner by the complex histology of the treated sites, involving varying levels of reactive gliosis, inflammatory cells, and radiation-induced changes. Moreover, in our clinical practice, [ $^{18}F$ ]-F-DOPA PET for detecting glioma recurrence/progression is performed at least 2 months after the surgery or at the end of radiotherapy, limiting the risk of the aforementioned confounding factors.

[ $^{18}F$ ]-F-DOPA PET imaging was also predictive of PFS in the present series of suspected recurrent gliomas, with a lower uptake and an increasing slope being associated with a longer PFS (Fig. 1). Several studies have observed similar relationships between static amino-acid PET parameters and PFS in recurrent gliomas [8, 37–40].



**Fig. 3** Representative examples of patients with or without glioma recurrence/progression investigated with [ $^{18}\text{F}$ ]-F-DOPA PET imaging, with axial slices of [ $^{18}\text{F}$ ]-F-DOPA PET (left column), dynamic  $\text{TBR}_{\text{mean}}$  curves (middle column) providing the time-to-peak delay-time (light blue dotted line), and the 10-to-30 min slope (dark blue dotted line), along with, for illustrative purposes, the same slice location recorded on a FLAIR MRI sequence (right column). **a** 51-year-old woman with no recurrent or progressive glioma ( $\text{TBR}_{\text{mean}} = 0.8$ ,  $\text{TBR}_{\text{max}} = 1.1$ ,  $\text{TSR}_{\text{mean}} = 0.5$ ,  $\text{TSR}_{\text{max}} = 0.7$ ,  $\text{MTV} = 0$  mL,  $\text{TTP} = 30$  min, and slope =  $0.31 \text{ h}^{-1}$ ). **b** 46-year-old woman with a progressive IDH-wildtype glioblastoma ( $\text{TBR}_{\text{mean}} = 1.9$ ,  $\text{TBR}_{\text{max}} = 2.5$ ,  $\text{TSR}_{\text{mean}} = 1.2$ ,  $\text{TSR}_{\text{max}} = 1.6$ ,  $\text{MTV} = 6.13$  mL,  $\text{TTP} = 7.6$  min, and slope =  $-1.22 \text{ h}^{-1}$ )

Irrespectively, the data provided herein by [ $^{18}\text{F}$ ]-F-DOPA PET imaging was furthermore predictive of patient outcome well beyond the 6-month period, reaching up to 18 and 29 months of mean PFS according to dynamic and static parameters, respectively.

The main limitations inherent to this study are that results were obtained retrospectively in a single center. In addition, our sample size was too limited for providing separate analyses according to the different molecular features of the gliomas involved in the present study, whereas it is possible that [ $^{18}\text{F}$ ]-F-DOPA uptake may vary according to these features [41–44]. Furthermore, the relative low number of histologically verified cases should lead to consider with caution the very high accuracy reported in this study. The time activity curves of tumors were expressed through ratios with tracer activity from normal brain, a method successfully tested by our team for the detection of newly diagnosed gliomas [17], along with the necessity to lower the possible interference of Carbidopa premedication [45]. Lastly, the calculation of the PFS and OS may be questioned given

that all included gliomas, mixing several entities and especially low- and high-grade gliomas, may have benefited from different therapeutic strategies. Notwithstanding, all applied treatments were performed in keeping with general standards [20, 21].

## Conclusion

In summary, this novel study, assessing the relevance of [ $^{18}\text{F}$ ]-F-DOPA kinetics in the diagnosis of recurrent gliomas shows that patients with a glioma recurrence/progression, occurring remotely after surgery, may be detected by both static and dynamic [ $^{18}\text{F}$ ]-F-DOPA PET parameters. However, in this population mixing both low- and high-grade gliomas, much of this diagnostic information is achievable by conventional static parameters, contrary to that previously documented for the [ $^{18}\text{F}$ ]-F-DOPA PET detection of newly diagnosed gliomas. Further studies are warranted to investigate the relevance of such [ $^{18}\text{F}$ ]-F-DOPA kinetics in populations involving only high-grade gliomas.

## Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s13550-020-00645-x>.

**Additional file 1.** Supplemental Table.

### Abbreviations

PFS: Progression-free survival; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology; EANM: European Association of Nuclear Medicine; EANO: European Association of Neuro-Oncology; WHO: World Health Organization; OS: Overall survival; CT: Computed tomography; ROI: Region of interest; SUV: Standardized uptake values; TBR: Tumor-to-normal-brain ratio; TSR: Tumor-to-striatum ratio; FLAIR: Fluid attenuation inversion recovery; MTV: Metabolic tumor volume; TTP: Time-to-peak; GBM: Glioblastomas; MET:  $^{11}\text{C}$ -methyl-methionine

### Acknowledgements

Not applicable.

### Authors' contributions

All authors participated either to the following: (1) study conception and design or analysis and interpretation of the data, or both (TZ, MG, VR, ZL, AV); (2) the drafting of the manuscript or its critical revision for important intellectual content (TZ, MG, FR, MB, GG, PYM, LI, AV); or (3) final approval of the submitted manuscript (FR, MB, GG, LT, LI, AV). The author(s) read and approved the final manuscript.

### Funding

None

### Availability of data and materials

All data generated or analyzed during this study are included in this published article and its supplementary information files.

### Ethics approval and consent to participate

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study. The local ethics committee (Comité d'Ethique du CHRU de Nancy) approved the retrospective data evaluation on June 7, 2018, and authorization from the CNIL (National Commission on Information Technology and Civil Liberties) was delivered on June 25, 2018 (authorization n° R2018-11).

### Consent for publication

Not applicable.

### Competing interests

All authors declare that they have no competing interests.

### Author details

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine & Nancyclotep Imaging platform, Université de Lorraine, CHRU-Nancy, F-54000 Nancy, France. <sup>2</sup>IADI, INSERM, UMR 1254, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France. <sup>3</sup>INSERM, U1116, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France. <sup>4</sup>Department of Pathology, Université de Lorraine, CHRU-Nancy, F-54000 Nancy, France. <sup>5</sup>INSERM U1256, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France. <sup>6</sup>Department of Neurosurgery, Université de Lorraine, CHRU-Nancy, F-54000 Nancy, France. <sup>7</sup>Centre de Recherche en Automatique de Nancy CRAN, CNRS UMR 7039, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France. <sup>8</sup>Department of Neuro-oncology, Université de Lorraine, CHRU-Nancy, F-54000 Nancy, France.

Received: 6 March 2020 Accepted: 13 May 2020

Published online: 29 May 2020

### References

- Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical report: primary brain and central nervous system tumors

- diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-Oncol.* 2015;17(Suppl 4):iv1-62.
- Lamborn KR, Yung WKA, Chang SM, Wen PY, Cloughesy TF, DeAngelis LM, et al. Progression-free survival: an important end point in evaluating therapy for recurrent high-grade gliomas. *Neuro-Oncol.* 2008;10:162-70.
- Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro-Oncol.* 2016;18:1199-208.
- Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46:540-57.
- Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med.* 2006;47:904-11.
- Fueger BJ, Czernin J, Cloughesy T, Silverman DH, Geist CL, Walter MA, et al. Correlation of 6-18F-fluoro-L-dopa PET uptake with proliferation and tumor grade in newly diagnosed and recurrent gliomas. *J Nucl Med.* 2010;51:1532-8.
- Janvier L, Olivier P, Blonski M, Morel O, Vignaud J-M, Karcher G, et al. Correlation of SUV-derived indices with tumoral aggressiveness of gliomas in static 18F-FDOPA PET: use in clinical practice. *Clin Nucl Med.* 2015;40:e429-35.
- Herrmann K, Czernin J, Cloughesy T, Lai A, Pomykala KL, Benz MR, et al. Comparison of visual and semiquantitative analysis of 18F-FDOPA-PET/CT for recurrence detection in glioblastoma patients. *Neuro-Oncol.* 2014;16:603-9.
- Youland RS, Pafundi DH, Brinkmann DH, Lowe VJ, Morris JM, Kemp BJ, et al. Prospective trial evaluating the sensitivity and specificity of 3,4-dihydroxy-6-[18F]-fluoro-L-phenylalanine (18F-DOPA) PET and MRI in patients with recurrent gliomas. *J Neuro-Oncol.* 2018;137:583-91.
- Karunanithi S, Sharma P, Kumar A, Khangembam BC, Bandopadhyaya GP, Kumar R, et al. 18F-FDOPA PET/CT for detection of recurrence in patients with glioma: prospective comparison with 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:1025-35.
- Galldiks N, Stoffels G, Filss C, Rapp M, Blau T, Tschepel C, et al. The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro-Oncol.* 2015;17:1293-300.
- Verger A, Filss CP, Lohmann P, Stoffels G, Sabel M, Wittsack H-J, et al. Comparison of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma: a hybrid positron emission tomography/magnetic resonance study. *World Neurosurg.* 2018;113:e727-37.
- Pyka T, Hiob D, Preibisch C, Gempt J, Wiestler B, Schlegel J, et al. Diagnosis of glioma recurrence using multiparametric dynamic 18F-fluoroethyl-tyrosine PET-MRI. *Eur J Radiol.* 2018;103:32-7.
- Maurer GD, Brucker DP, Stoffels G, Filipowski K, Filss CP, Mottaghy FM, et al. <sup>18</sup>F-FET PET imaging in differentiating glioma progression from treatment-related changes – a single-center experience. *J Nucl Med.* 2020;61:505-11.
- Lapa C, Linsenmann T, Monoranu CM, Samnick S, Buck AK, Bluemel C, et al. Comparison of the amino acid tracers 18F-FET and 18F-DOPA in high-grade glioma patients. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2014;55:1611-6.
- Schiepers C, Chen W, Cloughesy T, Dahlbom M, Huang S-C. 18F-FDOPA kinetics in brain tumors. *J Nucl Med.* 2007;48:1651-61.
- Ginet M, Zaragori T, Marie P-Y, Roch V, Gauchotte G, Rech F, et al. Integration of dynamic parameters in the analysis of 18F-FDOPA PET imaging improves the prediction of molecular features of gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019.
- Sala Q, Metellus P, Taieb D, Kaphan E, Figarella-Branger D, Guedj E. 18F-DOPA, a clinically available PET tracer to study brain inflammation? *Clin Nucl Med.* 2014;39:e283-5.
- Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28:1963-72.
- Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e395-403.



21. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol*. 2017;18:e315–29.
22. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;131:803–20.
23. Perizzolo M, Winkfein B, Hui S, Krulicki W, Chan JA, Demetrick DJ. IDH mutation detection in formalin-fixed paraffin-embedded gliomas using multiplex PCR and single-base extension: IDH1/2 mutation detection by SNaPshot®. *Brain Pathol*. 2012;22:619–24.
24. Isal S, Gauchotte G, Rech F, Blonski M, Planel S, Chawki MB, et al. A high 18F-FDOPA uptake is associated with a slow growth rate in diffuse Grade II–III gliomas. *Br J Radiol*. 2018;91:20170803.
25. Verger A, Stoffels G, Bauer EK, Lohmann P, Blau T, Fink GR, et al. Static and dynamic 18F-FET PET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:443–51.
26. Kratochwil C, Combs SE, Leotta K, Afshar-Oromieh A, Rieken S, Debus J, et al. Intra-individual comparison of 18F-FET and 18F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. *Neuro-Oncol*. 2014;16:434–40.
27. Schwarzenberg J, Czernin J, Cloughesy TF, Ellingson BM, Pope WB, Grogan T, et al. Treatment response evaluation using 18F-FDOPA PET in patients with recurrent malignant glioma on bevacizumab therapy. *Clin Cancer Res*. 2014;20:3550–9.
28. Ye H, Wong K-P, Wardak M, Dahlbom M, Kepe V, Barrio JR, et al. Automated movement correction for dynamic PET/CT images: evaluation with phantom and patient data. Chen K, editor. *PLoS ONE*. 2014;9:e103745.
29. Ceccon G, Lohmann P, Stoffels G, Judov N, Filss CP, Rapp M, et al. Dynamic O-(2-[18F]-fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography differentiates brain metastasis recurrence from radiation injury after radiotherapy. *Neuro-Oncol*. 2017;19:281–8.
30. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Ser B Methodol*. 1995;57:289–300.
31. Fleischmann DF, Unterrainer M, Bartenstein P, Belka C, Albert NL, Niyazi M. 18F-FET PET prior to recurrent high-grade glioma re-irradiation—additional prognostic value of dynamic time-to-peak analysis and early static summation images? *J Neuro-Oncol*. 2017;132:277–86.
32. Pöpperl G, Kreth FW, Herms J, Koch W, Mehrkens JH, Gildeshaus FJ, et al. Analysis of 1\10.82.5.134\bmc\Programs\LoresPropertyUpdate\ARTICLE\_XML\_FIGURE\_PROPERTY\_UPDATE.exe D:\Programs\ProductionJournal\Temp\13550\_2020\_645\_Article\_fulltext.xml \10.82.5.134\bmc\Prod\Figures\BJN\BJN00645\ONLINE8F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *J Nucl Med*. 2006;47:393–403.
33. Pöpperl G, Kreth FW, Mehrkens JH, Herms J, Seelos K, Koch W, et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1933–42.
34. Lohmann P, Herzog H, Rota Kops E, Stoffels G, Judov N, Filss C, et al. Dual-time-point O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for grading of cerebral gliomas. *Eur Radiol*. 2015;25:3017–24.
35. Carideo L, Minniti G, Mamede M, Scaringi C, Russo I, Scopinaro F, et al. 18F-DOPA uptake parameters in glioma: effects of patients' characteristics and prior treatment history. *Br J Radiol*. 2018;91:20170847.
36. Stegmayr C, Stoffels G, Kops ER, Lohmann P, Galldiks N, Shah NJ, et al. Influence of dexamethasone on O-(2-[18F]-fluoroethyl)-L-tyrosine uptake in the human brain and quantification of tumor uptake. *Mol Imaging Biol*. 2019;21:168–74.
37. Beppu T, Terasaki K, Sasaki T, Sato Y, Tomabechi M, Kato K, et al. MRI and 11C-methyl-L-methionine PET differentiate bevacizumab true responders after initiating therapy for recurrent glioblastoma. *Clin Nucl Med*. 2016;41:852–7.
38. Beppu T, Sato Y, Sasaki T, Terasaki K, Yamashita F, Sasaki M, et al. Comparisons between PET with 11C-methyl-L-methionine and arterial spin labeling perfusion imaging in recurrent glioblastomas treated with bevacizumab. *Clin Nucl Med*. 2019;44:186–93.
39. Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, Waitz D, Tinkhauser G, Kostrohn H, et al. O-(2-[18F]-fluoroethyl)-L-tyrosine PET predicts failure of antiangiogenic treatment in patients with recurrent high-grade glioma. *J Nucl Med*. 2011;52:856–64.
40. Galldiks N, Rapp M, Stoffels G, Fink GR, Shah NJ, Coenen HH, et al. Response assessment of bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma using [18F]fluoroethyl-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:22–33.
41. Verger A, Metellus P, Sala Q, Colin C, Bialecki E, Taieb D, et al. IDH mutation is paradoxically associated with higher 18F-FDOPA PET uptake in diffuse grade II and grade III gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1306–11.
42. Cicone F, Carideo L, Scaringi C, Arcella A, Giangaspero F, Scopinaro F, et al. 18F-DOPA uptake does not correlate with IDH mutation status and 1p/19q co-deletion in glioma. *Ann Nucl Med*. 2019;33:295–302.
43. Zaragori T, Guedj E, Verger A. Is IDH mutation status associated with 18F-FDOPA PET uptake? *Ann Nucl Med*. 2020:1–2.
44. Cicone F, Carideo L, Scaringi C, Minniti G. Reply to Zaragori et al.: "Is IDH mutation status associated with 18F-FDOPA PET uptake.". *Ann Nucl Med*. 2020:1–2.
45. Hoffman JM, Melega WP, Hawk TC, Grafton SC, Luxen A, Mahoney DK, et al. The effects of carbidopa administration on 6-[18F]fluoro-L-dopa kinetics in positron emission tomography. *J Nucl Med*. 1992;33:1472–7.

## 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)