

# Synthèse

## 1 Introduction

### Contexte Clinique

Dans le monde, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et le deuxième cancer le plus mortel chez la femme, avec près de 1.7 millions de nouveaux cas diagnostiqués en 2012. En France, environ une femme sur dix développera un cancer du sein au cours de sa vie. Avec 53 000 nouveaux cas et près de 11 500 décès estimés en 2011 [1], le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes en France et la principale cause de décès par cancer. Compte tenu de ces statistiques, le cancer du sein est un problème majeur pour la santé publique mondiale. Dans ce cadre, les techniques d'imagerie constituent un élément essentiel pour le dépistage, le diagnostic, la stadification et le traitement du cancer du sein. Elles guident les cliniciens vers une planification de traitement plus efficace, permettant ainsi de meilleurs résultats sur la santé de la patiente.

Au cours du développement du cancer du sein, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins pathologiques via le processus angiogénique permet d'irriguer les tumeurs de plus de 1-2 mm et d'alimenter ainsi leur croissance [2]. Des techniques d'imagerie combinées à des agents de contraste par voie intraveineuse ont été développées afin de visualiser l'angiogenèse tumorale et d'améliorer la détection, la caractérisation et la localisation des lésions cancéreuses. L'imagerie par résonance magnétique avec injection de produit de contraste (CE-MRI) est actuellement la technique d'imagerie standard pour détecter un développement vasculaire anormal et des prises de contraste des lésions mammaires. CE-MRI est cependant très coûteuse et peu disponible. De plus, sa résolution spatiale pourrait être insuffisante pour la détection de certains types de lésions, et ne permet pas d'imager les amas de microcalcifications, dont la présence est un important indicateur diagnostic.

Il a été démontré que l'imagerie du sein par rayons X associée à l'injection d'un produit de contraste peut également fournir des images morphologiques et fonctionnelles. Le développement de l'angiommammographie double-énergie (CESM pour "Contrast-Enhanced Spectral Mammography") a permis l'utilisation de produits de contraste intraveineux en clinique avec des appareils conventionnels de mammographie. En CESM, après l'injection du produit de contraste iodé, le sein est comprimé, puis deux images sont acquises avec des spectres de rayons X différents. L'un des spectres se situe en dessous de la discontinuité K de l'iode, dit à basse énergie (LE, "low-energy") et l'autre au-dessus, ou à haute énergie (HE, "high-energy"). Par combinaison de deux images, nous obtenons une image où la prise de contraste de l'iode est rehaussée. Cependant, CESM est une technique de projection 2D et présente, par conséquent, des limites pour décrire la structure 3D interne des lésions et pour fournir une information fonctionnelle 3D précise.

### Nouvelles Techniques à Rayons X pour l'Imagerie Vasculaire du Sein

La tomosynthèse numérique du sein (en anglais, "Digital Breast Tomosynthesis", DBT) est une technique d'imagerie à faible dose récemment introduite dans la pratique clinique. En DBT, des images pseudo-tomographiques du sein sont reconstruites à partir d'un nombre limité de projections acquises sur une plage angulaire limitée. Elle permet de surmonter partiellement la perte d'information tridimensionnelle de la mammographie conventionnelle [3]. En raison de l'incomplétude des

données (dans le sens de la couverture de Fourier), il n'existe pas une unique solution analytique pour la reconstruction des données. Le volume pseudo-3D reconstruit est caractérisé par une très haute résolution spatiale dans les plans parallèles au détecteur, mais une résolution en profondeur limitée. Cela se traduit par la génération de plans focaux dont les structures dans le plan sont nettes, tandis que celles hors du plan focal sont floues [4]. Ainsi que l'angiomammographie, la combinaison de la DBT et d'un produit de contraste, appelée angiotomosynthèse ou CE-DBT (en anglais, "Contrast-Enhanced Digital Breast Tomosynthesis"), permet d'obtenir de l'information fonctionnelle 3D du sein et est actuellement à l'état de recherche. Différentes stratégies d'acquisition [5–14], de méthodes de recombinaison [13,15], ainsi que l'utilisation de détecteurs discriminant en énergie [16] ont été étudiées afin de minimiser les artefacts et d'améliorer l'annulation de texture résiduelle.

D'autre part, le concept d'un scanner dédié à l'imagerie du sein (en anglais, "dedicated breast Computed Tomography", bCT), est aussi étudié par différents groupes de recherche [17–20]. Dans cette méthode, la patiente est typiquement positionnée en décubitus ventral, et le tube à rayons X et le détecteur tournent autour de son sein. Les images de projection sont acquises puis reconstruites par des méthodes tomographiques, à une résolution spatiale quasi-isotrope. Beaucoup d'efforts de recherche ont été orientés vers le développement de cette technologie, en particulier sur la dose de rayonnement ionisant [17, 21, 22], le spectre de rayons X [23–25] et leur diffusion dans le sein [26, 27], l'orbite d'acquisition [28], la topologie du système et la résolution spatiale [29–33], le bruit anatomique [34, 35] et la gestion des artefacts dans les images [36]. Ainsi que pour la DBT, la bCT combinée à un agent de contraste vasculaire, dite *angiotomographie* ou CE-bCT (en anglais, "Contrast-Enhanced breast Computed Tomography"), peut fournir des informations morphologiques et fonctionnelles des lésions mammaires en synergie [37]. Dans le cas de la CE-bCT, la relation entre la concentration du produit de contraste et l'intensité des coupes CT (unités Hounsfield) est simple car il existe une relation linéaire directe entre ces deux valeurs. En raison du nombre de projections et du temps acquisition élevés, une technique de recombinaison double-énergie pour CE-bCT est envisageable.

### Objectifs de la Thèse

La CE-DBT et la CE-bCT sont deux techniques d'imagerie actuellement en investigation par des groupes de recherche académiques et industriels. Il est cependant probable que le potentiel quantitatif de la CE-DBT se révèle limité, en raison de la faible résolution en profondeur causée par son ouverture angulaire limitée. CE-bCT, avec sa résolution spatiale quasi-isotrope et son intensité de signal proportionnelle au coefficient d'atténuation linéaire, est supposée offrir une information quantitative plus précise, bien qu'une utilisation à faible dose reste toujours un défi. Aujourd'hui, la valeur ajoutée de la CE-bCT sur la CE-DBT au niveau de leur capacité à fournir des informations quantitatives est encore inconnue, et une évaluation complète de la performance quantitative de ces deux technologies serait bénéfique.

Les travaux de recherche présentés dans cette thèse ont été axés sur les thématiques suivantes : 1) l'optimisation et l'évaluation d'une technique double-énergie pour l'angiotomographie et 2) la comparaison de cette technique avec CE-DBT au niveau de leur capacité à détecter et localiser les tumeurs avec précision ainsi qu'à fournir des informations quantitatives précises sur la morphologie et la concentration des prises de contraste, tout en gardant des niveaux de dose comparables à une mammographie conventionnelle. Une géométrie d'acquisition avec un faisceau conique a été considérée pour les deux techniques, car il existe un intérêt à investiguer des techniques basées sur des géométries typiques de la mammographie. Ce choix permettrait par exemple de fournir différents examens avec le même équipement, réduisant ainsi les coûts et améliorant l'accessibilité.

Dans un premier temps, nous avons implémenté et validé une plateforme de simulation capable de modéliser différentes techniques d'imagerie du sein par rayons X, et de fournir des images radiographiques de fantômes numériques simples et complexes. Deuxièmement, nous avons réalisé une étude d'optimisation pour la technique CE-bCT basée sur une approche double-énergie, dans le but de maximiser la qualité des images équivalent-iodé et des images morphologiques. Enfin,

nous avons comparé le potentiel quantitatif des méthodes CE-bCT et CE-DBT au travers de l’évaluation de la détectabilité, de la caractérisation, de la localisation et de la mesure de l’étendue 3D des lésions iodées. Dans une étude impliquant des observateurs humains, la détectabilité et la caractérisation des lésions iodées de différentes tailles, formes et concentrations ont été comparées entre CE-bCT et CE-DBT, grâce à l’utilisation d’un fantôme anthropomorphe numérique du sein.

## 2 Simulation de l’Imagerie 3D du Sein par Rayons X

CatSim, en anglais “Computer Assisted Tomography SIMulator”, est une plateforme numérique de simulation pour l’imagerie par rayons X. Initialement conçue à la fin des années 2000 par GE Global Research Center (*CT and X-ray Laboratories*, Niskayuna, NY, USA), CatSim permet aujourd’hui de simuler différentes géométries d’acquisition, incluant des spectres polychromatiques, des modèles réalistes de détection de photons X, des méthodes Monte Carlo pour l’estimation de la diffusion de photons X et de l’absorption de rayonnement, etc. CatSim supporte des fantômes numériques composés par des objets analytiques, maillés ou voxélisés. Les différents matériaux et leurs coefficients d’atténuation linéaire respectifs (incluant les interactions Photoélectrique, Compton et Rayleigh) sont fondés sur la base de donnée développée par les membres de la collaboration Geant4<sup>1</sup>.

Dans le cadre de ces travaux de thèse, différents modules pour la chaîne de simulation de CatSim ont été développés et validés, permettant de concevoir, optimiser et comparer des systèmes de mammographie numérique (MX), DBT et bCT, tout en tenant compte de géométries coniques réalistes et de spectres de rayons X généralement utilisés pour l’imagerie radiographique du sein. Par la suite, nous présenterons une courte description de ces modules, incluant certains détails sur la chaîne d’acquisition de CatSim, de la génération des photons X jusqu’à la formation des images.

### Définition du Système de Coordonnées et de la Géométrie d’Acquisition

Dans notre recherche, une géométrie de faisceau conique a été retenue pour la simulation des images de projection DBT et bCT. Avec le système d’imagerie dans sa position initiale centrée, le plan du détecteur a été défini de manière à être parallèle au plan x-z. La distance entre la source de rayons X et le Centre-de-Rotation (COR), ou *isocentre*, a été définie comme la *distance source-isocentre* (SID). La distance entre la source et le détecteur (sur la ligne passant par l’isocentre) a été définie comme la *distance source-détecteur* (SDD). L’angle de rotation du bras mécanique, ou l’angle d’acquisition  $\beta$ , a été défini comme l’angle entre la ligne passant à travers de la nouvelle position de la source et l’isocentre, et la même ligne lorsque le système est dans son état centré initial (*i.e.*  $\beta = 0$ ).

### Modélisation de la Source de Rayons X et du Spectre d’Emission

Les rayons X sont générés lorsque des électrons sont accélérés et entrent en collision avec l’anode cible, dans une région appelée *foyer thermique*. La taille du foyer ainsi que son déplacement peuvent dégrader la résolution spatiale du système d’imagerie [30,38–40]. Néanmoins, pour les investigations menées au cours de cette thèse, leurs effets ont été négligés. Nous avons considéré une source ponctuelle émettant de façon isotrope dans toutes les directions pour toutes les simulations. De plus, les projections ont été supposées acquises dans un mode “step-and-shoot”, *i.e.* avec un déplacement instantané (vitesse infinie) entre deux angles de vue consécutifs.

En ce qui concerne le spectre d’émission du tube à rayons X, deux modèles ont été adoptés selon la technique d’imagerie et sa gamme d’énergie spécifique : SpeXim et TASMIP. *SpeXim* est une abréviation de “Spectrum Simulator” et a été développé chez GE Healthcare. Il fournit des spectres à faible énergie (tension d’accélération entre 0 et 49 kV) pour les anodes en Molybdène (Mo) et

---

<sup>1</sup><http://cern.ch/geant4>

Rhodium (Rh), généralement utilisées en mammographie et tomosynthèse. *TASMIP*, qui signifie “Tungsten Anode Spectral Model using Interpolating Polynomials”, a été développé et publié par Boone *et al.* [41]. Il fournit des spectres à plus haute énergie (tension d’accélération entre 30 et 140 kV) pour l’anode en Tungstène (W) typiquement utilisée dans des systèmes CT. Les deux modèles ont été implémentés de manière à fournir des spectres de fluence X, en unités de *photons* par  $mm^2$ , à 1 m de la source et normalisés par le courant du tube et le temps d’exposition (produit *mAs*). Une filtration additionnelle a été utilisée pour modéliser davantage la dépendance énergétique et directionnelle de la fluence des rayons X générés par l’anode. Cela peut être effectué en utilisant à la fois des filtres plats (pour l’énergie) et des filtres “nœud papillon” (pour la direction).

### Fantômes Numériques du Sein

Trois types de fantômes numériques du sein, représentant le sein comprimé et non comprimé d’une manière plus ou moins réaliste ont été considérés pour nos investigations : 1) modèles analytiques, représentant le sein par des primitives géométriques. Ils permettent de calculer très rapidement la projection de rayons X et sont bien adaptés pour évaluer les propriétés spatiales et du bruit d’un système d’imagerie donné ; 2) modèles en mailles polygonales, avec une plus grande flexibilité pour définir des surfaces complexes et une grande fidélité anatomique. Ils sont préférables pour les simulations impliquant des tâches sur la détectabilité et la caractérisation en présence d’un fond anatomique ; 3) modèles voxelisés des fantômes analytiques et maillés précédents, nécessaires dans nos investigations pour les calculs Monte Carlo de diffusion des photons X et de dose de rayonnement absorbée.

Pour les trois modèles, indépendamment de leur structure interne, nous avons supposé que le sein est composé de tissus fibroglandulaires et adipeux, ou alors d’un mélange homogène de ces deux tissus (sous hypothèse de conservation de volume). Selon les objectifs de la simulation, une couche de peau a été également ajoutée. La composition chimique des tissus fibroglandulaires, des tissus adipeux et de la peau a été basée sur le travail de Hammerstein *et al.* [42]. La composition chimique des microcalcifications a été modélisée comme de la hydroxyapatite de calcium (CaHA).

### Projection des Rayons X Primaires

Des images de projection associées aux photons primaires (*i.e.* sans diffusion) traversant les modèles de sein décrits ci-dessus ont été générées en utilisant la loi de Beer-Lambert. Le facteur de transmission de l’objet imagé  $I(E)/I_0(E)$ , pour un faisceau partant de la source ponctuelle  $s$  vers un élément  $i$  du détecteur, est donné par :

$$\frac{I(E)}{I_0(E)} = \exp\left(\sum_{o \in \mathcal{O}} -\mu_o(E)t_{iso}\right) \quad (1)$$

où  $I_0(E)$  et  $I(E)$  sont les intensités de rayons X incidentes et transmises respectivement,  $\mathcal{O}$  est l’ensemble ordonné des structures  $o$  composant l’objet imagé,  $t_{iso}$  est l’épaisseur de chaque structure  $o$  dans le trajectoire du faisceau  $\mathbf{i}-\mathbf{s}$  et  $\mu_o(E)$  est le coefficient d’atténuation linéaire de la structure primitive  $o$ , à énergie  $E$ .

### Simulation Monte Carlo pour la Diffusions des Photons X

Les approches Monte Carlo (MC) [43–46] sont couramment utilisées pour suivre individuellement le transport d’un grand nombre de photons à travers un objet irradié, permettant ainsi d’estimer le flux de photons diffusés. La probabilité de diffusion est calculée pour toute interaction des photons jusqu’à la surface du détecteur, comptabilisant de cette manière les interactions d’ordre supérieur. Pour une confiance statistique élevée sur le résultat final, de plus en plus de photons sont simulés jusqu’à ce que le signal de diffusion atteigne un certain niveau de confiance. Par conséquent, les techniques MC conventionnelles nécessitent généralement un temps de calcul élevé pour obtenir un faible bruit et des résultats exploitables.

De nombreuses méthodes employant l'accélération de hardware [47] et la réduction de la variance [48,49] ont été développées pour pallier les inconvénients de la technique MC conventionnelle. Une autre approche pour simuler le rayonnement diffusé est basée sur des techniques analytiques. Ces méthodes décrivent la fluence de photon à chaque point de l'espace comme un *champ de diffusion* [50,51]. Les équations intégrales décrivant l'absorption de photons et leur diffusion sont calculées pour modéliser la façon dont le flux des photons X évolue, étant donné le flux à tous les autres points dans l'objet. Dans cette approche, pour une solution exacte, le temps de calcul nécessaire reste encore élevé.

Dans CatSim, une combinaison des méthodes de simulation Monte Carlo conventionnelle et analytique a été mise en œuvre pour calculer le champ de diffusion. Pour les investigations menées au cours de cette thèse, des modifications ont été introduites dans le code MC original permettant de simuler des géométries de faisceau conique. L'approche hybride consiste à utiliser le moteur MC classique pour le transport de photons à l'intérieur de l'objet et un calcul analytique de la probabilité de diffusion. Le résultat est une approximation du comportement du diffusé à l'intérieur de l'objet et un signal de diffusion lisse sur le détecteur. L'approximation du champ s'améliore avec l'augmentation du nombre de photons. A la limite, le champ de diffusion calculé converge vers le vrai champ, ce qui traduit une carte de probabilité de diffusion des photons vers la surface du détecteur. Des résultats exploitables sont acquis de manière extrêmement rapide, ce qui permet le calcul dans des intervalles de temps pratiques.

### Simulation Monte Carlo pour la Dose Absorbée

En plus de l'estimation du rayonnement diffusé, le moteur Monte Carlo a été utilisé pour estimer la dose de rayonnement absorbée par les fantômes du sein durant la simulation des images de projection. Le moteur MC suit le transport des photons X à l'intérieur de l'objet voxélisé, avec les variations d'énergie et de direction du mouvement prévues par les modèles d'interaction atomique. L'énergie (en *keV*) absorbée par l'objet voxélisé lors des interactions du type Photoélectrique ou Compton est accumulée pendant la durée de vie du photon.

La dose de radiation délivrée aux fantômes,  $D(\mathbf{r})$ , a été transformée en dose glandulaire moyenne (AGD, en anglais "Average Glandular Dose"), en prenant compte le sous-ensemble  $\{\mathbf{r} \in \mathcal{G}\}$  des voxels qui contiennent du tissu fibroglandulaire.

### Modélisation de la Détection des Photons X

Pour la géométrie de faisceau conique utilisée au cours de cette recherche, un modèle de détecteur à écran plat a été développé et intégré dans la chaîne de simulation CatSim. Le détecteur est défini comme la concaténation de cellules de détection (ou d'éléments de détection, *del*) réparties uniformément le long d'une surface plane, formant de cette manière la matrice de pixels (avec des lignes et des colonnes).

En supposant une source de rayons X ponctuelle  $s$ , le spectre de fluence des rayons X incident sur l'élément de détection  $i$ ,  $S_{inc}(E, i)$ , tenant compte à la fois du rayonnement primaire et diffusé, est donnée par :

$$S_{inc}(E, i) = S_{scatter}(E, i) + S_{net}(E, i) \frac{1}{n_i} \sum_{i'=1}^{n_i} \exp\left(\sum_{o \in \mathcal{O}} -\mu_o(E) t_{i'so}\right) \quad (2)$$

où  $S_{net}$  est le spectre de fluence filtré transmis de la gaine du tube (en *photons par mm<sup>2</sup>*, à 1 m de la source),  $S_{scatter}(E, i)$  est la fluence de photons X diffusés incidents sur le détecteur (sortie de l'algorithme Monte Carlo) et  $i' = 1, \dots, n_i$  sont les indices des  $n_i$  points d'échantillonnage à l'intérieur de l'élément de détection  $i$ . Le spectre d'intensité de photons  $I_{inc}(E, i)$  (en nombre de photons par bac d'énergie) incident sur chaque élément de détection  $i$  peut ensuite être calculé en multipliant  $S_{inc}(E, i)$  par l'angle solide  $d\Omega_s(i)$  :  $I_{inc}(E, i) = S_{inc}(E, i)d\Omega_s(i)$ .

Deux modèles de convertisseurs numériques ont été implémentés. Le premier modèle décrit la

propagation du signal et du bruit dans un détecteur avec réponse spatiale idéale et dont le bruit quantique (modélisé par une distribution de Poisson) est l'unique composante aléatoire. Nous avons principalement utilisé ce modèle dans notre recherche, et l'intensité de signal (SI, en anglais "Signal Intensity") qu'il génère peut être écrite comme :

$$SI(i) = \kappa \cdot \sum_{E \in \mathcal{E}} \xi(E) \mathcal{P} \{ \eta(E) \cdot I_{inc}(E, i) \} \quad (3)$$

où  $\kappa$  est un facteur d'échelle pour les unités numériques,  $\xi(E)$  est la réponse de conversion du détecteur,  $\mathcal{P}\{\cdot\}$  désigne la distribution de Poisson,  $\eta(E)$  est une fonction traduisant une éventuelle efficacité de détection de photons dépendante de l'énergie.

Le deuxième modèle correspond à la propagation du signal et du bruit à l'intérieur d'un détecteur disposant d'un scintillateur de conversion indirecte. Nous l'avons implémenté suivant le modèle en cascade suggéré par Siewerdsen *et al.* [52] et utilisé dans cette thèse pour la validation expérimentale de CatSim. Siewerdsen *et al.* ont proposé un modèle en 7 étapes, que nous avons simplifié aux 5 étapes suivantes : 1) Interactions des Photons X, 2) Gain Optique, 3) Dispersion Optique, 4) Intégration et Echantillonnage et 5) Système d'Acquisition de Données.

D'après ce le modèle en cascade, l'intensité de signal peut être écrite de la manière suivante :

$$SI(i) = \mathcal{N}(0, \sigma_{DAS}) + G \cdot \mathcal{F}^{-1} \left\{ \mathcal{F} \left\{ \sum_{E \in \mathcal{E}} E \cdot \mathcal{P} \left( \eta(E) \cdot I_{inc}(E, i) \right) \right\} H(f_u, f_v) \Pi(f_u, f_v) \right\} \quad (4)$$

où  $\mathcal{N}(0, \sigma_{DAS})$  correspond au bruit électronique additif modélisé comme une distribution gaussienne  $\mathcal{N}(\mu, \sigma)$  de moyenne nulle ( $\mu = 0$ ) et écart type  $\sigma_{DAS}$ ,  $G$  est le gain optique,  $\mathcal{F}\{\cdot\}$  et  $\mathcal{F}^{-1}\{\cdot\}$  désignent respectivement la transformée de Fourier directe et inverse,  $\eta(E)$  est approximée par  $\eta(E) = 1 - e^{\mu_{scint}(E)t_{scint}(i)}$ ,  $H(f_u, f_v)$  et  $\Pi(f_u, f_v)$  sont respectivement les fonctions transfert de la dispersion optique et l'ouverture de la photodiode, avec  $f_u$  et  $f_v$  correspondant aux directions des colonnes et lignes, respectivement, dans le domaine fréquentiel.

### 3 Validation de CatSim pour l'Imagerie du Sein

Pour s'assurer que la chaîne de simulation mise en place est en accord avec les phénomènes physiques issus d'un système d'imagerie radiographique réalistes, nous avons réalisé une validation approfondie des modèles développés vis-à-vis des données expérimentales publiées antérieurement et de celles obtenues dans notre laboratoire.

#### Validation des Modèles Spectrales

Par rapport à la modélisation de la source à rayons X, nous avons évalué la qualité du faisceau généré par SpeXim par rapport à des mesures effectuées avec un appareil de mammographie. Nous avons considéré un certain nombre de spectres d'acquisition typiques pour la mammographie, générés par des anodes en Molybdène et Rhodium. Un grand nombre de données de validation du modèle TASMIP peuvent être trouvées dans Ref. [41], nous ne discuterons donc pas ce sujet davantage.

L'épaisseur de la N-ième couche d'atténuation (en anglais, N-th Value Layer, VL) est une mesure typique pour décrire la capacité de pénétration d'un faisceau. Elle est définie comme l'épaisseur d'un matériau dont l'intensité du rayonnement transmis est réduite par un facteur N. Afin de valider le modèle SpeXim, les valeurs d'épaisseur de la N-ième couche ( $N = 2, 4, 8, 10$ ) des spectres simulés ont été comparées avec des valeurs mesurées sur un système GE Senographe<sup>®</sup> DS (GE Healthcare; Chalfont St Giles, UK). Nous avons mesuré le Kerma (en anglais, Kinetic Energy Released per Unit Mass) dans l'air,  $K(t)$ , pour différentes épaisseurs  $t$  d'Aluminium, et en utilisant une chambre d'ionisation de  $6 \text{ cm}^3$  (RadCal<sup>®</sup> 10X6, RadCal Corporation; Monrovia, CA, USA).

Nos résultats ont montré que la qualité de pénétration des faisceaux simulés par SpeXim est en accord avec le comportement d'un tube à rayons X typique, avec une erreur inférieure à 2% en moyenne.

### Validation de la Diffusion des Photons

Nous avons évalué les performances du moteur Monte Carlo classique implémenté dans CatSim ainsi que le simulateur de diffusion hybride analytique-MC dans le cadre de l'imagerie du sein par rayons X. Nos résultats ont été comparés à des données publiées dans la littérature, incluant des données expérimentales et dérivées à partir d'autres simulateurs MC validés précédemment. La validation de la simulation de diffusion a été effectuée pour des géométries coniques similaire à celle de la bCT, et tenant compte de la gamme d'énergie et tailles de sein attendues pour CE-bCT.

Dans un premier temps, dans le but de valider les calculs de diffusion de photons suivant les interactions Rayleigh et Compton dans le moteur MC, nous avons comparé la réponse impulsionnelle du rayonnement diffusé (en anglais, Point Spread Function, PSF) avec le moteur Monte Carlo SIERRA, développé et validé par Boone *et al.* [53]. Nos résultats (montrés en partie dans la Figure 1a) ont démontré une bonne concordance qualitative entre les PSF obtenus avec CatSim et le simulateur MC de référence.

Les profils d'intensité du diffusé générés par le rayonnement diffusé incident sur un détecteur idéal, ont été simulés avec la méthode hybride analytique-MC et comparés à trois moteurs Monte Carlo préalablement validés : ImpactMC (Ref. [54]), GEANT4 (Ref. [55]) et GATE (Ref. [26]). L'expérimentation a porté sur la vérification de l'exactitude de la répartition de l'intensité de diffusion sur un détecteur plat, lorsque différentes géométries de faisceaux coniques, différents spectres d'acquisition, ainsi que différentes tailles et compositions de fantômes sont pris en compte. Les résultats de nos comparaisons (montrés en partie dans les Figure 1b et 1c) ont démontré que la simulation MC de l'intensité des photons diffusés a un bon accord qualitatif avec les résultats rapportés précédemment.

Pour une analyse quantitative, les valeurs maximales du rapport entre le signal diffusé et le signal primaire (en anglais, Scatter-to-Primary Ratio, SPR) mesurées dans des images simulées ont été comparées aux valeurs expérimentales précédemment publiées par Kwan *et al.* [27], obtenues avec un prototype d'imagerie par rayons X à faisceau conique. Les valeurs maximales du rapport diffusé-primaire (SPR) ont été trouvées avec environ 5% d'erreur.

### Validation de l'Estimation de la Dose Absorbée

La simulation de la dose absorbée à l'aide du moteur de MC CatSim a été validée avec des résultats publiés précédemment pour la mammographie (Boone *et al.* [53]) et la bCT (Thacker and Glick [22]), tenant compte de la gamme d'énergie et des tailles de sein attendues en routine clinique.

Le facteur de mérite pour la validation de la simulation de la dose a été le coefficient de dose glandulaire normalisé (en anglais, Normalized Glandular Dose, DgN). Les valeurs de DgN sont définies comme des facteurs de conversion entre le Kerma dans l'air et la dose glandulaire moyenne (AGD). Nos résultats ont montré un accord qualitatif et quantitatif, avec environ 4% d'erreur, pour les géométries mammographie et bCT.

### Validation du Modèle de Détection

Comme indiqué précédemment, les investigations menées au cours de cette thèse ont été principalement réalisées avec un détecteur idéal, *i.e.* un détecteur qui ne génère pas de bruit ni de flou, et pour lesquels le bruit quantique est la seule composante aléatoire. Puisque le modèle pour la propagation du signal et du bruit défini dans l'Equation 3 est un modèle largement adopté, les expériences de validation effectuées ne visaient pas à évaluer les facteurs de mérite pour un ensemble exhaustif de configurations d'acquisition, mais en réalité à vérifier le bon fonctionnement de la chaîne de simulation développée.

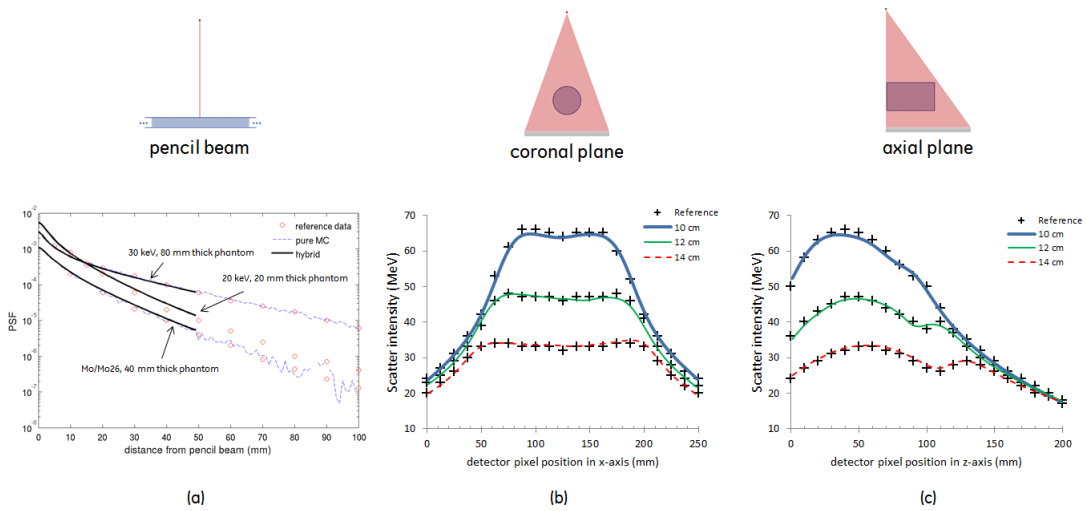


FIGURE 1 – (a) Comparaison des PSF simulées avec Réf. [53]. Les intensités du signal diffusé prises le long du plan (b) coronal et (c) axial du détecteur, pour différents diamètres, sont comparées à Réf. [26]

Pour valider le modèle de détection idéaliste, une série d'expériences sur trois systèmes réels a été réalisée et reproduite en simulation. Nous avons utilisé pour cela un système de mammographie GE Senographe<sup>®</sup> DS et un système GE Senographe<sup>®</sup> Essential (GE Healthcare ; Chalfont St Giles, UK) utilisant des spectres à basse-énergie, ainsi qu'un système d'intervention guidé par image (en anglais, Image Guided System, IGS) GE Innova<sup>™</sup> IGS620 (GE Healthcare ; Chalfont St Giles, UK) utilisant des spectres à haute-énergie. Les montages expérimentaux ont été reproduits en simulation en tenant compte du modèle de cascade simplifié pour les détecteurs de conversion indirecte basés sur scintillateur, défini précédemment dans l'Equation 4. La validation de la propagation du signal et du bruit dans ces détecteurs, tenant compte des configurations d'acquisition simples et de la gamme d'énergie adoptée tout au long de cette thèse, nous a permis de supposer que la propagation du signal et du bruit dans des détecteurs idéaux serait également validée.

Diverses métriques ont été évaluées : la fonction de transfert de modulation (en anglais, Modulation Transfer Function, MTF) pré-échantillonnage du détecteur, la puissance du spectre du bruit (en anglais, Noise Power Spectrum, NPS) et des statistiques descriptives de l'image pour les signaux stationnaires telles que la moyenne, l'écart type et le rapport signal-à-bruit des intensités de signal, et par conséquent, le rapport signal-à-bruit (en anglais, Signal-to-Noise Ratio, SNR). Nos résultats ont montré que les simulations de la résolution spatiale (cf. Figure 2a) et du spectre de puissance du bruit (cf. Figure 2b) des détecteurs ont été en accord qualitative à celles de systèmes réels d'imagerie par rayons X. L'intensité du signal et le SNR pour les spectres à basse énergie (Mo/Mo 26kV à Rh/Rh 30kV) ont été en accord avec environ 5% d'erreur par rapport à un système de mammographie réel, alors que l'intensité du signal et le SNR pour les spectres à haute énergie (W/Al 60kV à W/Al 100 kV) ont été en accord avec environ 8% d'erreur par rapport à un système de fluoroscopie réel.

## Conclusions

Nous avons donc réalisé une validation approfondie des différents modules de CatSim pour une gamme d'énergie de photons X (10 à 80 keV), des épaisseur de sein (2 à 8 cm pour les seins comprimés, 10 à 18 cm de diamètre pour les seins non comprimés) et des compositions attendues dans l'imagerie du sein. Nous avons démontré que la chaîne de simulation CatSim est en bon accord qualitatif et quantitatif avec des systèmes d'imagerie réels et avec les résultats trouvés dans la littérature.



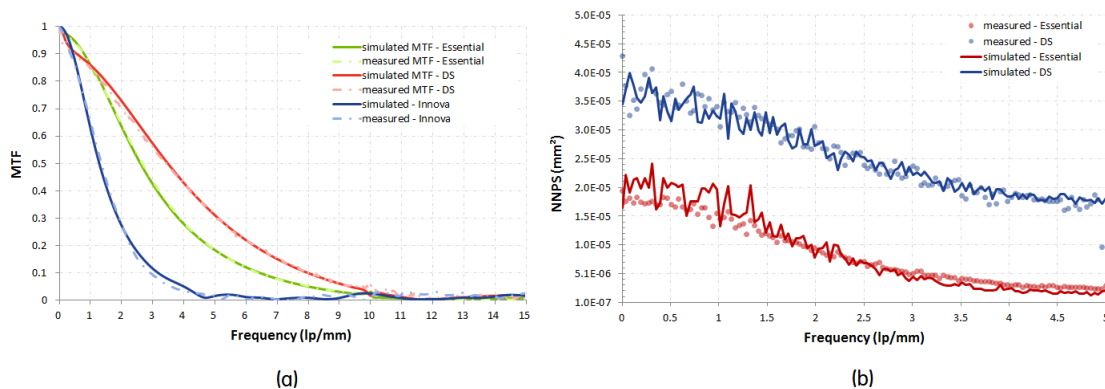


FIGURE 2 – (a) Fonction de Transfer de Modulation (MTF) et (b) Spectre de Puissance du Bruit Normalisé (NNPS) mesurés et simulés, pour les différents systèmes d'imagerie considérés

## 4 Imagerie du Sein avec Injection de Produit de Contraste

### L'Imagerie Spectrale

L'imagerie spectrale est issue de la limitation de l'imagerie à énergie unique dans la différenciation des tissus ayant une composition chimique différente mais une atténuation des rayons X similaires. Autrement dit, les coefficients d'atténuation seuls peuvent difficilement fournir des informations suffisantes sur les propriétés fondamentales d'un tissu, ni de sa densité absolue, ce qui rend difficile la corrélation entre les intensités de signal mesurées dans les images radiographiques et les pathologies [56]. En raison de la dépendance des coefficients d'atténuation linéaire avec l'énergie des photons X, les  $m = 1, \dots, M$  matériaux qui composent un objet peuvent être différenciés dans des images radiographiques acquises en utilisant  $M$  spectres d'énergie différents. En combinant correctement l'ensemble de données spectrales, nous pouvons générer des images où le contraste d'un matériau d'intérêt  $m$  est réhaussé par rapport à tous les  $M - 1$  matériaux qui composent l'objet imagé [57]. Cette *décomposition en matériau* est le principe de base derrière l'*imagerie spectrale*.

En pratique, la décomposition en matériau peut être réalisée soit dans le domaine du volume reconstruit, ci-après dénommé *domaine de l'image*, ou dans le *domaine de projections* radiographiques. Dans le domaine de l'image, nous calculons la fraction volumique  $f_m(\mathbf{r})$  du matériau  $m$  à toute position  $\mathbf{r}$  du volume à partir des volumes d'atténuation mesurés  $\tilde{\mu}_m$ , issus de la reconstruction tomographique du logarithme  $\tilde{p}_m$  des sinogrammes acquis ( $\tilde{p}_m = -\ln SI$ , avec  $SI$  donné par les Equations 3 ou 4). Dans le domaine des projections, nous calculons la densité surfacique  $\delta_m(i)$  du matériau  $m$  projetée sur un élément  $i$  du détecteur à partir du logarithme  $\tilde{p}_m$  des  $M$  sinogrammes acquis. Le volume reconstruit à partir des projections  $\delta_m(i)$  est proportionnel à la fraction volumique  $f_m(\mathbf{r})$ . Les solutions  $f_m(\mathbf{r})$  ou  $\delta_m(i)$  sont ci-après dénommées *images équivalentes en matériau* ou *projections équivalentes en matériau*.

### Imagerie par Rayons X du Sein avec Injection de Produit de Contraste Iodé

Lorsqu'elles sont combinées avec des agents de contraste intravasculaires, les techniques d'imagerie spectrale conduisent à une meilleure visibilité du développement vasculaire anormal et des lésions cancéreuses. Un rehaussement optimal est obtenu avec l'*imagerie de la discontinuité K* (en anglais, K-edge Imaging), qui consiste à effectuer la décomposition en un ou plusieurs matériaux contenant des atomes dont l'énergie de liaison de la couche K se trouve dans la gamme d'énergie des  $M$  spectres d'entrée. Des matériaux typiques explorés dans la gamme d'énergie des rayons X utilisée en diagnostic sont l'Iode (33.2 keV), le Baryum (37.4 keV) et le Gadolinium (50.2 keV).

Dans ce cadre, pour nos travaux de recherche, nous nous sommes appuyés sur une technique

d'imagerie double-énergie ( $M = 2$ ) pour générer des projections et des images dont les intensités de signal sont proportionnelles à la quantité d'iode injecté, *i.e.* des images *équivalent-iode*. Les spectres, dits basse énergie (LE, "low-energy") et haute énergie (HE, "high-energy"), sont choisis de telle sorte à présenter des photons X avec énergie respectivement juste avant et juste après l'énergie de liaison K. Le sein est supposé être composé par trois matériaux de base : le tissu adipeux, le tissu glandulaire et l'agent de contraste iodé injecté. Il s'agit donc de résoudre un système d'équations à trois inconnues (la quantité de chaque matériau) et deux mesures (les données LE et HE). Par conséquent, une troisième équation a été incluse en supposant une contrainte de conservation de volume entre les trois matériaux. Pour la plupart des matériaux biologiques et les agents de contraste impliqués dans l'imagerie par rayons X, on peut supposer que la somme des volumes des  $M$  matériaux constitutifs est égale au volume du mélange [58] (conservation de volume).

### Stratégies d'Acquisition Pour Obtenir des Données Double-Energie

Afin d'obtenir un ensemble de données spectrales issue de deux spectres d'acquisition polychromatiques, différentes méthodes ont été proposées. Elles peuvent être divisées en deux grandes familles. La première réalise la séparation spectrale en générant, au niveau tube à rayons X, des spectres d'émission différents. Cette opération est généralement réalisée soit à l'aide de systèmes à deux tubes et deux détecteurs à rayons X [59], ou à l'aide d'une paire source/détecteur unique, avec alternance des tensions de tube et/ou de filtration spectrale [60–62]. La seconde famille de méthodes repose sur la réalisation d'une séparation spectrale au cours du processus de détection, en utilisant une filtration ciblée avec par exemple un détecteur du type "sandwich" [63,64] ou, plus récemment, en utilisant la capacité de distinguer l'énergie des photons incidents sur un détecteur à comptage de photon [65]. Les deux familles de méthodes présentent des avantages et des inconvénients liés à leur mise en œuvre, tels que la qualité de la séparation spectrale, les artefacts de troncature de données, les exigences de puissance des tubes, ainsi que d'autres contraintes techniques. Leurs caractéristiques spécifiques peuvent, d'une certaine manière, se traduire en différents niveaux de qualité d'image.

Quatre stratégies d'acquisition double-énergie différentes ont été envisagées dans cette thèse afin de trouver la meilleur stratégie d'acquisition pour l'angiortomographie (CE-bCT) double-énergie :

1. **Double Source avec Double Filtration (DS-DF)** : fait référence à un système avec deux couples source-détecteur indépendants, liés au même portique d'acquisition et décalés par exemple de  $90^\circ$ . Un couple source-détecteur acquiert des données à basse-énergie (LE) avec une tension de tube, un matériau et une épaisseur de filtre ainsi qu'une exposition individuels ; l'autre couple source-détecteur acquiert des données à haute-énergie (HE) avec un ensemble différent de tension du tube, de matériau et d'épaisseur du filtre ainsi que d'exposition. La stratégie DS-DF est illustrée dans la Figure 3a.
2. **Simple Source avec Double Filtration (SS-DF)** : fait référence à un seul couple source-détecteur, avec une méthode quelconque permettant de basculer entre les spectres LE et HE, par exemple via la commutation rapide de kV et le changement de filtre spectral. La stratégie SS-DF est illustrée dans la Figure 3b.
3. **Simple Source avec Commutation Rapide de kV (SS-FkV)** : fait référence à un seul couple source-détecteur, avec un seul filtre spectral et une méthode quelconque permettant de basculer entre deux tensions de tube. La stratégie SS-FkV est illustrée dans la Figure 3c.
4. **Simple Source avec Comptage de Photons et Discrimination d'Énergie (SS-PC)** : fait référence à un seul couple source-détecteur, avec un seul filtre et équipé d'un détecteur avec discrimination d'énergie, dont la réponse au faisceau entrant est séparée en parties basse et haute-énergie. Celles-ci sont séparées par un seuil d'énergie fixé à 33 keV, *i.e.* approximativement à l'énergie de liaison de la couche K de l'iode (33.2 keV). La stratégie SS-PC est illustrée dans la Figure 3b.

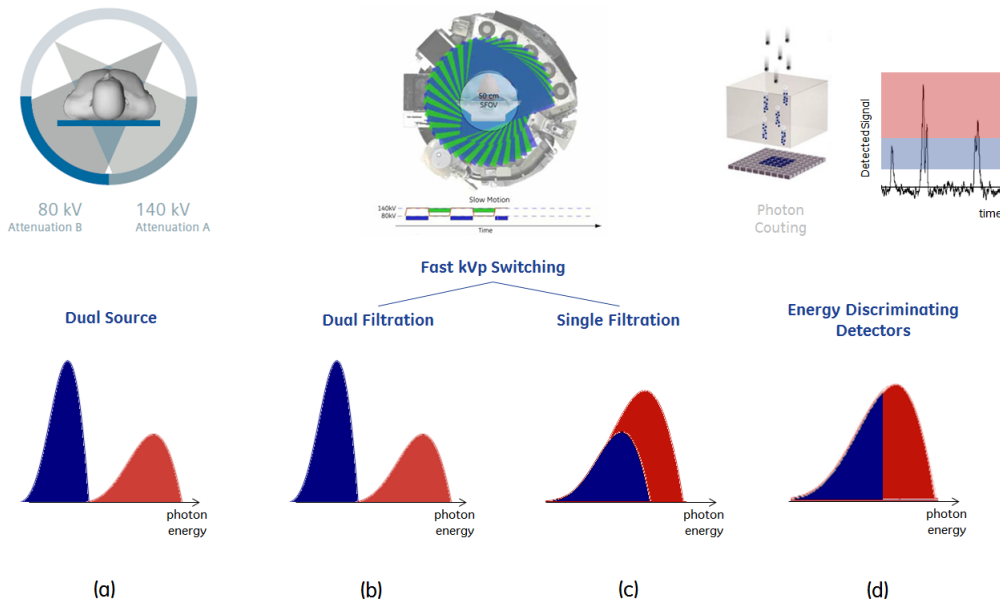


FIGURE 3 – Illustration des quatre stratégies d'acquisition considérées pour obtenir des données double-énergie : (a) DS-DF, (b) SS-DF, (c) SS-FkV et (d) SS-PC. Une représentation typique de leurs spectres basse et haute énergies est également fournie

Les méthodes à double-source et de commutation rapide de kV avec une seule filtration (en anglais, Fast kV Switching) sont considérées comme l'état de l'art pour les acquisitions double-énergie; la méthode de commutation rapide de kV à double filtration, ainsi que l'exploitation des détecteurs à comptage de photons avec discrimination en énergie sont considérées comme des techniques prometteuses, qui pourraient être disponibles dans l'avenir. Ces techniques sont étudiées dans un cadre théorique, *i.e.* sans tenir compte des limitations techniques les plus récentes (*e.g.* la résolution temporelle, les artefacts de mouvement des patients, troncatures de données, ...) et sous des hypothèses idéalistes au niveau de la source de rayons X et des performances de détection. Les quatre stratégies d'acquisition candidates pour la CE-bCT sont illustrées dans les Figures 3a à 3d.

## 5 Optimisation Spectrale pour l'Angiotomographie Double-Energie

Dans cette partie de notre travail de recherche, nous nous concentrons sur l'évaluation et l'optimisation des paramètres d'acquisition affectant la qualité des images issues de l'angiotomographie double-énergie. L'étude a été réalisée via l'évaluation de la détectabilité de l'agent de contraste vasculaire dans les images équivalent-iode simulées, ainsi que la détectabilité de tissus fibroglandulaires et microcalcifications dans les images morphologiques simulées.

Il a été précédemment démontré que le rapport contraste-à-bruit (en anglais, Contrast-to-Noise Ratio, CNR) est une mesure liée à la détectabilité dans des conditions expérimentales spécifiques [66, 67]. Nous avons donc choisi le CNR comme métrique pour évaluer la détectabilité d'une région d'intérêt (en anglais, Region of Interest, ROI) par rapport au tissu environnant. Pour un niveau de dose donné, le CNR effectif,  $CNR_{eff} = CNR \times \sqrt{\text{surface de la lésion}}$ , défini par A. Rose [68, 69], peut être utilisé comme mesure de détectabilité. Le seuil de détectabilité de Rose est atteint pour des valeurs  $CNR_{eff}$  supérieures à 5.

### Critères de Qualité

Nous définissons un système double-énergie optimal comme celui qui offre la meilleure qualité dans les images équivalent-iodé, tout en minimisant la dose totale de rayonnement administrée à la patiente, et en s'assurant de l'annulation optimale des textures résiduelles (provoquées par l'atténuation différentielle des tissus mous).

Etant donné que les effets de la résolution spatiale sur la détectabilité ne seront pas pris en compte, le CNR entre les prises de contraste de l'iodé et le fond environnant, normalisé par l'AGD totale (CNRD) a été utilisé comme facteur de mérite pour l'optimisation de la détectabilité dans les images équivalent-iodé  $f_{iodine}$  :

$$CNRD_{iodine-bg} = \frac{SI_{iodine} - SI_{bg}}{\sigma_{bg} \sqrt{AGD_{LE+HE}}} \quad (5)$$

où  $SI_{iodine}$  et  $SI_{bg}$  sont respectivement les intensités de signal (SI) moyennes par pixel dans une ROI contenant de l'iodé et une ROI voisine correspondant à des tissus normaux du sein,  $\sigma_{bg}$  est l'écart type des SI dans cette même région et  $AGD_{LE+HE}$  est la somme des AGD livrées durant les acquisition LE et HE ( $AGD_{LE}$  et  $AGD_{HE}$ , respectivement). De façon similaire, nous évaluons l'annulation de texture résiduelle en mesurant le CNRD entre une ROI contenant du tissu glandulaire par rapport au tissu adipeux environnant,  $CNRD_{texture}$ . Il peut être démontré que le  $CNRD_{iodine-bg}$  varie seulement avec le rapport de dose  $\tau = AGD_{LE}/AGD_{LE+HE}$ , *i.e.* la fraction de l'AGD totale allouée à l'image basse-énergie [70].

Pour le reste de nos investigations, nous considérons 2 mm de diamètre comme la taille minimale de lésion à détecter (taille de tumeur la plus petite pour laquelle se manifeste le phénomène d'angiogenèse). Nous considérons également  $0.5 \text{ mg/cm}^3$  comme étant la concentration d'iodé minimale prévue en pratique clinique. Par rapport à la dose de rayonnement, nous avons considéré une AGD de 3 mGy comme un point de fonctionnement pratique dans le cas d'un sein de taille moyenne. Cela correspond approximativement à l'AGD utilisé en dépistage pour deux clichés du sein utilisant l'AOP<sup>2</sup> en mode contraste sur un système GE Senographe<sup>®</sup> Essential [71].

En plus des images fonctionnelles, il existe également un grand intérêt à fournir des images morphologiques supplémentaires, spatialement corrélées aux images fonctionnelles. Elles fournissent des informations morphologiques complémentaires sur la glande mammaire et les éventuelles lésions cancéreuses. Pour notre étude, nous définissons les images morphologiques comme étant les coupes du volume tomographique reconstruit à partir des données acquises à basse-énergie. La qualité d'image dans ce volume est donc optimale lorsque les valeurs de CNRD entre les tissus fibroglandulaire et adipeux,  $CNRD_{gland-adipose}$ , ainsi que les valeurs du CNRD entre les microcalcifications (modélisés comme hydroxyapatite, CaHA) et le tissu fibroglandulaire,  $CNRD_{\mu Cal-gland}$ , sont maximisées.

### Géométrie d'Acquisition

Une topologie d'acquisition conique similaire à celle décrite par Boone *et al.* [17] a été adoptée comme géométrie principale et point de départ pour toutes les simulations. Le sein non comprimé d'une femme en position ventrale a été modélisé comme un cylindre de diamètre  $D$  et de hauteur  $3D/4$  [72]. L'axe central du cylindre et le détecteur plat ont été positionnés respectivement à 46 cm et 88 cm de la source à rayons X, considérée comme un point d'émission isotrope. Le pas de pixels du détecteur a été fixé à 776  $\mu\text{m}$ . Le détecteur a été considéré comme un détecteur parfait, avec une efficacité idéale dans la collecte et la transformation des photons de rayons X en signal électronique, sans souffrir de la diffusion optique ou des distorsions spectrales inhérentes à sa technologie. La source et le détecteur ont tourné autour de l'objet ( $360^\circ$ ) et ont acquis entre trois et six cents projections, selon la taille du fantôme. La reconstruction tomographique a été réalisée avec l'algorithme de rétroprojection filtrée (en anglais, Filtered BackProjection, FBP), avec un filtre rampe idéal et une interpolation du type "distance-driven" [73], pour obtenir des images

<sup>2</sup>AOP – Automatic Optimization of Parameters for exposure control system

coronales avec une taille de pixel de  $0.41 \times 0.41 \text{ mm}^2$  et une épaisseur de coupe de 1 mm.

Il peut être démontré que le rayonnement diffusé a peu d'effet sur le CNR en fonction de l'énergie du faisceau [74]. Par conséquent, l'optimisation des spectres en angiotomographie double-énergie serait aussi peu affectée par la présence du rayonnement diffusé. Nous l'avons donc négligé pour la suite des simulations.

### Optimisation avec des Spectres Monochromatiques

L'optimisation des spectres monochromatiques est une étape préliminaire dans notre étude. Elle fournit une première approximation de la conception des paramètres d'acquisition optimaux dans un scénario plus réalistes utilisant des spectres polychromatiques.

Pour représenter les seins non comprimés de petite, moyenne et grande tailles d'une femme en position ventrale, nous avons simulés trois fantômes cylindriques 50% fibroglandulaires et dont les diamètres  $D$  mesurent respectivement 10, 14 et 18 cm [72]. Huit inserts sphériques de 10 mm de diamètre et représentant différents mélanges des tissus 0, 25, 75 et 100 % fibroglandulaires et d'iode dans des quantités de 0.5, 1.0, 2.5 et 5.0  $\text{mg}/\text{cm}^3$  ont été distribués dans le fantôme cylindrique.  $CNRD_{\text{iodine-bg}}$  a été calculé dans le volume équivalent-iode pour des énergies de faisceau entre 20 et 80 keV. Pour chaque paire de faisceau LE et HE, nous avons fait varier le rapport de dose  $\tau$  entre 20% et 80%, et le  $CNRD_{\text{iodine-bg}}$  a été évalué en fonction de  $\tau$ . Le ratio de dose optimal,  $\tau_{\text{opt}}$ , *i.e.* maximisant  $CNRD_{\text{iodine-bg}}$ , a été identifié pour chaque paire LE/HE.

D'après l'étude d'optimisation avec des spectres monochromatiques, nous avons constaté que, pour obtenir une détectabilité optimale de l'iode dans les images double-énergie recombinaées, les spectres LE et HE doivent se placer de part et d'autre de la discontinuité K de l'iode (33.2 keV), avec une répartition de dose d'environ 50%-50% entre les expositions LE et HE. En outre, les spectres basse-énergie optimaux pour la détectabilité des masses et des microcalcifications dans les images basse-énergie morphologiques sont proches de ceux optimisant la détectabilité des prises de contraste de l'iode dans les images équivalent-iode. Le Tableau 1 résume les spectres d'acquisition optimaux pour toutes les tailles de fantômes. Ces résultats démontrent la faisabilité, en termes de spectres, d'un système d'angiotomographie double-énergie capable de fournir des informations à la fois fonctionnelles et morphologiques.

Le CNR efficace ( $CNR_{\text{eff}}$ ) a également été calculé comme une mesure de détectabilité pour la lésion cible (2 mm de diamètre avec 0.5  $\text{mg}/\text{cm}^3$  d'iode), avec une dose glandulaire moyenne de 3 mGy. Pour le fantôme de taille moyenne (14 cm de diamètre), l'utilisation des paramètres d'acquisition optimaux et l'ajout d'une fonction d'apodisation de Hamming au filtre de reconstruction<sup>3</sup>,

<sup>3</sup>La rampe idéale seule générerait des niveaux de bruit irréalistes, en raison de l'amplification du signal haute

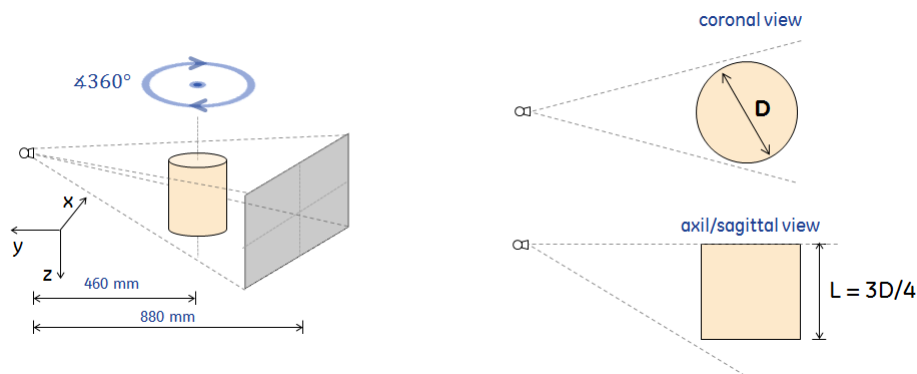


FIGURE 4 – Géométrie conique utilisée pour l'optimisation des paramètres d'acquisition en angiotomographie du sein

nous a permis d’obtenir un  $CNR_{eff} \approx 5.1$ , *i.e.* légèrement au-dessus du seuil de détectabilité de Rose (=5).

TABLE 1 – Résumé des spectres d’acquisition monochromatiques optimaux pour différents diamètres de fantôme 50% fibroglandulaire. Les valeurs de CNRD ont été calculées pour une lésion avec  $5.0 \text{ mg/cm}^3$  d’iode

Phantom Diam. (cm)	Iodine Imaging			CaHA-Gland.	Gland.-Adipose
	LE/HE En. Pair (keV)	AGD repart. LE/HE	CNRD	Optimal LE (keV)	Optimal LE (keV)
10	33/34	49/51%	3.13	25–27	25–29
14	33/34	50/50 %	2.38	28–32	30–34
18	33/34	51/49%	1.41	30–38	34–44

### Optimisation avec des Spectres Polychromatiques

Dans la seconde partie de notre étude d’optimisation, les spectres monochromatiques optimaux résumés dans le Tableau 1 sont utilisés comme une première approximation des paramètres d’acquisition optimaux dans un scénario de source polychromatique. Les quatre stratégies d’acquisition double-énergie envisagées pour l’angiogramme (DS-DF, SS-DF, SS-FKV et SS-PC; cf. Figure 3) sont individuellement optimisées en termes de qualité des images équivalent-iode. La détectabilité des microcalcifications et des masses sans prise de contraste n’a pas été évaluée. Nous avons supposé que pour une évaluation équitable de la qualité des images morphologiques issues des différentes stratégies d’acquisition, les contraintes de résolution spatiale ainsi qu’une recombinaison double-énergie ciblée pour améliorer la visualisation de la morphologie interne du sein doivent être évaluées. Comme il l’a été démontré par Kalluri *et al.* [75], l’évaluation du CNR seul comme mesure de détectabilité pour les microcalcifications peut induire des erreurs.

Pour simplifier les calculs, nous avons choisi de nous concentrer sur un modèle de sein dont la taille et la composition correspondent à la moyenne de la population, ces données étant calculées dans l’étude de Huang *et al.* [76]. Nous avons considéré un fantôme cylindrique de 14 cm de diamètre, constitué de tissus adipeux et contenant différents inserts. Tous les inserts ont le même diamètre, choisi de manière à générer un fantôme avec une densité volumétrique (en anglais, Volumetric Breast Density, VBD)<sup>4</sup> égale à 12.5%.

Pour les techniques DS-DF et SS-DF, nous avons considéré une anode en Tungstène (W) combiné à des filtres soit en Etain (Sn) soit en Cuivre (Cu), pour produire respectivement les images basse et haute-énergie. Pour les techniques SS-PC et SS-FKV, toutes les deux à une seule filtration, une anode en Tungstène avec un seul filtre en Cu a été considérée. Les spectres de rayons X pour l’anode en W ont été générés en utilisant le modèle de TASMIP [77]. Le choix des matériaux de filtration résulte d’un compromis entre la maximisation de la qualité spectrale, *i.e.* la production des spectres LE et HE avec un minimum de recouvrement spectral et avec des énergies moyennes aussi proche que possible de l’optimum monochromatique, ainsi que des considérations pratiques telles que la disponibilité et la durabilité des filtres en feuilles de haute pureté et avec une épaisseur homogène.

Le but de l’optimisation spectrale se résume à maximiser  $CNRD_{iodine-bg}$  en faisant varier jusqu’à cinq paramètres inconnus (tension du tube LE, épaisseur du filtre LE, tension du tube HE, épaisseur du filtre HE et répartition de dose entre les acquisitions LE et HE), selon la stratégie d’acquisition. L’annulation de la texture de fond,  $CNRD_{texture}$  et la mesure de l’artefact de “cupping”,  $cupping(\%)$ , dans les images équivalent-iode ont été calculées comme métriques secondaires de qualité.

fréquence

<sup>4</sup>La densité volumétrique du sein (VBD) est définie comme étant la fraction de volume de tissu fibroglandulaire par rapport au volume total du sein

Comme prévu théoriquement, les résultats de l'optimisation montrent que les valeurs optimales de  $CNRD_{iodine-bg}$  augmentent lorsque l'on augmente l'épaisseur des filtres LE et HE. Cela provient du fait que les spectres polychromatiques LE et HE approchent la monochromaticité lorsque l'épaisseur du filtre augmente, ce qui fournit un contraste de la lésion et une pondération de bruit optimaux. De plus, cela diminue le recouvrement spectrale entre eux, évitant ainsi le bruit non-corrélé indésirable originaire de l'image spectrale complémentaire. Dans ce cadre nous avons décrit les paramètres d'acquisition optimaux et les facteurs de mérites optimisés en fonction de l'épaisseur des filtres spectraux.

Les résultats d'optimisation sont ainsi résumés dans la partie "Unconstrained Optimization Results" du Tableau 2. Celui-ci résume les limites inférieures et supérieures des paramètres d'entrée optimaux (tension du tube LE et HE, et la répartition de dose) ainsi que les facteurs de mérite optimaux (déteabilité de l'iode, annulation de texture et amplitude de l'artefact de "cupping") pour les quatre stratégies d'acquisition double-énergie considérées. Les limites inférieures et supérieures correspondent donc aux épaisseurs de filtres minimales et maximales considérées durant l'optimisation. Les résultats montrent que pour les quatre stratégies d'acquisition il existe un ensemble donné de tensions de tube et d'épaisseurs des filtres LE et HE qui entraînent un artefact de "cupping" minimal (jusqu'à  $\sim 0.15 \text{ mg I/cm}^3$  en termes de concentration d'iode) et une texture résiduelle minimale (jusqu'à  $\sim 0,25 \text{ mg I/cm}^3$  en termes de concentration d'iode). Les valeurs de  $CNRD_{iodine-bg}$  mesurées pour une lésion de  $5 \text{ mg I/cm}^3$  ont varié entre environ 1.35 et 2.6, selon la stratégie d'acquisition.

Pour résumer, sous les hypothèses de cette étude, nous avons montré qu'avec un choix judicieux des paramètres d'acquisition (Tableau 2), les quatre stratégies candidates sont en mesure de fournir des images équivalent-iode recombinaées avec des artefacts de "cupping" et d'une texture résiduelle en dessous de  $0.5 \text{ mg I/cm}^3$  de contraste, *i.e.* la concentration minimale d'iode attendue en pratique clinique dans le cas d'un protocole classique d'injection d'angiomammographie. Il est prévu cependant que chaque système imposera des défis d'ingénierie pour leur mise en œuvre effective. Pour avoir un aperçu de l'impact de ces contraintes de conception pratiques dans les résultats de l'optimisation, la performance des différentes stratégies d'acquisition est comparée par la suite.

TABLE 2 – Limites inférieures et supérieures des paramètres d'acquisition et facteurs de mérite optimaux dans le cadre des optimisations polychromatiques, sans contrainte et à *puissance constante*, par stratégie d'acquisition double-énergie. Les résultats sont basés sur un fantôme 12.5% glandulaire avec 14 cm de diamètre et calculés pour une lésion avec  $5.0 \text{ mg/cm}^3$  d'iode

Technique	Optimal Input Parameters			Optimal Figures-of-Merit		
	LE tube voltage (kV)	HE tube voltage (kV)	LE dose alloc. ratio $\tau$	$CNRD_{iodine-bg}$	$CNRD_{texture}$	cupping(%)
UNCONSTRAINED OPTIMIZATION RESULTS						
DS-DF	30 – 35	48 – 58	47 – 51%	1.4 – 2.0	0 – 0.06	-0.5 – 1.8
SS-DF	33 – 36	47 – 55	48 – 53%	1.4 – 1.9	-0.025 – 0.045	-0.5 – 2.8
SS-FkV	28 – 32	47 – 55	48 – 50%	1.35 – 1.85	-0.035 – -0.045	-1 – 0.5
SS-PC	-	40 – 80 (*)	-	0.4 – 2.6	-0.01 – 0.06	0 – -2.5
CONSTANT POWER OPTIMIZATION RESULTS						
DS-DF	33 – 35	48 – 58	$\sim 48\%$	1.4 – 2.0	0.01 – 0.02	-0.5 – 1.8
SS-DF	33 – 36	47 – 55	$\sim 48\%$	1.4 – 1.9	$\sim 0.04$	-2.0 – -1.0
SS-FkV	35 – 37	40 – 55	15 – 20%	1.05 – 1.15	-0.02 – 0	-1.25 – 0.25
SS-PC	-	40 – 65	-	1.7 – 2.6	-0.01 – 0.05	-0.5 – -2.0

(\*) Correspond to the range tube voltage values considered for all filter thicknesses

Maximum  $CNRD_{iodine-bg}$  values for SS-PC are found between 40 and 45 kV, and with little influence of the filter thickness

### Comparaison de la Performances des Différentes Stratégies d'Acquisition

Dans l'étude d'optimisation présentée ci-dessus, nous avons démontré que la déteabilité de l'iode

(en termes du rapport contraste-à-bruit) augmente de façon monotone avec l'épaisseur des filtres LE et HE, convergeant donc vers le scénario idéal de faisceau monochromatique. Cependant, une augmentation de l'épaisseur du filtre exigerait aussi une augmentation de la puissance du tube nécessaire pour fournir la fluence de rayons X souhaitée. Cela peut imposer une contrainte sévère lors de la conception des systèmes d'acquisition double-énergie. Afin d'évaluer la performance des quatre stratégies d'acquisition, nous avons adopté une contrainte de *puissance constante* comme moyen de comparaison. Autrement dit, nous avons imposé le fait que les acquisitions LE et HE réclament la même valeur de puissance de tube pour générer leurs fluences de rayons X respectives.

Nous avons supposé que, pour une puissance de tube constante et une cadence de détecteur fixe, la tension et le courant du tube sont inversement proportionnels. Par simplicité et pour être exempt d'autres hypothèses sur le protocole d'acquisition, nous avons calculé les valeurs de puissance de tube en fonction des paramètres d'acquisition et les avons normalisées par l'AGD et la durée totale de l'acquisition :

$$P_N = \frac{\text{tube voltage} \times \text{tube current} \times \text{acq. time}}{\text{AGD}} \quad (6)$$

où  $P_N$  est la puissance du tube normalisée en unités de  $kW \cdot s \cdot mGy^{-1}$  ou  $J/mGy$ . Le calcul de la puissance du tube a pris en compte les formes d'onde des tensions de tube inhérentes à chaque stratégie d'acquisition.

Nous avons donc relancé la même structure d'optimisation polychromatique discutée auparavant. Les résultats sont résumés dans la partie "Constant Power Optimization Results" du Tableau 2. La Figure 5a exprime les valeurs optimales de  $CNRD_{iodine-bg}$  sous hypothèse de puissance constante en fonction de la puissance normalisée du tube  $P_N$ , pour chaque technique d'acquisition. La ligne pointillée noire illustre la limite théorique pour  $CNRD_{iodine-bg}$ , obtenue avec les spectres monochromatiques optimaux (LE/HE à 33/34 keV, avec 50% de répartition de dose).

Dans l'hypothèse idéaliste de performance du détecteur, les résultats montrent que l'acquisition double-énergie s'appuyant sur un détecteur à comptage de photons et discriminant en énergie (SS-PC) présente les valeurs de CNRD les plus élevées. Cela résulte d'une séparation spectrale parfaite et de la proximité des énergies moyennes LE et HE avec les énergies monochromatiques optimales. D'autre part, l'acquisition double-énergie avec une seule paire source/filtre (SS-FkV) présente les valeurs de CNRD les plus faibles, principalement en raison de la puissance du tube élevée requise par les acquisitions LE. Les techniques non-discriminantes utilisant une filtration dédiée pour les acquisitions LE et HE (DS-DF et SS-DF) ont montré une performance intermédiaire.

Pour avoir une vision plus pratique des différences entre les quatre stratégies, le CNR efficace ( $CNR_{eff}$ ) a été calculé comme une mesure de la détectabilité pour la lésion cible de 2 mm de diamètre contenant  $0.5 \text{ mg/cm}^3$  d'iode. Nous avons supposé un balayage complet du sein avec trois cents projections LE et HE, acquis pendant un intervalle de temps de 16.6 secondes. Cet intervalle de temps a été utilisé en clinique avec un prototype bCT construit par Boone *et al.* [17]. Dans une étude clinique, Lindfors *et al.* [78] ont montré qu'une unique apnée de 16.6 secondes a été bien tolérée par les patientes. Les paramètres d'acquisition LE et HE optimaux ont été choisis de manière à exiger 1 kW de puissance du tube, puisqu'elle reflète la puissance nominale du prototype bCT choisi comme référence pour nos investigations [17]. Cette valeur est également très similaire à des puissances nominales des tubes typiques utilisés dans des systèmes mammographiques et de tomosynthèse numérique du sein. L'AGD a été fixé à 3 mGy, ce qui correspond approximativement à l'AGD de dépistage d'un sein de taille moyenne. Finalement, afin d'atténuer le niveau de bruit irréaliste généré par le filtre rampe idéal (en raison de l'amplification du signal haute fréquence),  $CNR_{eff}$  a également été calculé en incluant une fonction d'apodisation de Hamming.

Le Tableau 3 résume les paramètres d'entrée optimaux entraînant une puissance de 1kW ainsi que les facteurs de mérite optimaux correspondant. A titre de comparaison, nous avons inclus les facteurs de mérite optimaux obtenus quand des spectres monochromatiques sont considérés. La Figure 5b, montre le  $CNRD_{iodine-bg}$  et le  $CNR_{eff}$  correspondant pour la lésion cible et pour chaque stratégie d'acquisition. Les valeurs de  $CNR_{eff}$  pour DS-DF, SS-DF, SS-FkV et SS-PC étaient respectivement à 70%, 60%, 39% et 91% de la limite théorique monochromatique.



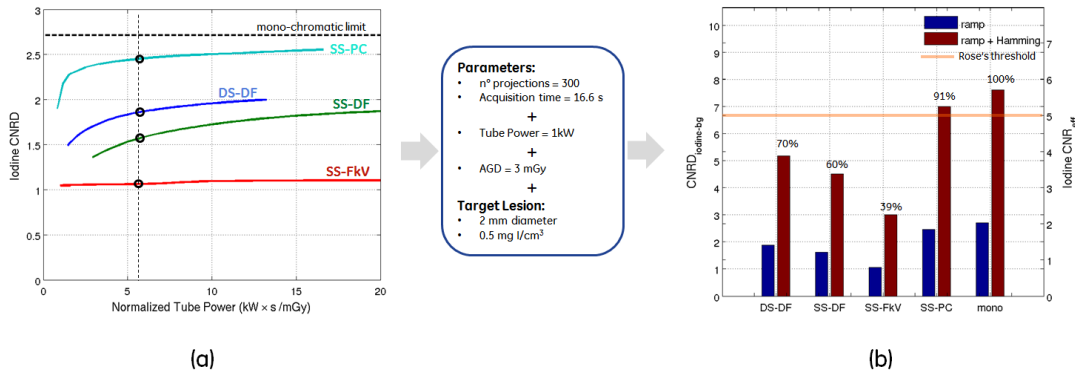


FIGURE 5 – Résultats de la comparaison entre les quatre stratégies double-énergie envisagées. (a)  $CNRD_{iodine-bg}$  relatifs à la lésion avec  $5.0 \text{ mg/cm}^3$  d'iode, en fonction de la puissance de tube normalisée  $P_N$ ; (b)  $CNRD_{iodine-bg}$  (axe des ordonnées à gauche) et  $CNR_{eff}$  correspondant (axe des ordonnées à droite) calculés pour un ensemble de paramètres hypothétiques et pour la lésion cible (2 mm de diamètre avec  $0.5 \text{ mg/cm}^3$  d'iode). Les rapport entre les valeurs de  $CNR_{eff}$  et la limite monochromatique sont indiqués en pourcentage

Lorsque le filtre d'apodisation de Hamming est inclus, seule la technique SS-PC et la référence monochromatique présentent des valeurs de  $CNR_{eff}$  au-dessus du seuil de détectabilité de Rose (=5).

## Conclusions

En somme, sous les hypothèses idéalistes pour l'efficacité des détecteurs, la technique à comptage de photons (PC) avec discrimination d'énergie a présenté une meilleure performance que les techniques non-discriminantes fondées sur l'intégration d'énergie. Ce résultat a été également observé dans des études d'optimisation précédentes pour la double-énergie en CT à corps entier [79]. Il a cependant été démontré dans la littérature que les capacités de discrimination d'énergie actuelles des détecteurs PC sont loin d'être idéales (principalement en raison de l'empilement de photons et des distorsions spectrales) et que les méthodes état-de-l'art à double kV, basées sur des scintillateurs à intégration, sont encore compétitives avec les systèmes double-énergie actuels basés sur des détecteurs PC [79–81].

En considérant la limite technologique des détecteurs de rayons X actuelle, nous attendons donc que les techniques à double filtration (DS-DF et SS-DF) soient les meilleurs choix pour une mise en œuvre effective de l'angiotomographie double-énergie. La technique à double source est plus simple à mettre en œuvre, mais est sans doute plus coûteuse, car elle exige deux chaînes d'acquisition. La techniques à source unique est basée sur une seule chaîne d'acquisition, mais nécessite une gestion plus complexe de la commutation des tensions du tube et des filtres. Bien que nos résultats aient montré des performances comparables entre les techniques DS-DF et SS-DF en termes du CNRD des prises de contraste d'iode, l'impact de la diffusion croisée, le "lag", les formes d'onde de tension de tube ainsi que d'autres contraintes et compromis d'ingénierie pourraient révéler d'autres indications sur la meilleure voie technologique pour l'angiotomographie double-énergie. En outre, puisque ces deux implémentations idéales ont montré des performances insuffisantes pour la détectabilité des prises de contraste, une étude plus approfondie sur des techniques de pré et post-traitement pour la réduction du bruit serait bénéfique avant leur mise en œuvre effective.

TABLE 3 – Paramètres d’acquisition et facteurs de mérite optimaux pour des acquisitions LE et HE polychromatiques nécessitant 1 kW de puissance de tube. Les résultats sont basés sur un fantôme 12.5% glandulaire avec 14 cm de diamètre et calculés pour une lésion contenant  $5.0 \text{ mg/cm}^3$  d’iode

Technique	Optimal Input Parameters			Optimal Figures-of-Merit		
	LE Spectra	HE Spectra	LE dose alloc. ratio $\tau$	$CNRD_{iodine-bg}$	$CNRD_{texture}$	$cupping(\%)$
Mono	33 keV	34 keV	50%	2.75 (100%)	0	0
DS-DF	34 kV 0.24 mm Sn	52 kV 0.30 mm Cu	48%	1.89 (70%)	0.02	-0.95
SS-DF	34 kV 0.17 mm Sn	51 kV 0.18 mm Cu	50%	1.61 (60%)	-0.04	-1.20
SS-FkV	34 kV 0.14 mm Cu	52 kV 0.14 mm Cu	14%	1.07 (39%)	-0.02	0.29
SS-PC	-	42 kV 0.17 mm Cu	-	2.47 (90%)	-0.02	-1.88

## 6 Comparaison Quantitative entre CE-bCT et CE-DBT

Comme indiqué précédemment, l’angiotosynthèse (CE-DBT) et l’angiotosmographie (CE-bCT) sont deux candidates potentielles pour fournir de l’information quantitative précise sur l’emplacement de lésions mammaires, ainsi que de l’information morphologique et fonctionnelle du sein.

Ici, nous visons à effectuer une comparaison préliminaire entre la CE-DBT et la CE-bCT dans leur capacité à fournir des informations quantitatives à des faibles doses de rayonnement. Pour une comparaison équitable, nous considérons les paramètres d’acquisition optimaux pour CE-DBT et CE-bCT maximisant la détection des prises de contraste dans les images équivalent-iodé. Les paramètres d’acquisition optimaux pour la CE-DBT double-énergie ont déjà été évalués et sont disponibles dans la littérature [10–16, 82–84]. Pour la CE-bCT, une étude d’optimisation a été présentée dans la section précédente afin de révéler les paramètres d’acquisition double-énergie maximisant la détectabilité de l’iode. Des images CE-DBT et CE-bCT reconstruites à partir de fantômes respectivement comprimés et non comprimés du sein ont été simulées. Les fantômes du sein contenaient des lésions de diverses tailles, formes et concentrations d’iode, permettant de comparer les deux méthodes en ce qui concerne la détection et la caractérisation des différentes lésions.

Le Tableau 4 résume les paramètres utilisés pour simuler les images de projection basse-énergie (LE) et haute-énergie (HE) en CE-DBT et CE-bCT. Les images CE-DBT ont été simulées en utilisant la topologie d’un prototype CE-DBT basé sur le système de mammographie GE Senographe® DS. Pour la CE-bCT, la même topologie conique utilisé dans l’étude d’optimisation spectrale décrite ci-dessus a été simulée, fournissant des valeurs de contraste-à-bruit au-dessus du critère de détectabilité de Rose [68, 69]. Des hypothèses idéalistes ont été faites pour la source de rayons X (source ponctuelle isotrope émettant des faisceaux monochromatiques, sans perte de résolution spatiale due au mouvement du tube), le sein imagé (sans mouvement) et le détecteur de rayons X (parfaite intégration d’énergie, sans perte de résolution spatiale par diffusion dans le scintillateur).

### Estimation de l’Etendue 3D des Lésions en CE-bCT vs CE-DBT

Dans la première étape d’évaluation des avantages potentiels de la bCT par rapport à la tomosynthèse du sein, nous avons étudié la précision quantitative de la CE-DBT et CE-bCT en termes de mesure de l’étendue 3D des lésions. À ce stade, la détectabilité des lésions n’a pas été considérée et les simulations ont été effectuées sans bruit. Dans ce cas, seule la géométrie des systèmes, l’échantillonnage angulaire et l’algorithme de reconstruction impactent la précision de

TABLE 4 – Paramètres utilisés pour l’implémentation de la CE-DBT et la CE-bCT

Model Parameters		CE-DBT	CE-bCT
<b>Acquisition</b>	Mono-energetic	20 & 34 keV	30 & 34 keV
	Total AGD	1.86 mGy	3.72 mGy
	Dose ratio (LE/HE)	50/50%	50/50%
<b>Geometry</b>	Mag (SDD/SID)	660mm / 620mm	880mm / 460mm
	no. of projections	9 (25° range)	300 (360° range)
	Detector element size	0.100 mm	0.776 mm
<b>Reconstruction</b>	Method	FBP	FBP
	Filter	Ref. [85]	Ramp + Hamming
	Voxel size	$0.1 \times 0.1 \times 1.0 \text{ mm}^3$	$0.410 \times 0.410 \times 0.410 \text{ mm}^3$
<b>DE Recomb</b>		projection-based	image-based

quantification.

Deux fantômes 50% fibroglandulaire ont été simulés. Pour CE-DBT, nous avons utilisé un demi-cylindre de 5cm d’épaisseur pour imiter le sein sous compression, tandis que pour la CE-bCT nous avons utilisé un cylindre de 14 cm de diamètre pour reproduire le même sein sans appliquer de compression, et avec la patiente en position ventrale [72]. Des lésions sphériques de 2 à 20 mm de diamètre et de 0.5 à 5.0  $mg/cm^3$  d’iode ont été incorporées dans les fantômes. Elles ont été positionnées à différents endroits, afin d’évaluer l’effet de l’artefact de faisceau conique sur l’étendue 3D des lésions (en particulier dans la direction de cône – axe des z). Pour évaluer l’impact de la résolution en profondeur limitée de la CE-DBT, nous avons examiné en plus des lésions sphériques, des lésions de forme ellipsoïdale, dont le grand axe est aligné avec la direction de la profondeur du système (axe des y). Différentes excentricités ellipsoïdales ont été considérées tout en faisant varier la longueur du diamètre transversal (axe des x) lorsque le diamètre conjugué (direction du plan x-z) est maintenu constant au diamètre nominal des sphères (2 à 20 mm).

L’étendue des lésions a été évaluée de manière indépendante dans les directions x, y, z, en utilisant les images équivalent-iode et un estimateur automatique,  $\mathcal{A}$ . L’estimateur a été défini comme le maximum de la convolution d’un profil 1D à travers le centre de la lésion de masse (COM),  $f$ , avec une fonction rectangulaire glissante,  $h$ , de largeur variable  $D_W$ . Etant donné que les détecteurs numériques ne sont pas des systèmes invariants par translation, la taille de la lésion imagée dépend de son alignement par rapport à la grille d’échantillonnage. Par conséquent, les simulations ont été répétées en déplaçant le COM des lésions par des valeurs plus petites que la taille des voxels, dans les trois directions. Le grand ensemble de données obtenu ( $> 1000$  lésions simulées) a permis de calculer la moyenne de l’erreur résiduelle  $\hat{\varepsilon}$ , et l’écart type,  $\sigma_\varepsilon$ , sur l’estimation de l’étendue 3D des lésions. Un plan factoriel complet a été conçu pour comprendre l’impact de la concentration d’iode, le diamètre des lésions et leurs positions (les variables indépendantes) sur l’incertitude de la valeur moyenne  $\hat{\varepsilon}$  et sur la précision  $\sigma_\varepsilon$  (les observations).

Nos résultats ont montré que la CE-DBT et la CE-bCT ont permis d’estimer de façon similaires les dimensions des lésions dans la direction du plan du détecteur (plan x-z), tandis que la CE-bCT a permis de mieux estimer la dimension de la lésion dans le sens de la profondeur (axe des y). Une analyse multifactorielle a montré que la précision de la CE-DBT est affectée par la taille et la concentration des lésions, et que celle de la CE-bCT n’est affecté que par sa taille. Si des lésions ellipsoïdales sont considérées, l’estimateur automatique révèle que les mesures dans l’axe y en CE-DBT sont peu corrélées avec les valeurs réelles, alors que pour CE-bCT les estimations des dimensions des lésions dans l’axe y sont parfaitement corrélées avec l’étendue réelle dans le même axe. Par conséquent, nous pouvons conclure que toute tentative de mesure de l’étendue des lésions en CE-DBT dans le sens de la profondeur est loin d’être exacte.

### Quantification des Prises de Contraste de l'Iode en CE-bCT vs CE-DBT

Dans l'imagerie du sein, la mesure de la densité vasculaire associée à l'angiogenèse pathogène peut fournir des informations de diagnostic supplémentaires [86], par exemple sur son association avec les cancers du sein invasifs [87–89] ainsi que son agressivité [90–92]. Par conséquent, la capacité à quantifier la prise de contraste des agents vasculaires intraveineux dans le sein peut être une information clinique utile. Dans ce cadre, nous avons étudié l'effet des topologies CE-DBT et CE-bCT sur la précision de l'estimation de la quantité d'iode.

Nous avons exploité le même cadre de simulation utilisé pour évaluer la précision de l'estimation l'étendue des lésions pour étudier l'effet de la topologie d'acquisition sur l'estimation de la prise de contraste de l'iode. Des lésions sphériques de 2 à 20 mm de diamètre ainsi que des formes ellipsoïdales allongées le long de la direction en profondeur (axe des  $y$ ), ont été inclus dans les fantômes. Des concentrations d'iode de 0.5, 1.0, 2.5 et 5.0  $mg\ I/cm^3$  ont été prises en compte. Les simulations ont été répétées respectivement sans bruit quantique et avec le bruit quantique correspondant à une dose glandulaire moyenne (AGD) égale à 3 mGy. Les valeurs de contraste entre les prises de contraste et le fond ont été utilisées comme facteur de mérite traduisant les quantités locales d'iode dans les images équivalent-iode recombinaées. Les valeurs de contraste ont montré un très bon accord avec et sans bruit quantique, mais peuvent avoir un comportement différent si des algorithmes de reconstruction non-linéaires plus avancés sont utilisés.

Pour CE-DBT, nos résultats montrent que les valeurs de contraste entre les lésions et le fond augmentent avec le diamètre des lésions. Il peut être démontré que le contraste dans les images CE-DBT recombinaées peut être utilisé pour estimer la densité surfacique de l'iode, quand la transformation appropriée est connue. Dans ce cas, nos données expérimentales pourraient être utilisées pour améliorer la précision de l'estimation de la concentration d'iode, en incluant le diamètre de la lésion estimé comme information *a priori*. Cette conclusion a également été tirée par Hill *et al.* [9] dans une étude expérimentale sur la cinétique de l'agent de contraste iodé en CE-DBT. Cependant, lors de notre analyse sur le contraste des lésions ellipsoïdales, nous avons montré que le contraste dépend non seulement du diamètre de la lésion, comme on le voit dans le plan d'image, mais également de son étendue en profondeur. En conséquence, toute procédure de calibration permettant de corriger les aspects topologiques d'acquisition CE-DBT et les quantités d'iode estimées devrait prendre en compte les deux dimensions. Il faut souligner cependant qu'une hypothèse sphérique peut être suffisante pour certains types de lésions (masses rondes bien délimitées telles que les kystes, fibroadénome, rim-enhancement, métastases, ...) et une erreur résiduelle sur l'estimation de la concentration d'iode pourrait éventuellement être négligeable en fonction de la tâche clinique.

Pour CE-bCT, nos résultats montrent que les valeurs de contraste des lésions sont indépendantes du diamètre des lésions sphériques ainsi que de l'excentricité des lésions ellipsoïdales. Ce résultat était attendu puisque les images reconstruites en CE-bCT sont obtenues à partir d'un échantillonnage angulaire complet du sein. Il reste clair que CE-bCT surpasse CE-DBT dans les tâches de quantification d'iode.

### Déteçtabilité et Caractérisation des Lésions en CE-bCT vs CE-DBT

Un modèle numérique maillé du sein avec des structures anatomiques définies mathématiquement a été utilisé pour évaluer et comparer la déteçtabilité et la caractérisation des prises de contraste dans des images CE-DBT et CE-bCT simulées.

Des lésions de différentes morphologies, tailles et concentrations d'iode attendues dans la pratique clinique ont été incorporées dans deux fantômes du sein, un comprimé et un non comprimé, dont la taille et la glandularité correspondent à la moyenne de la population. Cinq types de lésions ont été considérées : ronde homogène, de forme irrégulière, à contour spiculé, avec rehaussement annulaire et avec rehaussement linéaire (cf. Figure 6). L'étendue plus large des lésions se trouvaient entre 5 et 25 mm. Des prises de contraste entre 0.5 et 4.0  $mg/cm^3$  d'iode ont été considérées. Deux types de fond anatomiques ont été pris en considération ; ils ont été classés comme étant représentatifs des textures type ACR 2 et ACR 3, grâce à l'inspection visuelle des images de pro-

jection à basse énergie par le Dr Clarisse Dromain (radiologue à Gustave Roussy - ancien IGR ; Villejuif, France). Le tissu fibroglandulaire constituant la glande mammaire a également été rehaussé par l'agent de contraste avec  $0.2 \text{ mg I/cm}^3$ , afin d'imiter la texture de fond résiduelle trouvée généralement dans les images cliniques d'angiommographie [93].

Les volumes CE-DBT et CE-bCT ont été simulés avec les paramètres d'acquisition résumés dans le Tableau 4. Les doses glandulaires moyennes pour la CE-DBT et la CE-bCT ont été respectivement à 1.86 et 3.72 mGy, soit une et deux fois la dose utilisée dans les acquisitions d'angiommographie cliniques. Ce choix a été fait en supposant que les protocoles cliniques pour CE-DBT nécessiteraient deux vues (par exemple, une CC et une MLO), tandis qu'une seule acquisition CE-bCT fournirait de l'information 3D complète sur le sein et les lésions rehaussées.

Près de trois cents volumes d'intérêt (VOI) CE-DBT et CE-bCT, de taille  $5 \times 5 \times 5 \text{ cm}^3$ , ont été extraits à partir des images équivalent-iodé simulées et présentés à trois lecteurs différents, expérimentés en imagerie du sein. Les lecteurs ont individuellement classé la détectabilité et la caractérisation des lésions en utilisant une échelle de Likert. Pour chaque VOI présenté, six questions ont été posées aux lecteurs. Les questions considéraient la détectabilité (Q1), la caractérisation (Q3, Q5, Q7, Q9) et la mesure de l'étendue 3D (Q11) des lésions. Pour chaque question, sauf Q11, nous avons demandé au lecteur de fournir un degré de confiance dans ses réponses, en utilisant les éléments de Likert à cinq points, où 1 représente "pas du tout confiant", 2 représente "pas si confiant", 3 représente "modérément confiant", 4 représente "très confiant" et 5 représente "extrêmement confiant". Au total, le questionnaire était composé d'onze éléments.

Pour chaque géométrie d'acquisition et chaque question, nous avons étudié l'accord entre les trois lecteurs via l'analyse de la distribution des éléments de Likert, ainsi que par le calcul de la proportion d'accord global ( $p_o$ ) et les coefficients Kappa ( $\kappa_C$ ) de Cohen [94] comme mesures statistiques de l'accord inter-observateur. L'analyse des coefficients  $\kappa_C$  et de la proportion  $p_o$  a montré, dans l'ensemble, un bon à excellent accord entre les lecteurs, selon les questions étudiées. En ce qui concerne la distribution des éléments de Likert des lecteurs, les résultats montrent un comportement de confiance similaire entre les trois lecteurs lors de l'analyse des images provenant des différentes géométries d'acquisition. Bien que n'étant pas statistiquement confirmée, une tendance à la baisse de confiance de chaque lecteur a pu être observée lors du passage de CE-DBT à CE-bCT.

Pour chaque lecteur et chaque géométrie d'acquisition, un tableau de contingence de chaque question par sa valeur réelle (le "gold") et par son score de Likert a été construit. Nous avons ensuite calculé la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp) globale par lecteur et par géométrie d'acquisition. Pour comparer les différentes géométries, une mesure globale traduisant "l'Opinion Majoritaire" entre les trois lecteurs a été calculée pour les questions Q1, Q3, Q5, Q7, Q9 et puis comparée à leur valeur réelle. Nous avons effectué une analyse statistique de la sensibilité et de la spécificité avec une étude comparative détaillée sur la performance de CE-DBT contre CE-bCT. Les résultats n'ont montré aucune différence statistiquement significative sur la sensibilité et la spécificité entre CE-DBT et CE-bCT en ce qui concerne la détectabilité des lésions (Q1), leur caractérisation en tant masse ou non-masse (Q3), leur forme globales (Q5) et leur rehaussement interne (Q9). En revanche, la CE-DBT a démontré une sensibilité significativement meilleure pour la caractérisation des lésions avec des marges lisses (Q7). De plus, aucune différence significative n'a été trouvée dans la spécificité de l'ensemble des lésions complémentaires, *i.e.* les lésions avec des marges irrégulières ou spiculées étant caractérisées comme ayant des marges lisses. Ces résultats indiquent que dans les images CE-bCT, les lésions avec des marges lisses peuvent être vues comme ayant des marges irrégulières ou spiculées. Par conséquent, compte tenu des autres résultats de cette thèse, cela ne peut être expliqué que par le faible ratio signal-à-bruit dans les images CE-bCT, comme on peut le constater sur la Figure 6, malgré le fait que le protocole CE-bCT fait usage de deux fois la dose utilisée pour CE-DBT.

## Conclusions

En somme, les topologies CE-DBT et CE-bCT présentent leurs avantages et leurs limites. Les deux

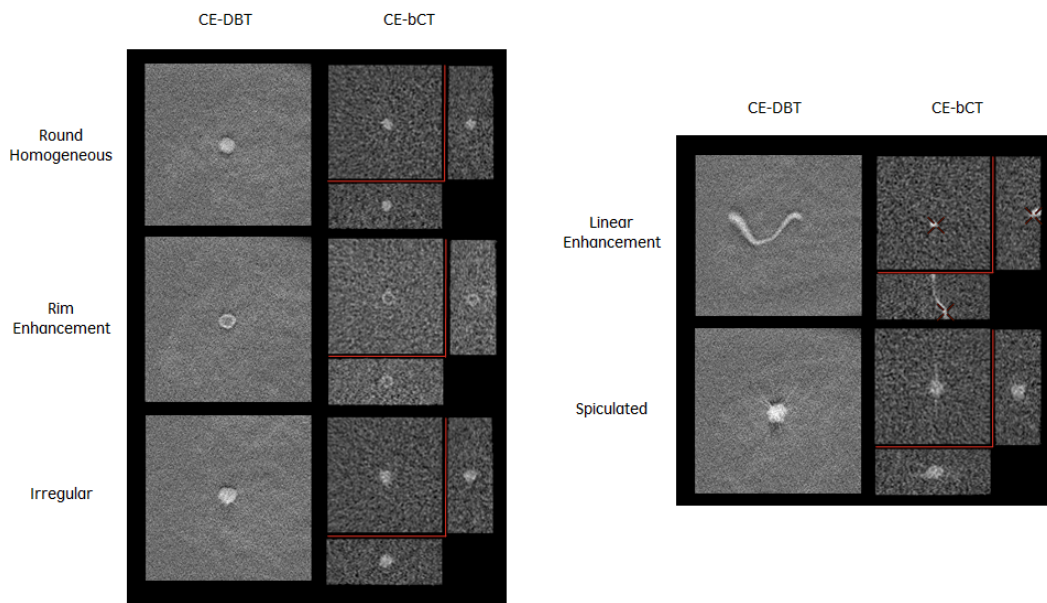


FIGURE 6 – Exemples de ROI provenant des images équivalent-iodée simulées, pour chaque topologie et pour chaque type de lésion considérée. Les lésions contiennent  $2.0 \text{ mg/cm}^3$  d'iode, alors que le fond fibroglandulaire contient  $0.2 \text{ mg/cm}^3$  d'iode

topologies ont présenté des performances équivalentes sur la détectabilité et la caractérisation des prises de contraste de l'iode injecté. Alors que CE-DBT, avec  $100 \mu\text{m}$  d'espacement entre les pixels, a démontré une performance égale ou supérieure sur des tâches nécessitant une meilleure résolution spatiale (caractérisation du contour des lésions et mesure de leur étendue en présence de bruit), la CE-bCT s'est révélée être plus adaptée pour les tâches de quantification des prises de contraste.

Il reste clair pour nous, cependant, que la performance inférieure de la CE-bCT a été particulièrement influencée par la présence d'un niveau de bruit quantique élevé lors de l'utilisation de doses typiques de la mammographie conventionnelle. Dans ce cadre, nous présentons par la suite deux techniques de post-traitement, spécialement conçues pour l'imagerie double-énergie, visant à améliorer la qualité des images équivalent-iodée en CE-bCT.

## 7 Imagerie du Sein par Rayons X, Tridimensionnelle, Quantitative et Faible Dose

Dans cette section, deux stratégies différentes de débruitage sont évaluées comme post-traitement afin de réduire le bruit et d'améliorer potentiellement la détectabilité des lésions.

### Réduction du Bruit Anti-Corrélé

Dans un contexte de décomposition en matériau double-énergie, les techniques de réduction du bruit anti-corrélé (en anglais, Anti-Correlated Noise Reduction, ACNR) exploitent le fait que le bruit quantique dans les deux images équivalentes en matériau complémentaires sont anti-corrélés. Comme ces techniques nécessitent une corrélation spatiale parfaite entre les images basse et haute-énergie, son application à l'imagerie double-énergie est cependant limitée à des conditions sans artefacts de mouvement. Aujourd'hui, la résistance aux artefacts de mouvement rend les techniques d'acquisition rapide plus favorables pour la réduction du bruit anti-corrélé. Des algorithmes de

correction de mouvement appropriés peuvent néanmoins être pertinents lorsque des techniques d'acquisition à faible cadence de détecteur sont utilisées [95].

La technique ACNR réduit le bruit dans une image de matériau donné, par exemple  $\delta_{iodine}$ , en appliquant un filtre passe-haut à l'image complémentaire  $\delta_{gland}$ . L'image filtrée ne contient plus de structures anatomiques (*i.e.*, le contenu de basse fréquence), ne laissant que le bruit quantique. Ce dernier est anti-corrélé au bruit quantique dans l'image complémentaire  $\delta_{iodine}$ . Enfin, l'image du matériau cible est ajoutée à l'image complémentaire filtrée, pondérée par un paramètre  $w_c$  :

$$\delta_{ACNR}(u, v) = \delta_{iodine}(u, v) + w_c \delta_{gland}(u, v) * h_{HPF}(u, v) \quad (7)$$

où  $(u, v)$  sont les coordonnées 2D du détecteur. Le choix de  $w_c$  peut être déterminé analytiquement par la minimisation du bruit quantique [96] ou empiriquement par l'évaluation quantitative ou qualitative d'un facteur de mérite donné. Le même raisonnement pourrait être appliqué pour réduire le bruit dans  $\delta_{gland}$ , en utilisant  $\delta_{iodine}$  comme image complémentaire.

### Régularisation de la Variation Totale

La régularisation de la Variation Totale (TV) pour le débruitage/restauration des images a été introduite par Rudin *et al.* [97]. Elle est basée sur l'hypothèse qu'un signal avec beaucoup de détails de haute fréquence a une variation totale élevée. Comme décrit dans la Réf. [97], les algorithmes de minimisation de la TV, contraints d'être fidèle aux données d'origine, suppriment le bruit tout en préservant la netteté des bords.

Les algorithmes de régularisation basés sur la variation totale sont particulièrement efficaces pour les images dites *constantes par morceaux*. L'hypothèse de constante par morceaux est d'autant plus vraie pour les images équivalent-iodine, où toute variation de densité entre les tissus fibroglandulaires et adipeux est censée être annulée. Une exception étant possible dans le cas où l'agent de contraste n'est pas réparti de façon homogène, en raison par exemple de gradients de vascularisation ou de la diffusion de l'agent de contraste dans le tissu du sein. Cependant, ces effets ne seront pas abordés dans cette thèse et nous supposons, comme dans les sections précédentes, une absorption homogène de l'iode dans le volume des tissus cancéreux.

Ici, nous utilisons un algorithme de minimisation TV implémenté au sein de GE Healthcare par Reshef *et al.* [98]. Nous nous appuyons sur l'algorithme exclusivement comme un processus de filtrage pour la réduction du bruit et la préservation des bords. L'algorithme est donc appliqué en tant que post-traitement sur les volumes équivalent-iodine reconstruits  $f_{iodine}$  obtenues précédemment. Pour plus de simplicité, le volume  $f_{iodine}$  d'entrée sera appelé  $f_0$  (comme pour les données initiales). Une façon typique de représenter le problème de débruitage TV pour obtenir l'image non corrompu  $f$  est la suivante [97] :

$$f = \arg \min_f \left\{ \underbrace{\frac{1}{2} \|f - f_0\|_2^2}_{\text{data constraint term}} + \underbrace{\lambda \cdot \chi(Af)}_{\text{regularization term}} \right\} \quad (8)$$

où  $\chi(\cdot)$  est une fonction de régularisation convexe,  $A$  est un opérateur linéaire et  $\lambda$  est le paramètre de régularisation contrôlant la quantité de lissage effectuée.

### Amélioration de la Détectabilité des Prises de Contraste en CE-bCT

Afin d'effectuer une évaluation préliminaire de la faisabilité des algorithmes de débruitage proposés, nous avons considéré le même système CE-bCT utilisé dans les investigations précédentes (cf Tableau 4). Nous avons simulé un fantôme anthropomorphe du sein, de taille et de glandularité moyenne, et contenant une concentration d'iode minimale. Le fantôme a été constitué par une structure complexe de  $0.5 \text{ mg/cm}^3$  d'iode mélangés avec du tissu 50% fibroglandulaire (image de référence dans la Figure 7). Le rapport contraste-à-bruit (CNR) par pixel entre les prises de contraste et le fond des images équivalent-iodine recombinaées a été calculé et traduit en CNR efficace ( $CNR_{eff}$ ), tel que défini par Rose [68, 69], pour une lésion circulaire de 2 mm de diamètre.

$CNR_{eff}$  a été évalué pour différents filtres de reconstruction (rampe idéale seule et rampe idéale avec des fenêtres apodisantes du type Shepp-Logan et Hamming), avec une réduction supplémentaire du bruit anti-corrélés (ACNR) et une minimisation de la TV. Pour la mise en œuvre de la technique ACNR, le noyau du filtre passe-haut dans l'Equation 7 a été défini comme  $h_{HPF}(x, y, z) = 1 - h_{LPF}(x, y, z)$ , où  $h_{LPF}(x, y, z)$  est un filtre passe-bas. Grâce à une évaluation qualitative, nous avons constaté qu'un noyau de moyennage  $5 \times 5$  comme filtre passe-bas montre de bons résultats en termes de réduction du bruit tout en incluant des artefacts de bords minimaux. Pour la minimisation de la TV, différentes valeurs de paramètres de régularisation  $\lambda$  ont été testées. Ici, nous allons illustrer seulement deux valeurs de  $\lambda$ , entraînant respectivement un lissage doux et un lissage fort, tout en préservant dans les deux cas l'apparence générale des images originales.

La Figure 7 résume les résultats de l'étude de détectabilité. La Figure 7 montre que le seuil de  $CNR_{eff}$  égal à 5 n'a pas été atteint lorsque seules la rampe idéale ou la rampe idéale avec la fenêtre de Shepp-Logan ont été utilisées. Pour la rampe fenêtrée par la fonction de Hamming et l'implémentation Shepp-Logan+ACNR, les valeurs de  $CNR_{eff}$  étaient légèrement supérieures à 5. Cependant, la technique ACNR a démontré la possibilité de garder une meilleure résolution spatiale, tout en réduisant le bruit. Une plus grande amélioration a été observée avec la régularisation TV. La valeur de  $CNR_{eff}$  a approximativement doublé si l'on inclut un  $\lambda$  de lissage doux. L'ajout d'une valeur de  $\lambda$  pour un lissage plus forte a permis d'obtenir plus d'amélioration. Bien que  $CNR_{eff}$  ait été deux fois plus grand par rapport à un doux  $\lambda$ , des artefacts du type "sel et poivre" étaient présents. Une régularisation douce est donc préférable et suffisante.

La Figure 8 montre l'AGD nécessaire pour atteindre  $CNR_{eff} = 5$  pour une lésion de 2 mm de diamètre et d'une concentration d'iode de  $0.5 \text{ mg/cm}^3$ , en fonction des différentes combinaisons des méthodes de débruitage. Comme référence, le niveau d'AGD de 3 mGy, correspondant à la dose en mammographie standard, est également dessiné. Nous notons que les résultats de la Figure 8 reflètent ceux présentés dans la Figure 7, multipliés par un facteur racine carrée :  $CNR_{eff} \propto \sqrt{AGD}$ .

## Conclusions

Nous avons montré que les deux techniques ACNR et Régularisation de la Variation Totale peuvent être exploitées en tant que techniques de post-traitement pour réduire le bruit dans les images équivalent-iode et potentiellement améliorer la détectabilité en CE-bCT.

## 8 Conclusions et Perspectives

L'objectif de cette recherche de thèse a été d'étudier la faisabilité technique du scanner dédié du sein avec injection de produit de contraste (CE-bCT), ou angiotomographie, et sa capacité à détecter et localiser les tumeurs avec précision, ainsi que de fournir des informations quantitatives précises sur la morphologie des prises de contraste et leur concentration, à des niveaux de dose de rayonnement comparables à une mammographie conventionnelle. Pour comprendre la valeur ajoutée de l'angiotomographie par rapport à l'angiotomosynthèse (CE-DBT), nous avons comparé le potentiel quantitatif de ces deux technologies.

Les études de simulation menées pendant cette thèse suggèrent que l'angiotomographie double-énergie pourrait être une technique réalisable pour la détection, la localisation et la caractérisation des tumeurs du sein. Bien que les comparaisons préliminaires avec CE-DBT suggèrent une performance comparable sur la détection et la caractérisation, l'information 3D complète combinée à une haute résolution spatiale font de la CE-bCT une évolution intéressante de l'angiomammographie vers une évaluation quantitative 3D des prises de contraste, et une alternative potentielle à CE-MRI pour certaines indications cliniques.



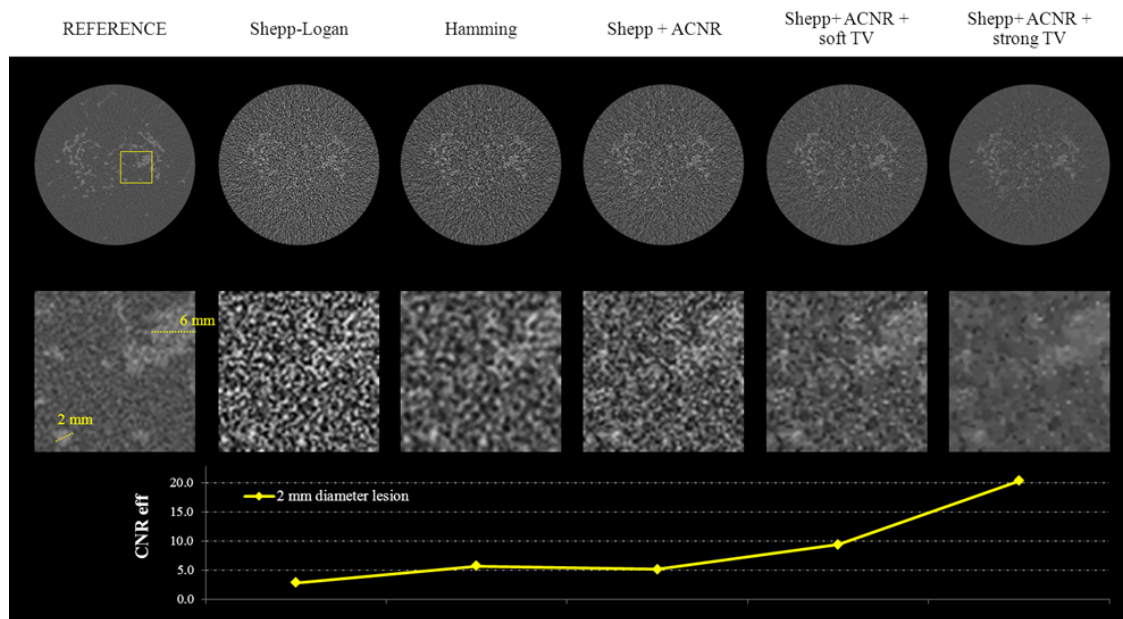


FIGURE 7 – Amélioration de la détectabilité dans les images équivalent-iodé d'un fantôme texturé. Les images reconstruites ont été traitées en utilisant différentes combinaisons de schémas de débruitage. La deuxième ligne indique des ROIs agrandies faisant  $60 \times 60$  pixels ( $24.6 \times 24.6$  mm). La troisième ligne montre des valeurs de  $CNR_{eff}$  calculées pour la lésion cible (2 mm de diamètre). Les résultats sont basés sur un fantôme 50% fibroglandulaire avec 14 cm de diamètre, et prise de contraste de  $0.5$  mg/cm<sup>3</sup> d'iode

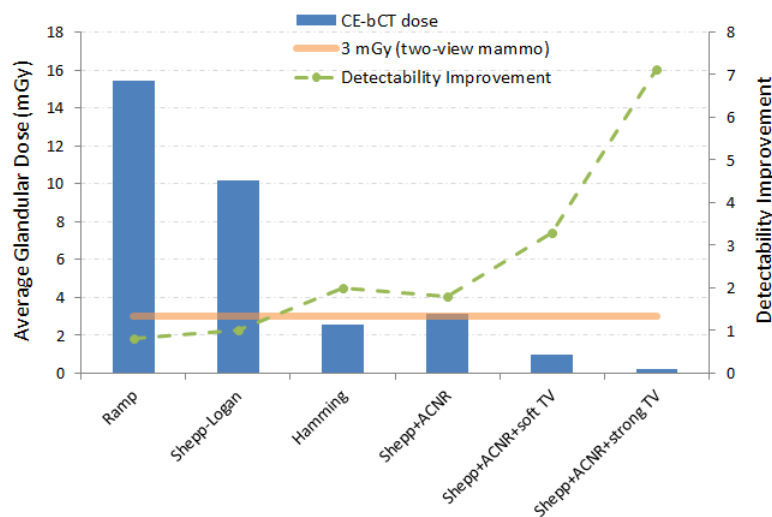


FIGURE 8 – Diagramme en bâton de la dose glandulaire moyenne nécessaire pour atteindre  $CNR_{eff} = 5$  pour une lésion de 2 mm de diamètre et  $0.5$  mg/cm<sup>3</sup> d'iode, en fonction des différentes combinaisons de schémas de débruitage (axe des ordonnées de gauche). La ligne pointillée représente le facteur d'amélioration par rapport à la valeur de CNR obtenue avec filtration Shepp-Logan seulement (axe des ordonnées à droite). La ligne continue indique le niveau de dose à 3mGy



# Bibliography

- [1] InVS and INCa, “Projection de l’incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011,” tech. rep., Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2011.
- [2] J. Folkman, “Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease.,” *Nature medicine*, vol. 1, pp. 27–31, Jan. 1995.
- [3] T. Niklason, B. T. Christian, L. E. Niklason, D. B. Kopans, B. H. Opsahl-Ong, E. Landberg, A. Giardino, P. F. Fitzgerald, F. Fobare, B. W. Giambattista, R. F. Kwasnick, S. J. Lubowski, E. Possin, F. Richotte, R. F. Wirth, and E. Castleberry, “Digital tomosynthesis in breast imaging,” *Radiology*, vol. 205, no. 2, pp. 399–406, 1997.
- [4] B. Ziedses des Plantes, “Eine neue methode zur differenzierung in der roentgenographie (planigraphie),” *Acta Radiologica*, vol. 13, pp. 182–192, 1932.
- [5] S. C. Chen, A.-K. Carton, M. Albert, E. F. Conant, M. D. Schnall, and A. D. A. Maidment, “Initial clinical experience with contrast-enhanced digital breast tomosynthesis.,” *Academic Radiology*, vol. 14, no. 2, pp. 229–238, 2007.
- [6] A.-K. Carton, J. Li, M. Albert, S. Chen, and A. D. A. Maidment, “Quantification for contrast-enhanced digital breast tomosynthesis,” *Proceedings of SPIE*, vol. 6142, pp. 61420D–61420D–11, 2006.
- [7] A.-K. Carton, J. Li, S. Chen, E. Conant, and A. Maidment, “Optimization of contrast-enhanced digital breast tomosynthesis,” in *Digital Mammography: 8th International Workshop, IWDM 2006* (S. Astley, M. Brady, C. Rose, and R. Zwiggelaar, eds.), Proc. IWDM, pp. 183–189, 2006.
- [8] M. Nock, M. Kempston, J. Mainprize, and M. Yaffe, “Quantitative flow phantom for contrast-enhanced breast tomosynthesis,” in *Medical Image 2007: Physics of Medical Imaging* (M. Flynn and J. Hsieh, eds.), vol. 6510 of *Proc. SPIE*, p. 65102W, 2007.
- [9] M. Hill, J. Mainprize, and M. Yaffe, “Sensitivity of Contrast-Enhanced Digital Breast Tomosynthesis to Changes in Iodine Concentration during Acquisition,” *Digital Mammography*, vol. 5116, pp. 643–650, 2008.
- [10] S. Puong, F. Patoureaux, R. Iordache, X. Bouchevreau, and S. Muller, “Dual-energy contrast enhanced digital breast tomosynthesis: concept, method, and evaluation on phantoms,” *Proceedings of SPIE*, vol. 6510, no. 0, pp. 65100U–65100U–12, 2007.
- [11] A.-K. Carton, K. Lindman, C. Ullberg, T. Francke, and A. D. a. Maidment, “Dual-energy subtraction for contrast-enhanced digital breast tomosynthesis,” *Proceedings of SPIE*, pp. 651007–651007–12, 2007.
- [12] S. J. Glick and C. Didier, “A computer simulation for evaluating dual-energy, contrast-enhanced breast tomosynthesis,” in *Medical Image 2007: Physics of Medical Imaging* (M. Flynn and J. Hsieh, eds.), vol. 6510 of *Proc. SPIE*, p. 65102V, 2007.

- [13] R. Saunders, E. Samei, C. Badea, H. Yuan, K. Ghaghada, Y. Qi, L. Hedlund, and S. Mukundan, "Optimization of dual-energy contrast enhanced breast tomosynthesis for improved mammographic lesion detection and diagnosis," in *Medical Image 2008: Physics of Medical Imaging* (J. Hsieh and E. Samei, eds.), vol. 6913 of *Proc. SPIE*, p. 69130Y, 2008.
- [14] A.-K. Carton, J. A. Currivan, E. Conant, and A. Maidment, "Temporal Subtraction Versus Dual-Energy Contrast-Enhanced Digital Breast Tomosynthesis: A Pilot Study," *Digital Mammography*, pp. 166–173, 2008.
- [15] A.-K. Carton, C. Ullberg, K. Lindman, R. Acciavatti, T. Francke, and A. D. A. Maidment, "Optimization of a dual-energy contrast-enhanced technique for a photon-counting digital breast tomosynthesis system: I. A theoretical model," *Medical Physics*, vol. 37, no. 11, p. 5896, 2010.
- [16] F. Schmitzberger and E. Fallenberg, "Development of low-dose photon-counting contrast-enhanced tomosynthesis with spectral imaging," *Radiology*, no. May, 2011.
- [17] J. Boone, T. Nelson, K. Lindfors, and J. Seibert, "Dedicated Breast CT: Radiation Dose and Image Quality Evaluation1," *Radiology*, vol. 221, no. 3, p. 657, 2001.
- [18] B. Chen and R. Ning, "Cone-beam volume CT breast imaging: Feasibility study," *Medical Physics*, vol. 29, no. 5, p. 755, 2002.
- [19] S. Glick, S. Vedantham, and A. Karellas, "Investigation of optimal kVp settings for CT mammography using a flat-panel imager," *Proceedings of SPIE Medical Imaging*, pp. 392–402, May 2002.
- [20] M. P. Tornai, "Design and development of a fully 3D dedicated x-ray computed mamotomography system," *Proceedings of SPIE*, vol. 5745, pp. 189–197, 2005.
- [21] J. M. Boone, N. Shah, and T. R. Nelson, "A comprehensive analysis of DgN[sub CT] coefficients for pendant-geometry cone-beam breast computed tomography," *Medical Physics*, vol. 31, no. 2, p. 226, 2004.
- [22] S. C. Thacker and S. J. Glick, "Normalized glandular dose (DgN) coefficients for flat-panel CT breast imaging," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 49, pp. 5433–5444, Dec. 2004.
- [23] C.-J. Lai, C. C. Shaw, L. Chen, M. C. Altunbas, X. Liu, T. Han, T. Wang, W. T. Yang, G. J. Whitman, and S.-J. Tu, "Visibility of microcalcification in cone beam breast CT: Effects of x-ray tube voltage and radiation dose," *Medical Physics*, vol. 34, no. 7, p. 2995, 2007.
- [24] M. Weigel, S. V. Vollmar, and W. A. Kalender, "Spectral optimization for dedicated breast CT," *Medical Physics*, vol. 38, no. 1, p. 114, 2011.
- [25] N. D. Prionas, S.-Y. Huang, and J. M. Boone, "Experimentally determined spectral optimization for dedicated breast computed tomography," *Medical Physics*, vol. 38, no. 2, p. 646, 2011.
- [26] B. Liu, S. Glick, and C. Groiselle, "Characterization of scatter radiation in cone beam CT mammography," *Proceedings of SPIE Medical Imaging*, vol. 5745, pp. 818–827, 2005.
- [27] A. L. C. Kwan, J. M. Boone, and N. Shah, "Evaluation of x-ray scatter properties in a dedicated cone-beam breast CT scanner," *Medical Physics*, vol. 32, no. 9, p. 2967, 2005.
- [28] R. L. McKinley, "Investigation of cone-beam acquisitions implemented using a novel dedicated mamotomography system with unique arbitrary orbit capability (Honorable Mention Poster Award)," *Proceedings of SPIE*, vol. 5745, pp. 609–617, 2005.
- [29] A. L. C. Kwan, J. M. Boone, K. Yang, and S.-Y. Huang, "Evaluation of the spatial resolution characteristics of a cone-beam breast CT scanner," *Medical Physics*, vol. 34, no. 1, p. 275, 2007.

- [30] K. Yang, A. L. C. Kwan, and J. M. Boone, "Computer modeling of the spatial resolution properties of a dedicated breast CT system," *Medical Physics*, vol. 34, no. 6, p. 2059, 2007.
- [31] K. Yang, A. L. C. Kwan, S.-Y. Huang, N. J. Packard, and J. M. Boone, "Noise power properties of a cone-beam CT system for breast cancer detection," *Medical Physics*, vol. 35, no. 12, p. 5317, 2008.
- [32] R. B. Benítez, R. Ning, D. Conover, and S. Liu, "NPS characterization and evaluation of a cone beam CT breast imaging system.," *Journal of X-ray science and technology*, vol. 17, pp. 17–40, Jan. 2009.
- [33] Y. Shen, Y. Zhong, C.-J. Lai, T. Wang, and C. C. Shaw, "Cone beam breast CT with a high pitch (75  $\mu\text{m}$ ), thick (500  $\mu\text{m}$ ) scintillator CMOS flat panel detector: visibility of simulated microcalcifications.," *Medical physics*, vol. 40, p. 101915, Oct. 2013.
- [34] G. J. Gang, D. J. Tward, J. Lee, and J. H. Siewerdsen, "Anatomical background and generalized detectability in tomosynthesis and cone-beam CT," *Medical Physics*, vol. 37, no. 5, p. 1948, 2010.
- [35] L. Chen, J. M. Boone, A. Nosratieh, and C. K. Abbey, *NPS comparison of anatomical noise characteristics in mammography, tomosynthesis, and breast CT images using power law metrics*, vol. 7961. COPYRIGHT Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers (SPIE). Downloading of the abstract is permitted for personal use only., Mar. 2011.
- [36] M. C. Altunbas, C. C. Shaw, L. Chen, C. Lai, X. Liu, T. Han, and T. Wang, "A post-reconstruction method to correct cupping artifacts in cone beam breast computed tomography," *Medical Physics*, vol. 34, no. 7, p. 3109, 2007.
- [37] N. Prionas, K. Lindfors, S. Ray, and S. Huang, "Contrast-enhanced Dedicated Breast CT: Initial Clinical Experience," *Radiology*, vol. 256, no. 3, 2010.
- [38] E. Nickoloff, E. Donnelly, L. Eve, J. Atherton, and T. Asch, "Mammographic resolution: influence of focal spot intensity distribution and geometry," *Medical physics*, 1990.
- [39] J. Zhou, B. Zhao, and W. Zhao, "A computer simulation platform for the optimization of a breast tomosynthesis system," *Medical Physics*, vol. 34, no. 3, p. 1098, 2007.
- [40] B. Zhao and W. Zhao, "Three-dimensional linear system analysis for breast tomosynthesis," *Medical Physics*, vol. 35, no. 12, p. 5219, 2008.
- [41] J. M. Boone and J. A. Seibert, "An accurate method for computer-generating tungsten anode x-ray spectra from 30 to 140 kV.," *Medical physics*, vol. 24, pp. 1661–70, Nov. 1997.
- [42] G. R. Hammerstein, D. W. Miller, D. R. White, M. E. Masterson, H. Q. Woodard, and J. S. Laughlin, "Absorbed radiation dose in mammography.," *Radiology*, vol. 130, pp. 485–91, Feb. 1979.
- [43] W. A. Kalender, "Monte Carlo calculations of x-ray scatter data for diagnostic radiology.," *Physics in medicine and biology*, vol. 26, pp. 835–49, Sept. 1981.
- [44] H. P. Chan and K. Doi, "The validity of Monte Carlo simulation in studies of scattered radiation in diagnostic radiology.," *Physics in medicine and biology*, vol. 28, pp. 109–29, Feb. 1983.
- [45] J. M. Boone and V. N. Cooper, "Scatter/primary in mammography: Monte Carlo validation.," *Medical physics*, vol. 27, pp. 1818–31, Aug. 2000.
- [46] M. Endo, T. Tsunoo, N. Nakamori, and K. Yoshida, "Effect of scattered radiation on image noise in cone beam CT," *Medical Physics*, vol. 28, no. 4, p. 469, 2001.

- [47] A. Badal and A. Badano, "Accelerating Monte Carlo simulations of photon transport in a voxelized geometry using a massively parallel graphics processing unit," *Medical Physics*, vol. 36, no. 11, p. 4878, 2009.
- [48] I. Kawrakow and M. Fippel, "Investigation of variance reduction techniques for Monte Carlo photon dose calculation using XVMC," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 45, pp. 2163–2183, Aug. 2000.
- [49] A. Colijn and F. Beekman, "Accelerated simulation of cone beam X-ray scatter projections," *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 23, pp. 584–590, May 2004.
- [50] P. Johns and M. Yaffe, "Scattered radiation in fan beam imaging systems," *Medical physics*, vol. 9, p. 231, Mar. 1982.
- [51] P. Joseph and R. Spital, "The effects of scatter in x-ray computed tomography," *Medical physics*, vol. 9, p. 464, July 1982.
- [52] J. H. Siewerdsen, L. E. Antonuk, Y. El-Mohri, J. Yorkston, W. Huang, and I. A. Cunningham, "Signal, noise power spectrum, and detective quantum efficiency of indirect-detection flat-panel imagers for diagnostic radiology," *Medical Physics*, vol. 25, p. 614, May 1998.
- [53] J. M. Boone, M. H. Buonocore, and V. N. Cooper, "Monte Carlo validation in diagnostic radiological imaging," *Medical Physics*, vol. 27, p. 1294, June 2000.
- [54] Y. Kyriakou, T. Riedel, and W. A. Kalender, "Combining deterministic and Monte Carlo calculations for fast estimation of scatter intensities in CT.," *Physics in medicine and biology*, vol. 51, pp. 4567–86, Sept. 2006.
- [55] R. Bhagtani and T. G. Schmidt, "Simulated scatter performance of an inverse-geometry dedicated breast CT system," *Medical Physics*, vol. 36, no. 3, p. 788, 2009.
- [56] L. M. Zatz and R. E. Alvarez, "An Inaccuracy in Computed Tomography: The Energy Dependence of CT Values," *Radiology*, vol. 124, pp. 91–97, July 1977.
- [57] R. E. Alvarez and A. Macovski, "Energy-selective reconstructions in X-ray computerized tomography.," *Physics in medicine and biology*, vol. 21, pp. 733–44, Sept. 1976.
- [58] F. Kelcz, P. Joseph, and S. Hilal, "Noise considerations in dual energy CT scanning," *Medical physics*, vol. 6, no. 5, p. 418, 1979.
- [59] M. Petersilka, H. Bruder, B. Krauss, K. Stierstorfer, and T. G. Flohr, "Technical principles of dual source CT.," *European journal of radiology*, vol. 68, pp. 362–8, Dec. 2008.
- [60] L. Lehmann, R. Alvarez, and A. Macovski, "Generalized image combinations in dual KVP digital radiography," *Medical physics*, 1981.
- [61] S. Puong, X. Bouchevreau, F. Patoureaux, R. Iordache, and S. Muller, "Dual-energy contrast enhanced digital mammography using a new approach for breast tissue canceling," *Proceedings of SPIE*, vol. 33, no. 0, pp. 65102H–65102H–12, 2007.
- [62] X. Wu, D. Langan, D. Xu, and T. Benson, "Monochromatic CT image representation via fast switching dual kVp," *Proc SPIE*, vol. 7258, pp. 725845–725845–9, Feb. 2009.
- [63] D. Chakraborty and G. Barnes, "An energy sensitive cassette for dual-energy mammography," *Medical physics*, vol. 16, p. 7, Jan. 1989.
- [64] W. Ito, K. Shimura, and N. Nakajima, "Improvement of detection in computed radiography by new single-exposure dual-energy subtraction," *Journal of Digital Imaging*, vol. 1, pp. 42–47, 1993.

- [65] E. Fredenberg, M. Hemmendorff, B. Cederstrom, M. Aslund, and M. Danielsson, "Contrast-enhanced spectral mammography with a photon-counting detector," *Medical Physics*, vol. 37, no. 5, p. 2017, 2010.
- [66] J. Huesemann and P. Reimer, "Contrast Parameters for the Assessment of CT," in *Computer Assisted Radiology/ Computergestützte Radiologie* (H. Lemke, K. Inamura, C. Jaffe, and R. Felix, eds.), pp. pp 483–488, Springer Berlin Heidelberg, 1993.
- [67] R. F. Wagner and D. G. Brown, "Unified SNR analysis of medical imaging systems," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 30, no. 6, p. 489, 1985.
- [68] A. Rose, *Vision: human and electronic*. Optical physics and engineering, New York, NY: Plenum, 1973.
- [69] A. Rose, "The sensitivity of the human eye on an absolute scale," *Journal of the Optical Society of America*, vol. 38(2), pp. 196–208, 1948.
- [70] S. Puong, R. Iordache, X. Bouchevreau, and S. Muller, "Dual-energy contrast enhanced digital mammography: theoretical and experimental study of optimal monoenergetic beam parameters using synchrotron radiation," *Proceedings of SPIE*, vol. 7258, no. 0, pp. 72583U–72583U–10, 2009.
- [71] K. Young and J. Oduko, "Technical Evaluation of Profile Automatic Exposure Control Software on GE Essential Full Field Digital Mammography Systems," in *NHSBSP Equipment Report 0903*, no. May, Sheffield, UK: NHS Cancer Screening Programmes, 2009.
- [72] J. M. Boone, A. L. C. Kwan, J. A. Seibert, N. Shah, K. K. Lindfors, and T. R. Nelson, "Technique factors and their relationship to radiation dose in pendant geometry breast CT," *Radiology*, pp. 3767–3776, 2005.
- [73] B. D. Man and S. Basu, "Distance-driven projection and backprojection in three dimensions," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 49, pp. 2463–2475, June 2004.
- [74] S. J. Glick, S. Thacker, X. Gong, and B. Liu, "Evaluating the impact of x-ray spectral shape on image quality in flat-panel CT breast imaging," *Medical Physics*, vol. 34, no. 1, p. 5, 2007.
- [75] K. Kalluri, M. Mahd, and S. J. Glick, "Comparing human observer performance in detecting microcalcifications with energy weighting and photon counting breast CT," *SPIE Medical Imaging*, vol. 8313, pp. 83130B–83130B–9, 2012.
- [76] S.-Y. Huang, J. M. Boone, K. Yang, N. J. Packard, S. E. McKenney, N. D. Prionas, K. K. Lindfors, and M. J. Yaffe, "The characterization of breast anatomical metrics using dedicated breast CT," *Medical Physics*, vol. 38, no. 4, p. 2180, 2011.
- [77] J. M. Boone, T. R. Fewell, and R. J. Jennings, "Molybdenum, rhodium, and tungsten anode spectral models using interpolating polynomials with application to mammography," *Medical physics*, vol. 24, pp. 1863–74, Dec. 1997.
- [78] K. Lindfors, J. Boone, T. Nelson, K. Yang, A. Kwan, and D. Miller, "Dedicated Breast CT: Initial Clinical Experience," *Radiology*, vol. 246, no. 3, p. 725, 2008.
- [79] X. Wang, D. Meier, and K. Taguchi, "Material separation in x-ray CT with energy resolved photon-counting detectors," *Medical Physics*, no. March, pp. 1534–1546, 2011.
- [80] P. M. Shikhaliev and S. G. Fritz, "Photon counting spectral CT versus conventional CT: comparative evaluation for breast imaging application," *Physics in medicine and biology*, vol. 56, pp. 1905–30, Apr. 2011.
- [81] A. S. Wang and N. J. Pelc, "A comparison of dual kV energy integrating and energy discriminating photon counting detectors for dual energy x-ray imaging," *SPIE Medical Imaging*, vol. 8313, pp. 83130W–83130W–13, 2012.

- [82] A.-K. Carton, C. Ullberg, K. Lindman, T. Francke, and A. Maidment, "Optimization of a dual-energy contrast-enhanced technique for a photon counting digital breast tomosynthesis system," in *Digital Mammography: 9th International Workshop, IWDM 2008* (E. Krupinski, ed.), Proc. IWDM, pp. 116–123, 2008.
- [83] R. Iordache, M. Lohezic, G. Palma, S. Puong, and S. Muller, "Noise Reduction in Dual-Energy Contrast Enhanced Digital Breast Tomosynthesis Using Regularization," *Digital Mammography*, vol. 6136, pp. 92–99, 2010.
- [84] M. D. Hörnig, L. Bätz, and T. Mertelmeier, "Design of a contrast-enhanced dual-energy tomosynthesis system for breast cancer imaging," in *SPIE Medical Imaging* (N. J. Pelc, R. M. Nishikawa, and B. R. Whiting, eds.), p. 83134O, International Society for Optics and Photonics, Feb. 2012.
- [85] H. Kunze, W. Haerer, J. Orman, T. Mertelmeier, and K. Stierstorfer, "Filter determination for tomosynthesis aided by iterative reconstruction techniques," *9th International Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine*, pp. pp. 309–312, 2007.
- [86] G. Gasparini, "Clinical significance of determination of surrogate markers of angiogenesis in breast cancer," *Critical Reviews in Oncology and Hematology*, vol. 37, pp. 97–114, 2001.
- [87] N. Weidner, J. P. Semple, W. R. Welch, and J. Folkmann, "Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma," *New England Journal of Medicine*, vol. 324, pp. 1–8, 1991.
- [88] K. Axelsson, B. M. Ljung, D. H. Moore, A. D. Thor, K. L. Chew, S. M. Edgerton, H. S. Smith, and B. H. Mayall, "Tumor angiogenesis as a prognostic assay for invasive ductal breast carcinoma," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 87, pp. 997–1008, 1995.
- [89] N. Weidner and J. Folkmann, "Tumoral vascularity as a prognosis factor in cancer," in *Important Advances in Oncology* (V. T. DeVita, S. Hellman, and S. A. Rosenberg, eds.), pp. 167–190, Lippincott-Raven, 1996.
- [90] N. Weidner, J. Folkman, F. Pozza, P. Bevilacqua, E. Allred, D. Moore, S. Meli, and G. Gasparini, "Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 84, pp. 1875–1887, 1992.
- [91] A. Guidi, L. Fischer, J. Harris, and S. Schnitt, "Microvessel density and distribution in ductal carcinoma in situ of the breast," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 86, pp. 614–619, 1994.
- [92] B. Uzzan, P. Nicolas, M. Cucherat, and G. Perret, "Microvessel density as a prognostic factor in women with breast cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis," *Cancer Research*, vol. 64, pp. 2941–2955, 2004.
- [93] L. Partain, S. Prionas, E. Seppi, G. Virshup, G. Roos, R. Sutherland, and J. Boone, "Iodine contrast cone beam CT imaging of breast cancer," *Proceedings of SPIE*, vol. 6510, pp. 65102U–65102U–8, 2007.
- [94] J. Cohen, "A Coefficient of Agreement for Nominal Scales," *Educational and Psychological Measurement*, vol. 20, pp. 37–46, Apr. 1960.
- [95] G. J. Gang, C. A. Varon, H. Kashani, S. Richard, N. S. Paul, R. Van Metter, J. Yorkston, and J. H. Siewerdsen, "Multiscale deformable registration for dual-energy x-ray imaging," *Medical Physics*, vol. 36, no. 2, p. 351, 2009.
- [96] R. Alvarez and E. Seppi, "A comparison of noise and dose in conventional and energy selective computed tomography," *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, no. 2, pp. 2853–2856, 1979.



- 
- [97] L. I. Rudin, S. Osher, and E. Fatemi, “Nonlinear total variation based noise removal algorithms,” *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 60, pp. 259–268, Nov. 1992.
- [98] H. Langet, A. Reshef, C. Riddell, Y. Troussset, A. Tenenhaus, E. Lahalle, G. Fleury, and N. Paragios, “Nonlinear diffusion constraints for reconstructing subsampled rotational angiography data,” in *Proceedings of the 13th International Meeting on Fully Three - Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine (Fully 3D’13)*, pp. 38–41, 2013.