



**HAL**  
open science

# Optimisation des procédures d'imagerie à visée dosimétrique en radiothérapie interne vectorisée

Max Célio Nzatsi Nzatsi

► **To cite this version:**

Max Célio Nzatsi Nzatsi. Optimisation des procédures d'imagerie à visée dosimétrique en radiothérapie interne vectorisée. Médecine humaine et pathologie. Nantes Université, 2024. Français. NNT : 2024NANU1009 . tel-04819093

**HAL Id: tel-04819093**

**<https://theses.hal.science/tel-04819093v1>**

Submitted on 4 Dec 2024

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

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

# Thèse de Doctorat

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

*Biologie-Santé*

Spécialité : Physique médicale

Par

**Max Celio NZATSI NZATSI**

## **Optimisation des procédures d'imagerie à visée dosimétrique en radiothérapie interne vectorisée**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 11 octobre 2024

Unité de recherche : ERL 6001/U1232 – CRCI<sup>2</sup>NA - Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie

Intégrée Nantes Angers,

8 quai Moncoussu, IRS-UN, 44007 Nantes Cedex 1

### **Rapporteurs avant soutenance :**

Manuel BARDIES

Directeur de recherche, ICM Montpellier, IRCM, UMR 1194 INSERM

Mathieu HATT

Directeur de recherche, IBRBS Brest, LaTIM, UMR 1101 INSERM

### **Composition du Jury :**

Président :

Nicolas NORMAND, Directeur de recherche, LS2N, Nantes Université, Polytech Nantes, CNRS

Examineurs :

Anne-Laure GIRAUDET, MD, PhD, Centre Léon BERARD, Lyon

Voichita MAXIM, Professeur des universités, CREATIS, INSA Lyon

Directrice de thèse :

Caroline ROUSSEAU, MD, PhD, MCU, ICO, Nantes Université, INSERM, CNRS, CRCI<sup>2</sup>NA

Co-encadrant de thèse :

Ludovic FERRER, Physicien médical, PhD, ICO, Nantes Université, INSERM, CNRS, CRCI<sup>2</sup>NA

Co-encadrant de thèse :

Nicolas VARMENOT, Physicien médical, PhD, ICO, Nantes Université, INSERM, CNRS, CRCI<sup>2</sup>NA

# Remerciements

## Remerciements à ma directrice de thèse et au chef de l'équipe 2 du CRCI<sup>2</sup>NA

Je tiens à remercier tout d'abord le Dr Caroline ROUSSEAU et le professeur Michel CHEREL respectivement ma directrice de thèse et le directeur de l'équipe 2 du CRCI<sup>2</sup>NA pour avoir permis la réalisation de cette thèse. Merci à ma directrice de thèse pour son encadrement précieux et ses conseils avisés tout au long de ce projet. Sa disponibilité et sa rigueur intellectuelle m'ont permis de progresser de mener à bien ce projet de thèse. Je suis particulièrement reconnaissant pour l'encouragement qu'elle m'a apporté tout au long de cette aventure.

## Remerciements à mes deux encadrants

Je tiens à exprimer également ma profonde gratitude envers mes encadrants, Nicolas VARMENOT et Ludovic FERRER, qui ont joué un rôle déterminant dans la réalisation de mon projet de thèse. Merci à vous de m'avoir accompagné tout au long de ce projet de thèse avec beaucoup de pédagogie. Je suis honoré d'avoir appris énormément à leur côté et j'ai apprécié l'intérêt qu'ils ont porté à me suivre tout au long de ce travail. Pour moi, c'était plus que des collaborateurs, car je pouvais compter à tout moment sur eux.

## Remerciements aux membres du jury

Je tiens à exprimer ma plus sincère gratitude à l'ensemble des membres du jury qui ont accepté de participer à l'évaluation de ce travail de thèse. Je tiens à adresser mes remerciements les plus chaleureux au Docteur Manuel BARDIES et au Docteur Mathieu HATT, qui ont consacré leur temps à la lecture et à l'évaluation de ce manuscrit. Vos observations détaillées et vos critiques constructives ont été essentielles à l'amélioration de ce travail. Je vous suis profondément reconnaissant pour l'attention et le soin apportés à cette évaluation. Je remercie également le Professeur Voichita MAXIM, le Docteur Anne-Laure GIRAUDET et le Docteur Nicolas NORMAND pour avoir accepté de siéger dans ce jury. Votre regard et vos retours enrichiront cet échange académique et contribueront à l'amélioration de ce travail. Enfin, je souhaite remercier à nouveau chacun d'entre vous pour votre implication et votre intérêt envers mon travail. C'est un privilège de pouvoir compter sur vos conseils et remarques à ce stade décisif de mon parcours académique.

## Remerciements à l'équipe du service de médecine nucléaire de l'ICO

Je remercie chaleureusement l'ensemble de l'équipe du service de médecine nucléaire de l'ICO pour leur soutien et leur convivialité. Je suis reconnaissant envers tous les manip radio particulièrement Clément, Ambre, Marc, Florian, Vanessa, Lydie, Céline et Anaïs pour leur sympathie et leur apport dans l'acquisition des données mode-list. A l'ensemble des radio-pharmaciens particulièrement Pierre et Barthélémy pour leur aide précieuse concernant les activités pour la fabrication des fantômes. A l'ensemble des médecins Bruno, Vincent, Daniela, Maelle, Agnès, Elyse et Paul.

## **Remerciements à l'ensemble des stagiaires M1, M2 et DQPRM qui se sont succédés dans le bureau des étudiants.**

Je tiens à remercier tous les stagiaires qui se sont succédés dans le bureau des étudiants (Charlotte, Marion, Maïwenn, Marie, Matéo, Tifanie, Ronan, Léa, Léa-Vidil, Jérémie, Ganimat) pour leur sympathie, et particulièrement aux stagiaires Nathan SINSOILLIEZ, Mathis MAUNET et Thomas LEDORZE avec qui j'ai passé des superbes moments de restau, d'instant bar, de pose café.

## **Remerciements à ma famille et à mes amis**

Je remercie également ma famille et mes amis pour leur soutien indéfectible tout au long de mes études. Je suis particulièrement reconnaissant envers Mon grand-oncle Jean-Claude MALOULAH, et Lédrie KOGOU MBADINGA pour leur encouragement.

## **Remerciements aux organismes de financement**

Je tiens également à remercier les organismes de financement, à l'Agence Nationale de Bourse du Gabon et à la Fondation Persée et Fond de dotation REALITES pour leur soutien financier, qui a permis de réaliser ce projet de thèse.

## **Remerciements à tous**

Je remercie enfin toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, je pense notamment à l'équipe de Lyon, Théo KAPRELIAN, David SARRUT, Thomas BAUDIER pour leur aide concernant les mode-list, les reconstructions tomographiques avec itk, etc.



# Acronymes

**BCE** Binary Cross Entropy

**CR** Coefficients de Recouvrement

**EFOMP** European Federation of Organisations for Medical Physics

**GAN** Generative Adversarial Network

**GEHC** General Electric HealthCare

**MC** Monte Carlo

**mCPRC** Cancer de la Prostate Métastatique Résistant à la Castration

**MEGP** Medium Energy General Purpose

**MIRD** Medical Internal Radiation Dosimetry

**MRP** Médicament Radiopharmaceutique

**MS-NLME** Model Selection Non Linear Mixed Effets

**MSE** Mean Squared Error

**MSE-WCGAN** Mean Squared Error Wasserstein Conditional Generative Adversarial Network

**PSMA** Prostate Specific Membrane Antigen

**RIV** Radiothérapie Interne Vectorisée

**TDM** Tomodensitométrie

**TEMP** Tomographie par Emission Monophotonique

**TEP** Tomographie par Emission de Positrons

**TEW** Triple Energy Window

**TNE** Tumeurs Neuroendocrines

**UFOV** Useful Field Of View

**WGAN** Wasserstein Generative Adversarial Network

# Table des matières

Remerciements . . . . .	2
<b>1 Introduction générale</b>	<b>8</b>
1.1 Le cancer : une prolifération cellulaire incontrôlée aux origines multiples . .	8
1.2 Radiothérapie interne vectorisée : le thérapeutique . . . . .	9
1.2.1 Du diagnostic à la thérapie : le théranostique . . . . .	9
1.3 La dosimétrie pour optimiser la thérapeutique? . . . . .	13
1.4 Positionnement de notre problématique . . . . .	14
<b>2 État de l’art dans la dosimétrie en Radiotherapie Interne Vectorisée (RIV) et applications de l’apprentissage profond</b>	<b>15</b>
2.1 Introduction . . . . .	16
2.2 Procédures actuelles de dosimétrie clinique en radiothérapie interne vectorisée	16
2.2.1 Calcul de la dose absorbée en Radiotherapie Interne Vectorisée (RIV)	16
2.2.1.1 Calcul de la dose absorbée en Radiotherapie Interne Vec-	
torisée (RIV) : formalisme du MIRD . . . . .	17
2.2.1.2 Activité cumulée . . . . .	17
2.2.1.3 Facteur $S(r_T \leftarrow r_S)$ . . . . .	19
2.2.2 Formalisme du MIRD : quelques mises en garde . . . . .	20
2.3 Limites des procédures actuelles . . . . .	21
2.4 Réduction du nombre de points-temps . . . . .	21
2.5 Les apports de l’apprentissage profond en dosimétrie interne vectorisée . .	23
2.5.1 Généralités sur l’apprentissage profond . . . . .	23
2.5.1.1 Paramètres constitutifs d’un réseau de neurones . . . . .	25
2.5.1.2 Les hypers paramètres. . . . .	27
2.5.1.3 Les paramètres . . . . .	30
2.5.1.4 Importance de l’optimisation. . . . .	32
2.5.1.5 Architectures courantes . . . . .	32
2.5.1.6 Choix d’une architecture . . . . .	34
2.5.1.7 Entraînement, validation et test d’un réseau . . . . .	35
2.5.1.8 Taille des ensembles : . . . . .	36
2.5.2 Optimisation des calculs de dose via l’apprentissage profond . . . .	36
2.5.3 Réduction de la durée des acquisitions grâce à l’apprentissage profond	36
2.6 Conclusion . . . . .	37
<b>3 Caractérisation du modèle optimal pour la réduction du temps d’acqui-</b>	<b>39</b>
<b>sition</b>	
3.1 Introduction . . . . .	39
3.2 Matériels et méthodes . . . . .	40

3.2.1	Les données d'imagerie . . . . .	40
3.2.1.1	Mode d'acquisition . . . . .	40
3.2.1.2	Données mode-list . . . . .	41
3.2.1.3	Répartition des patients . . . . .	42
3.2.1.4	Validation des données . . . . .	43
3.3	Description des réseaux de neurones explorés . . . . .	45
3.3.1	U-Net . . . . .	45
3.3.2	GAN . . . . .	46
3.3.2.1	Sélection de la fonction coût . . . . .	47
3.3.2.2	Modification de la structure du discriminateur : Pix2Pix . . . . .	49
3.3.3	Evaluation des approches de réduction temporelle . . . . .	51
3.3.4	Choix du réseau . . . . .	51
3.4	Résultats . . . . .	51
3.4.1	Validation des données . . . . .	51
3.4.2	Choix du réseau neuronal optimal . . . . .	55
3.4.2.1	Évaluation de différentes architectures . . . . .	55
3.5	Conclusion . . . . .	57
<b>4</b>	<b>Résultats d'application du modèle optimal</b>	<b>58</b>
4.1	Introduction . . . . .	59
4.2	Matériels et méthodes . . . . .	59
4.2.1	Les données patients . . . . .	59
4.2.2	Objet-test Liqui-Fil . . . . .	59
4.2.3	Stratégie pour la réduction du temps d'acquisition . . . . .	60
4.2.3.1	Domaines des projections . . . . .	60
4.2.3.2	Domaines des images reconstruites . . . . .	61
4.2.3.3	Diminution du temps d'acquisition par réduction du nombre de projections . . . . .	61
4.2.4	Généralisation de l'approche . . . . .	63
4.2.4.1	Echantillonnage spatial réduit . . . . .	63
4.2.4.2	Autre type de caméra . . . . .	64
4.3	Résultats . . . . .	65
4.3.1	Facteur optimal de réduction de la durée d'acquisition des projections . . . . .	65
4.3.2	IA et durée d'acquisition des projections . . . . .	69
4.3.2.1	Analyses qualitatives . . . . .	69
4.3.2.2	Analyses sur la quantification absolue . . . . .	73
4.3.2.3	Test sur des images à échantillonnage réduit . . . . .	78
4.3.3	IA et durée d'acquisition des projections contre IA et nombre de projections . . . . .	80
4.3.4	Etude sur objets-test . . . . .	84
4.3.4.1	Objet-test Liqui-Fil . . . . .	84
4.3.4.2	Objet-test fantôme cylindre : Test sur des images acquises sur un autre type de gamma caméra . . . . .	88
4.4	Discussion . . . . .	91
4.5	Conclusion . . . . .	93

<b>5</b>	<b>Etude de la faisabilité de la réduction du nombre d’acquisitions couplée à la réduction du temps d’acquisition</b>	<b>95</b>
5.1	Introduction . . . . .	95
5.2	Matériels et méthodes . . . . .	96
5.2.1	Les données d’imagerie . . . . .	96
5.2.2	Évaluation de la méthode . . . . .	96
5.2.2.1	Approches 4 points-temps (4PT) . . . . .	96
5.2.2.2	La méthode de Madsen appliquée au [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA : approche 1 temps point (1PT) . . . . .	97
5.3	Résultats . . . . .	99
5.3.1	Activité cumulée avec l’approche 4 points-temps 30s contre l’ap- proche 1 point-temps 30s . . . . .	99
5.3.2	Approche 1 PT 30s-6s contre 1 PT 30s-MSE-WCGAN . . . . .	101
5.4	Discussion . . . . .	105
5.5	Conclusion . . . . .	105
<b>6</b>	<b>Conclusion générale et perspectives</b>	<b>107</b>
<b>7</b>	<b>Publications</b>	<b>109</b>
7.1	Communications orales . . . . .	109
7.2	Article soumis auprès du journal Physics in Medicine and Biology (PMB) .	109
<b>Annexe A</b>	<b>Quantification et paramètres de reconstruction</b>	<b>137</b>
A.1	La calibration du système d’imagerie . . . . .	137
A.2	Paramètres de reconstruction . . . . .	138
A.3	Correction de la diffusion . . . . .	140
A.4	Reconstruction tomographique, segmentation, recalage d’images . . . . .	141
A.5	Cinétique d’élimination : période efficace . . . . .	141

# Chapitre 1

## Introduction générale

### Sommaire

---

<b>1.1 Le cancer : une prolifération cellulaire incontrôlée aux origines multiples . . . . .</b>	<b>8</b>
<b>1.2 Radiothérapie interne vectorisée : le thérapeutique . . . . .</b>	<b>9</b>
1.2.1 Du diagnostic à la thérapie : le théranostique . . . . .	9
<b>1.3 La dosimétrie pour optimiser la thérapeutique? . . . . .</b>	<b>13</b>
<b>1.4 Positionnement de notre problématique . . . . .</b>	<b>14</b>

---

### 1.1 Le cancer : une prolifération cellulaire incontrôlée aux origines multiples

Le cancer [1, 2], maladie complexe et redoutée, touche chaque année des millions de personnes à travers le monde. Malgré les progrès considérables réalisés dans la recherche de traitements, la lutte contre ce fléau reste un défi majeur. Caractérisé par une prolifération anarchique de cellules au sein des tissus sains, l'altération cellulaire peut être due à divers facteurs intrinsèques, tels que des maladies génétiques ou le vieillissement, ou extrinsèques, comme l'exposition à des agents chimiques, des radiations ou des infections. Cette maladie déborde les mécanismes de contrôle de la croissance cellulaire en privant l'organisme de sa capacité à réparer les cellules endommagées. La prolifération incontrôlée de ces cellules aberrantes engendre une tumeur. La dissémination de ces cellules cancéreuses via le système sanguin ou lymphatique peut ensuite mener à la formation de métastases. De multiples thérapeutiques peuvent être amenées à être déclinées au cours d'une prise en charge d'un cancer pour exploiter les multiples possibilités d'altérer cette prolifération anarchique cellulaire. L'une d'entre elles est la Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV).

La RIV ne date pas d'hier... Mais elle était limitée jusqu'à ces dernières années à l' $^{131}\text{I}$ I (cancers thyroïdiens),  $^{131}\text{I}$ I-MIBG (phéochromocytome, neuroblastome),  $^{153}\text{Sm}$ Sm-EDTMP et  $^{89}\text{Sr}$  (métastases osseuses douloureuses) puis l' $^{90}\text{Y}$ Y-anti CD20 (lymphome B). En dehors de l'iode-131 qui tire toujours son épingle du jeu, les autres propositions n'ont plus cours.

Mais récemment, la RIV a redoré son blason avec le radium-223, grâce à l'étude de phase III (ALSYMPCA) [3] mais aussi avec l'étude de phase III NETTER-1 avec le  $^{177}\text{Lu}$ Lu-oxodotrétotide (Lutathera®) pour les Tumeurs Neuroendocrines (TNE)

métastatiques [4] et l'étude de phase III VISION avec le  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$  (PLUVICTO®) pour le Cancer de la Prostate Métastatique Résistant à la Castration (mCPRC) [5]. Ce sont ces 2 dernières indications qui focalisent l'engouement de la RIV actuellement.

## 1.2 Radiothérapie interne vectorisée : le thérapeutique

Au cœur de l'innovation thérapeutique, la RIV [6, 7, 8] se profile comme une avancée majeure dans le traitement du cancer, ouvrant ainsi des perspectives pour une médecine personnalisée. En effet, la RIV permet d'adapter les traitements aux caractéristiques spécifiques de chaque patient, en ciblant précisément les cellules tumorales tout en minimisant les dommages aux tissus sains. Cette approche repose sur l'identification de marqueurs biologiques propres à chaque tumeur, permettant de choisir l'approche la plus efficace en fonction du profil moléculaire du patient. Ce degré de personnalisation renforce l'idée que chaque patient bénéficie d'un traitement sur-mesure, optimisé pour ses besoins uniques. Cette innovation thérapeutique de médecine nucléaire exploite les propriétés biologiques spécifiques de la tumeur du patient. Elle repose sur l'administration intraveineuse le plus souvent d'un Médicament Radiopharmaceutique (MRP). Ce MRP est conçu pour se fixer sélectivement sur des cibles des cellules tumorales. L'irradiation délivrée par le MRP détruit ensuite les cellules cancéreuses de manière ciblée, tout en épargnant au maximum les tissus sains environnants. Le traitement par RIV (figure 1.1) se déroule le plus souvent en plusieurs cures espacées, généralement de 6 semaines, selon les recommandations médicales. La planification du traitement doit prendre en compte la toxicité du MRP utilisé, sa cinétique dans l'organisme et les caractéristiques de la tumeur. Cette approche a pour but d'optimiser l'efficacité thérapeutique tout en minimisant les effets secondaires.

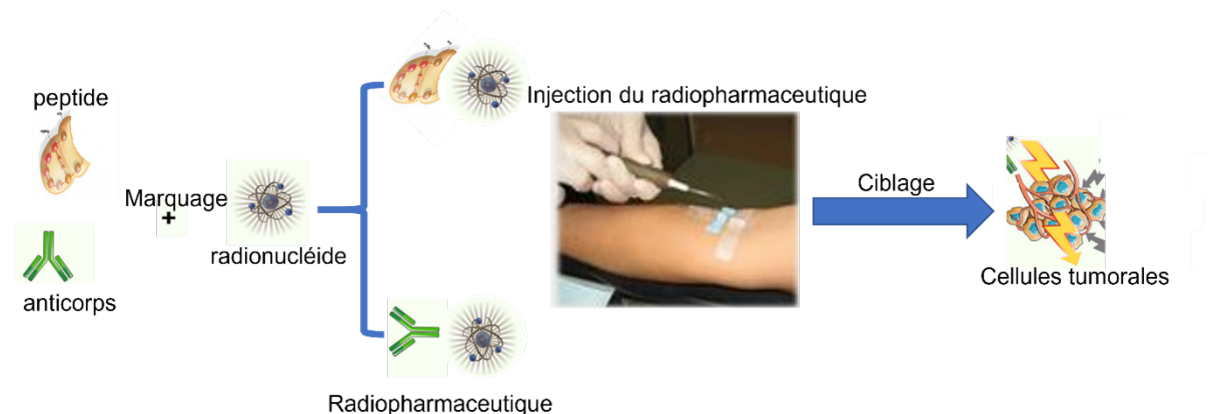


FIGURE 1.1 – Principe de la RIV. Un radionucléide est lié à un peptide ou à un anticorps, puis injecté au patient.

### 1.2.1 Du diagnostic à la thérapie : le théranostique

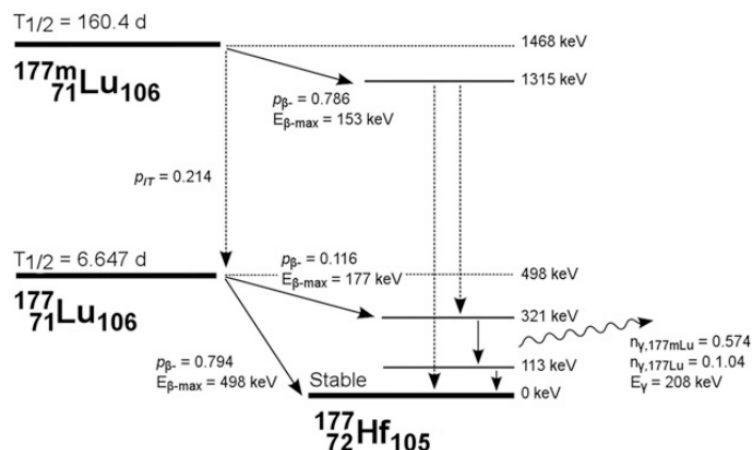
Pour aider au diagnostic et au suivi thérapeutique du patient, de nombreuses techniques d'imagerie existent. Ces systèmes d'imagerie utilisent différents phénomènes physiques pour donner des informations soit morphologiques (visualisation des organes et

le leur localisation), soient fonctionnelles (biodistribution et cinétique d'un MRP). Les bilans d'imagerie sont réalisés au diagnostic initial, lors du bilan phénotypique de la tumeur, de son évaluation thérapeutique et de son suivi. L'imagerie [9, 10] en médecine nucléaire est réalisée à l'aide de caméras Tomographie par Emission Monophotonique (TEMP) ou Tomographie par Emission de Positrons (TEP) qui permettent la détection des rayons gamma émis par les MRP injectés au patient.

Pour certaines pathologies, on combine l'usage des aspects diagnostiques et thérapeutiques, c'est à dire l'approche théranostique [11, 12, 13]. L'approche théranostique est une modalité de traitement guidée par l'image combinant un bilan vérifiant un potentiel ciblage qui pourrait conduire à un ciblage thérapeutique. Parfois, l'imagerie fonctionnelle est réalisée avec un vecteur identique à celui utilisé dans la thérapie ciblée associée (imagerie théranostique), et parfois par un vecteur un peu différent (imagerie compagnon). L'approche théranostique ou compagnon permet de décliner une médecine personnalisée : le bon médicament, au bon patient, au bon moment et au bon endroit. Mais la posologie est fixe (seulement modulée selon l'apparition d'une toxicité) pour les patients atteints de TNE et de mCPRC ne permettant pas de réaliser une thérapie "sur mesure", ce qui laisse la place à des propositions d'optimisation dans ce domaine. Il est préconisé une d'injecter une activité identique (sauf en cas d'apparition d'une toxicité) à chaque patient tant pour les patients atteints de TNE que pour ceux porteurs d'un mCPRC.

### **Le lutécium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ )**

Le lutécium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) [14, 15] utilisé pour le marquage des radiopharmaceutiques est un radionucléide émetteur  $\beta^-$ . Les particules  $\beta^-$  ont un parcours maximum dans les tissus de l'ordre de 2,2 mm (idéal pour délivrer de l'énergie à de petits volumes) et un parcours moyen de 0,67 mm. Ces caractéristiques sont relativement favorables pour détruire des cellules tumorales cibles tout en limitant l'irradiation des tissus sains. Le  $^{177}\text{Lu}$  a une période radioactive de 6,647 jours. La particularité de ce radionucléide réside dans sa chaîne de désintégration (figure 1.2) qui permet de réaliser une imagerie diagnostique couplée à un effet thérapeutique. Le  $^{177}\text{Lu}$  se désintègre principalement en hafnium-177 (stable) par émission des particules  $\beta^-$  (78,6%) avec une énergie maximale de 497 keV. Cette désintégration  $\beta^-$  est dédiée à la thérapie. A l'émission des particules  $\beta^-$ , s'ajoute l'émission des particules électromagnétiques [16, 17], principalement des photons gamma de faible énergie de 113 keV (6,6 %) et 208 keV (11,0 %) permettant une imagerie fonctionnelle.

FIGURE 1.2 – Schéma simplifié de la décroissance du  $^{177}\text{Lu}$  [17]

### Traitement par $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA

Le traitement par  $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA [18, 19, 20, 21] est une thérapie ciblant les lésions grâce à un MRP couplé au  $^{177}\text{Lu}$  ( $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617). L'antigène membranaire spécifique de la prostate (Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA)) découvert en 1993 [22], est une glycoprotéine transmembranaire de type II avec une activité folate hydrolase. Il est produit dans les membranes cellulaires des cellules épithéliales de la prostate et est fortement exprimé dans la grande majorité des carcinomes de la prostate. L'expression du PSMA est également augmentée dans les cancers de la prostate de haut grade, métastatiques et résistants à la castration. Cependant, le PSMA n'est pas spécifique aux cellules épithéliales de la prostate, elle est également exprimée dans d'autres tissus, notamment les glandes salivaires, les tubules rénaux proximaux, la muqueuse duodénale et les cellules neuroendocrines coliques. L'imagerie au PSMA pour le diagnostic et la stadification du cancer de la prostate est devenue réalisable avec le développement tout d'abord des anticorps anti-PSMA [23] puis des ligands du PSMA (petites molécules) [24] qui s'internalisent dans les cellules cancéreuses de la prostate après s'être liées au PSMA. Des MRP TEP ont été développés avec les Ligands du PSMA et le  $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11 est utilisé cliniquement pour le diagnostic depuis 2011, principalement pour détecter une récurrence ou une maladie métastatique après un traitement initial [25]. Récemment, des radiopharmaceutiques fluorés sont apparus permettant un accès facilité à ce type d'imagerie [26]. Comme les anticorps et les ligands du PSMA sont internalisés une fois qu'ils se lient au PSMA exprimé sur la membrane cellulaire, ces molécules ont été considérées comme des vecteurs thérapeutiques intéressants en RIV [27, 26].

Avant de débiter ce traitement par  $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA, la présence des lésions cancéreuses exprimant le PSMA doit être vérifiée [28, 29] par une TEP-Tomodensitométrie (TDM) avec des ligands du PSMA radiomarqués au gallium 68, pour vérifier que le patient a bien un ciblage PSMA significatif de ses lésions métastatiques.

En termes de résultats, le traitement par  $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA a démontré pour le mCPRC une efficacité thérapeutique par l'obtention de réponses radiologiques et biochimiques [30]. Néanmoins, chez la plupart des patients, le traitement au  $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA n'entraîne pas la disparition complète de la maladie vérifiée à l'imagerie compagnon [31].



## Traitement par $^{177}\text{Lu}$ Lu-DOTATATE

La thérapie par RIV avec le  $^{177}\text{Lu}$ Lu-DOTATATE [32, 33] est un traitement utilisé pour les patients atteints des tumeurs neuroendocrines métastatiques ou inopérables et exprimant les récepteurs à la somatostatine. Les TNE présentent de nombreux points communs en matière de diagnostic, puisque plus de 80% d'entre elles surexpriment le récepteur de la somatostatine (RSS) à leur surface [34]. Cela permet d'utiliser l'imagerie du RSS avec la TEP-TDM au  $^{68}\text{Ga}$ Ga-DOTATOC, pour la stadification de ces tumeurs. De plus, l'imagerie RSS aide à sélectionner les patients pour des thérapies spécifiques ciblant le RSS. La chirurgie, lorsqu'elle est possible, est le pilier de la thérapie pour les patients atteints de TNE non métastatique. L'analogue de la somatostatine à longue durée d'action comme l'octréotide, constitue le traitement médical de première intention pour la plupart des patients atteints de TNE à un stade avancé. Les traitements de deuxième ligne pour les TNE, en fonction du site de la tumeur primaire, comprennent différentes thérapies dont la RIV au  $^{177}\text{Lu}$ Lu-DOTATATE [35, 36]. Un essai randomisé de phase III (NETTER-1) sur la RIV à activité standard avec le  $^{177}\text{Lu}$ Lu-DOTATATE chez des patients atteints de TNE de l'intestin moyen métastatique a conduit à son approbation par l'Agence européenne des médicaments [4]. La RIV avec  $^{177}\text{Lu}$ Lu-DOTATATE est donc principalement réservée pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) non résécables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et présentant des récepteurs de la somatostatine chez l'adulte. L'accumulation la plus élevée de  $^{177}\text{Lu}$ Lu-DOTATATE dans les tissus normaux [37] est observée dans le foie, la rate, les reins et l'hypophyse. Le traitement  $^{177}\text{Lu}$ Lu-DOTATATE n'a que peu de toxicité hématologique chez les patients [4].

## Méthodologie du traitement par RIV avec le $^{177}\text{Lu}$ Lu-DOTATATE et le $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA-617

### Administration

Le  $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA et le  $^{177}\text{Lu}$ Lu-DOTATATE sont administrés par perfusion intraveineuse. L'activité recommandée [38] est de 7,4 GBq par cure, pour un total de 6 (4 pour le DOTATATE) cures espacées de 6 à 8 semaines suivant le radiopharmaceutique utilisé :  $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA-617 (PLUVICTO®),  $^{177}\text{Lu}$ Lu-DOTATATE (Lutathéra®) respectivement. L'intervalle entre les cures peut être ajusté en fonction de la tolérance du patient.

### Suivi

1. **Analyses biologiques** : Un suivi de la fonction hépatique, rénale et des paramètres hématologiques est réalisé avant chaque cure et entre 2 cures pour détecter une éventuelle toxicité, à surveiller et/ou prendre en charge et qui pourrait impacter l'intervalle entre 2 cures.
2. **Imagerie** : Une imagerie du patient peut être réalisée 4 heures après l'injection du MRP pour vérifier la biodistribution de celui-ci mais aussi pour assurer le suivi thérapeutique en TEMP/TDM puisqu'une nouvelle imagerie en TEP-TDM au  $^{68}\text{Ga}$ Ga-PSMA-11 n'est réalisée, selon les centres, qu'en fin de traitement ou après quelques cures. Des images supplémentaires peuvent être réalisées pour des études de dosimétrie.

## Risques de la RIV

Étant donné que les RIV au  $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA et au  $^{177}\text{Lu}$ Lu-DOTATATE sont principalement administrées par voie intraveineuse, le sang est l'un des premiers tissus à être exposé aux radiations [39]. Après administration du MRP, les cellules souches hématopoïétiques sont le plus souvent exposées au MRP dans la moelle osseuse. Pour la thérapie au  $^{177}\text{Lu}$ Lu-DOTATATE, les lymphocytes et les monocytes surexpriment les récepteurs à la somatostatine entraînant la fixation du DOTATATE [40] et une irradiation de ces cellules sanguines par le  $^{177}\text{Lu}$ Lu-DOTATATE. La toxicité hématologique est l'effet secondaire attendu et des corrélations faibles mais significatives entre les estimations basées sur l'image de la « dose absorbée » dans la moelle rouge et la toxicité hématologique ont été démontrées [41]. Par ailleurs, une des voies d'élimination du radiopharmaceutique étant les reins, ceux-ci représentent également des organes « dose absorbée limitant » [42]. La néphropathie se manifeste entre 6 mois et 1 an après l'irradiation et peut conduire à une insuffisance rénale [39]. En revanche, la néphrotoxicité semble négligeable dans le cadre du traitement au  $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA [30]. Pour ce qui concerne les glandes salivaires ou lacrymales, il a été observé certaines complications comme la sécheresse bucale ou oculaire dans le cadre du traitement au  $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA [43, 44].

Une attention particulière doit être portée sur le fait de l'administration de la RIV des TNE ou du mCPRC avec une activité par fraction (7,4 GBq) pour tous les patients. Cette approche pourrait conduire, à deux effets préjudiciables [45] :

- **Un sous-dosage** : l'activité pourrait être insuffisante pour traiter efficacement le volume tumoral considéré.
- **Un surdosage** : l'activité administrée pourrait entraîner une irradiation des tissus sains excessive pour un patient considéré, susceptible d'entraîner des effets secondaires dommageables.

## Prise en charge du patient

- Perfusion du MRP dans un cathéter intraveineux dédié et maintien du patient en isolement radio-protégé pendant au moins les 6 heures qui suivent l'administration du MRP [46].
- Évacuation des urines selon les réglementations nationales.
- Hydratation pour faciliter l'élimination du MRP non fixé.
- Optimiser le transit intestinal, en utilisant un laxatif si nécessaire.

## 1.3 La dosimétrie pour optimiser la thérapeutique ?

Alors que la RIV gagne en importance avec une forte augmentation du nombre de patients dans les services de Médecine Nucléaire, il devient impératif de relever les défis qui accompagnent ce choix thérapeutique. Bien que ce traitement soit vu comme une avancée majeure dans le traitement du cancer, son efficacité optimale pourrait être impactée par l'administration d'une activité unique [47] à tous les patients négligeant ainsi les variations interindividuelles. Cette hypothèse confronte les praticiens à un challenge : individualiser l'activité injectée aux patients sur la base d'un besoin critique du calcul de cette dose déposée par le MRP. Or le calcul [48] de la dose absorbée en RIV requiert une imagerie

quantitative par TEMP avec une durée d'acquisition relativement longue et une série d'images espacées dans le temps nécessitant plusieurs venues du patient dans le service (de 3 à 4 fois) après l'injection du MRP. Ces acquisitions prolongées et ce nombre élevé de venues soulèvent des questions [49] liées au confort des patients, en particulier chez les patients algiques mais aussi sur le coût des déplacements des patients qui restent parfois à leur charge et enfin de la disponibilité des systèmes d'imagerie TEMP-TDM. Néanmoins, des directives européennes (2013/59/EURATOM) et des réglementations nationales [50] exigent une estimation dosimétrique individuelle, ce qui rend impératif pour les services de Médecine Nucléaire de mettre en place des procédures de calcul de dose absorbée. D'autre part, la problématique entre la relation dose absorbée-effets thérapeutiques en RIV est un sujet qui suscite des controverses [51, 49]. En radiothérapie externe, cette relation dose absorbée-effet thérapeutique est bien établie [52, 47] contrairement à ce qui se passe en RIV [49, 47]. Pour établir cette relation en RIV, de nombreuses études [51, 53, 54] ont été mises en place. Cependant, le fait que les procédures d'imagerie à visée dosimétrique en RIV soient chronophages, certains auteurs [51, 49] ont trouvé qu'il était inutile de mettre en place la dosimétrie en RIV d'autant plus qu'une relation dose absorbée-effet est encore sujette à débat.

Sur la base de ces constats et de l'importance d'évaluer cette dose absorbée [41, 55, 56], il semble nécessaire d'optimiser les procédures, permettant le calcul de cette dose absorbée, mais en restant en accord avec les réalités cliniques des services de Médecine Nucléaire et une faisabilité certaine pour tous les patients quel que soit leur état général.

## 1.4 Positionnement de notre problématique

A la lumière de ce qui précède, cette thèse s'inscrit dans ce contexte dynamique, cherchant à concilier les avancées thérapeutiques avec la réalité clinique, en proposant une approche novatrice pour l'acquisition des images à visée quantitative, première étape pour une optimisation des traitements en RIV. L'objectif de cette thèse est de montrer que les procédures d'imagerie à visée dosimétrique sont cliniquement réalisables en routine avec une réduction drastique de la durée des acquisitions mais aussi du nombre de venues des patients tout en préservant la qualité et la valeur quantitative des images obtenues. Le chapitre 2 présentera un état de l'art de la dosimétrie en radiothérapie interne (procédures actuelles et leurs limites). Puis, les chapitres 3, 4 et 5 présenteront le cœur de notre travail, à savoir les méthodes que nous avons mises en place pour optimiser ces procédures, ainsi que les résultats obtenus.

# Chapitre 2

## État de l’art dans la dosimétrie en RIV et applications de l’apprentissage profond

### Sommaire

---

<b>2.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>16</b>
<b>2.2</b>	<b>Procédures actuelles de dosimétrie clinique en radiothérapie interne vectorisée</b>	<b>16</b>
2.2.1	Calcul de la dose absorbée en RIV	16
2.2.1.1	Calcul de la dose absorbée en RIV : formalisme du MIRD	17
2.2.1.2	Activité cumulée	17
2.2.1.3	Facteur $S(r_T \leftarrow r_S)$	19
2.2.2	Formalisme du MIRD : quelques mises en garde	20
<b>2.3</b>	<b>Limites des procédures actuelles</b>	<b>21</b>
<b>2.4</b>	<b>Réduction du nombre de points-temps</b>	<b>21</b>
<b>2.5</b>	<b>Les apports de l’apprentissage profond en dosimétrie interne vectorisée</b>	<b>23</b>
2.5.1	Généralités sur l’apprentissage profond	23
2.5.1.1	Paramètres constitutifs d’un réseau de neurones	25
2.5.1.2	Les hypers paramètres.	27
2.5.1.3	Les paramètres	30
2.5.1.4	Importance de l’optimisation.	32
2.5.1.5	Architectures courantes	32
2.5.1.6	Choix d’une architecture	34
2.5.1.7	Entraînement, validation et test d’un réseau	35
2.5.1.8	Taille des ensembles :	36
2.5.2	Optimisation des calculs de dose via l’apprentissage profond	36
2.5.3	Réduction de la durée des acquisitions grâce à l’apprentissage profond	36
<b>2.6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>37</b>

---

## 2.1 Introduction

Le traitement par radioimmunothérapie vectorisée (RIV) des tumeurs neuroendocrines (TNE) et du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) à l’aide de radiopharmaceutiques tels que  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTATATE}$  et  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA}$  a suscité un intérêt grandissant pour la dosimétrie. L’objectif principal est d’évaluer les toxicités aux organes à risque et d’estimer la dose absorbée aux tumeurs. Le radioélément  $^{177}\text{Lu}$ , grâce à ses caractéristiques d’émission  $\beta$  et  $\gamma$ , représente un agent théranostique pertinent. Les efforts récents se concentrent sur l’amélioration des méthodes de dosimétrie, notamment par l’intégration de techniques d’apprentissage profond, afin de mieux répondre aux besoins cliniques.

## 2.2 Procédures actuelles de dosimétrie clinique en radiothérapie interne vectorisée

### 2.2.1 Calcul de la dose absorbée en RIV

L’un des objectifs majeurs de la RIV est de pouvoir relier l’effet thérapeutique à l’activité injectée au patient, en établissant une relation « dose-effet » similaire à celle utilisée en radiothérapie externe, par le biais de la dose absorbée. Ce calcul de la dose absorbée s’appuie sur un flux de travail spécifique (figure 2.1) qui repose sur l’acquisition des images patients (le plus souvent des images tomographiques), un outil indispensable pour effectuer une dosimétrie personnalisée. En effet, le processus de dosimétrie clinique commence par l’acquisition des données nécessaires à la calibration du système d’imagerie (étape 1), suivie par l’acquisition des images 2D (projections) du patient (étape 2). Une fois ces projections obtenues, elles sont reconstruites et corrigées des biais physiques tels que l’atténuation ou la diffusion Compton, qui affectent la quantification (étape 3). L’étape suivante concerne le recalage et la segmentation des organes d’intérêt (étape 4), avant de passer à la modélisation temporelle des courbes d’activité et à l’évaluation de l’activité cumulée (TAC) (étape 5). Enfin, le flux de travail s’achève par le calcul de la dose absorbée (étape 6). L’ensemble de ces étapes est nécessaire pour mettre en relation l’activité injectée au patient à la dose absorbée calculée pour apporter des données pour comprendre l’effet thérapeutique jugé à ce jour par une combinaison clinico-biologique.

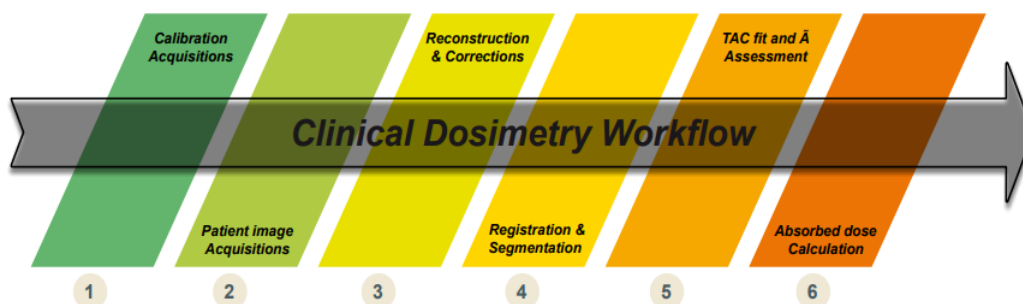


FIGURE 2.1 – Flux de travail dosimétrique en radiothérapie interne vectorisée [57].

### 2.2.1.1 Calcul de la dose absorbée en RIV : formalisme du MIRD

Le calcul de la dose absorbée, définie comme la quantité d'énergie absorbée dans le tissu rapportée à la masse de ce tissu, nécessite de déterminer la position des sources radioactives dans le patient, le nombre de désintégrations s'y produisant durant le temps de présence des sources et la densité du milieu dans lequel le rayonnement interagit. Si le spectre du radionucléide comporte des photons détectables, on peut réaliser des images pour localiser la position des sources à l'aide des caméras TEMP ou TEP toutes équipées de nos jours de TDM embarquée sur le même statif. Ainsi, ces systèmes d'imagerie disponibles dans les services de médecine nucléaire remplissent en principe les conditions requises pour connaître la position des sources et le milieu de propagation du rayonnement issu de ces sources.

Dans les années 70, la société de Médecine Nucléaire nord-américaine a initié la mise en place d'un comité pour travailler sur les estimations de doses absorbées par les MRP utilisés à l'époque. Ce comité appelé Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) [58, 59] commitee a posé les bases d'un cadre général du calcul de la dose absorbée à une cible  $r_T$  comme la somme du produit entre le nombre de désintégrations ayant lieu dans chacune des sources  $r_S$  contribuant à l'irradiation de la cible ( $\tilde{A}$  aussi appelé activité cumulée) par un terme  $S(r_T \leftarrow r_S)$  représentant la fraction d'énergie totale déposée par désintégration et unité de masse de la cible. La dose absorbée dans une cible dépend alors d'une composante biologique (l'activité cumulée  $\tilde{A}$ ) et d'une composante physique (le facteur  $S(r_T \leftarrow r_S)$ ).

$$D(R_T) = \sum_{r_S} \tilde{A}_{r_S} \times S(r_T \leftarrow r_S) \quad (2.1)$$

### 2.2.1.2 Activité cumulée

L'activité cumulée représente le nombre de désintégrations radioactives émises par la source pendant une période donnée. L'activité cumulée dépend de la distribution spatiale, temporelle des processus de fixation et d'élimination du MRP dans par l'organisme. L'activité cumulée est déterminée en intégrant l'activité présente dans la source au cours du temps :

$$\tilde{A} = \int_0^t A(t) dt$$

En RIV, l'intégration est faite jusqu'à un temps infini pour prendre en compte toutes les désintégrations radioactives émises par la source. Plusieurs méthodes existent pour évaluer cette grandeur, notamment à partir de l'imagerie, du prélèvement sanguin ou du comptage externe (urine ou selles). Les techniques de mesures utilisées pour le prélèvement sanguin ou comptage externe dépendent du type de rayonnement émis par le radionucléide injecté. Pour les radionucléides émetteurs  $\gamma$ , la mesure sera réalisée directement par spectrométrie sur les échantillons prélevés, et pour ceux émetteurs  $\beta$  celle-ci sera réalisée à partir des compteurs proportionnels ou des compteurs à scintillation liquide. Dans ce document, seule la méthode à partir de l'imagerie tomographique TEMP est illustrée.

## Méthode avec imagerie TEMP

Pour estimer l'activité cumulée, il est possible de réaliser plusieurs acquisitions TEMP au cours du temps et d'estimer, après acquisition, reconstruction 3D des images et segmen-

tation de l'organe d'intérêt, la quantité de signal dans les voxels par unité de temps. En considérant que les images fournissent une information exprimée en becquerel, le nombre de désintégrations est alors déterminé par intégration par rapport au temps, du signal contenu dans les voxels d'intérêt (figure 2.2). L'évolution de l'activité dans le temps peut être approximée de plusieurs façons, notamment avec des modèles bi (figure 2.3) ou tri-exponentiels [60]. L'ajout du point supplémentaire (0,0) dans l'exemple de la courbe activité/temps n'est pas uniquement un choix arbitraire, mais repose sur des considérations théoriques importantes. Ce point représente l'état initial avant toute injection d'activité radioactive, où l'activité mesurée est nécessairement nulle à  $t = 0$ . Son inclusion permet de mieux contraindre l'ajustement bi-exponentiel, en particulier dans la phase initiale de distribution, en améliorant ainsi la précision des paramètres estimés. En effet, ce point permet de tenir compte de l'évolution complète de l'activité dans le temps, dès l'instant de l'injection. Sans ce point, le modèle pourrait sous-estimer la pente initiale de la courbe, ce qui entraînerait une estimation incorrecte de la distribution de l'activité dans l'organe ou les tissus cibles. Par exemple, pour une méthode bi-exponentielle, la détermination de l'activité cumulée sera évaluée par le processus suivant à partir de l'activité :

$$A(t) = A(t_0)e^{-k_1t} - A(t_0)e^{-k_2t} \quad (2.2)$$

Où  $k_1$  et  $k_2$  sont les taux de décroissance et d'absorption, et  $A_0$  l'activité initiale. L'activité cumulée est obtenue en intégrant cette équation depuis le moment de l'administration du traceur radioactif (MRP) jusqu'à un temps infini, soit :

$$\tilde{A} = \int_{t_0}^{\infty} A(t)dt = A(t_0) \times \left( \frac{1}{k_1} - \frac{1}{k_2} \right) \quad (2.3)$$

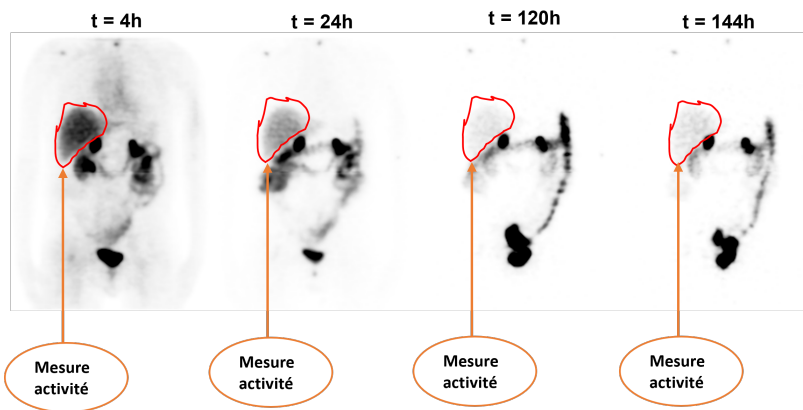


FIGURE 2.2 – Acquisition de l'imagerie quantitative pour l'estimation de l'activité cumulée. La première image représente l'image acquise 4h après injection du MRP au patient et les suivantes aux heures correspondants aux acquisitions après injection du MRP. Dans cette illustration, le foie est contouré à titre illustratif.

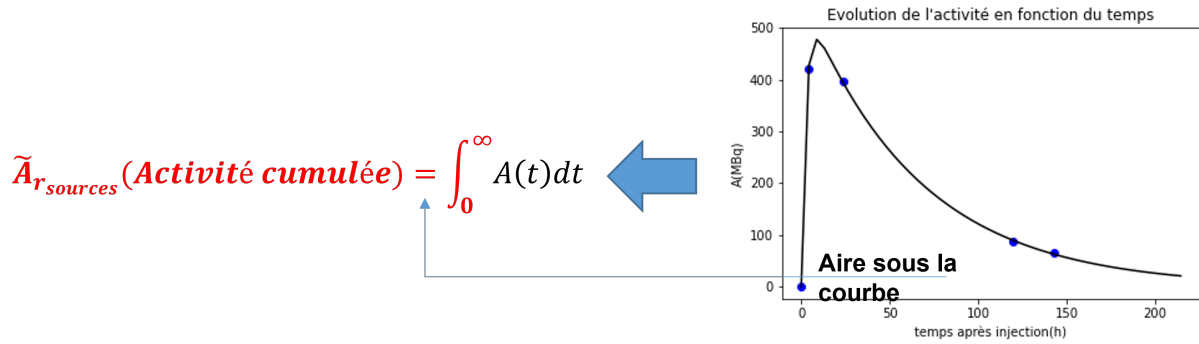


FIGURE 2.3 – Exemple de courbe activité/temps obtenue à partir d'un ajustement bi-exponentiel, avec 4 points temporels mesurés, auxquels s'ajoute le point (0, 0) représentant l'absence d'activité avant l'injection. La courbe montre une phase de distribution initiale suivie d'une phase d'élimination du MRP.

### 2.2.1.3 Facteur $S(r_T \leftarrow r_S)$

Le facteur  $S(r_T \leftarrow r_S)$ , correspond à la dose absorbée moyenne délivrée à un organe cible  $r_T$  par activité cumulée dans un organe source  $r_S$ . Ce facteur dépend de l'anatomie du patient et de la nature du radionucléide. Autrement dit, il dépend des propriétés physiques du radionucléide, du type de particules émises par celui-ci et de la nature du milieu irradié. Le facteur  $S(r_T \leftarrow r_S)$  s'exprime par la relation :

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \sum_i \Delta_i \frac{\phi(r_T \leftarrow r_S)}{m_T}$$

Avec :

- $\phi(r_T \leftarrow r_S)$ , la fraction absorbée représente la fraction d'énergie  $E_0$  émise par un organe source  $r_S$  et absorbée par un organe cible  $r_T$ . Cette grandeur n'a pas d'unité et s'exprime par :  $\phi(r_T \leftarrow r_S) = \frac{E}{E_0}$
- $\Delta_i = n_i E_i$ , l'énergie émise lors d'une désintégration nucléaire, où  $i$  représente le type de particule émise par le radionucléide (électron ou photon) et  $n_i$  le nombre de particules de type  $i$ .
- $m_T$ , la masse de la cible irradiée.

Le facteur  $S(r_T \leftarrow r_S)$  peut être déterminé par plusieurs stratégies [61]. Dans le contexte d'une utilisation clinique, différents outils informatiques ont été développés au fil du temps en utilisant des modèles anthropomorphiques de plus en plus précis en passant de formes géométriques très simples telles que des sphères, ellipses ou cylindres à des modèles mathématiques anthropomorphiques définis par des courbes B-Spline [62]. Ces outils (QDOSE, PLANET Dose, Olinda EXM, MIM Software) [45] fournissent à l'utilisateur les facteurs S pour différentes combinaisons d'organes sources-cibles, différents radionucléides d'intérêt et différents fantômes anthropomorphiques de sexe et d'âges différents. Cependant, les fantômes anthropomorphes, aussi réalistes soient-ils, ne sont pas forcément en adéquation avec la morphologie du patient pour lequel on souhaite réaliser une dosimétrie. Cela n'a pas forcément une grande conséquence pour les risques encourus pour le patient dans le cadre d'un examen d'imagerie pour lequel l'activité mise en jeu et les risques associés à cet examen sont faibles. Cela est différent dans le cas où l'activité injectée est à visée thérapeutique et les effets des radiations ne sont plus stochastiques



mais déterministes. Dans ce cas précis, la dose absorbée doit être déterminée à l'aide d'un modèle anthropomorphe le plus superposable possible au morphotype du patient. Les outils informatiques précédemment cités prennent en compte partiellement le caractère individuel du patient en permettant de normaliser les facteurs  $S$  par le rapport des masses (ou plus facilement le volume) entre l'organe du fantôme de référence et du patient. La modélisation d'un patient par un fantôme anthropomorphe conduit aussi à une autre limitation liée à l'hypothèse d'une distribution homogène du radiopharmaceutique dans les organes sources. Ce n'est pas une contrainte forte si on s'intéresse à la dose absorbée moyenne dans l'organe mais cela le devient si on souhaite obtenir des informations sur la répartition spatiale de la distribution de dose absorbée (histogramme dose-volumes comme en radiothérapie externe). Pour obtenir ces distributions spatiales, les méthodes Monte Carlo (MC) apportent une solution en simulant le transport et les interactions d'un grand nombre de particules en modélisant le patient grâce aux images fournies par les caméras TEMP/TDM ou TEP/TDM. De nombreux codes de simulations ont été développés au fil des années et validés dans le cadre de la dosimétrie interne [63, 64].

Ces techniques MC sont très gourmandes en ressources informatiques et les temps de simulations sont souvent longs si on souhaite obtenir des doses absorbées au niveau du voxel avec un niveau de précision acceptable [65, 66]. Devant ces contraintes, certaines équipes ont mis en place des techniques de réduction de variance telle que la force détection [67] qui permettent de diminuer la durée des simulations. Une autre approche pour obtenir la distribution des doses absorbées consiste à utiliser un noyau convolution qui traduit le dépôt d'énergie à distance d'un point source. Ce noyau de convolution est généralement obtenu par simulation MC pour une émission d'énergie donnée dans un milieu de densité homogène. Dans le cas d'un spectre d'émission d'un radionucléide comprenant de multiples raies d'émissions  $\gamma$  et/ou un spectre  $\beta$ , le noyau de convolution représente alors la contribution de l'ensemble des émissions. On peut partitionner cette géométrie sphérique dans une géométrie voxelisée où la source serait uniformément répartie dans le voxel central et les énergies enregistrées dans les voxels adjacents. On parle alors d'un noyau de dose absorbée voxelisée [68, 69]. Le calcul de la dose absorbée en médecine nucléaire, bien qu'utile pour la planification des traitements, est limité par des modèles anatomiques imparfaits, une prise en compte insuffisante des lésions et des distributions hétérogènes du MRP. Des simulations Monte-Carlo gourmandes en ressources, des techniques de convolution approximatives et les séries d'acquisitions d'imagerie contribuent également aux contraintes. Des recherches actives sont nécessaires pour améliorer la précision dosimétrique en s'attaquant à ces limitations.

### 2.2.2 Formalisme du MIRD : quelques mises en garde

Plusieurs mises en garde ont été formulées dans la littérature sur l'utilisation d'une cartographie voxelisée de la dose absorbée [70, 71, 72] du fait de la résolution limitée des caméras TEMP et donc de l'effet de volume partiel. Ces effets sont majorés dans le cas où on utilise une approche convolutive telle que proposée par le comité MIRD [73] puisque celle-ci ne prend pas en compte les hétérogénéités de densité des tissus. Plusieurs équipes ont développé des approches pour remédier à cela [74, 75, 76]. L'idée de ces techniques de correction réside en l'incorporation de l'information de densité massique du voxel et des pixels voisins sur lesquels s'applique la convolution. Une des techniques normalise le noyau de convolution sur les voxels du noyau par le rapport des densités massiques entre la densité du tissu utilisé pour générer le kernel et celles des voxels

considérés dans la convolution [74, 76]. Une des autres approches génère un jeu de noyaux de convolution par simulation MC pour un certain nombre de tissus de densité différente et applique la convolution à chaque voxel de l’image en considérant le noyau le plus approprié au regard de la densité massique du voxel sur lequel s’applique la convolution [75, 77]. Certaines de ces équipes ont comparé ces méthodes de corrections entre-elles ainsi qu’avec des simulations MC au  $^{177}\text{Lu}$ . Ils ont montré qu’elles permettaient d’obtenir des distributions de doses absorbées comparables [76] et des doses absorbées moyennes aux organes à risque et aux tumeurs inférieures de 5% à celles obtenues par simulations MC [77, 78]. Les auteurs ont imputé ces sous-estimations à la dimension du noyau de convolution utilisé. Une autre équipe [79] a comparé ces approches dans un contexte de radio-embolisation à l’aide de microsphères à l’ $^{90}\text{Y}$ . Les auteurs ont montré que les doses absorbées au foie sain, poumons et tumeurs ne montraient pas de différences significatives avec celles calculées par MC.

## 2.3 Limites des procédures actuelles

La RIV repose sur des calculs précis de la dose absorbée pour optimiser l’efficacité thérapeutique et limiter les effets secondaires. Cependant, la procédure actuelle présente plusieurs défis techniques. Les calculs dosimétriques nécessitent de nombreuses acquisitions d’imagerie, souvent longues et contraignantes pour les patients. De plus, les simulations Monte Carlo, essentielles pour modéliser la propagation du rayonnement dans les tissus, sont gourmandes en temps de calcul et en ressources informatiques. À cela s’ajoute la difficulté d’utiliser des modèles anatomiques génériques, souvent inadaptés à la morphologie individuelle des patients, ce qui peut entraîner des approximations inexactes.

C’est dans ce contexte que plusieurs approches d’optimisation des procédures de dosimétrie en RIV ont été mises en place. Notamment avec l’utilisation de l’apprentissage profond, qui offre des perspectives prometteuses pour surmonter certains de ces obstacles. L’optimisation des calculs de dose via l’apprentissage profond pourrait permettre une meilleure précision des calculs tout en réduisant significativement le temps de simulation. Par ailleurs, des approches d’apprentissage profond ont été développées pour réduire la durée des acquisitions d’images en augmentant la qualité des données obtenues en moins de temps. De plus, des approches comme l’utilisation d’une acquisition unique au lieu de plusieurs ou la mise à l’échelle des activités cumulées ont montré leur faisabilité, bien que cela puisse entraîner des sous-estimations de la dose absorbée. Les solutions présentées dans les sections suivantes présentent des modèles mathématiques et des simulations pharmacocinétiques pour optimiser la précision des mesures avec un minimum d’acquisitions, réduisant ainsi l’inconfort et le coût pour les patients.

## 2.4 Réduction du nombre de points-temps

L’échantillonnage temporel des séances d’imagerie à visée dosimétrique nécessite de couvrir au mieux les phases de captation, de rétention et d’élimination du MRP. Généralement, les courbes d’activité en fonction du temps sont modélisées par une somme de fonctions exponentielles pour l’estimation de l’activité cumulée. Idéalement, il est recommandé d’avoir 3 points par phase [68]. En pratique, les contraintes imposées par les images à visée dosimétrique pour le patient et le personnel conduisent la plupart des services à réduire le nombre point d’imagerie TEMP/TDM à 3 ou 4 examens sur une

période d’une semaine [80, 81, 82, 83].

Plusieurs études ont exploré l’impact de la réduction du nombre de sessions d’imagerie et de leur répartition dans le temps dans le calcul de la dose absorbée aux organes à risque et aux tumeurs [84, 81, 83] dans le cadre du traitement de lésions neuroendocrines traitées au  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTATATE}$ .

Certains chercheurs [85, 86, 87, 88, 89, 90] ont démontré qu’il était possible de déterminer l’activité cumulée à partir d’une seule acquisition au lieu de 4 acquisitions. Leurs approches ont identifié un point de mesure (date de réalisation de l’imagerie) optimal entre 24h et 128h après l’injection du MRP, avec des écarts inférieurs à 10% (MAE < 10% par rapport à 4 point-temps sur les reins et les lésions). Cependant, ces méthodes présentaient des inconvénients, notamment le fait qu’elles étaient dépendantes du choix du positionnement temporel de l’imagerie, de du type d’organe et de certains paramètres biologiques comme la période efficace [85]. D’autres équipes [91, 92] ont choisi l’approche d’une dosimétrie avec un schéma complet (4 images) pour la première cure, et pour les cures suivantes :

1. **Mise à l’échelle de l’activité cumulée** : Cette approche utilise un schéma dosimétrique complet pour la première cure et pour les cures suivantes, l’activité cumulée est mise à l’échelle en utilisant l’activité extraite pour un seul point-temps tout en supposant une cinétique inchangée du MRP (figure 2.4),

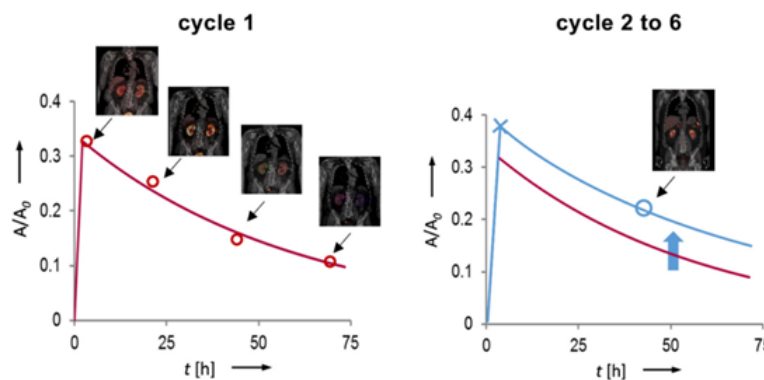


FIGURE 2.4 – Principe de mise à l’échelle de l’activité cumulée des cycles suivants en référence au cycle 1. L’illustration est faite sur le point temps d’acquisition à 48h [88]

2. **Estimation de la dose absorbée à partir du rapport d’activité injectée** : Cette approche utilise le rapport des activités injectées entre les cycles pour estimer la dose absorbée aux cycles suivants (équation 2.4)

$$Dose_{cyclex} = Dose_{cycle1} \times \frac{Activite\ injectee_{cyclex}}{Activite\ injectee_{cycle1}} \quad (2.4)$$

Les deux approches (mise à l’échelle et rapport d’activité) ont montré leur faisabilité pour simplifier la dosimétrie pour les cycles suivants. L’approche optimale était celle de mise à l’échelle de l’activité cumulée avec une acquisition à 24h. Cependant, ces 2 approches sous-estiment [91, 92] la dose absorbée par rapport à la dose absorbée évaluée avec un schéma dosimétrique complet.

D’autres approches [92, 93] basées sur des modèles mathématiques ont été développées pour estimer l’activité cumulée à partir d’une seule acquisition. L’une de ces approches

suggère l’utilisation d’une sélection de modèle avec la modélisation à effets mixtes non-linéaire (Model Selection Non Linear Mixed Effets (MS-NLME)) [93]. Cette approche consiste à développer et évaluer les paramètres [94] de plusieurs fonctions (somme d’exponentielles) afin de sélectionner la meilleure avec les poids d’Akaike [94] pour déterminer précisément l’activité cumulée à partir d’un seul point temps. Leurs résultats ont montré avec des données de patients traités au LUTATHERA que la méthode MS-NLME était plus performante avec une fonction avec 4 paramètres ajustables que les fonctions avec trois ou cinq paramètres ajustables pour la dosimétrie à un point-temps (7,8% vs 10,9%, et 4,9% vs 10,7% à 22,8h et 46,4h respectivement pour les reins).

Une autre approche [92] a présenté la faisabilité de la dosimétrie à partir d’une seule image TEMP/TDM post-traitement pour des patients traités au [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA. En modélisant les données pharmacocinétiques (pour chaque organe) d’une cohorte de patients et en normalisant cette courbe temps-activité avec un seul point de mesure, ils arrivent à estimer un facteur de conversion « Dose Spécifique » pour les tumeurs et pour les organes. A partir de ce facteur et à partir de la mesure de la concentration radioactive d’un point de mesure ( $kBq/mL$ ), ils arrivent à estimer la concentration radioactive cumulée ( $kBq.h/mL$ ) qui multipliée par un facteur en  $Gy.(kBq.h/mL)^{-1}$  permet d’obtenir la dose absorbée. Cette approche permet d’estimer la dose absorbée aux organes à risques avec une erreur inférieure à 10% par rapport à la méthode de calcul standard (4 points temps) pour des points temps entre 48 et 72h. Avec la même optique de diminuer les contraintes engendrées par ces examens à visée dosimétrique et profitant du fait que les patients bénéficient de plusieurs cures espacées 6 à 8 semaines dans le cadre leurs traitements RIV, certaines équipes ont fait le choix de réaliser une dosimétrie avec un schéma de 3 ou 4 points d’imagerie lors de la première cure [95, 96, 97] et ne réalisent qu’une seule image lors des cures suivantes. Ce dernier point est généralement positionné de 1 à 7 jours après l’injection thérapeutique pour des raisons de commodités du service [97, 96]. Les doses absorbées sont estimées aux cycles suivants en faisant une extrapolation partir de celle estimées aux cycles précédents. Par ailleurs, lorsque des acquisitions manquaient pour un patient, une méthodologie alternative utilisant une courbe TDR (Time Dose-Rate Curve) moyenne de la population a été proposée, et les erreurs de prédiction des doses étaient inférieures à 7,7 % pour toutes les régions d’intérêt. Cette approche peut sembler séduisante mais souffre de certains défauts. Il peut arriver que d’une cure à l’autre, les périodes efficaces des lésions ou des organes à risque soient différentes du fait même de l’effet thérapeutique ou d’une éventuelle toxicité. D’autre part, les doses absorbées estimées à cette cure dépendent très fortement de la seule acquisition réalisée (modulo la prise en compte des périodes efficaces précédemment estimées). Ainsi, un incident/erreur peut survenir à l’acquisition (mauvais réglage des fenêtres spectrales en énergie, etc.). Dans ce cas, l’acquisition est perdue ou, de façon plus pernicieuse, utilisée en introduisant un biais supplémentaire dans l’estimation des doses absorbées.

## 2.5 Les apports de l’apprentissage profond en dosimétrie interne vectorisée

### 2.5.1 Généralités sur l’apprentissage profond

L’apprentissage profond, repose sur l’utilisation de réseaux de neurones artificiels pour construire des architectures complexes. Inspirés du fonctionnement du cerveau humain, ces

réseaux s'apparentent à des structures tentaculaires [98] composées de plusieurs couches interconnectées. Chaque strate est constituée de couches, qui traitent et transmettent l'information de manière non linéaire. La puissance de l'apprentissage profond réside dans la capacité de ces réseaux à apprendre et à s'adapter au travers de l'ajustement de nombreux paramètres. Ce processus d'apprentissage, appelé optimisation [99, 100, 101], permet de modéliser des relations complexes entre les données et d'extraire des informations précises et utiles. Ces relations complexes peuvent souvent conduire d'une part à un surapprentissage du réseau de neurones, c'est-à-dire que le modèle ait appris à bien faire la tâche pour laquelle il a été entraîné mais uniquement avec les données utilisées lors de la phase d'entraînement mais n'arrive pas à généraliser sur les données qu'il n'aurait pas vu durant cette phase. D'autre part, on peut également avoir un sous-apprentissage, c'est-à-dire que le modèle n'est même pas capable d'effectuer la tâche pour laquelle il a été entraîné avec les données utilisées lors de cette phase. Pour apprendre (figure 2.5) à un réseau de neurones à effectuer une tâche donnée, on le dote d'une couche d'entrée où les données initiales sont introduites, et d'une couche de sortie qui génère la prédiction finale. De ce fait, il est nécessaire de disposer de données [102] d'entrées et de données cibles. Par exemple, dans le cas d'un réseau de neurone de type UNET (section 2.5.1.5 qui traite des architectures couramment utilisées), les données d'entrée sont introduites dans le modèle, qui prédit un résultat ensuite comparé à la cible à atteindre via une fonction appelée *fonction coût* (section 2.5.1.2). Ce processus est répété plusieurs fois afin de minimiser autant que possible cette fonction coût. Un réseau de neurones comporte plusieurs paramètres qui permettent de façonner son architecture. Le point qui suit, détaille ces différents paramètres.

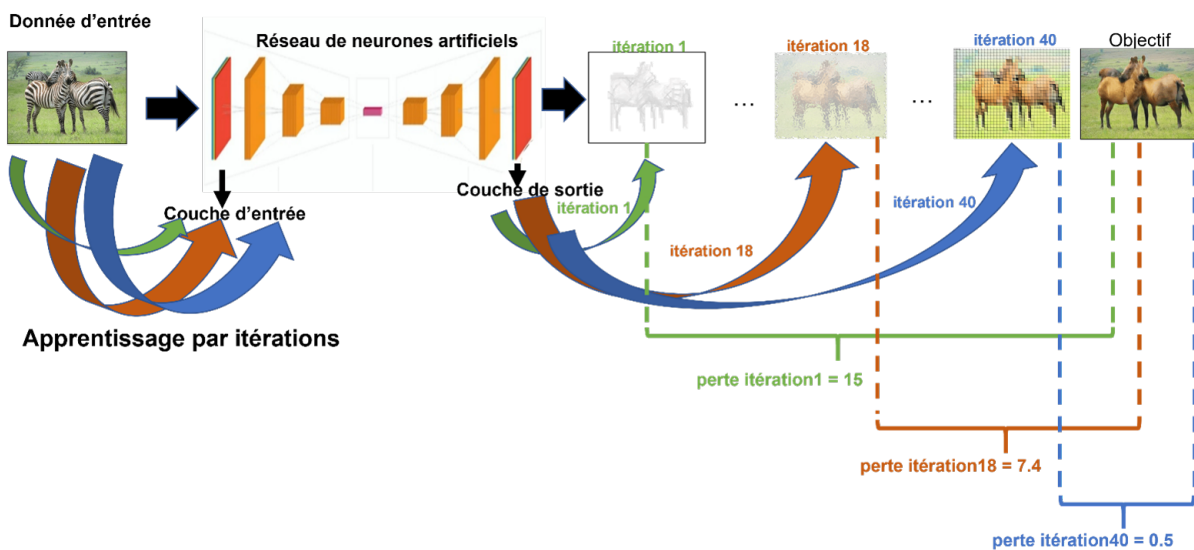


FIGURE 2.5 – Illustration du principe de fonctionnement d'un réseau de neurones artificiels. L'objectif ici est de former un réseau de neurones à transformer des images de zèbres (donnée d'entrée) en images de cheval (objectif). L'image de zèbre est introduite dans le réseau et celui-ci prédit un résultat à la première itération (itération 1) qui est comparé à l'objectif par la fonction coût (coût itération 1 = 15). L'image prédite à l'itération 1 est loin de l'objectif, pour s'approcher davantage de la donnée cible, on répète le processus de passage de la donnée d'entrée dans le réseau (apprentissage par itération) de manière à réduire progressivement cette fonction coût, ici coût itération 18 et coût itération 40 valant respectivement 7,4 et 0,5.

### 2.5.1.1 Paramètres constitutifs d'un réseau de neurones

#### Couches complètement connectées

**Définition :**

Dans une couche complètement connectée [103] (fully connected layer figure 2.6), chaque neurone est connecté à tous les neurones de la couche suivante. Cela permet à l'information de circuler librement entre les couches et de créer des représentations complexes des données.

**Fonctionnement :** Chaque neurone calcule une sortie en fonction de ses entrées et d'une fonction d'activation. Les sorties des neurones sont ensuite transmises à la couche suivante. La couche complètement connectée s'applique sur une entrée préalablement transformée en une dimension (figure 2.6).

**Avantages :** Les couches complètement connectées sont très flexibles et peuvent être utilisées pour une grande variété de tâches. Elles sont particulièrement efficaces pour les tâches de classification, car elles permettent de modéliser des relations complexes entre les caractéristiques des données.

**Inconvénients :** Les couches complètement connectées requièrent une quantité importante de mémoire [104] notamment avec un nombre très élevé de paramètres, surtout lorsque les données d'entrées sont de grandes dimensions. Par exemple, pour une image de 256x256 pixels, c'est-à-dire 65536 pixels, une seule couche cachée de 100 neurones impliquerait 6563500 paramètres, c'est-à-dire autant de paramètre à apprendre, ce qui représente une grande quantité de données, et peut entraîner des problèmes tel que le surapprentissage.

Les couches complètement connectées sont utilisées dans une grande variété d'applications, notamment :

- Classification d'images
- Traitement du langage naturel
- Reconnaissance vocale

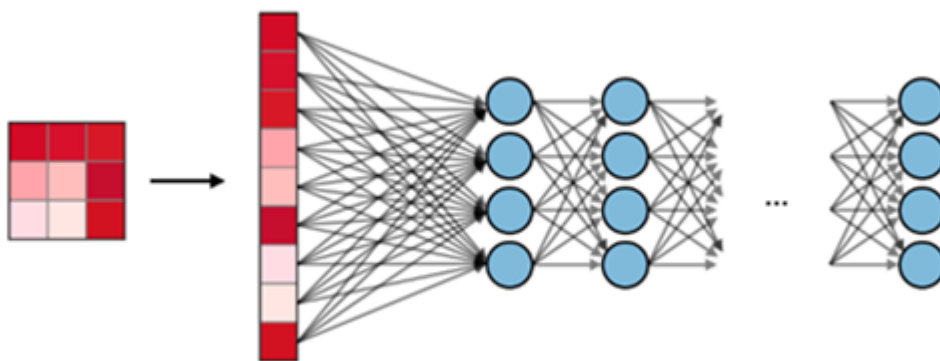


FIGURE 2.6 – Illustration des couches complètement connectées. L'entrée un tableau 3x3 aplatie au préalable puis inférée aux 4 couches premières couches, avec 9 entrées, plusieurs couches cachées [105]

## Couches de convolutions

### Définition :

Les couches de convolution [105] sont principalement utilisées pour traiter des données visuelles. Elles exploitent des filtres pour extraire des caractéristiques locales des données.

**Fonctionnement :** Une couche de convolution applique un filtre [106] à chaque partie de l’image d’entrée. Le filtre est une matrice de valeurs qui définit les caractéristiques que la couche va rechercher. Le résultat de la convolution est une nouvelle image qui contient les caractéristiques extraites par le filtre.

### Composants :

1. **Kernel :** Le kernel, ou noyau de convolution, représente la zone d’analyse dans les couches de convolution. Il est généralement de petite taille, par exemple 3x3 ou 5x5 pixels.
2. **Canal :** Les couches de convolution traitent généralement les données dans plusieurs canaux. Chaque canal représente un type de caractéristique, par exemple les bords, les couleurs ou les textures.
3. **Stride :** Le stride détermine le nombre de pixels dont le filtre se déplace à chaque application. Un stride de 1 signifie que le filtre est appliqué à chaque pixel, tandis qu’un stride de 2 signifie que le filtre est appliqué à un pixel sur deux.
4. **Padding :** Le padding permet de contrôler la taille de l’image en sortie de la couche de convolution. Il est généralement utilisé pour éviter que l’image ne devienne trop petite après l’application du filtre.

### Exemples

Supposons que nous ayons une image de 3x3 pixels et que nous voulions extraire les bords de l’image. Nous pouvons utiliser une couche de convolution avec un kernel de 2x2 et un stride de 1. Le kernel sera appliqué à chaque pixel de l’image, et le résultat sera une nouvelle image de 2x2 pixels. Cette nouvelle image contiendra les bords de l’image d’origine :

$$\begin{bmatrix} 0 & 1 & 2 \\ 3 & 4 & 5 \\ 6 & 7 & 8 \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 12 & 16 \\ 24 & 28 \end{bmatrix}$$

### Avantages :

1. Les couches de convolution sont très efficaces pour extraire des caractéristiques locales des données visuelles [104].
2. Elles sont moins gourmandes en calcul et en mémoire que les couches complètement connectées.
3. Elles sont plus robustes au problème de surapprentissage.

### Inconvénients :

1. Les couches de convolution ne sont pas aussi flexibles que les couches complètement connectées.
2. Elles ne peuvent pas être utilisées pour traiter des données non visuelles.

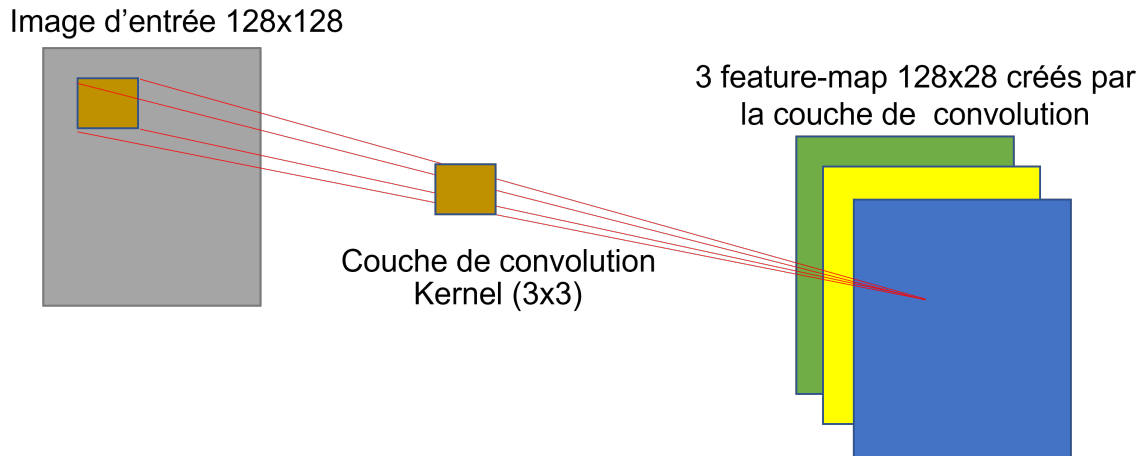


FIGURE 2.7 – Illustration d'une couche de convolution avec ses différents paramètres. Cette couche utilise trois filtres (canaux) et un noyau de convolution de taille 3x3, avec un pas (stride) de (1,1) et un remplissage (padding) de (1,1). Le filtre est appliqué pour extraire des motifs de taille 3x3 pixels de l'image, en parcourant chaque pixel. Cette opération est effectuée trois fois, produisant trois cartes de caractéristiques (feature maps), chacune mettant en évidence des aspects distincts de l'image.

### Applications :

Les couches de convolution sont utilisées dans une grande variété d'applications, notamment :

1. Classification d'images
2. Détection d'objets
3. Segmentation d'images

Une fois le réseau de neurones mis en place, vient la tâche d'optimisation des paramètres et des hyperparamètres. Un paramètre est interne au réseau de neurones, il va évoluer durant l'ensemble du processus d'entraînement. Un hyperparamètre est à l'inverse d'un paramètre, externe au processus d'entraînement, il en définit des propriétés. Il reste statique durant l'entraînement. La mise en place d'un réseau neuronal ne se résume pas à sa simple architecture. Une fois le réseau défini, il est crucial d'optimiser ses paramètres et ses hyperparamètres ([107], [108]) pour garantir des performances optimales.

#### 2.5.1.2 Les hypers paramètres.

Les hyperparamètres [109] sont des variables externes au processus d'apprentissage qui définissent les propriétés du réseau, comme le nombre d'époques, le taux d'apprentissage ou la taille du batch. Ils restent statiques pendant l'entraînement.

#### Nombre de couches (la profondeur du réseau) :

Le nombre de couches [109] détermine la complexité d'un modèle. La profondeur d'un réseau neuronal, c'est-à-dire le nombre de couches cachées qu'il contient, est un facteur déterminant de sa capacité à modéliser des relations complexes dans les données. Un réseau peu profond, composé de quelques couches, peut suffire pour des problèmes simples, mais il peut rapidement atteindre ses limites face à des tâches plus complexes, nécessitant



une plus grande capacité d’abstraction. À l’inverse, les réseaux profonds, souvent appelés réseaux de neurones profonds, peuvent extraire des caractéristiques hiérarchiques de haut niveau grâce à leurs nombreuses couches successives. Chaque couche d’un réseau profond apprend à représenter les données d’une manière de plus en plus abstraite. Par exemple, dans la vision par ordinateur, les premières couches peuvent détecter des bords et des textures simples, tandis que les couches plus profondes peuvent reconnaître des motifs complexes et des objets entiers. Cette hiérarchisation permet aux réseaux profonds de réaliser des performances impressionnantes dans des domaines variés tels que la reconnaissance d’images, le traitement du langage naturel et les jeux. Cependant, l’augmentation de la profondeur d’un réseau n’est pas sans défi. Les problèmes de gradient qui disparaît ou explose, la suradaptation (overfitting), et la nécessité de grandes quantités de données annotées et de puissance de calcul sont des obstacles majeurs. Des techniques telles que la normalisation des lots (batch normalization), les résidus (residual connections) comme dans les réseaux de type ResNet, et la régularisation (dropout) ont été développés pour atténuer ces problèmes et permettre l’entraînement de réseaux très profonds.

Ainsi, la profondeur d’un réseau est un élément clé qui influence sa capacité à résoudre des tâches complexes, tout en posant des défis que la recherche continue de surmonter pour améliorer l’efficacité et la performance des modèles en apprentissage profond.

### **Taille du batch :**

La taille du batch [109] définit le nombre de données ou lot de données à traiter pour parcourir le jeu de données d’apprentissage. La taille du batch, est un paramètre essentiel dans l’entraînement des réseaux de neurones en apprentissage profond, influençant à la fois la convergence du modèle et l’efficacité de l’entraînement. Elle désigne le nombre d’échantillons de données traités avant que les paramètres du modèle ne soient mis à jour. Les choix courants pour la taille de batch vont des valeurs petites (par exemple, 16 ou 32) aux valeurs très grandes (par exemple, 512 ou plus), chacune ayant ses avantages et ses inconvénients. Les petites tailles de batch, bien que nécessitant plus d’itérations pour couvrir l’ensemble des données, offrent une meilleure approximation du gradient stochastique, ce qui peut aider le modèle à échapper aux minima locaux et améliorer sa capacité de généralisation. Cependant, elles peuvent rendre l’entraînement moins stable et plus sensible au bruit, nécessitant des ajustements plus fréquents du taux d’apprentissage. En revanche, les grandes tailles de batch permettent de mieux exploiter les architectures matérielles modernes, comme les GPU, en optimisant les calculs matriciels massifs, ce qui accélère considérablement l’entraînement. De plus, elles offrent des estimations plus précises du gradient, menant souvent à une convergence plus stable et rapide. Toutefois, une taille de batch trop grande peut entraîner des problèmes de généralisation, car elle peut conduire à une convergence vers des minima locaux moins généralisables. Il existe également des approches adaptatives qui modifient dynamiquement la taille du batch au cours de l’entraînement, combinant les avantages des petites et grandes tailles de batch. Le choix optimal de la taille de batch dépend des spécificités du problème, de la quantité de données disponibles, de l’architecture du modèle, et des ressources informatiques à disposition.

### **Taux d’apprentissage :**

Le taux d’apprentissage [109] est un hyperparamètre qui contrôle la vitesse à laquelle nous ajustons les poids du modèle par rapport au gradient de la fonction coût. Plus

précisément, il contrôle la vitesse de l’apprentissage du modèle.

### Fonction coût :

La fonction coût [110] mesure l’erreur du modèle. La fonction coût est un élément central dans le processus d’apprentissage des modèles de machine Learning et d’intelligence artificielle. Elle quantifie l’écart entre les prédictions du modèle et les résultats réels, fournissant ainsi une mesure de l’exactitude du modèle. Plus précisément, elle assigne une valeur numérique à chaque paire de prédiction et de vérité terrain, cette valeur reflétant la qualité de la prédiction. Différents types de fonctions de coût peuvent être utilisés selon la nature du problème traité : par exemple, l’écart quadratique moyenne est couramment employée pour les problèmes de régression, tandis que la logarithmique (log loss) est souvent privilégiée pour les tâches de classification. L’optimisation de la fonction coût est réalisée via des algorithmes d’optimisation, tels que la descente de gradient, qui ajuste les paramètres du modèle pour minimiser cette fonction coût. En conséquence, la fonction coût joue un rôle non seulement dans l’évaluation des performances du modèle, mais aussi dans la direction que prend l’optimisation pour améliorer ces performances. Une bonne compréhension et une sélection appropriée de la fonction coût sont donc indispensables pour le développement de modèles robustes et efficaces.

### L’optimiseur :

L’optimiseur [109] détermine la méthode de mise à jour des paramètres. Les optimiseurs jouent un rôle important dans l’apprentissage profond, car ils déterminent comment un modèle ajuste ses paramètres pour minimiser la fonction de coût et améliorer ses performances. En général, un optimiseur met à jour les poids du réseau neuronal en fonction du gradient de la fonction de coût par rapport à ces poids. Les méthodes d’optimisation varient en complexité et en efficacité, allant des algorithmes simples comme la descente de gradient stochastique (SGD) à des techniques plus avancées telles qu’Adam, RMSprop, et AdaGrad.

La descente de gradient stochastique [111] met à jour les poids en utilisant une moyenne pondérée des gradients calculés sur des mini-lots de données, ce qui permet de réduire les oscillations et de converger plus rapidement. La mise à jour du paramètre  $\theta$  à l’étape  $t$  s’écrit :

$$\theta_{t+1} = \theta_t - \eta g_t$$

où  $\eta$  est le taux d’apprentissage, et  $g_t$  est le gradient de la fonction coût par rapport à  $\theta$  calculé sur un échantillon mini-batch. Bien que simple et efficace, le SGD peut souffrir d’oscillations importantes et d’une convergence lente, notamment dans des espaces de paramètres complexes.

L’optimiseur Adam (Adaptive Moment Estimation) [111] est une méthode d’optimisation qui combine les avantages de deux autres algorithmes : AdaGrad (Adaptive Gradient Algorithm) [111] et RMSprop (Root Mean Square Propagation) [111], tout en améliorant la vitesse de convergence. AdaGrad ajuste le taux d’apprentissage de chaque paramètre individuellement en accumulant les carrés des gradients, ce qui donne le taux d’apprentissage pour le paramètre  $i$  à l’étape  $t$  comme suit :

$$\theta_{t+1,i} = \theta_{t,i} - \frac{\eta}{\sqrt{G_{t,ii} + \epsilon}} g_{t,i}$$

où  $G_{t,ii}$  est la somme des carrés des gradients pour le paramètre  $i$  jusqu'à l'étape  $t$ ,  $\eta$  est le taux d'apprentissage de base, et  $\epsilon$  est un petit terme pour éviter la division par zéro.

Le RMSprop corrige ce problème en utilisant une moyenne exponentiellement pondérée des carrés des gradients, ce qui stabilise le taux d'apprentissage :

$$G_{t,ii} = \rho G_{t-1,ii} + (1 - \rho)g_{t,i}^2$$

où  $\rho$  est un coefficient de pondération (souvent  $\rho = 0.9$ ), permettant une adaptation plus stable du taux d'apprentissage au fil du temps. Le paramètre est mis à jour de manière similaire à AdaGrad, mais avec cette nouvelle moyenne :

$$\theta_{t+1,i} = \theta_{t,i} - \frac{\eta}{\sqrt{G_{t,ii} + \epsilon}}g_{t,i}$$

L'optimiseur Adam combine ces idées en utilisant non seulement une moyenne exponentielle des carrés des gradients, mais aussi une moyenne exponentielle des gradients eux-mêmes (moments d'ordre un et deux). Les moments sont calculés comme suit :

$$\begin{aligned} m_t &= \beta_1 m_{t-1} + (1 - \beta_1)g_t \\ v_t &= \beta_2 v_{t-1} + (1 - \beta_2)g_t^2 \end{aligned}$$

où  $m_t$  est la moyenne exponentielle des gradients (moment d'ordre un),  $v_t$  est la moyenne exponentielle des carrés des gradients (moment d'ordre deux), et  $\beta_1, \beta_2$  sont des coefficients de pondération (typiquement  $\beta_1 = 0.9$  et  $\beta_2 = 0.999$ ). Adam corrige également le biais initial des moments en utilisant des versions corrigées de  $m_t$  et  $v_t$  :

$$\hat{m}_t = \frac{m_t}{1 - \beta_1^t}, \quad \hat{v}_t = \frac{v_t}{1 - \beta_2^t}$$

Enfin, la mise à jour des paramètres se fait avec ces moments corrigés :

$$\theta_{t+1} = \theta_t - \frac{\eta}{\sqrt{\hat{v}_t + \epsilon}}\hat{m}_t$$

Le choix de l'optimiseur a un impact significatif sur la vitesse de convergence, la capacité à échapper aux minima locaux et la stabilité de l'apprentissage.

### 2.5.1.3 Les paramètres

Les paramètres [109] sont des variables internes au réseau qui évoluent durant l'apprentissage. Ils définissent la structure et les connexions du réseau.

#### Batch-normalisation :

la Batch-normalisation [109] est une technique de régularisation, qui permet de normaliser les données en batch (lot) après chaque couche du modèle. Cette technique permet d'améliorer la stabilité et la vitesse d'apprentissage [112]. La normalisation se fait de la façon suivante :

$$\bar{x}_i = \frac{x_i - \mu_B}{\sqrt{\sigma_B^2 + \epsilon}} \quad (2.5)$$

Où  $\bar{x}_i$  est le batch normalisé,  $\mu_B$  la moyenne du batch,  $\sigma_B$  la variance du batch et  $\epsilon$  (fixé par défaut à  $10^{-5}$ ) une valeur ajoutée au dénominateur pour éviter une division par zéro ou des valeurs extrêmement petites.

### Fonctions d'activation :

Les fonctions d'activation ou fonction de seuillage, servent à introduire dans les couches une relation de non-linéarité. Elles permettent de déterminer le seuil en dessous duquel une couche est non-active. Comme fonction d'activation, on peut une sigmoïde, ReLU (Figure 2.8), Heaviside.

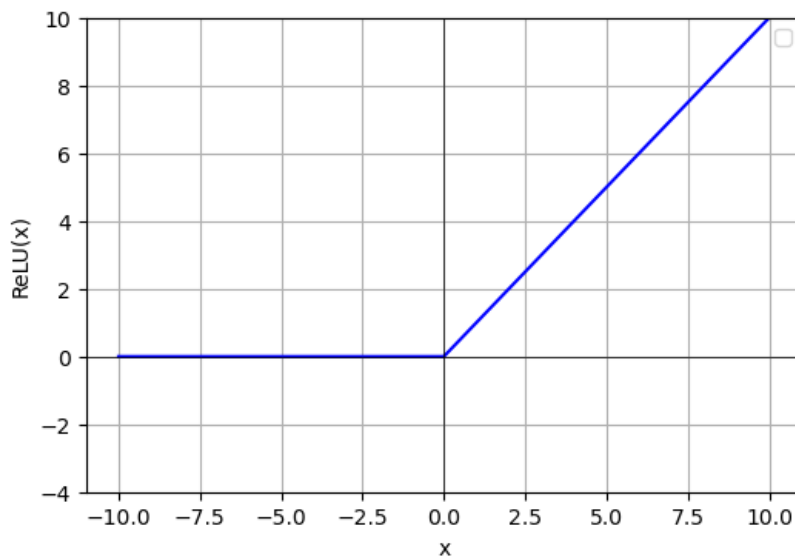


FIGURE 2.8 – Illustration de la fonction d'activation ReLU (Rectified Linear Unit). Cette fonction transmet les valeurs positives aux couches suivantes tout en bloquant les valeurs négatives. Ainsi, elle permet au modèle de se focaliser sur des caractéristiques spécifiques des données en éliminant les autres.

### Taille du noyau (kernel) :

La taille du kernel [109] détermine la zone d'analyse dans les couches de convolution.

### Initialisation des poids :

Elle détermine les valeurs initiales des paramètres du réseau.

### La couche de pooling :

La couche de pooling aussi appelée couche de mutualisation est une opération de sous-échantillonnage appliquée après une couche de convolution, soit souvent le max pooling ou l'average pooling où les valeurs maximales et moyennes sont choisies respectivement. Cette couche permet de réduire la dimensionnalité des données.

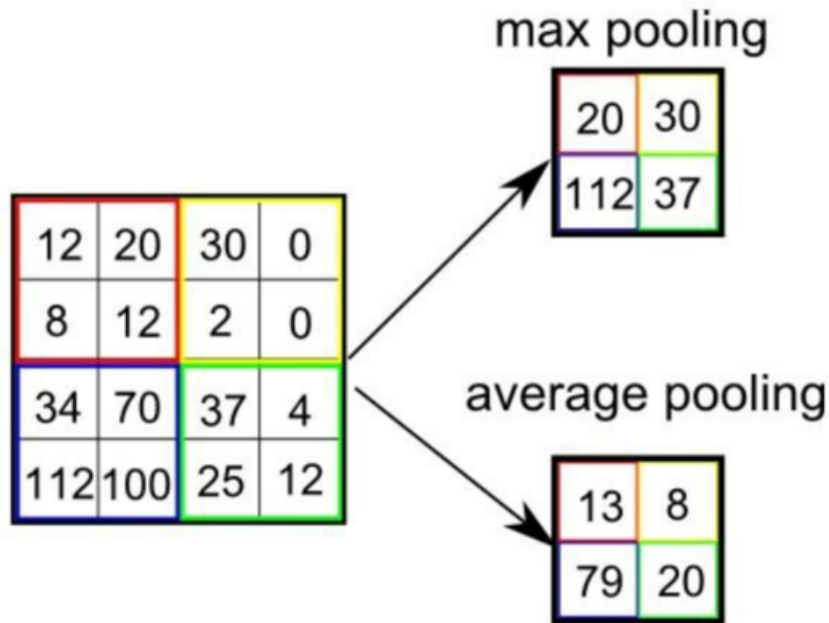


FIGURE 2.9 – Illustration des opérations de max pooling et d'average pooling dans les réseaux de neurones convolutifs. À gauche, une matrice 4x4 représente la sortie d'une couche de convolution. Pour le max pooling, la matrice est divisée en quatre sections, et la valeur la plus élevée de chaque section est sélectionnée pour former une nouvelle matrice 2x2. Pour l'average pooling, les mêmes sections sont utilisées, mais cette fois, la valeur moyenne de chaque section est calculée pour former une autre matrice 2x2 [113].

#### 2.5.1.4 Importance de l'optimisation.

L'optimisation des paramètres et des hyperparamètres permet [114] :

1. **L'amélioration de la précision du modèle** en réduisant l'erreur et en augmentant la performance.
2. **De gagner en efficacité** en réduisant le temps d'apprentissage et en optimisant l'utilisation des ressources.
3. **D'éviter le sur-apprentissage** en trouvant le bon équilibre entre la complexité du modèle et sa capacité à généraliser.

#### 2.5.1.5 Architectures courantes

Plusieurs types d'architectures [106] de réseaux de neurones ont été développées, adaptées à des applications spécifiques ou à des types de données d'apprentissage distincts. De nombreuses architectures existent et de nouvelles architectures sont régulièrement développées. La recherche du modèle le plus adapté à une application particulière est un domaine actif de recherche en apprentissage profond.

#### Réseaux convolutifs profonds (CNN)

Le modèle UNET [115, 105] est une architecture de réseau convolutif en U qui a été initialement développée pour la segmentation d'images. Il est composé (figure 2.10) d'un

encodeur et d’un décodeur symétriques, reliés par des ponts de liaison. L’encodeur est responsable de la capture des caractéristiques des images d’entrée, tandis que le décodeur utilise ces caractéristiques pour reconstruire l’image de sortie. Les CNN sont le plus souvent utilisé pour des tâches de reconnaissance d’images, segmentation d’images, génération d’images. Les CNN exploitent des convolutions pour extraire des caractéristiques spatiales des données d’entrée. Ils sont particulièrement efficaces pour traiter des images et des données visuelles.

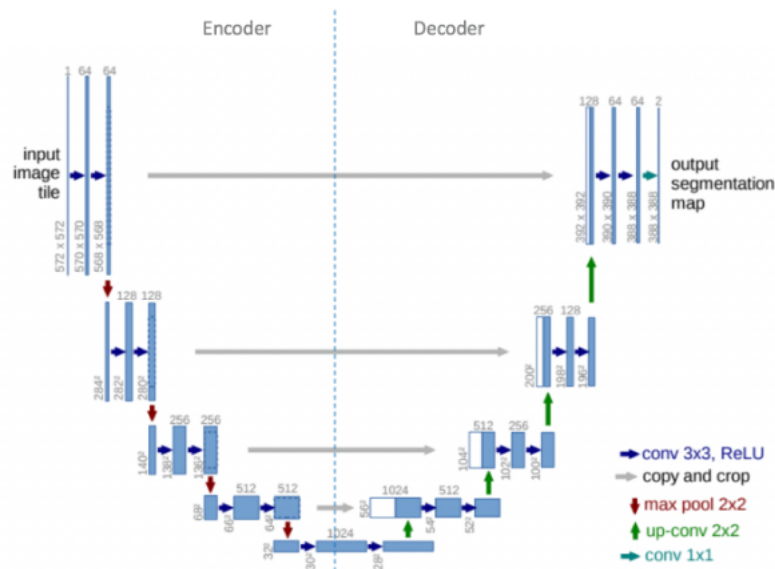


FIGURE 2.10 – Schéma de l’architecture U-Net montrant sa structure encodeur-décodeur avec des opérations de convolution détaillées pour des tâches avancées de segmentation d’images [116].

## Réseaux de neurones profonds génératifs (GAN)

Les réseaux antagonistes génératifs (GAN) [117, 118, 119, 120] sont une famille de modèles d’apprentissage automatique qui permettent de générer des données réalistes. Ils sont composés de deux architectures (figure 2.11) : un générateur et un discriminateur. Le générateur est responsable de la création de nouvelles données, tandis que le discriminateur est responsable de la distinction entre les données réelles et les données générées. La particularité de ce réseau est qu’il est composé de deux architectures contrairement au UNET qui n’en a qu’une et ces deux réseaux sont entraînés l’un contre l’autre dans le but d’améliorer la prédiction des résultats. Les GAN sont réputés pour leur robustesse [121] et ils ont démontré de bons résultats dans le domaine médical [122] notamment dans les tâches de reconstruction tomographique [123], de dé-bruitage des images et peuvent être utilisés pour générer des images TEMP réalistes.

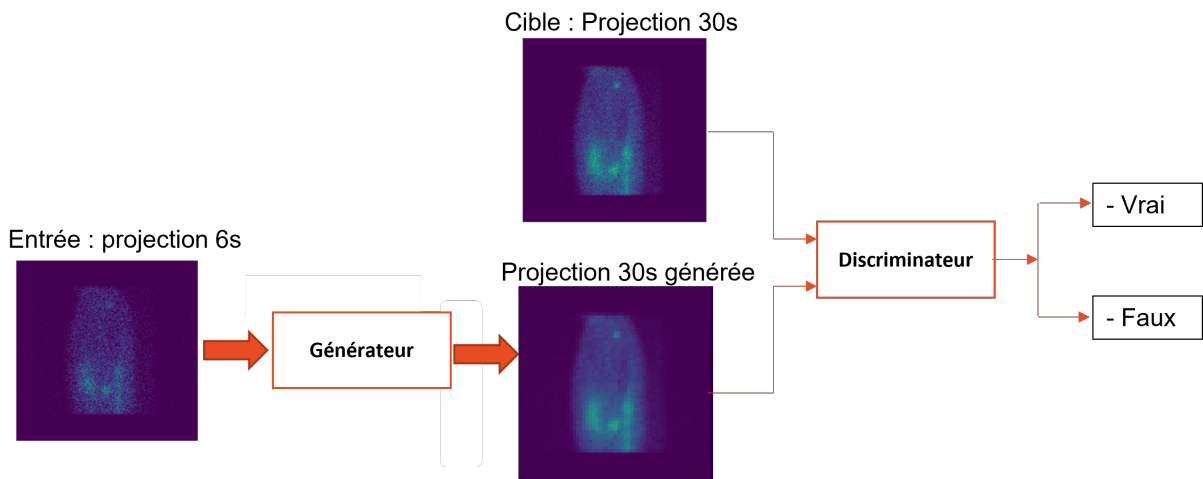


FIGURE 2.11 – Schéma d'un réseau de neurones antagonistes génératifs (GAN) illustrant le processus d'amélioration d'une projection initiale de 6 secondes en une projection ciblée de 30 secondes à travers un générateur, et son évaluation ultérieure par un discriminateur pour déterminer l'authenticité de l'image générée.

Le domaine du deep learning est en constante évolution, avec des avancées rapides et régulières dans le développement de nouvelles architectures. Chaque année, de nouvelles architectures émergent, proposant des approches innovantes pour traiter des données toujours plus complexes. Toutefois, étant donné la multiplicité des modèles disponibles, il n'est pas toujours possible de tester ou d'intégrer toutes ces avancées dans un projet spécifique. Ce contexte justifie que certaines architectures n'aient pas été explorées ou utilisées ici, bien que leur pertinence puisse être reconnue dans d'autres configurations ou pour des besoins futurs. À ce titre, les réseaux RNN et Transformer que je vais introduire ne le sont qu'à titre informatif, afin d'illustrer ces tendances sans prétendre les avoir implémentés dans ce travail.

## Réseaux récurrents (RNN)

Les réseaux de Neurones Récurrents [124, 125] sont souvent utilisés pour le traitement de données séquentielles, langage naturel, séries chronologiques. Les RNN utilisent des boucles pour traiter des séquences de données et capturer les dépendances temporelles entre les éléments. Ils sont utilisés pour la traduction automatique, génération de texte, reconnaissance vocale, analyse de sentiment.

## Transformer

Les Transformers [126, 127] sont utilisés pour le traitement du langage naturel, traduction automatique, génération ou résumé de texte, réponse aux questions, génération de code. Le transformer utilise un mécanisme d'attention (comprendre les relations entre les mots) pour traiter les éléments d'une séquence de données.

### 2.5.1.6 Choix d'une architecture

Le choix d'une architecture de réseau de neurones dépend de plusieurs facteurs, tels que :

1. Le type de données à traiter.
2. La tâche à accomplir.
3. Les ressources disponibles.

Une fois l’architecture définie, il vient la phase d’apprentissage. Lors de l’apprentissage, il est crucial de fractionner la base de données en trois ensembles distincts [128, 129, 130] : un ensemble d’entraînement, un ensemble de validation et un ensemble de test. Cette division permet d’assurer un apprentissage efficace et robuste du réseau neuronal, et d’évaluer sa performance de manière fiable et impartiale dans le sens où à chacune des 3 phases, le modèle ait vu un ensemble de jeu de données qui diffère. Cela permet de prévenir d’éventuels problèmes de surapprentissage ou de sous-apprentissage (section 2.5.1) à défaut de n’avoir qu’un jeu de données.

### 2.5.1.7 Entraînement, validation et test d’un réseau

#### Entraînement

L’entraînement [131] consiste à apprendre au réseau neuronal à effectuer une tâche spécifique à partir d’un ensemble de données. Cet ensemble, généralement le plus volumineux, est utilisé pour apprendre au réseau les paramètres de la tâche à accomplir. Il est très important de le composer d’exemples représentatifs de la distribution des données réelles que le réseau rencontrera en pratique. L’entraînement est comparable à l’apprentissage d’un étudiant : on fournit à l’étudiant des informations et il les assimile progressivement :

1. le réseau est exposé à un ensemble de données d’apprentissage.
2. les paramètres du réseau sont ajustés pour minimiser la fonction coût, mesurant l’écart entre la sortie du réseau et la sortie souhaitée.
3. différents algorithmes d’optimisation peuvent être utilisés, tels que Adam ou SGD.

#### Validation

La validation [131] permet d’évaluer la capacité du réseau à généraliser ses connaissances à un ensemble des données différentes de celui de l’entraînement. Cet ensemble de données sert à ajuster les hyperparamètres du réseau et à choisir l’architecture optimale. Il est important qu’il ne soit pas utilisé pour ajuster les paramètres du réseau lui-même, car cela pourrait biaiser l’évaluation de sa performance. Cette étape est aussi importante que celle de l’entraînement pour identifier d’éventuels problèmes de sur-apprentissage ou de sous-apprentissage. La validation par analogie peut être comparée à l’évaluation d’un étudiant par des interrogations.

#### Test

Cet ensemble, indépendant des deux autres, est utilisé pour évaluer la performance finale du réseau après l’apprentissage. Il permet de garantir que le réseau n’a pas simplement appris à mémoriser les exemples de l’ensemble d’entraînement, mais qu’il est capable de généraliser à de nouvelles données. L’analogie avec l’apprentissage d’un étudiant correspondra à ce que celui-ci devra résoudre de nouveaux problèmes, grâce à son apprentissage.



### 2.5.1.8 Taille des ensembles :

La taille relative des trois ensembles est un sujet important. En règle générale, l’ensemble d’entraînement est le plus volumineux [132] (environ 80 à 60% des données), suivi par l’ensemble de validation (environ 10-20%) et l’ensemble de test (environ 10-20%).

## 2.5.2 Optimisation des calculs de dose via l’apprentissage profond

L’introduction de l’apprentissage profond dans la dosimétrie vise à pallier les limitations actuelles, notamment la durée des acquisitions et la lourdeur des simulations Monte-Carlo. Par exemple, des réseaux de neurones convolutionnels peuvent être entraînés à prédire la dose absorbée directement à partir d’images d’activité, en s’appuyant sur des données issues de simulations MC pour l’entraînement. Ces modèles, tels que DeepDose [133], permettent de réduire significativement le temps de calcul tout en offrant une précision comparable aux simulations MC traditionnelles. Comme les applications des méthodes d’apprentissage profond sont en essor dans le domaine médical et notamment en médecine nucléaire [134, 135], certaines équipes ont imaginé générer des distributions de débit de doses absorbées à partir d’images de distribution d’activité pour contourner les difficultés rencontrées dans la prise en compte des hétérogénéités par l’approche convolutionnelle et la longueur des simulations MC. Lee et al [136] ont entraîné un réseau de neurone convolutionnel de type Unet avec 320 000 patchs images pour l’entraînement. En comparaison avec la méthode MC et celle VSV qui permet de générer des images de débit de dose absorbée, ils ont montré aucune différence significative entre la méthode MC et celle DeepDose à l’inverse de la méthode VSV. Les résultats montrent que le DL fait mieux que la méthode VSV au niveau organe et voxel. Li et al [137] ont entraîné un réseau de neurones (RN) convolutionnel par une approche résiduelle en apprenant les différences entre une carte de dose absorbée générée par MC et celle par la méthode VSV corrigées de la densité [74, 78] dans un contexte de thérapie au  $^{177}\text{Lu}$ Lu-DOTATATE. De façon similaire aux autres auteurs, les temps de calcul sont largement en faveur de l’approche par RN. Kim et al [138] ont aussi utilisé une architecture similaire à celle utilisée par l’équipe précédente. De façon équivalente, ils ont montré une supériorité de l’approche réseau de Neurones par rapport à l’approche VSV sans prise en compte d’une correction de densité pour l’estimation des doses absorbées aux OARs et tumeurs chez 7 patients traités par  $^{177}\text{Lu}$ Lu-DOTATATE. Mansouri et al [139] ont conduit une étude similaire mais en utilisant une architecture de type TRANSFORMER initialement développée pour la segmentation des images [140]. Les auteurs montrent également une amélioration des résultats par rapport à un calcul par MC ou par VSV en utilisant l’approche DL et dans des temps de calcul bien plus rapides pour la méthode DL.

## 2.5.3 Réduction de la durée des acquisitions grâce à l’apprentissage profond

Une acquisition quantitativement exploitable pour le calcul dosimétrique nécessite des acquisitions avec un certain nombre de projections (60 pour le cas de l’ICO) acquises chacune avec un temps relativement long (30s pour le cas de l’ICO) pour permettre d’avoir des images moins bruitées. Ces acquisitions sont donc longues et inconfortables pour les patients et sont difficilement réalisables en routine clinique en raison des plannings

TEMP/TDM chargés des services de Médecine Nucléaire [141]. De ce fait, il devient indispensable de réduire la durée de ces acquisitions pour que la dosimétrie passe de l'ombre à la lumière! Mais réduire la durée des acquisitions augmente le bruit dans les images.

La réduction de la durée des acquisitions reste une priorité pour rendre les procédures dosimétriques cliniquement viables. L'apprentissage profond a montré de nombreux avantages dans ce domaine. Par exemple, des réseaux de neurones peuvent être utilisés pour prédire des images de haute qualité à partir de données acquises avec des durées plus courtes ou un nombre réduit de projections. Ces approches ont démontré leur capacité à maintenir une précision acceptable tout en réduisant de manière significative les contraintes liées à la durée d'examen. L'utilisation [142, 143] de l'intelligence artificielle a montré de nombreux bénéfices dans le domaine de l'imagerie médicale. Plusieurs équipes [144, 145, 146] ont utilisé différents types de réseaux de neurones convolutifs pour réduire la durée des acquisitions ou la réduction de la dose pour des images post-dosimétriques. Pour des images post-dosimétriques TEP/TDM, un réseau [146] de neurones convolutifs a été entraîné à prédire des images acquises avec une haute activité à partir d'images acquises après une injection d'une petite activité de radiopharmaceutique dans le but de réduire l'irradiation des patients. Les résultats ont montré la faisabilité de réduire l'activité injectée tout en ayant des images de bonne qualité à partir d'un réseau de neurones convolutionnel. En TEMP, pour des images de perfusion myocardique, les réseaux de neurones ont été utilisés pour réduire la durée des acquisitions tout en réduisant le nombre de projections ou le temps par projection. Dans leurs approches, les auteurs [145] ont réduit le temps par projection et le nombre de projections par un facteur 2. Deux réseaux de neurones distincts ont été entraînés pour réduire la durée des acquisitions. Le premier réseau a été entraîné pour prédire des images complètes (60s par projection) à partir d'images dont le temps par projection a été réduit de moitié (30 secondes par projection). Le second réseau quant à lui, il a été entraîné pour prédire un ensemble complet de projections (120 projections) à partir des images avec un nombre de projections réduit d'un facteur 2 (60 projections). Les résultats ont montré qu'il était mieux de réduire le temps par projection plutôt que de réduire le nombre de projections. Leurs résultats ont montré qu'on pouvait avoir des images de bonne qualité par rapport aux images de référence acquises à temps complet. D'autres [144] ont utilisé des images TEMP au  $^{177}\text{Lu}$  et réduit le nombre de projections d'un facteur 4 tout en prédisant les projections manquantes avec un réseau de neurones convolutifs. Les résultats étaient tout aussi satisfaisant avec des écarts relatifs en concentration radioactive par rapport à l'acquisition avec un nombre de projections complet de 2,5% sur les reins. Outre l'approche de réduire la durée des acquisitions, réduire le nombre d'acquisitions a donc également constitué des pistes de recherche.

## 2.6 Conclusion

La dosimétrie doit jouer un rôle dans la RIV pour permettre de quantifier l'irradiation délivrée aux tissus sains et tumoraux. Le calcul dosimétrique en RIV est un processus complexe et chronophage et est actuellement limité par des modèles anatomiques imparfaits et les distributions hétérogènes du radiopharmaceutique. Des simulations Monte-Carlo gourmandes en ressources, des techniques de convolution approximatives et les séries d'acquisitions d'imagerie chronophage contribuent également aux contraintes. De nombreuses approches ont été développées dans le but de s'affranchir de certaines limitations, notamment :

- Réduction du nombre de points d’imagerie,
- Durée des acquisitions.

Pour ces approches, on note l’utilisation de l’apprentissage profond (Deep Learning) qui semble être un outil optimal pour répondre au problème des acquisitions chronophages. En effet, le Deep Learning peut permettre d’automatiser certaines tâches spécifiques dans le but de réduire le temps nécessaire d’acquisition tout en obtenant une imagerie quantitative contributive. Les trois chapitres qui suivent présenteront les approches de Deep Learning que nous avons exploré pour rendre les procédures de dosimétrie acceptables et en adéquation avec les réalités cliniques rencontrées lors de l’utilisation de la RIV.

# Chapitre 3

## Caractérisation du modèle optimal pour la réduction du temps d'acquisition

### Sommaire

---

<b>3.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>39</b>
<b>3.2</b>	<b>Matériels et méthodes</b>	<b>40</b>
3.2.1	Les données d'imagerie	40
3.2.1.1	Mode d'acquisition	40
3.2.1.2	Données mode-list	41
3.2.1.3	Répartition des patients	42
3.2.1.4	Validation des données	43
<b>3.3</b>	<b>Description des réseaux de neurones explorés</b>	<b>45</b>
3.3.1	U-Net	45
3.3.2	GAN	46
3.3.2.1	Sélection de la fonction coût	47
3.3.2.2	Modification de la structure du discriminateur : Pix2Pix	49
3.3.3	Evaluation des approches de réduction temporelle	51
3.3.4	Choix du réseau	51
<b>3.4</b>	<b>Résultats</b>	<b>51</b>
3.4.1	Validation des données	51
3.4.2	Choix du réseau neuronal optimal	55
3.4.2.1	Évaluation de différentes architectures	55
<b>3.5</b>	<b>Conclusion</b>	<b>57</b>

---

### 3.1 Introduction

Suivant l'état de l'art de la dosimétrie en RIV, l'imagerie devrait être un élément clé de la planification et le suivi du traitement. En effet, celle-ci permet d'une part de visualiser la distribution du radiotracteur dans le corps et d'autre part d'estimer la dose absorbée par les organes. Cependant, les examens d'imagerie TEMP sont chronophages actuellement, ce qui limite l'accès aux systèmes d'imagerie en raison du temps d'occupation prolongé sur

les machines. Dans le but de réduire la durée des acquisitions TEMP, nous avons développé une approche basée sur l’apprentissage profond. L’utilisation de l’apprentissage profond en dosimétrie clinique est une voie prometteuse pour surmonter certaines des limites actuelles, telles que la lourdeur des calculs et la durée des acquisitions. Ce chapitre se concentre sur la caractérisation du modèle optimal, qui vise à réduire le temps nécessaire pour les acquisitions TEMP.

## 3.2 Matériels et méthodes

Le processus d’apprentissage profond mis en œuvre dans cette étude pour la réduction de la durée des acquisitions TEMP s’est déroulé en cinq étapes principales. D’abord la compréhension du problème a permis de définir les objectifs de l’étude et d’identifier les défis techniques et méthodologiques à relever. Ensuite, une collecte et une sélection des données ont été réalisées pour garantir la représentativité des données utilisées pour l’apprentissage du modèle. La troisième étape a consisté en une sélection de l’algorithme d’apprentissage profond le plus adapté, en tenant compte des spécificités de la tâche et des caractéristiques des données disponibles. Par la suite, l’entraînement du modèle a été effectué, et une évaluation du modèle a été conduite pour mesurer sa performance et sa capacité à généraliser sur de nouvelles données.

### 3.2.1 Les données d’imagerie

#### 3.2.1.1 Mode d’acquisition

Les images TEMP utilisées dans cette étude ont été réalisées sur une gamma-caméra Discovery NM/CT-670 (figure 3.1) de General Electric HealthCare (GEHC) équipée de collimateurs moyenne énergie (Medium Energy General Purpose (MEGP)). Pour chaque acquisition, 60 projections de 256x256 pixels ont été acquises avec une fenêtre en énergie centrée sur 208 keV ( $\pm 7,5\%$ ) et deux fenêtres adjacentes de  $\pm 4\%$  pour la correction du rayonnement diffusé [147] (annexe A.3). En parallèle, la gamma-caméra enregistre un fichier en mode-list durant l’acquisition ce qui permet d’échantillonner différemment l’image obtenue afin de générer divers jeux de projections. L’utilisation du mode-list nous a permis d’avoir une flexibilité dans la création des jeux de données qui ont été utilisés pour l’entraînement des modèles évalués dans ce travail.



FIGURE 3.1 – Système d'imagerie hybride TEMP/TDM NM/CT-670 (GEHC) de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) Saint-Herblain.

### 3.2.1.2 Données mode-list

Lorsqu'un photon interagit avec le détecteur (figure 3.2) de la gamma-caméra, celle-ci enregistre pendant sa rotation un ensemble d'informations pour chaque photon détecté pendant dans un fichier appelé mode-list. Le mode-list permet à la gamma-caméra de mémoriser les paramètres suivants :

1. Les coordonnées  $x$  et  $y$  de chaque événement détecté durant la rotation,
2. L'énergie du photon détecté,
3. La tête du détecteur sur laquelle ce photon a été détecté,
4. L'angle du détecteur lors de la détection.

En prenant en compte toutes ces considérations et en sélectionnant l'énergie des photons dans les fenêtres spectrales appropriées, on arrive à générer des projections à partir du fichier mode-list.

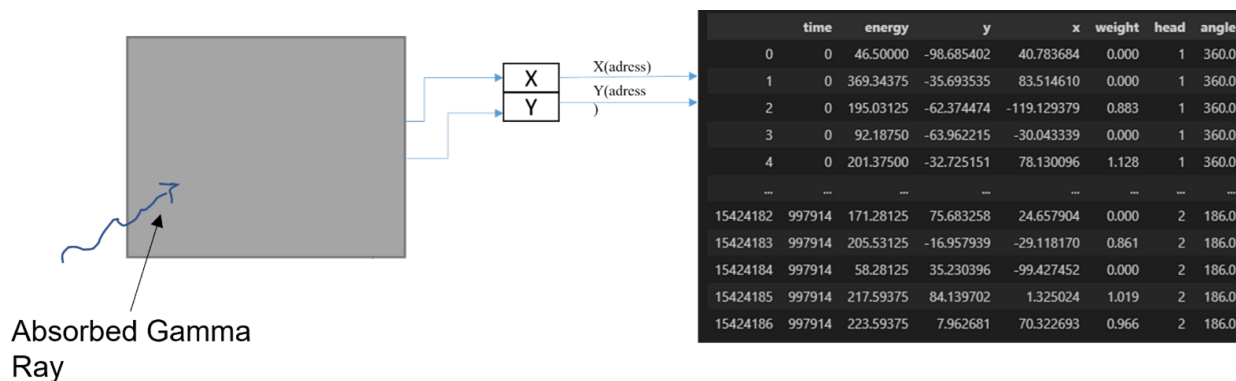


FIGURE 3.2 – Séquence d'enregistrement des données mode-list. Le rectangle illustre la tête de détection de la gamma-caméra et le tableau montre les différentes informations enregistrées dans le mode-list après interaction du photon avec le détecteur. Chaque événement est enregistré avec son énergie d'interaction (Energy), sa position de détection ( $x$ ,  $y$ ), la tête de détection (head), et l'angle du détecteur sous lequel la détection a eu lieu.

### 3.2.1.3 Répartition des patients

Les données cliniques utilisées dans ce travail sont celles de 20 patients, répartis en deux groupes : 16 atteints d'un cancer métastatique résistant à la castration et 4 présentant des tumeurs neuroendocrines. Chaque patient a bénéficié d'une à quatre séances d'imagerie TEMP centrées sur le thorax et l'abdomen. Le premier jeu d'images a été réalisé respectivement 4 et 24 heures après l'injection thérapeutique pour les patients atteints de mCPRC et de TNE. Puis les acquisitions d'images ont été réalisées de 4 heures à 144 heures après l'injection pour les patients atteints de mCPRC et de 24 heures à 192 heures pour les patients atteints de TNE. Les acquisitions ont été réparties selon les temps d'acquisition après injection, et subdivisée en trois cohortes (figure 3.3) : la cohorte d'entraînement, la cohorte de validation, et la cohorte de test.

1. **Cohorte d'entraînement et de validation** : les cohortes d'entraînement et de validation contiennent des données d'examen d'imagerie TEMP collectées à quatre temps d'acquisition distincts après injection du radiopharmaceutique : 4 heures, 24 heures, 120 heures et 144 heures. La répartition des données entre ces différentes cohortes a été effectuée en privilégiant un nombre plus important d'acquisitions tardives pour la phase d'entraînement par rapport à la phase de validation. Ce choix est étayé par le fait que les acquisitions tardives présentent une statistique plus faible et posent un défi plus complexe pour le réseau. Par conséquent, augmenter le nombre d'échantillons à ces temps d'acquisition nous a semblé pertinent pour d'améliorer l'entraînement du modèle.
2. **Cohorte de test** : la cohorte de test inclut des temps d'acquisition plus variés : 4 heures, 24 heures, 48 heures, 96 heures, 120 heures, 144 heures et 192 heures. Cette répartition pour la phase de test nous a permis d'évaluer la robustesse du modèle à travers une gamme plus large de scénarii cliniques. Pour la phase de test, il était requis que les patients aient au minimum 3 acquisitions pour pouvoir évaluer l'activité cumulée. Certaines acquisitions notamment celles réalisées à 48, 96 et 192 heures, ont été obtenues tardivement dans le déroulement de notre travail, ce qui

explique leur absence dans la phase d'entraînement et de validation.

Les données mode-list de ces acquisitions acquises en 30s/projection à J0 (4 heures), J1 (24h), J2, J4, J5, J6 et J8 après l'injection du MRP (figure 3.3) ont été récupérées. Ces fichiers mode-list ont permis de constituer une base de données de 9 patients (6660 projections) pour la phase d'entraînement (section 2.5.1.7), 6 patients (1380 projections) pour la phase de validation (section 2.5.1.7) et de 5 patients (2280 projections) pour la phase de test (section 2.5.1.7) des architectures développées. En plus, nous avons également eu recours aux techniques d'augmentation des données (rotations suivant trois directions), ce qui a permis de tripler nos jeux de données de 6660 à 19980 projections et de 1380 à 4140 projections pour l'entraînement et la validation respectivement. En ce qui concerne les 5 patients tests, il y avait trois patients présentant un mCPRC et deux patients présentant des TNE.

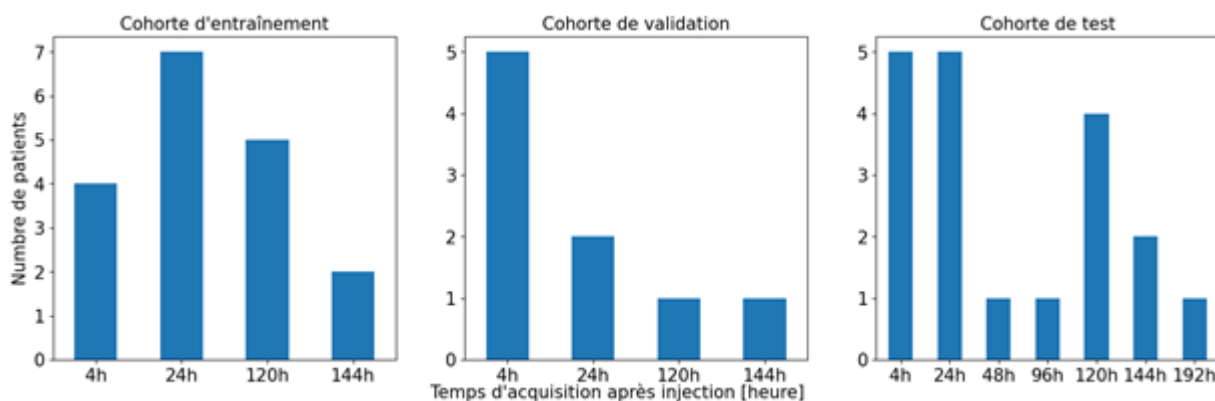


FIGURE 3.3 – Ensemble des données utilisées pour la formation des modèles. Le premier graphe est celui utilisé pour l'entraînement du modèle, le second pour la phase de validation et le troisième pour la phase de test. L'axe des abscisses représente l'heure d'acquisition de l'imagerie après injection du radiopharmaceutique, et l'axe des ordonnées le nombre de patients pour l'horaire d'acquisition concerné.

### 3.2.1.4 Validation des données

Les acquisitions mode-list ont servi à générer les projections utilisées dans ce travail à l'aide d'un code écrit en Python. Afin de vérifier le bon comportement de ce code à positionner les événements détectés sur des projections, nous avons comparé les projections de 30s acquises et fournies directement par la caméra avec les mêmes projections générées par notre code et issues du mode-list sur une durée de 30s. L'étude a été réalisée avec les acquisitions en mode-list d'un fantôme Jaszczak comprenant 60 projections d'une durée de 30s. L'analyse comparative a porté sur des comparaisons visuelles et quantitatives en utilisant des métriques suivantes :

#### Test de Kolmogorov-Smirnov

Le test de Kolmogorov-Smirnov est un test statistique non paramétrique qui compare deux distributions de probabilité. Il est utilisé pour déterminer si deux ensembles de données proviennent de la même distribution.



### Le PSNR (Peak Signal-to-Noise Ratio) et le SSIM (Structural SIMilarity)

Deux indices quantitatifs pour évaluer la qualité des images, le PSNR et le SSIM. Le PSNR (Peak Signal-to-Noise Ratio) et le SSIM (Structural Similarity Index) [148] sont deux mesures fondamentales utilisées pour évaluer la qualité des images. Ces métriques sont couramment employées dans le domaine du traitement d'images pour quantifier respectivement le rapport signal/bruit et la similarité structurelle entre une image de référence et une image modifiée.

1. **Le PSNR (Peak Signal-to-Noise Ratio) :** Le PSNR est souvent utilisé pour évaluer le rapport entre le bruit et le signal d'une image. Il est calculé à partir de la formule suivante :

$$PSNR = 10 \log_{10} \left( \frac{y_{max}^2}{\frac{1}{N} \sum_{j,k} (y_{j,k} - \hat{y}_{j,k})^2} \right) \quad (3.1)$$

Où  $j, k$  sont les indices des pixels dans les images,  $N$  le nombre de pixels,  $\hat{y}$  l'image à comparée,  $y$  l'image de référence, et  $y_{max}$  l'intensité maximale dans les images.

2. **Le SSIM (Structural SIMilarity) :** Le SSIM est utilisé pour évaluer la similarité des information structurelles. Il est défini par la formule suivante :

$$SSIM = \frac{(2\mu_{\hat{y}}\mu_y + C_1)(2\sigma_{\hat{y}y} + C_2)}{(\mu_{\hat{y}}^2 + \mu_y^2 + C_1)(\sigma_{\hat{y}}^2 + \sigma_y^2 + C_2)} \quad (3.2)$$

Où  $\mu_{\hat{y}}$  et  $\mu_y$  sont les valeurs moyennes de l'image estimée  $\hat{y}$  et l'image de référence  $y$ , respectivement.  $\sigma_{\hat{y}}^2$  et  $\sigma_y^2$  sont les valeurs des variances correspondantes,  $\sigma_{\hat{y}y}$  la covariance.  $C_1 = (k_1L)^2$  et  $C_2 = (k_2L)^2$  sont des constantes utilisées pour maintenir la stabilité de la division quand le dénominateur est très faible;  $L$  est la plage de valeurs des pixels; les paramètres  $k_1$  et  $k_2$  sont définis sur 0.01 et 0.03 respectivement par défaut.

Nous avons utilisé les métriques PSNR et SSIM car elles sont couramment employées pour évaluer la qualité des images dans la littérature scientifique [149, 150].

Le PSNR et SSIM ont été évalués sur les champs de vues utiles (Useful Field Of View (UFOV)) (figure 3.4) pour ne prendre en compte que les champs de vue où il y a de l'information afin d'éviter de biaiser l'analyse avec les pixels à valeurs nulles se trouvant dans toutes les modalités. En plus, le calcul a été fait sur l'ensemble des projections.

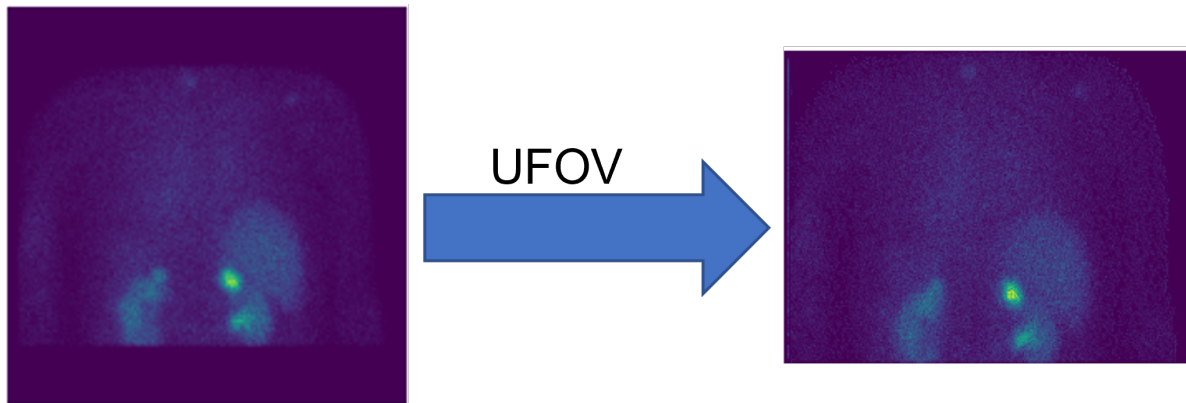


FIGURE 3.4 – Illustration du champ de vue utile (UFOV). L'image de gauche montre l'image originale avec le champ de vue du détecteur, tandis que celle de droite met en évidence le champ de vue utile où seules les parties les plus pertinentes de l'image sont mises en évidence.

### 3.3 Description des réseaux de neurones explorés

Pour réduire la durée des acquisitions en TEMP, nous avons procédé à une évaluation de différents types d'architectures de réseaux de neurones génératifs profonds. Cette analyse comparative a inclus des modèles tels que le GAN, U-Net, Pix2Pix, et le WGAN. Chaque architecture a été étudiée pour ses performances, c'est à dire pour sa capacité à générer des images de haute qualité à partir des images acquises en peu de temps, c'est-à-dire de faible statistique. Une analyse comparative qualitative et quantitative a été menée sur ces différentes architectures.

#### 3.3.1 U-Net

Le modèle UNET [115] (figure 3.5) a été choisi car il a montré de bons résultats dans la segmentation d'images médicales et qu'il était capable de traiter des images de grande taille [151]. Nous avons utilisé une architecture déjà existante en open source avec le code à l'appui (<https://github.com/milesial/Pytorch-UNet>). L'architecture utilisée se compose (section 2.5.1.5) d'un décodeur et d'un encodeur. Chaque bloc convolutif transposé est suivi d'une fonction de sur-échantillonnage qui augmente la taille de l'image. La fonction coût utilisée ici pour l'entraînement du UNET est une Mean Squared Error (MSE). La fonction coût MSE est une fonction coût utilisée pour les problèmes de régression. Elle calcule la différence moyenne au carré entre les valeurs prédites et les valeurs réelles. La MSE est définie comme suit :

$$MSE(y_i, \hat{y}_i) = \frac{1}{N} \times \sum_{i=0}^N ||y_i - \hat{y}_i||^2 \quad (3.3)$$

Où l'on trouve :

1.  $N$ , est le nombre d'échantillons
2.  $y_i$ , est la valeur réelle de l'échantillon  $i$
3.  $\hat{y}_i$  est la valeur prédite par le modèle pour l'échantillon  $i$

Plus la valeur de la MSE est faible, meilleure est la performance du modèle. Les avantages de la fonction coût MSE sont simples à comprendre et à calculer, ce qui conduit à une large utilisation de celle-ci.

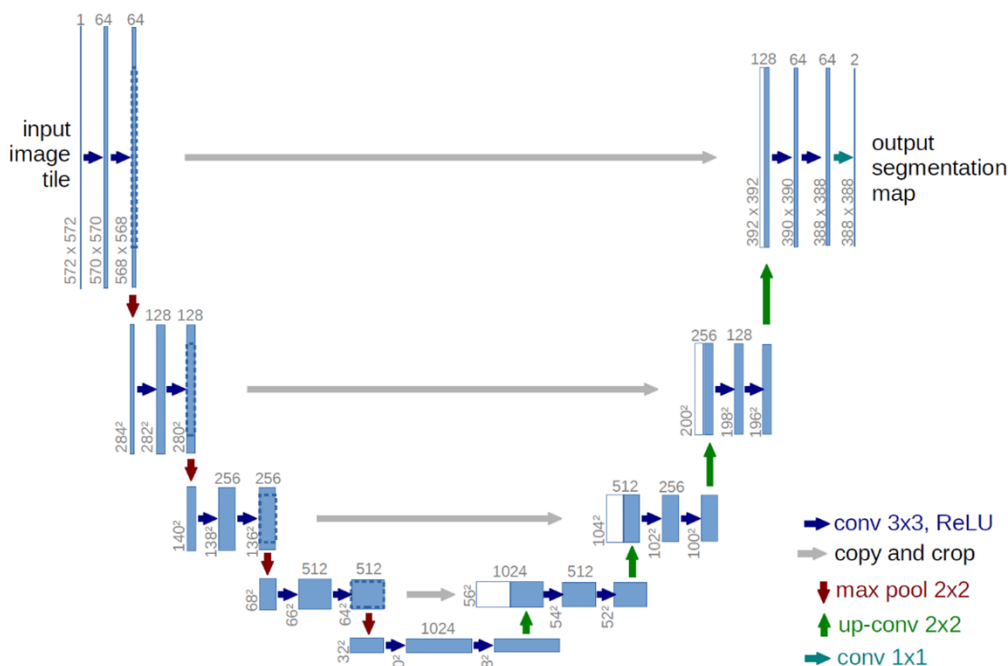


FIGURE 3.5 – Architecture UNET : Chaque zone bleue correspond à une carte d’entités multicanaux. Le nombre de canaux est indiqué au-dessus de la boîte. La taille des images est fournie sur le bord inférieur gauche de la boîte. Les zones blanches représentent les cartes d’entités copiées. Les flèches indiquent le déroulé des différentes opérations et les zones en pointillées la réduction des dimensions des matrices [116].

### 3.3.2 GAN

Le réseau antagoniste génératif en anglais Generative Adversarial Network (GAN) ([117],[118], [117]) a été sélectionné du fait de sa robustesse [121] et il a démontré de bons résultats dans le domaine médical [122] notamment dans les tâches de reconstruction tomographique ou de dé-bruitage des images TEMP. Nous avons développé un réseau de neurones artificiels conditionnels de type GAN (figure 3.6, section 2.5.1.5), composé de deux parties :

1. **La partie du générateur** composée de 5 couches convolutives descendantes et d’autant de couches convolutives ascendantes. Chaque opération de convolution et de déconvolution est suivie d’une normalisation par lot. Les fonctions d’activation ReLU et LeakyReLU ont été utilisées respectivement pour la convolution et la déconvolution. Nous avons défini des connexions directes (skip-connections) à chaque étage de déconvolution.
2. **La partie discriminateur** également composée d’une série de couches convolutives, suivies d’une couche entièrement connectée. La couche entièrement connectée produit une sortie binaire, indiquant si l’image est réelle ou fausse.

L'atout majeur de l'architecture GAN par rapport à l'architecture précédente (UNET) réside dans ces deux structures (discriminateur et générateur) qui sont entraînées l'une contre l'autre. Le discriminateur est entraîné à distinguer les images générées par le générateur des images réalistes, et le générateur à tromper le discriminateur en produisant des images de plus en plus réalistes. Ce processus d'entraînement antagoniste, c'est à dire cette confrontation permanente entre le discriminateur et le générateur permet au générateur d'améliorer ses prédictions. Dans le cadre de notre travail avec cette architecture, nous avons conduit l'étude sur une double stratégie d'optimisation :

1. **Sélection d'une fonction coût optimale** : nous avons évalué différentes fonctions coût afin d'identifier celle qui répondait au mieux à notre problématique,
2. **Modification de l'architecture du discriminateur** : dans le but d'améliorer sa capacité à distinguer au mieux les prédictions du générateur et les cibles réelles.

### 3.3.2.1 Sélection de la fonction coût

#### Fonction coût Binary Cross Entropy

En premier lieu, nous avons utilisé une Binary Cross Entropy (BCE) qui a donné de bons résultats dans les tâches de classification binaire (image générée 0 ou image réelle 1), comme cela a été démontré par Dra et al. [152]. La BCE est définie comme suite :

$$BCE = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^N y_i \times \log(p_i) + (1 - y_i) \times \log(1 - p_i) \quad (3.4)$$

Avec :

- $N$ , le nombre d'échantillons
- $y_i$ , est la valeur réelle de l'échantillon  $i$  (0 ou 1)
- $p_i$ , est la probabilité prédite par le modèle pour l'échantillon  $i$  d'être dans la classe 1
- $-\frac{1}{N}$  : Ce terme permet de normaliser la fonction coût par le nombre d'échantillons.

Plus la valeur de la fonction BCE est élevée, plus la performance du modèle est mauvaise. L'objectif est donc de minimiser la fonction BCE pour obtenir un modèle performant.

#### Fonction coût Wasserstein

En deuxième lieu, nous avons utilisé une distance de Wasserstein, qui permet de définir un réseau appelé Wasserstein Generative Adversarial Network (WGAN). Le WGAN ([153], [154]) est une variante de Generative Adversarial Network (GAN) qui utilise une différence de distance entre les distributions réelles et celles générées. Cette distance, appelée distance de Wasserstein, permet d'améliorer la stabilité de l'entraînement du modèle et d'obtenir des résultats plus réalistes. Au-delà du changement de la fonction coût, nous avons par ailleurs remplacé la fonction d'activation de la dernière couche entièrement connectée du discriminateur, qui était initialement une fonction sigmoïde, par une fonction LeakyReLU. Cette modification aide à atténuer le phénomène de saturation des gradients, qui peut se produire avec la fonction sigmoïde, en permettant des gradients négatifs modérés, ce qui facilite l'entraînement. Nous avons sélectionné ce type de métrique comme fonction coût car elle a montré de très bonnes performances

dans de nombreux cas notamment dans le débruitage d'images [155]. La différence entre la distance de Wasserstein et la fonction coût d'un GAN classique réside sur le fait qu'au lieu de renvoyer une unique réponse "réel" ou "faux" pour toute l'image, la distance de Wasserstein évalue le coût du transport d'une distribution à une autre, ce qui permet une stabilité [156] de l'entraînement et s'affranchir du phénomène d'effondrement du gradient [156]. En plus de la distance de Wasserstein pour le discriminateur, nous avons décidé d'ajouter à la fonction coût du générateur l'écart quadratique moyen pour préserver [149] les détails de l'image et les informations importantes pendant le processus de formation du réseau. La combinaison de ces différents termes de fonction coût nous a permis de définir le réseau appelé Mean Squared Error Wasserstein Conditional Generative Adversarial Network (MSE-WCGAN).

Les fonctions coût du MSE-WCGAN ont été définies comme suit pour le générateur et le discriminateur :

— **Fonction coût du générateur :**

$$Loss_G(Y, G(X)) = -E[D(G(X))] + MSE(Y, G(X)) \quad (3.5)$$

— **Fonction coût du discriminateur :**

$$Loss_D(Y, G(X)) = E[D(G(X))] - E[D(Y)] + \lambda \times GP \quad (3.6)$$

Où :

- $D$ , le discriminateur
- $G$ , le générateur
- $X$ , le mini batch des images d'entrée du générateur
- $Y$ , le mini batch des images réels
- $G(X)$  les images prédites par le générateur
- $E[D(Y)]$  l'espérance de la valeur du discriminateur sur les images réelles.
- $E[D(G(X))]$  l'espérance de la valeur du discriminateur sur les images générées.
- La différence entre ces deux espérances mesure la distance entre les distributions des images réelles et des images générées (distance de Wasserstein)
- $\lambda$  est un hyperparamètre qui a été fixé à 10[157]
- $GP$  le terme de pénalité de gradient

Le terme de pénalité de gradient [158] a été ajouté pour empêcher le problème d'effondrement du gradient et pour stabiliser l'apprentissage. Il est défini comme suit :

$$GP = E[(\|\nabla_X D(\tilde{X})\|_2 - 1)^2] \quad (3.7)$$

$$\tilde{X} = \epsilon \times Y + (1 - \epsilon) \times G(X) \quad (3.8)$$

Où :

- $\tilde{X}$ , une interpolation entre l'image générée par le modèle et l'image réelle,
- $\nabla_X D(\tilde{X})$ , est le gradient de  $D$  par rapport à  $X$ .
- $(\|\nabla_X D(\tilde{X})\|_2 - 1)^2$  : Norme du gradient de  $D$  par rapport à  $X$ , ce terme pénalise les gradients importants du discriminateur, ce qui permet d'éviter l'effondrement de mode.

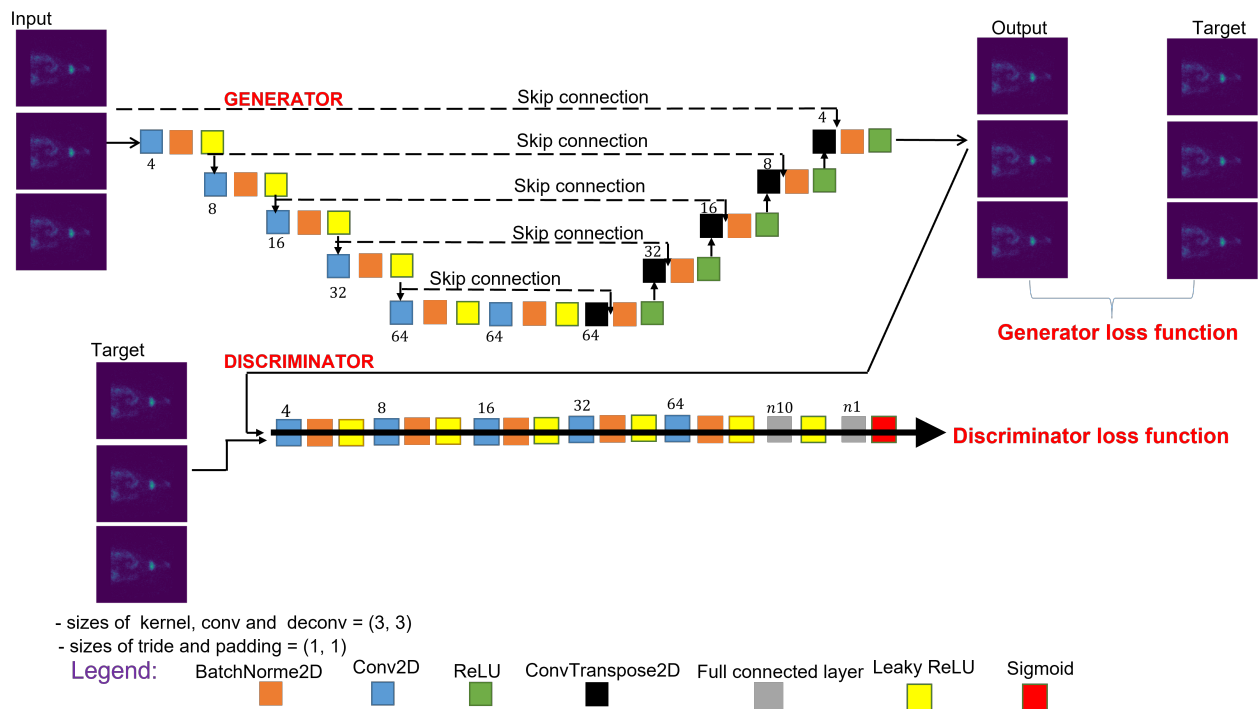


FIGURE 3.6 – Architecture GAN : Chaque zone bleue et verte correspond à une carte de caractéristique multicanaux. Le nombre de canaux est indiqué au-dessus de la boîte. Les traits en discontinus représentent les skips connections, c'est-à-dire les cartes de caractéristiques copiées. Les petites flèches ascendantes et descendantes indiquent les différentes opérations. Les couleurs orange, bleue, verte, noire, grise, jaune et rouge représentent respectivement la couche de normalisation par lot (BatchNorm2D), la convolution (Conv2D), la fonction d'activation (ReLU), la couche de convolution transposée (ConvTranspose2D), la couche entièrement connectée (Fully Connected Layer), la fonction d'activation LeakyReLU et la fonction d'activation Sigmoid.

### 3.3.2.2 Modification de la structure du discriminateur : Pix2Pix

Le Pix2Pix [159] est un type particulier de GAN qui est conçu pour la conversion d'image en image. Il est composé d'un générateur et d'un discriminateur, comme un GAN classique, mais il est également doté d'une architecture spécifique qui lui permet de convertir des images d'un domaine à un autre. Nous avons utilisé le modèle Pix2Pix dans ce travail car il a montré de bons résultats dans la conversion d'images médicales, et il peut être utilisé pour la réduction de l'empreinte temporelle en imagerie TEMP. Plutôt que de renvoyer une unique réponse de type « réelle » ou « fausse » à l'analyse de toute l'image comme le discriminateur d'un GAN traditionnel, le discriminateur du Pix2Pix produit une carte de prédictions « réel/faux ». Chaque pixel de la carte de sortie correspond à une région de l'image d'entrée du discriminateur, et permet de traiter quantitativement chaque valeur de pixel (coups pour les images TEMP) de manière isolée. L'architecture précédente du GAN a été reprise, à l'exception des couches entièrement connectées (ainsi que leurs fonctions d'activation associées), qui ont été supprimées du discriminateur, comme illustré à la figure 3.7. De plus, pour la dernière couche de convolution du discriminateur, la fonction d'activation a été remplacée par une Sigmoid, et la fonction coût (BCE) est restée inchangée.

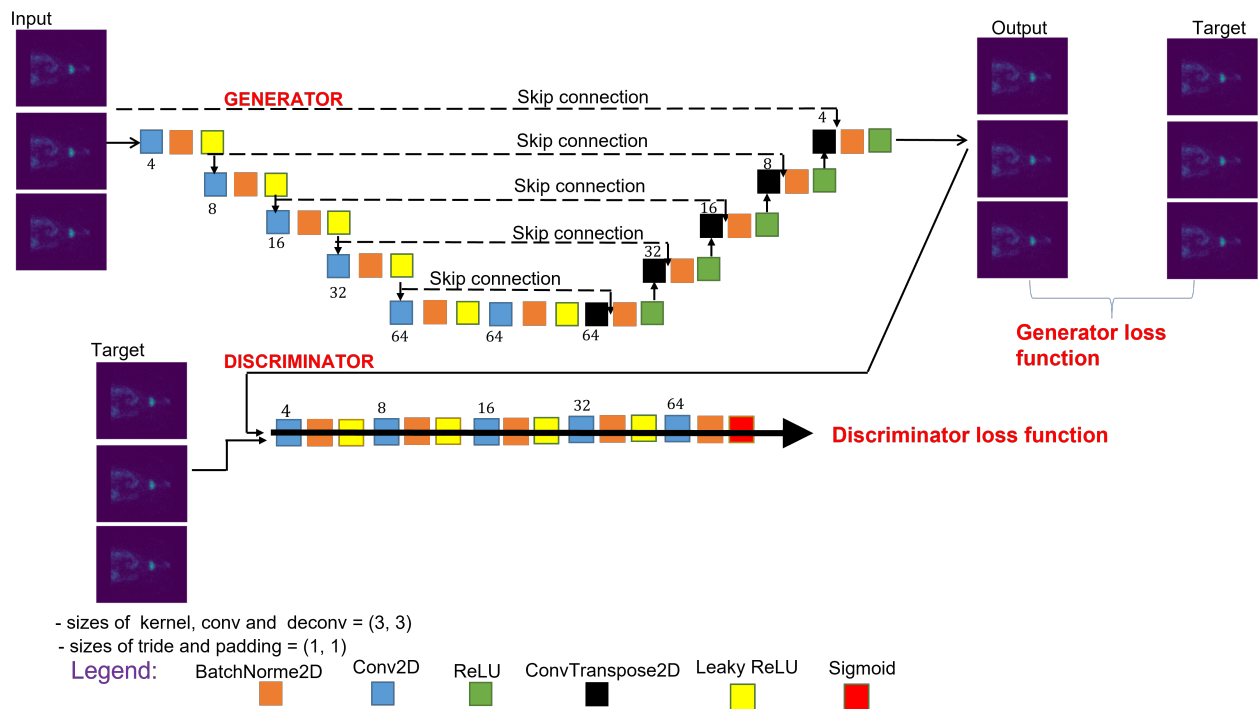


FIGURE 3.7 – Architecture Pix2Pix utilisée, presque identique à celle du CGAN, sauf que les couches complètement connectées ont été supprimées ainsi que les fonctions d'activation associées à celles-ci. La fonction d'activation de la dernière couche de convolution du discriminateur, qui était initialement une fonction LeakyReLU, a été remplacée par une fonction sigmoïde

L'apprentissage des modèles (détaillé en section 2.5.1) s'est réalisé de manière itérative. Chaque itération impliquait une mise à jour des poids des modèles. Ce processus s'est répété jusqu'à ce que la convergence des fonctions coût d'entraînement et de validation soit atteinte, indiquant une stabilisation des performances du modèle. L'entraînement du modèle a été réalisé avec la bibliothèque Python TORCH (version 1.11.0) sur un ordinateur disposant de 16 Go de RAM équipé d'une carte graphique NVIDIA TESLA T4 avec 8 Go. Tous les modèles ont été entraînés avec les hyperparamètres optimisés suivants :

1. **Données :**

- Taille du mini batch : 3, La taille du lot a été choisie pour trouver un équilibre entre la capacité de la mémoire RAM disponible et celle GPU disponible.
- Taux d'apprentissage :  $10^{-5}$  : le taux d'apprentissage a été sélectionné après avoir expérimenté différentes valeurs.

2. **Optimisation :** L'optimiseur Adam a été utilisé pour sa rapidité et sa stabilité [114]

Nous avons choisi de travailler dans le domaine des projections plutôt que dans le domaine des reconstructions parce que nous avons voulu mettre en place un modèle qui soit indépendant de l'algorithme de reconstruction mais aussi étant donné la faible quantité des données de patients (20 patients) dont nous disposons, le fait de travailler dans le domaine des reconstructions aurait réduit les données d'apprentissage de 120 projections (acquisition à 2 champs dont 60 projections par champ de vue) à 1 image reconstruite pour 1 patient. Pour le GAN, et le MSE-WCGAN, nous avons réduit le nombre de canaux

pour chaque couche de convolution, avec un maximum de 64 canaux, afin de limiter la complexité des modèles, ce qui limite le risque de surapprentissage.

### 3.3.3 Evaluation des approches de réduction temporelle

Toutes les études d'évaluations ont été faites avec les 5 patients test et le fantôme Liqui-Fil mentionnés plus haut.

### 3.3.4 Choix du réseau

La première étape a été de trouver le réseau optimal pour la tâche de réduction de l'empreinte temporelle. Nous avons donc commencé par la diminution de la durée totale de l'examen TEMP tout en ayant comme critère la conservation de la qualité des images et la restitution quantitative. Nous avons dans un premier temps divisé le temps par projection d'un facteur 5, c'est-à-dire au lieu de 30s par projection, on a utilisé 6s par projection, ce qui a conduit à un temps d'acquisition total corps entier de 9 min au lieu de 45 min. Le défi était de trouver l'architecture optimale, avec les paramètres et les hyper-paramètres optimaux pour prédire les projections de 30s à partir des projections de 6s. Le choix de l'architecture s'est porté d'une part sur la comparaison visuelle, et d'autre part sur la comparaison quantitative avec le test statistique de Kolmogorov-Smirnov et les métriques PSNR et SSIM.

## 3.4 Résultats

### 3.4.1 Validation des données

#### Comparaison Visuelle et différence entre les images

La figure 3.8 présente une analyse comparative entre la projection générée directement par la caméra (A) et celle générée à partir du mode-list (B), ainsi qu'une carte des différences absolues indiquant les variations entre elles (C). L'échelle de couleurs représente les différences de valeurs de pixels entre l'image générée par la caméra et celle générée à partir du mode-list. Le point 0, sur l'axe des y, correspond aux zones où la différence des valeurs de pixels est moins importante. Les valeurs positives (couleur tendant vers le rouge) indiquent une différence de pixels plus importante dans la projection générée par la GE et les valeurs négatives (couleur tendant vers le bleu) indiquent une différence de pixels plus importante dans l'image que nous générons via le mode-list. De façon générale, on constate des similarités en ce qui concerne la composition globale des deux images, et la présence des deux structures (sphères). On observe que la différence de pixels la plus élevée est au niveau des sphères pour lesquelles l'activité est plus importante que celle contenue dans le cylindre.



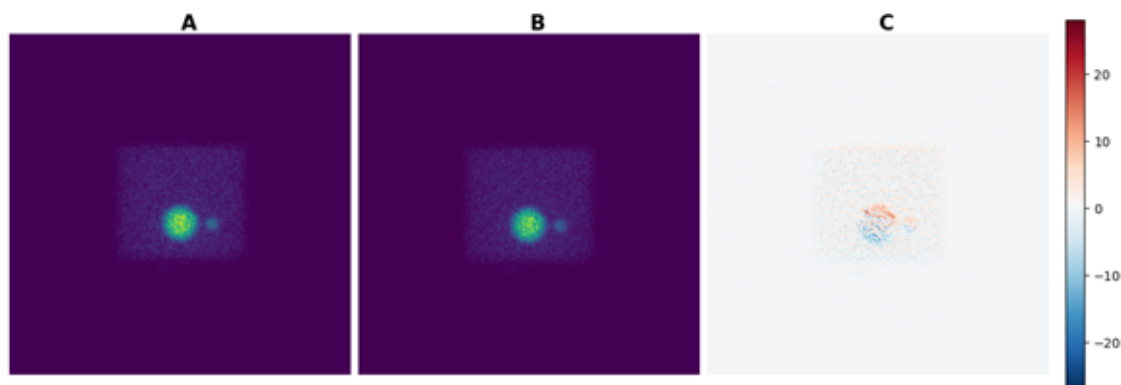


FIGURE 3.8 – Images issues directement de la caméra (A) et image générée à partir du mode-list (B). En C, nous avons une image représentant la différence absolue des deux images pixel à pixels. L'échelle de couleur montre les différences de valeurs de pixels (en coups) entre les deux images.

### Test statistique de Kolmogorov-Smirnov

Les tests de Kolmogorov-Smirnov ne montrent pas de différences significatives entre les projections acquises et celles générées par le code python. En effet, on obtient un nombre important de valeurs de p-value autour de 1 et un écart entre les distributions de 0,0010 à 0,0015 (figure 3.9). De plus, la p-value minimale obtenue pour l'ensemble des projections (0,998) (tableau 3.1, figure 3.9), et la valeur minimale de la statistique de différence, qui est extrêmement faible (0,00074), suggèrent que les distributions des pixels dans les projections acquises et celles générées à partir du mode-list sont très similaires.

	P-value	Statistique de différence
Nombre de projections	60	60
Moyenne	0,999918	0,001471
Ecart type	0,000398	0,000439
Minimum	0,997553	0,00074
Maximum	1,000000	0,002646

TABLE 3.1 – Le tableau présente une analyse statistique détaillée des résultats du test de Kolmogorov-Smirnov, avec la p-value minimale proche de 1 indiquant une forte similitude entre les distributions comparées tandis que la statistique de différence moyenne confirme un écart minimal.

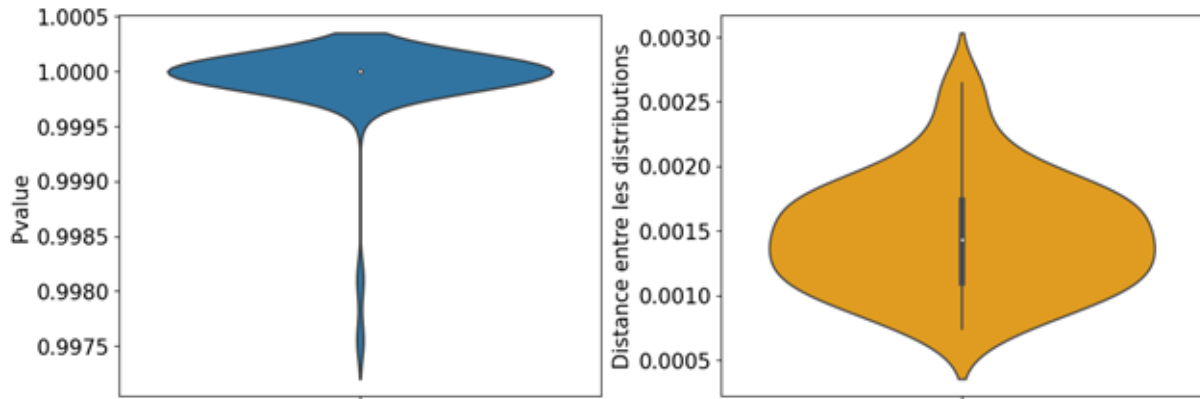


FIGURE 3.9 – Analyse du test statistique de Kolmogorov-Smirnov : à gauche, la p-value indique la probabilité que les distributions comparées soient similaires, tandis qu'à droite, la distance de Kolmogorov-Smirnov mesure l'écart maximal entre elles, offrant un aperçu significatif des comparaisons de distribution des données.

### PSNR et SSIM

Le tableau 3.2 et la figure 3.10 présente les statistiques et la distribution des métriques PSNR et SSIM évaluées entre les 60 projections générées par la GE et les 60 projections générées à partir du mode-list. La distribution du PSNR et SSIM (figure 3.10) montre un aperçu significatif des comparaisons de distribution des données avec un nombre important de valeurs autour de 30 et 32 dB pour le PSNR et 0,80, 0,85 pour le SSIM. Le PSNR moyen de  $28,8 \pm 2,6$  dB (décibel) et le SSIM moyen de  $0,78 \pm 0,067$ , indique une bonne concordance entre les deux approches.

	PSNR [dB]	SSIM
Nombre de projections	60	60
Moyenne	28,8	0,78
Ecart type	2,6	0,067
Minimum	23,8	0,65
Maximum	32,3	0,86

TABLE 3.2 – Distribution des valeurs de PSNR et SSIM entre les projections générées par la GE, et le mode-list

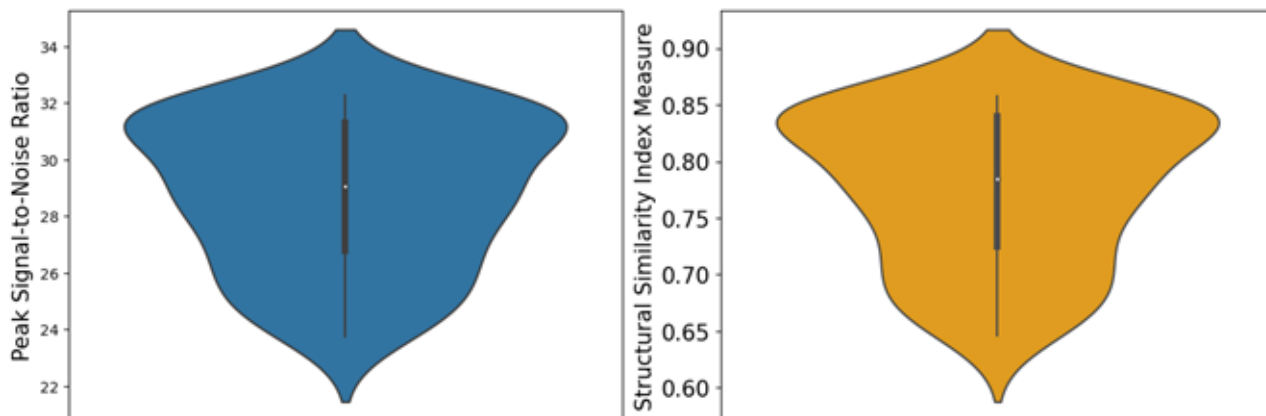


FIGURE 3.10 – Graphes comparatifs des métriques de qualité d'image : à gauche, le PSNR démontre la précision des valeurs de pixels entre les projections GE et celles générées à partir du mode-list, tandis qu'à droite, le SSIM évalue la similitude structurelle, offrant une perspective complète sur la performance de l'imagerie.

### Profil de pixels des régions d'intérêts

L'analyse des profils (figure 3.11) de pixels a été effectuée. Celle-ci permet de comparer la distribution des valeurs de pixels dans les régions d'intérêt (bruit de fond et régions de fixation) entre les projections générées par la GE et celle générées à partir du mode-list. Cette analyse peut mettre en évidence des différences dans la texture et la structure des images. Les distributions des images GE et mode-list semblent se distribuer en suivant les mêmes profils.

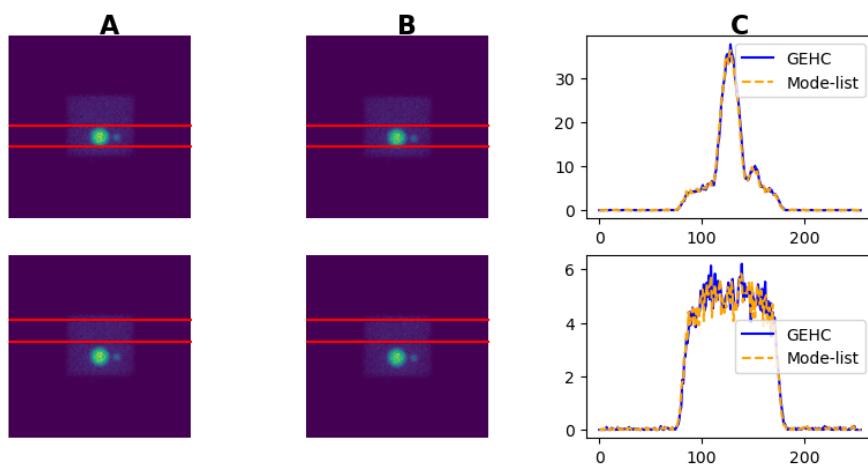


FIGURE 3.11 – Comparaison des profils de pixels entre les images générées par GE et par le mode-list, mettant en évidence les nuances dans la distribution des valeurs de pixels, de la texture et de la structure. La colonne A illustre l'image GE, tandis que la colonne B présente l'image générée par le mode-list. La colonne C présente la distribution des valeurs moyennes selon les profils tracés (en coups).

Les résultats de la validation des données générées à partir du mode-list montrent que les projections générées directement par la caméra sont très similaires aux projections

que nous générons à partir du mode-list. Les métriques PSNR et SSIM indiquent une bonne qualité d'image ( $28,8 \pm 2,6dB$ ) et une similarité structurelle élevée ( $0,78 \pm 0,067$ ). L'analyse des profils de pixels et le test de Kolmogorov-Smirnov ( $p \approx 1$ ) confirment cette similarité.

## 3.4.2 Choix du réseau neuronal optimal

### 3.4.2.1 Évaluation de différentes architectures

L'évaluation des modèles a été réalisée à partir de critères visuels et quantitatifs, tels que le PSNR (rapport signal-bruit de crête) et le SSIM (indice de similarité structurelle).

#### Analyse visuelle

La comparaison visuelle des performances des différents modèles a permis de montrer que le MSE-WCGAN était le plus performant, en offrant une meilleure qualité visuelle et une homogénéité sur les différentes acquisitions (J0 à J6) supérieure aux autres modèles (figure 3.12) PIX2PIX, GAN et UNET. Les fins détails ont été mieux préservés par le MSE-WCGAN pour tous les jours d'acquisition, tandis qu'avec le PIX2PIX, on observe une apparition de motifs supplémentaires à J6. En revanche, les modèles GAN et UNET ont montré des artefacts plus visibles tels que des contours flous et des pixels isolés pour les acquisitions des jours d'imageries les plus tardives (figure 3.12).

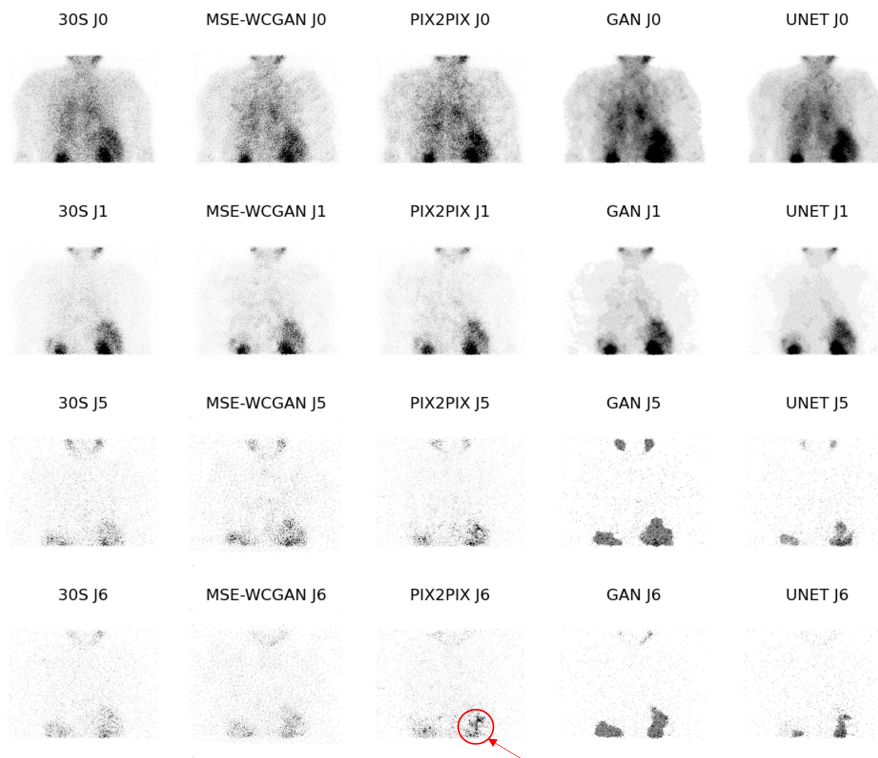


FIGURE 3.12 – De gauche à droite, vues comparatives des projections de référence 30s (première colonne), MSE-WCGAN (deuxième colonne), PIX2PIX (troisième), GAN (quatrième) et UNET (dernière colonne) pour un patient mCPRC. La première ligne représente l'acquisition à J0 (4h après injection) et les lignes suivantes J1, J5, J6 après injection. De J1 à J6, on remarque une dégradation du signal dans les projections issues du GAN et du UNET, qui se caractérise par une perte d'informations dans les zones de bas signal et par une surexpression du signal dans les zones de fixation.

### Analyse quantitative de la qualité des projections prédites

Concernant l'analyse quantitative de la qualité des projections prédites, le modèle MSE-WCGAN a obtenu les valeurs de PSNR (figure 3.13) les plus élevées pour tous les jours d'acquisitions. Les valeurs plus élevées en PSNR montrent que les images prédites par le MSE-WCGAN sont moins bruitées que les images prédites par les autres modèles par rapport aux images de référence (30s). Les différences de performance entre les modèles ont été plus prononcées pour les PSNR que pour les SSIM. Les SSIM les plus élevés étaient pour les images issues du PIX2PIX et du MSE-WCGAN, mais les images issues du PIX2PIX étaient plus bruitées par les faibles valeurs de PSNR.

Le MSE-WCGAN s'est avéré être le modèle le plus performant avec des images moins bruitées pour la prédiction des images TEMP de 30 secondes à partir d'images 6 secondes. Le PIX2PIX est une alternative intéressante au MSE-WCGAN, offrant une bonne qualité en termes de similarité structurelle basée sur les valeurs de SSIM mais avec des images bruitées. Le UNET pourrait être utilisé pour des applications moins exigeantes, où la qualité visuelle et l'homogénéité temporelle sont moins importantes comme lors de la segmentation d'images. Pour la suite du travail, nous nous sommes basés sur le modèle MSE-WCGAN qui a présenté de meilleurs résultats que le PIX2PIX et le GAN, qui pourraient être des alternatives intéressantes mais nécessitant encore des développements

spécifiques.

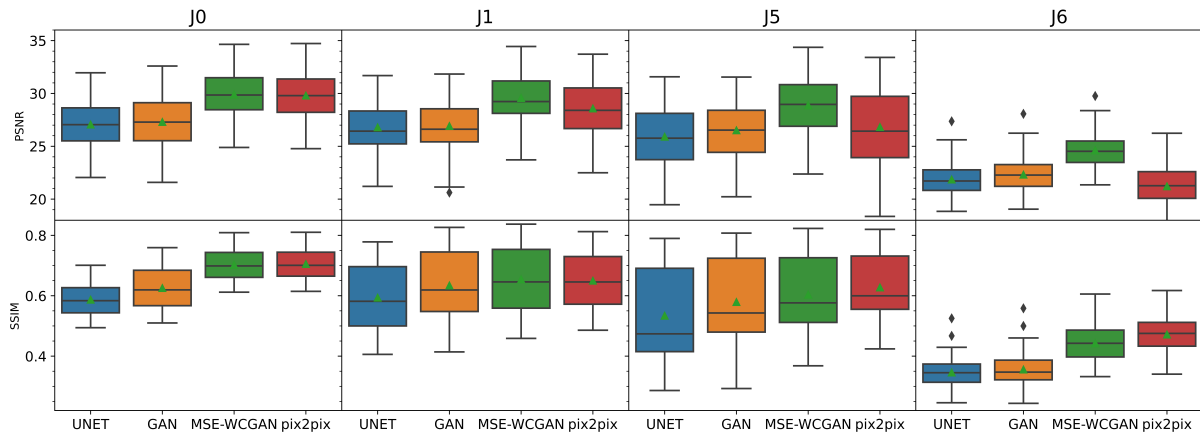


FIGURE 3.13 – Distribution du PSNR et du SSIM pour les acquisitions à J0, J1, J5 et J6 entre les des projections de référence 30s et les projections de 30s prédites par les différents modèles.

### 3.5 Conclusion

Le modèle MSE-WCGAN a montré une nette supériorité sur les autres architectures en termes de qualité d'image, notamment sur des projections acquises à J0, J1 et J2. Les projections générées par le MSE-WCGAN se rapprochent significativement des projections de référence (30 secondes), avec une amélioration notable de la qualité visuelle comparée aux projections obtenues en 6 secondes.

# Chapitre 4

## Résultats d'application du modèle optimal

### Sommaire

---

<b>4.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>59</b>
<b>4.2</b>	<b>Matériels et méthodes</b>	<b>59</b>
4.2.1	Les données patients	59
4.2.2	Objet-test Liqui-Fil	59
4.2.3	Stratégie pour la réduction du temps d'acquisition	60
4.2.3.1	Domaines des projections	60
4.2.3.2	Domaines des images reconstruites	61
4.2.3.3	Diminution du temps d'acquisition par réduction du nombre de projections	61
4.2.4	Généralisation de l'approche	63
4.2.4.1	Echantillonnage spatial réduit	63
4.2.4.2	Autre type de caméra	64
<b>4.3</b>	<b>Résultats</b>	<b>65</b>
4.3.1	Facteur optimal de réduction de la durée d'acquisition des projections	65
4.3.2	IA et durée d'acquisition des projections	69
4.3.2.1	Analyses qualitatives	69
4.3.2.2	Analyses sur la quantification absolue	73
4.3.2.3	Test sur des images à échantillonnage réduit	78
4.3.3	IA et durée d'acquisition des projections contre IA et nombre de projections	80
4.3.4	Etude sur objets-test	84
4.3.4.1	Objet-test Liqui-Fil	84
4.3.4.2	Objet-test fantôme cylindre : Test sur des images acquises sur un autre type de gamma caméra	88
<b>4.4</b>	<b>Discussion</b>	<b>91</b>
<b>4.5</b>	<b>Conclusion</b>	<b>93</b>

---

## 4.1 Introduction

Ce chapitre présente les résultats des applications du modèle MSE-WCGAN dans différents contextes cliniques et expérimentaux. Deux principales applications ont été explorées : la première concerne les tests sur des fantômes, tandis que la seconde se concentre sur les images cliniques de patients traités avec le MRP [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTATATE et MRP [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA.

## 4.2 Matériels et méthodes

### 4.2.1 Les données patients

Les données des 5 patients tests (figure 3.3) utilisé au chapitre précédent ont été réutilisé pour cette caractérisation, soit les trois patients présentant un mCPRC et les deux patients une TNE.

### 4.2.2 Objet-test Liqui-Fil

Outre les données des patients, des acquisitions ont également été réalisées avec un objet-test anthropomorphe de type Liqui-Fil. Cet objet-test reproduit l'abdomen d'un homme, du diaphragme au bassin supérieur et est équipé d'objets mimant des organes tels que le foie, la rate, les reins, l'estomac et le pancréas, qui sont positionnés à l'intérieur. Chaque organe possède des couvercles d'accès permettant l'insertion de tumeurs. Dans cette étude, l'objet-test Liqui-Fil (figure 4.1) a été utilisé avec deux reins, un foie et trois inserts sphériques de différents volumes (tableau 4.1) simulant des tumeurs (une sphère (20 mL) dans le foie et les deux autres sphères dans la cavité abdominale). Le fantôme a été rempli d'activités détaillées dans le tableau 4.1. Ces activités ont été choisies pour correspondre aux contrastes moyens observés à 24 heures sur les images reconstruites de lésions et/ou d'organes à risque des patients traités pour TNE ou mCPRC. Le contraste est défini comme le rapport des concentrations radioactives entre l'organe d'intérêt et le milieu environnant. La différence de contraste pour la plus grosse sphère était due à sa position, à savoir à l'intérieur du foie où l'activité est différente par rapport à la cavité abdominale, contrairement aux deux autres sphères qui se trouvaient directement dans la cavité abdominale (le volume de base). De plus, quatre acquisitions (à 4, 76, 150 et 240 heures) avec ce fantôme ont été réalisées afin d'avoir un processus qui soit semblable à celui des acquisitions réalisées avec les patients en termes de statistiques du fait de l'absence de la phase d'élimination biologique dans le fantôme.





FIGURE 4.1 – Fantôme Liqui-Fil et ses objets tests : à gauche l’abdomen, et à droite, les inserts représentant les reins et le foie ainsi que 3 sphères mimant les tumeurs.

	Volume [mL]	Activité volumique [MBq/mL]	Activité [MBq]	Contraste
Tronc	11416,00	0,06	648,09	1,00
Foie	1526,00	0,25	382,00	4,17
Reins	168,00	1,02	172,17	17,00
Sphère 1	20,30	0,69	13,95	2,76
Sphère 2	8,16	0,69	5,61	11,50
Sphère 3	1,05	0,69	0,72	11,50

TABLE 4.1 – Données fantôme Liqui-Fil.

### 4.2.3 Stratégie pour la réduction du temps d’acquisition

L’architecture optimale pour générer des projections de 30 secondes à partir de projections de 6 secondes trouvée au chapitre précédent, nous avons encore réduit le temps par projection en le divisant par 10, et non par 5 comme initialement décrit, c’est-à-dire à 3 secondes par projection. Cela correspond à la durée minimale admise par la gamma-caméra pour acquérir une projection. Nous avons alors repris l’entraînement du modèle depuis le début, cette fois pour prédire des projections de 30 secondes à partir de projections de 3 secondes. Une étude comparative a ensuite été menée pour évaluer les performances du modèle en termes de prédiction des projections de 30 secondes à partir de 6 secondes et à partir de 3 secondes. Cette comparaison a été réalisée en utilisant les métriques PSNR et SSIM sur les projections, ainsi que sur les images reconstruites avec le calcul de l’activité cumulée.

#### 4.2.3.1 Domaines des projections

Dans le domaine des projections, nous avons procédé à une analyse visuelle des projections comme pour le choix de l’architecture, ensuite nous avons tracé des profils de pixels dans différentes régions d’intérêts et enfin, nous avons calculé le PSNR et le SSIM pour l’ensemble des projections entre les projections de 30s et celle de 30s prédites à partir de celles de 6s, et entre les projections de 30s et celles de 6s. Ces évaluations ont été faites sur tous les jours d’imagerie, et sur le champ de vue utile (UFOV) (figure 3.4).

### 4.2.3.2 Domaines des images reconstruites

Dans le domaine des images reconstruites (annexe A.4, annexe A.2), nous avons également procédé à l’évaluation des PSNR et SSIM comme indiqué dans le domaine des projections. Le PSNR et le SSIM ont été évalués sur 80 coupes coronales de chaque patient et pour chaque jour d’imagerie. En plus, nous avons procédé à une étude quantitative pour chaque approche (6s, MSE-WCGAN, 30s), et celle-ci s’est déroulée comme suit :

1. Calcul de l’activité au sein de chaque organe pour chaque jour d’imagerie. Pour chaque modalité d’imagerie reconstruite et pour chaque jour d’imagerie :
  - Des segmentations (annexe A.4) des organes d’intérêt (rein, foie, tumeurs) ont été réalisées.
  - L’activité a été quantifiée pour chaque organe d’intérêt.
2. Calcul de l’activité cumulée pour chaque organe.
3. Comparaison des valeurs d’activité et d’activité cumulée entre les images 6s, 30s générées par rapport aux images 30 s réellement acquises.

Les mesures d’activité ont été effectuées en ayant calibré (annexe A.1) en amont le système d’imagerie pour le radionucléide  $^{177}\text{Lu}$ . La comparaison des grandeurs a été effectuée par le calcul de l’écart relatif (équation 4.1), entre l’ensemble des données de 6s/MSE-WCGAN et l’ensemble des données de 30 s (référence). Par conséquent, une valeur négative signifie une surestimation de la différence relative. Dans le reste de ce chapitre, l’écart relatif entre les données 30s et les sorties du modèle (MSE-WCGAN) sera référencé 30s/MSE-WCGAN, et celui entre les données 30s et les données 6s sera référencé 30s/6s.

$$Ecart_{relatif}(\%) = \left( 1 - \frac{6s \text{ ou } Mod\grave{e}le}{r\acute{e}f\acute{e}r\acute{e}nce (30s)} \right) \times 100 \quad (4.1)$$

Dans l’ensemble du document, les écarts relatifs ont été calculés en référence aux acquisitions de 30 secondes. Tous les calculs ont été faits sans correction de l’effet volume partiel car cela n’a pas d’influence étant donné que le facteur de correction serait identique pour tous.

L’utilisation de l’écart relatif comme métrique pour comparer les différentes approches dans cette analyse se justifie par plusieurs facteurs. Tout d’abord, dans le contexte d’un échantillon de taille limitée, les tests statistiques peuvent manquer de puissance pour détecter des différences significatives entre les approches comparées. Cela signifie que, même si les différences ne sont pas significatives au sens statistique strict, l’écart relatif permet d’examiner ces variations d’une manière plus fine en mettant en exergue les différences de performance entre les approches, au-delà des seules considérations statistiques. De ce fait, l’écart relatif, bien que complétant les tests statistiques, comme approche comparative est utile pour évaluer les variations entre les approches dans un contexte où la taille d’échantillon peut limiter la portée des conclusions statistiques.

### 4.2.3.3 Diminution du temps d’acquisition par réduction du nombre de projections

Réduire la durée des acquisitions en diminuant le temps par projection est une option, mais une autre option mentionnée dans la littérature [144] consiste à réduire le nombre de projections. Nous avons exploré cette deuxième approche en considérant la possibilité

de prédire les projections manquantes (non réalisées) [144]. Pour cela, nous avons utilisé l'architecture MSE-WCGAN précédente, en repartant de zéro (en termes de poids), et nous l'avons entraînée à prédire les projections manquantes. Nous avons décidé qu'une projection à l'angle  $\theta$  devait servir à estimer les deux projections adjacentes  $\theta + 1$  et  $\theta - 1$ . Cette approche permettrait ainsi d'obtenir les images d'un patient pour trois champs de vue de la caméra en 15 minutes au lieu des 45 minutes habituellement nécessaires.

Enfin, pour maximiser l'optimisation de la réduction du temps d'acquisition, nous avons combiné l'approche de réduction du temps par projection et celle de réduction du nombre de projections en mettant en cascade les deux réseaux précédents, à savoir :

- Réduction du temps par projection : acquisition de chaque projection en 6 secondes au lieu de 30 secondes et prédiction des projections de 30s à partir des projections de 6s avec le MSE-WCGAN d'où la dénomination déjà utilisée MSE-WCGAN.
- Réduction du nombre de projections : prédiction à partir du MSE-WCGAN de deux projections adjacentes à partir d'une seule acquisition, c'est-à-dire la projection à l'angulation  $\theta$  prédit deux projections, une à l'angulation  $\theta - 1$  et l'autre à l'angulation  $\theta + 1$ .

Ainsi, le nombre total de projections passera de 60 à 20 pour réduire le temps d'acquisition. Puis en cumulant (figure 4.2) la réduction du nombre de projections (à 20) et la réduction du temps de projection (à 6s), on obtiendra une réduction cumulée de 75% du temps d'acquisition total. Les trois approches ont été annotées de la façon suivante :

- Approche 1 : réduction du temps par projection,
- Approche 2 : réduction du nombre de projections,
- Approche 3 : combinaison approche 1 et approche 2.

Nous avons comparé ses différentes approches en évaluant l'activité cumulée dans les reins, le foie et les lésions afin de trouver la combinaison optimale pour réduire la durée des acquisitions TEMP à visée dosimétrique.

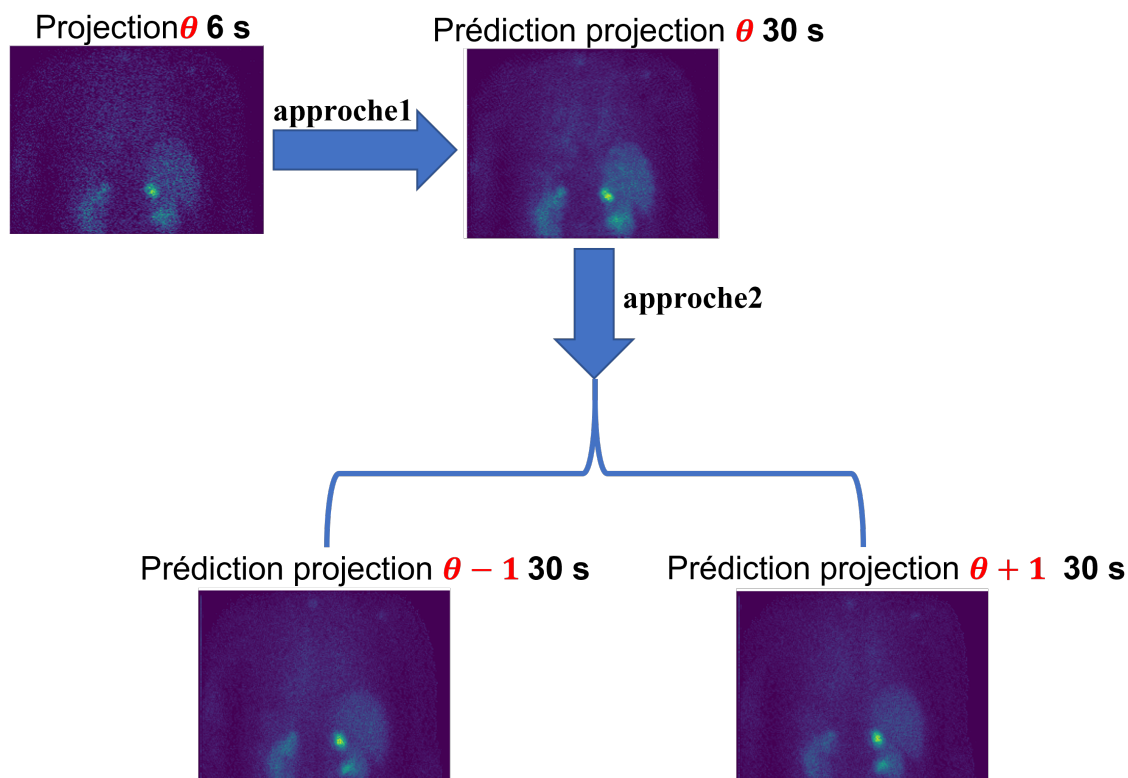


FIGURE 4.2 – Séquence de prédiction de la combinaison des approches 1 et 2. Le temps par projection est réduit de 30s à 6s à l’angulation  $\theta$ , ensuite on prédit la projection de 30s à l’angulation  $\theta$  à partir de la projection de 6s à l’angulation  $\theta$  (approche1), enfin de cette projection 30s à l’angulation  $\theta$  prédite, on prédit la projection 30s à l’angulation  $\theta - 1$  et à l’angulation  $\theta + 1$  (approche2).

## 4.2.4 Généralisation de l’approche

Dans cette section, nous avons exploré la généralisation de notre modèle à de nouveaux contextes. Suite à l’entraînement du modèle sur des images de résolution 256x256 issues de la caméra GEHC, nous avons cherché à évaluer la robustesse du modèle dans deux nouveaux scénarii.

### 4.2.4.1 Échantillonnage spatial réduit

Le modèle MSE-WCGAN a été entraîné à prédire des projections 30s à partir des projections de 6s de dimensions 256x256 pixels. Cependant, pour explorer l’impact de l’échantillonnage sur les performances du modèle, nous avons également testé sa capacité à prédire des images de 30 secondes à partir d’images de 6 secondes mais sur un échantillonnage réduit (128x128 pixels). Cette démarche de test sur un échantillonnage spatial réduit est motivée par le fait que plusieurs centres cliniques utilisent couramment des images de cette résolution plus faible dans leurs protocoles standard. Tester le modèle sur des images de 128x128 permet non seulement d’évaluer sa performance dans un contexte plus proche des pratiques cliniques courantes, mais aussi d’explorer la possibilité de garantir une certaine indépendance du modèle vis-à-vis de l’échantillonnage. Le test du modèle s’est fait en 2 phases comme le montre la figure 4.3. La première phase (cheminement

bleu figure 4.3) a consisté à fournir au modèle une projection 128x128 de 6s pour prédire une projection 128x128 de 30s. Pour la deuxième phase (cheminement rouge figure 4.3), la projection de 6s 128x128 a été suréchantillonnée en une projection de 6s en 256x256 puis fournie au modèle qui prédit une projection de 30s en 128x128.

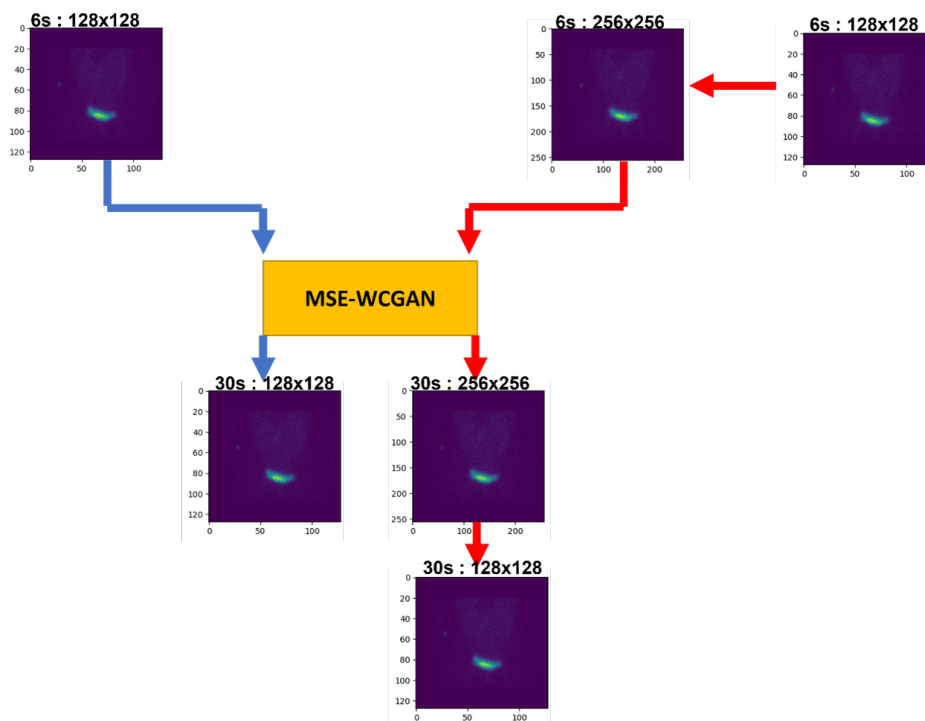


FIGURE 4.3 – Test sur des images de résolution réduite par le cheminement bleu : prédiction d'une projection 30s en 128x128 à partir d'une projection en 128x128 et le cheminement rouge : prédiction d'une image 30s en 128x128 à partir d'une image 6s en 128x128 avec ré-échantillonnage en 256x256.

#### 4.2.4.2 Autre type de caméra

Nous avons également testé le modèle sur des images provenant de la seconde caméra du service, une caméra INTEVO Bold de Siemens. Cette évaluation a permis de déterminer la capacité du modèle à généraliser sur des données acquises par la caméra INTEVO. Quatre acquisitions (J0, J2, J8 et J11) ont été réalisées avec la caméra INTEVO en utilisant un fantôme cylindrique (figure 4.4) d'un volume de 6716 mL, dans lequel étaient insérées six sphères de volumes différents (114,85 mL, 16,28 mL, 8,01 mL, 4,18 mL, 2,06 mL, et 0,5 mL). L'activité volumique dans ces sphères était de 0,665 MBq/mL, tandis que dans le volume du cylindre, elle était de 0,0221 MBq/mL, ce qui établit un contraste de 30 entre le cylindre et les sphères. En raison de l'absence d'accès au mode-list sur la caméra Siemens pour échantillonner différemment les acquisitions, nous avons effectué des acquisitions de 6 secondes et de 30 secondes.



FIGURE 4.4 – Fantôme cylindrique d'un volume de 6716 mL, dans lequel sont insérées six sphères de volumes différents (114,85 mL, 16,28 mL, 8,01 mL, 4,18 mL, 2,06 mL, et 0,5 mL). Les mesures sont réalisées sur la caméra INTEVO Bold de Siemens.

## 4.3 Résultats

### 4.3.1 Facteur optimal de réduction de la durée d'acquisition des projections

Nous avons exploré la question de la sélection de l'architecture d'IA pour la possibilité de prédire des projections de 30s à partir des projections de 6s afin de réduire la durée d'acquisition des projections de 30s à 6s. Au-delà de prédire des projections de 30 secondes à partir d'images de 6 secondes, nous avons complété l'exploration de cette réduction du temps par projection avec l'essai de prédiction d'images de 30 secondes à partir d'images de 3 secondes. L'objectif était de tester les limites du modèle MSE-WCGAN et de déterminer la réduction temporelle maximale possible par projection.

#### Comparaison des prédictions

Les prédictions des projections de 30 secondes à partir de celles 6 secondes (30s/6s) et celles de 30 secondes à partir de celles 3 secondes (30s/3s) ont été comparées à l'image de référence de 30 secondes. Les résultats de cette comparaison doivent permettre de déterminer la faisabilité de la prédiction d'images de 30 secondes à partir d'images de 3 secondes. Si la précision des prédictions est acceptable, cela permettra de réduire encore plus l'empreinte temporelle de l'imagerie dosimétrique de médecine nucléaire.

### Analyse qualitative

Les graphiques A et B de la figure 4.5 comparent respectivement les performances du modèle en termes de PSNR et de SSIM pour deux types de prédictions, (30s/3s) et (30s/6s).

Les deux graphiques révèlent une tendance similaire : les prédictions 30s/6s surpassent systématiquement les prédictions 30s/3s, que ce soit en termes de bruit (PSNR) ou de similarité de structure (SSIM). Cet écart de performance est particulièrement marqué pour les images acquises les premiers jours suivant l'injection du MRP (J0 à J2). De plus, on observe une plus grande stabilité des métriques (PSNR et SSIM) pour les prédictions 30s/6s par rapport aux prédictions 30s/3s pour les différents temps d'acquisitions. Cela traduit une meilleure robustesse du modèle par rapport au jour d'acquisition lorsqu'il utilise des projections 6s comme entrée.

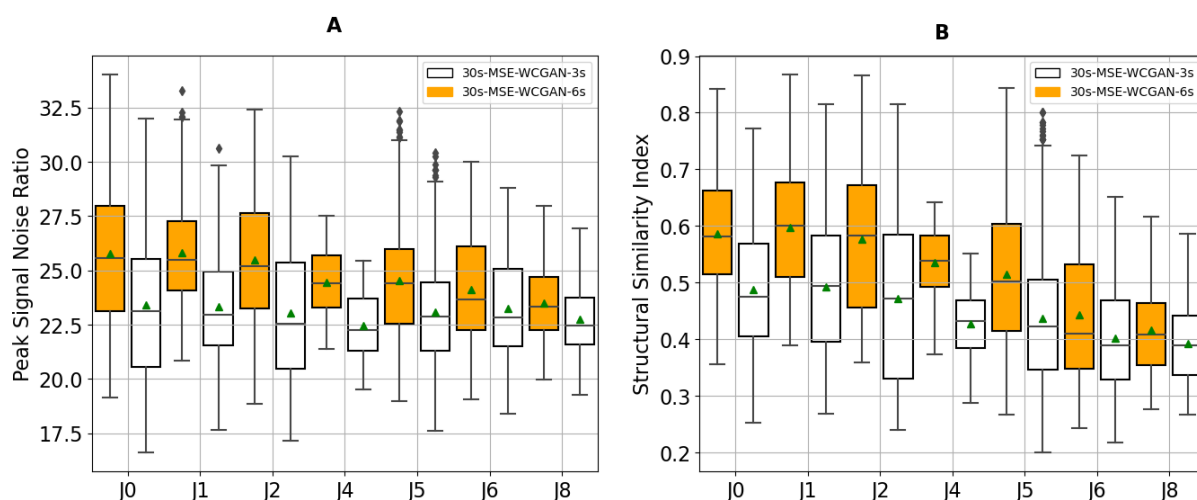


FIGURE 4.5 – Analyse comparative du PSNR (A) et du SSIM (B) de la prédiction de projections TEMP 30s à partir de projections 3s (30s/3s) et 6s (30s/6s).

D'après l'analyse des deux graphes, on peut conclure que les prédictions 30s/6s sont globalement de meilleure qualité que les prédictions 30s/3s. Cela est vrai tant pour le PSNR que pour le SSIM. Ces résultats suggèrent que l'utilisation de projections 6s comme entrée pour la prédiction de projections 30s est l'option optimale.

### Analyse quantitative sur les reins et le foie

Nous avons mené ensuite une analyse quantitative sur la même problématique 30s/6s et 30s/3s. Les trois graphes de la figure 4.6 comparent l'activité cumulée évaluée à partir des images 30s/3s et 30s/6s par rapport à l'activité cumulée évaluée à partir de l'image de référence de 30s. Les graphes montrent les écarts relatifs de l'activité cumulée dans le rein droit (A), le rein gauche (B) et le foie (C) des patients, par rapport à la référence de 30s. Pour les reins droits et gauches (graphes 1 et 2), l'activité cumulée évaluée à partir des images 30s/6s est plus proche de l'activité cumulée de référence 30s que celle évaluée à partir des images 30s/3s. L'écart relatif maximal pour l'activité cumulée évaluée à partir des images 30s/3s est d'environ 12,7%, tandis que pour les images 30s/6s, cet écart n'est que d'environ 7,7%. En ce qui concerne le foie (graphe C), la tendance des résultats est



similaire à celle observée pour les reins. L'activité cumulée évaluée à partir des images 30s/6s se rapproche davantage de l'activité cumulée de référence 30s comparativement à celle évaluée à partir des images 30s/3s. L'écart relatif maximal pour l'activité cumulée évaluée à partir des images 30s/3s est d'environ 6,5%, alors que pour les images 30s/6s, cet écart n'est que d'environ 3,0%, en plus de cela, on a une dispersion large des écarts relatifs pour les images 30s/3s pour l'ensemble des organes.

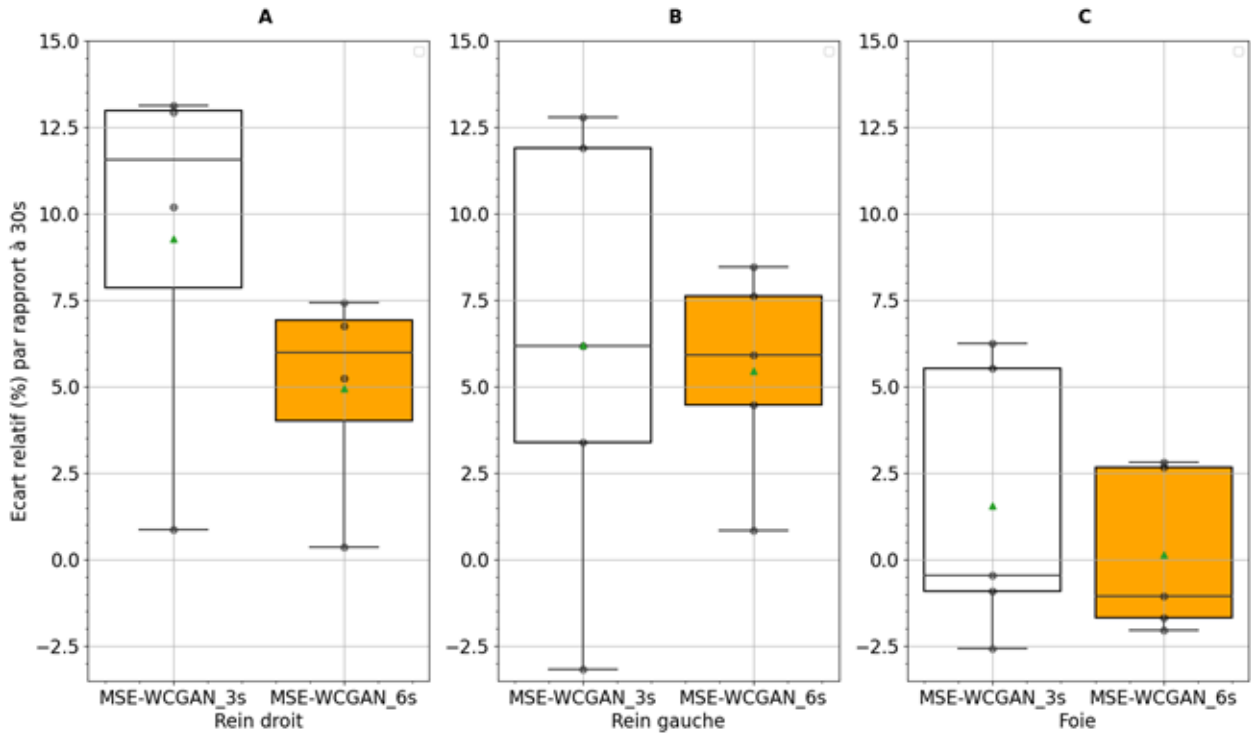


FIGURE 4.6 – Ecart relatifs en activités cumulées du rein droit (A), du rein gauche (B) et du foie (C) de l'approche des images de 30s/6s et des 30s/3s par rapport à l'approche de référence 30s.

### Analyse quantitative sur les lésions des patients

Au total 18 lésions (tableau 4.2) ont été segmentées, soit 7 lésions hépatiques, 7 lésions osseuses, 2 lésions surrénales et 2 lésions ganglionnaires. Ces lésions étaient issues des 3 patients qui étaient traités pour un mCPRC et 2 pour une TNE.



Type de lésions	Volume [mL]
Ganglionnaires	4,6
	2,1
Surrénales	17,7
	4,1
Hépatiques	12,4
	6,7
	5,4
	2,3
	1,9
Osseuses	1,8
	1,3
	7,5
	5,0
	4,3
	3,0
	2,8
	2,7
2,2	

TABLE 4.2 – Les différentes lésions segmentées dans cette étude et leur volume associé.

Le graphe de la figure 4.7 présente une comparaison entre l'activité cumulée des lésions prédites sur les images 30s/3s et les images 30s/6s avec l'activité cumulée de l'image de référence 30s. En analysant les graphes, on constate que les écarts relatifs des activités cumulées des lésions évaluées sur les images de 30s/3s sont plus élevées et avec une plus grande dispersion que celles évaluées sur les images 30s/6s. Cela indique que le modèle MSE-WCGAN est capable de prédire l'activité cumulée des lésions avec plus de précision lorsqu'il est entraîné sur des images 6s que lorsqu'il est entraîné sur des images de 3s.

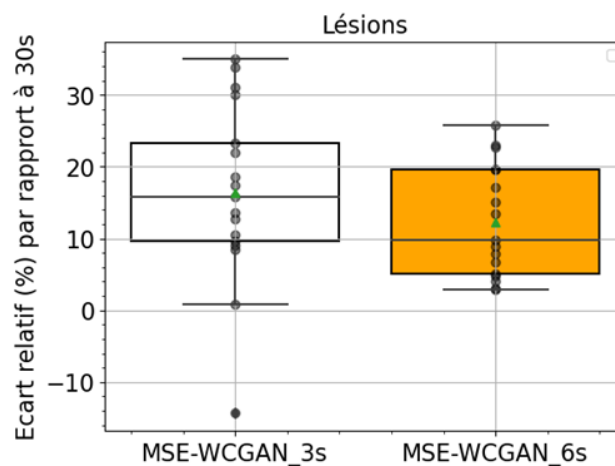


FIGURE 4.7 – Ecart relatif en % entre l'activité cumulée des lésions évaluées à partir des images 30s/3s et 30s/6s et l'activité cumulée évaluée à partir des images de référence 30s.

### 4.3.2 IA et durée d'acquisition des projections

Nous venons de montrer que la prédiction des projections de 30s à partir des projections de 6s présentait de meilleurs résultats qu'à partir des projections de 3s. La question légitime que nous nous sommes posés ensuite, était de savoir si on pouvait directement utiliser les projections acquises en 6s au lieu de prédire avec l'IA, des projections de 30s à partir des projections acquises en 6s. Pour cela, nous avons comparé qualitativement et quantitativement des projections acquises en 30s (référence) à des projections acquises en 6s et à des projections de 30s prédites à partir des projections acquises en 6s que nous appellerons toujours MSE-WCGAN dans le reste du document.

#### Objectifs et résultats attendus

L'objectif de cette étude était de déterminer si les projections de 6s ou les projections MSE-WCGAN peuvent remplacer les projections de 30s sans perte de précision qualitative et quantitative.

#### 4.3.2.1 Analyses qualitatives

##### Domaine des projections

En qualitatif, les projections obtenues par le MSE-WCGAN et celles acquises en 30 secondes pour cinq patients montre une concordance, comme illustré pour un patient mC-PRC dans la figure 4.8. Les lésions A, B et C sont visibles dans les trois séries d'images, mais elles apparaissent moins distinctes dans les projections de 6 secondes par rapport à celles de 30 secondes et aux images traitées par le MSE-WCGAN, qui présentent un meilleur contraste et une définition plus précise des contours des lésions. Cet effet est particulièrement marqué sur les images tardives (J6), également présentées dans cette figure. Cependant, il est à noter que dans les cas où les projections de 6 secondes manquaient de statistiques de comptage suffisantes pour certaines lésions, le modèle MSE-WCGAN n'a pas apporté d'amélioration significative, comme illustré par les lésions A et B à J6.

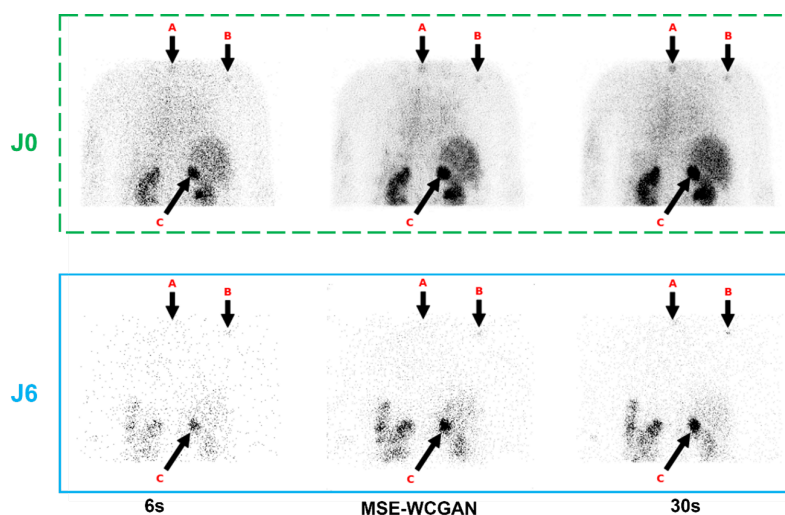


FIGURE 4.8 – Vues comparatives des projections 6s (à gauche), MSE-WCGAN (au milieu) et 30s réellement acquise (à droite). La première et la deuxième ligne représentent respectivement les images acquises à J0 et J6.

Nous avons également généré des profils de pixels pour une bande de largeur équivalente à 16 pixels sur les projections de référence (30s), du MSE-WCGAN et de 6s. Cela a été réalisé sur les régions présentant des lésions ainsi que sur des régions sans lésion. Ces profils d'intensité moyenne, tracés à la fois sur les régions du bruit de fond et des zones de fixation, concordent entre la projection MSE-WCGAN et la projection de référence pour la projection à J0 et la projection acquise tardivement (J6), comme illustré à la figure 4.9. En revanche, avec les profils issus des projections de 6s, on constate une dispersion plus prononcée des profils, et cela s'accroît davantage au temps tardif (J6).

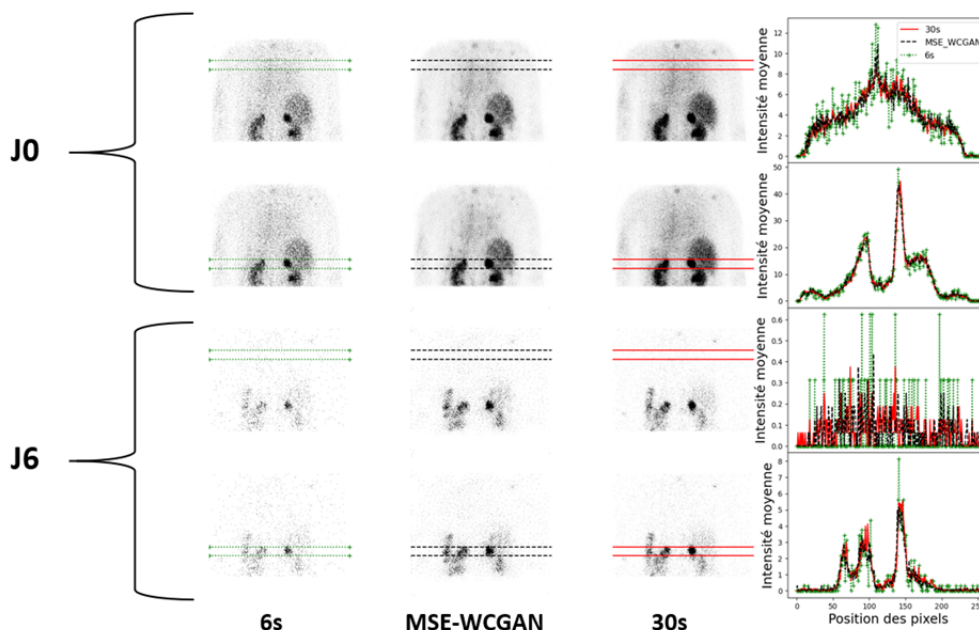


FIGURE 4.9 – Profils de pixels sur la projection 6s (première colonne), projection MSE-WCGAN (deuxième colonne) et la projection 30s (troisième colonne). Les profils en bande sont ceux tracés sur la projection 6s en pointillés (+), sur la projection MSE-WCGAN en traits (- -) et la projection 30s en ligne (-). Les bandes de profil de pixel ont une largeur de 16 pixels, chaque valeur d'intensité moyenne a été multipliée par 5 pour la projection 6s. Les deux premières lignes sont des images acquises à J0 et les deux dernières lignes sont des images acquises à J6.

En plus des comparaisons précédentes, nous avons comparé le PSNR et le SSIM entre les projections 6s, les projections MSE-WCGAN aux projections 30s pour nos cinq patients test (3 mCPRC et 2 TNE) (figure 3.3). Le nombre de projections était de 120 (60 thorax + 60 abdomen), ce qui correspondait au nombre de projections par patient et par jour d'imagerie. L'analyse statistique du PSNR et du SSIM (figure 4.10) entre projections 30s et MSE-WCGAN, et entre les projections 30s et 6s a révélé des différences significatives. La différence est plus significative avec la métrique PSNR, et est particulièrement prononcée pour les jours d'imagerie J0 à J4 ( $p \approx 0$ ). La différence n'est pas significative pour le jour J5 ( $p = 0,09$ ), mais elle réapparaît les jours suivants, bien que moins prononcée entre J0 et J4 ( $p < 10^{-4}$ ). Ces résultats suggèrent que le modèle MSE-WCGAN génère des projections de 30s de meilleure qualité que les projections acquises en 6s, en particulier pour les premiers jours d'imagerie (J0, J1, J2 et J4). La qualité des projections 30s prédites par le modèle MSE-WCGAN se détériore légèrement pour les images les plus tardives (J5,

J6 et J8).

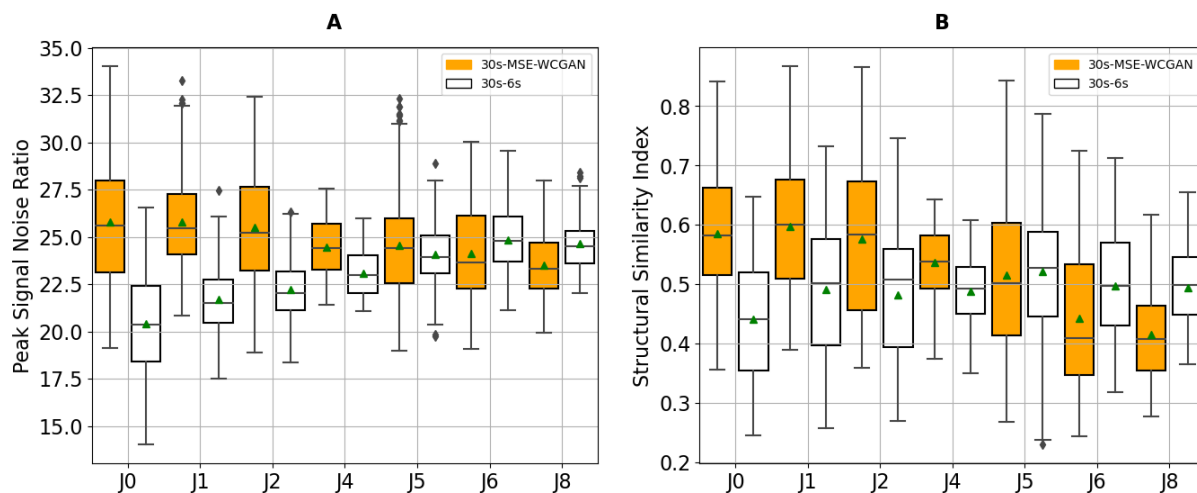


FIGURE 4.10 – Comparaison du PSNR et du SSIM pour chaque point temporel d'acquisition de nos cinq patients. Le nombre de points utilisés pour les boîtes à moustaches était de 120 (60 thorax + 60 abdomen) multiplié par le nombre de patients pour le jour d'imagerie concerné.

### Domaine des images reconstruites

La même étude comparative faite dans le domaine des projections a été réalisée dans le domaine des images reconstruites. La figure 4.11 présente un exemple de la comparaison visuelle que nous avons effectuée sur les coupes coronales des images reconstruites de 30s, 6s et les images MSE-WCGAN pour l'un (mCPRC) des cinq patients. Sur l'ensemble des trois séries d'images, nous avons pu identifier les principaux organes, tels que les reins, le foie et les lésions. Cependant, il est important de noter que les images acquises avec une durée de 6 secondes présentent davantage de bruit et une dégradation notable de la qualité du foie sur les acquisitions les plus tardives, contrairement aux images de 30 secondes et à celles traitées par le MSE-WCGAN. De même, pour les plus petites lésions au niveau de l'abdomen en raison du bruit de fond des images de 6s et de la faible statistique de comptage, elles sont difficilement individualisables particulièrement pour les acquisitions tardives. Il est également à noter que le MSE-WCGAN n'a pas significativement amélioré cet aspect, comme illustré dans la figure 4.11.

En outre, l'analyse PSNR et SSIM résumée à la figure 4.11 a montré que les reconstructions générées par le MSE-WCGAN étaient systématiquement supérieures à celles des projections de 6s, quel que soit le jour de l'acquisition. Il est intéressant de noter que nous avons observé que les valeurs de SSIM (figure 4.12) entre les images 30s et MSE-WCGAN étaient proches de 0,9, ce qui souligne la bonne similitude entre les deux ensembles de données. Il est important de noter que bien que nous ayons observé un PSNR faible entre les projections SPECT, ce PSNR s'est amélioré de manière significative après la reconstruction avec l'algorithme OSEM. Cela s'explique par le fait que les projections SPECT individuelles contiennent du bruit et des artefacts qui sont courants dans les acquisitions à faible dose. Cependant, l'algorithme OSEM (Ordered Subsets Expectation Maximization) est conçu pour atténuer ces imperfections et améliorer la qualité globale de l'image reconstruite. L'algorithme OSEM utilise des itérations pour réduire le bruit et augmenter la

résolution spatiale en combinant l'information de toutes les projections. Ce processus de reconstruction permet de lisser les variations et d'améliorer la précision des détails, ce qui se traduit par une augmentation du PSNR. Ainsi, malgré une qualité initiale inférieure des projections individuelles, le processus de reconstruction avec OSEM produit des images finales de bien meilleure qualité.

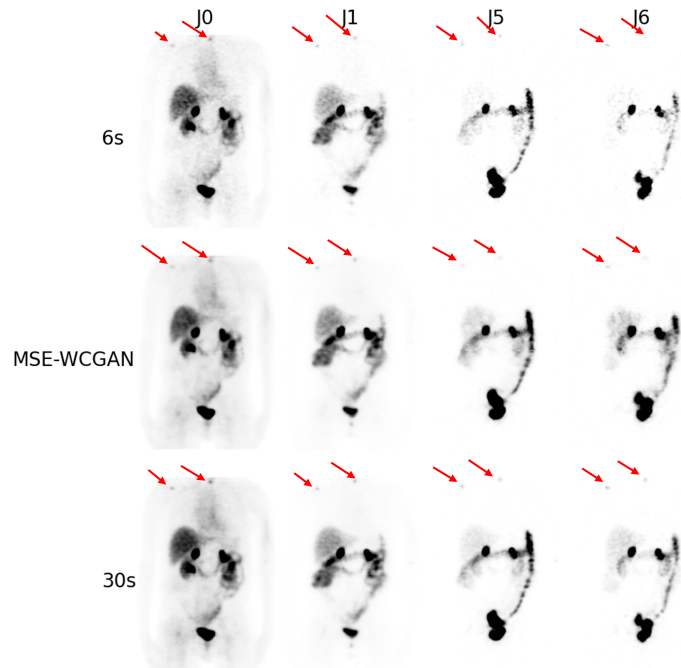


FIGURE 4.11 – Exemple de vues coronales des images reconstruites d'un patient (mC-PRC) à J0(4h), J1(24h), J5(120h) et J6(144h). La première rangée du haut montre les images reconstruites à partir des projections de 6s, la deuxième ligne les images reconstruites à partir des projections MSE-WCGAN et la dernière ligne les images reconstruites à partir des projections de 30s.

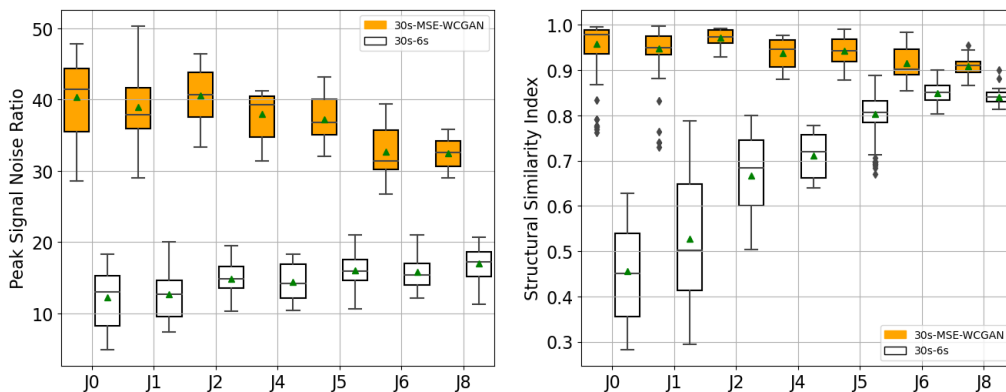


FIGURE 4.12 – Analyse qualitative avec PSNR et SSIM pour les images reconstruites des cinq patients (3 mCPRC et 2 TNE). Pour chaque jour d'imagerie, le PSNR et le SSIM ont été évalués pour l'ensemble des projections.

### 4.3.2.2 Analyses sur la quantification absolue

Nous avons mené la même étude sur les données des patients (organes à risque et lésions).

#### A propos des organes à risques

**Concentration radioactive des organes à risque** : La figure 4.13 présente les différences relatives à différent temps d'imagerie entre les images reconstruites issues des projections de 30s, des projections MSE-WCGAN et des projections 6s pour les reins des patients. Comme nous n'avons que les données d'un seul patient à J2, J4 et J8, nous n'avons pas observé de variation dans les écarts relatifs correspondants. A noter, sur la figure 4.13, le cas d'un patient, qui n'a qu'un rein (ce qui explique l'absence de données pour le rein gauche) et qui a eu une imagerie à J2. De même, avec les acquisitions d'objet-test, nous avons observé des concentrations radioactives plus proches obtenues avec l'approche MSE-WCGAN que celle de 6s par rapport aux images reconstruites de 30s. En particulier aux acquisitions les plus tardives, la concentration radioactive estimée à partir des images issues du MSE-WCGAN avait un écart relatif proche de 10 %, alors que l'approche 6s présentait des écarts allant jusqu'à 40 %.

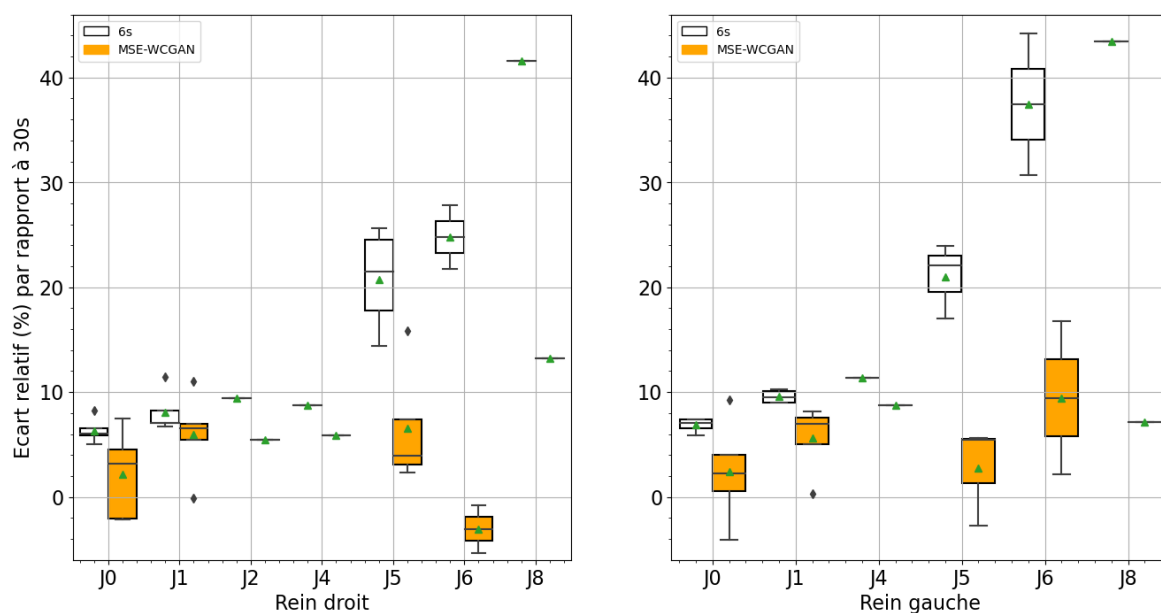


FIGURE 4.13 – Différence relative de concentration radioactive entre les reins droits (gauche) et les reins gauches (droite) entre les images reconstruites 30s et les approches MSE-WCGAN et 6s pour chaque jour d'imagerie.

Nous avons observé le même comportement avec les données issues des foies des patients, comme le montre la figure 4.14. Les écarts moyens par rapport à la concentration radioactive de référence étaient inférieurs à 10 % pour MSE-WCGAN contre plus de 75 % pour les 6s. Il est intéressant de noter que la distribution des écarts relatifs à J5 pour 30s/6s présentait une grande variabilité. Parmi les données des cinq patients testés, trois étaient atteints d'un mCPRC sans lésion hépatique, traités au  $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA, et deux étaient atteints de TNE avec des lésions hépatiques, traités par  $^{177}\text{Lu}$ Lu-DOTATATE. À

J5, les patients atteints de mCPRC présentaient une concentration radioactive hépatique plus faible que celle des patients atteints de TNE. Nous avons émis l'hypothèse que la faible concentration de radioactivité dans le foie "non malade" des patients mCPRC contrairement aux patients métastatiques hépatiques dans le cadre de leur TNE a probablement affecté le processus de reconstruction pour restaurer avec précision les niveaux de radioactivité hépatique (figure 4.14). Nous avons également mené une analyse pour vérifier si les résultats quantitatifs moyennés entre les thérapies PSMA et DOTATATE, sont cohérents pour chacune de ces thérapies, étant donné les différences de distribution tumorale. Pour les thérapies PSMA (figure 4.14), les écarts relatifs en activité étaient plus grands que ceux avec les thérapies DOTATATE, ce qui est en accord avec l'hypothèse.

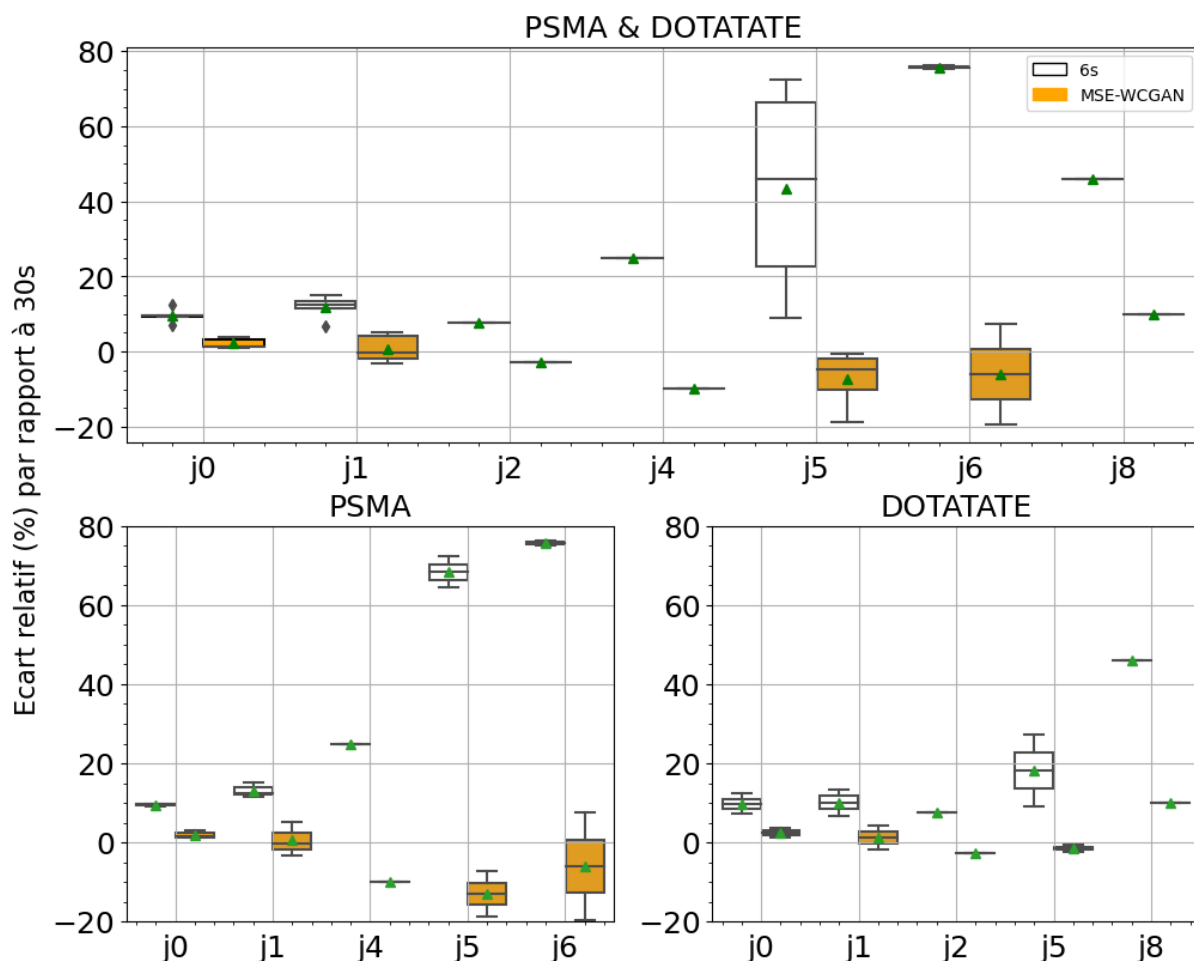


FIGURE 4.14 – Différence relative de concentration radioactive du foie entre les images reconstruites 30s et les approches MSE-WCGAN et 6s pour chaque jour d'imagerie. L'image de haut représente les écarts relatifs confondus sur les deux types de traitement, et les deux images en dessous présentent les écarts relatifs par type de traitement, à gauche le PSMA et à droite le DOTATATE.

**Activité cumulée des organes à risque :** Comme le montre la figure 4.15, les différences relatives en activité cumulée avec le MSE-WCGAN étaient plus faibles qu'avec 6s, pour le foie et les deux reins. Les écarts moyenne en activité cumulée du foie par rapport à l'approche 30s étaient de 0,3 % et 14,7 % pour les MSE-WCGAN et 6s, respectivement. Les reins ont présenté des résultats similaires, mais moins marqués avec 5,5 et 10,7 %



comme écart relatif moyenne pour les deux mêmes approches. De manière intéressante, nous avons remarqué que les écarts d'activités cumulées étaient plus petits que les écarts de concentration d'activité évalués par jour d'imagerie.

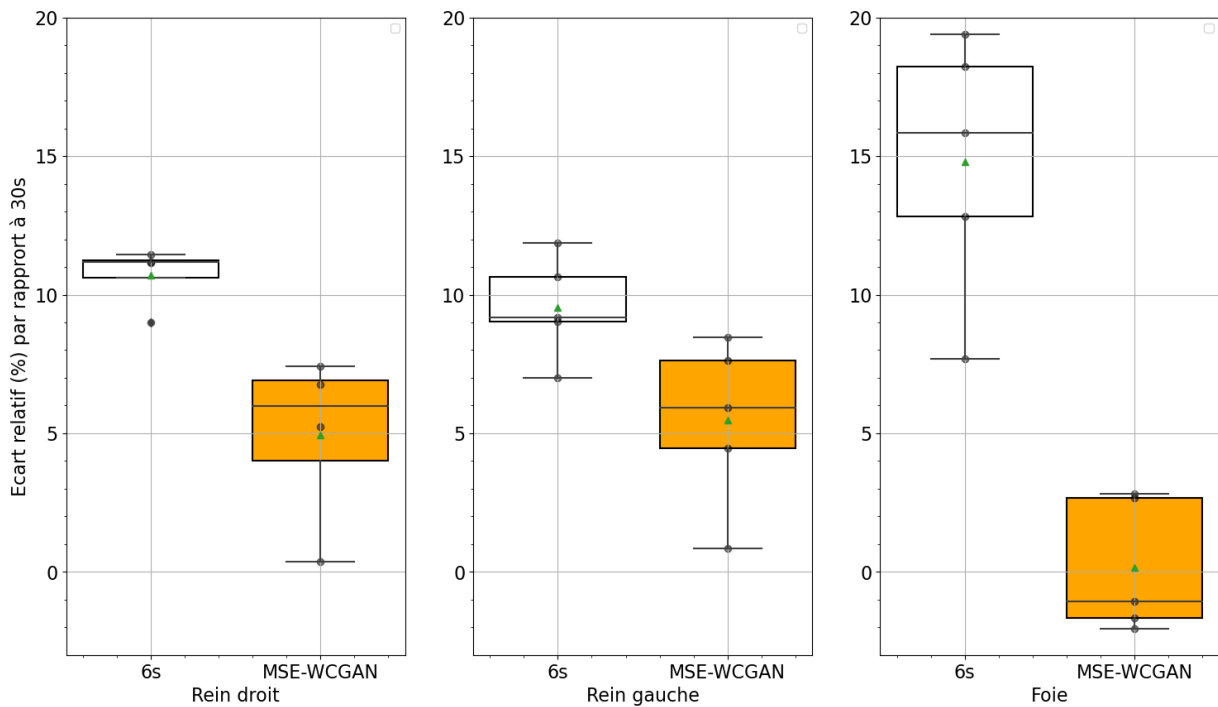


FIGURE 4.15 – Distribution des écarts relatifs des activités cumulées dans le rein droit (gauche), le rein gauche (milieu) et le foie (droite) entre les approches 6s et MSE-WCGAN par rapport à l'approche 30s.

### A propos des lésions

**Concentration radioactive des lésions :** Pour les tumeurs, contrairement aux organes à risque, nous avons observé des différences plus importantes entre les activités évaluées chaque jour pour chaque tumeur avec le MSE-WCGAN par rapport à 6s (figure 4.16).



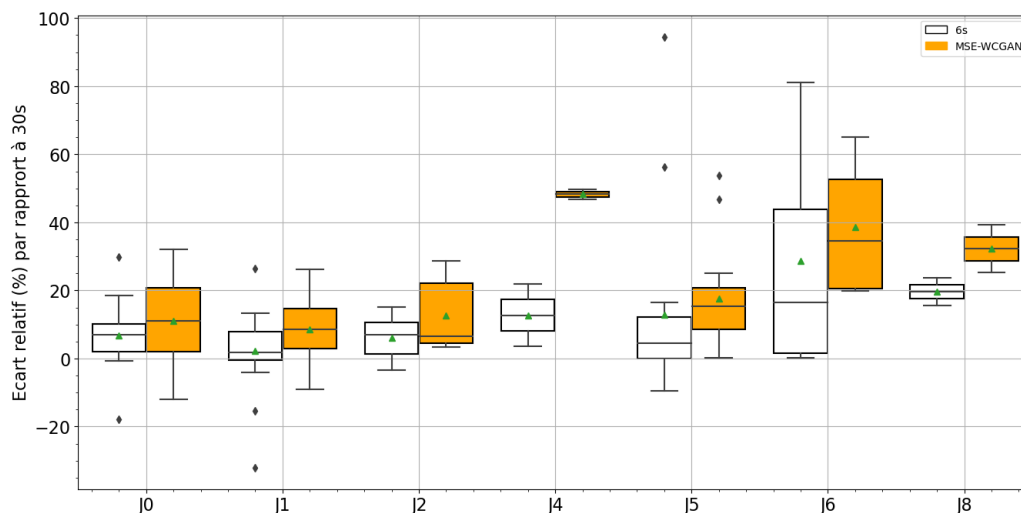


FIGURE 4.16 – Différence relative de concentration radioactive des lésions entre les images reconstruites 30s et les approches MSE-WCGAN et 6s pour chaque jour d'imagerie.

**Activité cumulée des lésions :**

Les écarts relatifs en activité cumulée varient (figure 4.17) de 2,0% à 27,0% pour les MSE-WCGAN, tandis qu'ils varient de -5,0% à 11,8% pour les 6s. Les écarts relatifs les plus grands sont constatés pour les tumeurs de plus petites tailles et les écarts les plus petits pour les tumeurs de plus grandes tailles. En plus des valeurs extrêmes en termes d'écarts relatifs, la moyenne des erreurs en activités cumulées est plus élevée pour le 30s/MSE-WCGAN que pour le 30s/6s, avec respectivement 13,8% et 3,0%.

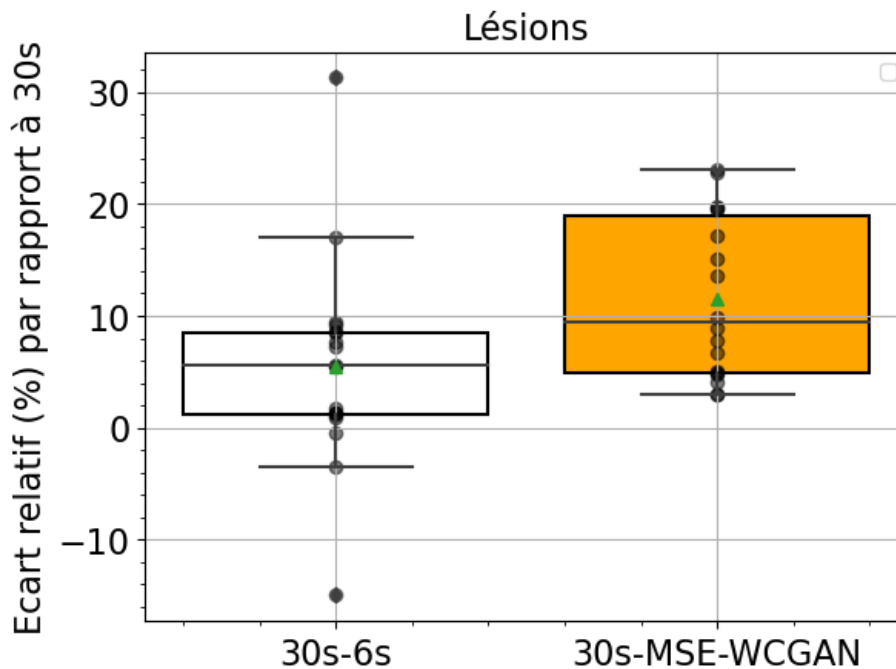


FIGURE 4.17 – Distribution des écarts relatifs des activités cumulées dans les lésions entre les approches 6s et MSE-WCGAN par rapport à l'approche 30s.

### Comparaison des lésions hépatiques et osseuses : Analyse préliminaire

Une comparaison exploratoire des lésions hépatiques et osseuses a été réalisée. Bien que les données soient limitées (tableau 4.2, page 68), des tendances intéressantes sont apparues.

**-Lésions osseuses** (figure 4.18) : L'écart relatif entre les activités cumulées évaluées sur les images MSE-WCGAN et celles évaluées sur les images 30s augmente avec la fixation, atteignant un pic pour une activité cumulée inférieure à 117 MBq.h avant de diminuer. Ce comportement n'est pas observé pour les 30s/6s. Par contre, une relation en fonction du volume ne permet pas de définir une tendance.

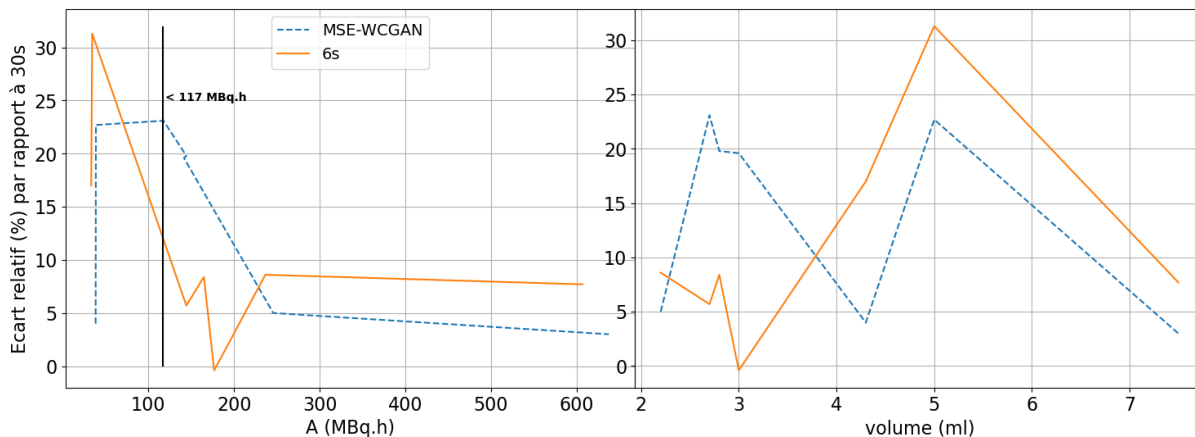


FIGURE 4.18 – Caractérisation de la variation des écarts des lésions osseuses. Le graphe de gauche montre la variation des écarts relatifs en fonction de l'activité cumulée, et le graphe de droite la variation des écarts relatifs en fonction du volume.

**-Lésions hépatiques** (figure 4.19) : L'écart relatif d'activité cumulée pour les MSE-WCGAN augmente avec le volume de la lésion, atteignant un maximum pour un volume inférieur à 5,4 mL. Au-delà de ce seuil, l'écart relatif diminue. Cette tendance n'est pas observée pour les images de 6s. A contrario, une tendance se dégage en fonction de l'activité cumulée pour les 30s/6s et les 30s/MSE-WCGAN. On peut remarquer qu'au-delà de 700 MBq.h l'évolution des écarts relatifs demeure constant pour les deux groupes (6s, MSE-WCGAN).

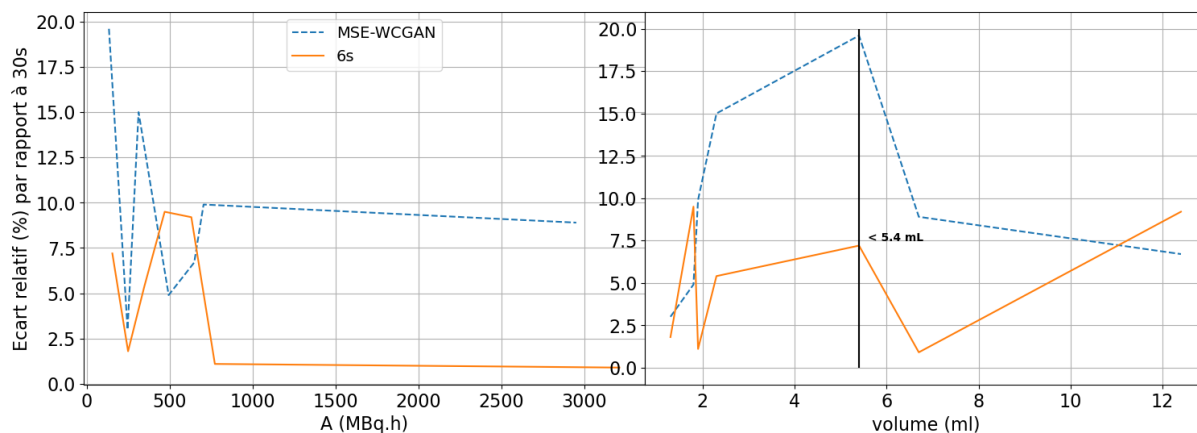


FIGURE 4.19 – Caractérisation de la variation des écarts relatifs des lésions hépatiques. Le graphe de gauche montre la variation des écart relatifs en fonction de l'activité cumulée, et le graphe de droite la variation des écart relatifs en fonction du volume.

Ces résultats préliminaires suggèrent que la précision de l'estimation de l'activité cumulée par le modèle dépend du type de lésion. Pour les lésions hépatiques, la précision est liée au volume de la lésion, tandis que pour les lésions osseuses, elle est liée à la capacité de fixation de celles-ci.

#### 4.3.2.3 Test sur des images à échantillonnage réduit

En faisant une analyse visuelle, on remarque que la performance du modèle MSE-WCGAN est fonction de la résolution des images en entrée. En effet, pour les zones de fortes fixations (exemple la vessie) comme montré à la figure 4.20 pour une entrée en 128x128, le modèle n'arrive pas à restituer toutes les valeurs de pixels contrairement avec une entrée suréchantillonnée en 256x256 (dimensions d'apprentissage). Cela est probablement dû au fait que les images en 128x128 contiennent des valeurs plus élevées en pixels que les images de résolution 256x256. Le modèle peut donc avoir plus de difficultés à restituer les valeurs quantitatives dans les images en 128x128. Cependant, en suréchantillonnant les entrées aux dimensions de formation du modèle, ce problème peut être atténué. La méthode de suréchantillonnage des entrées aux dimensions d'entraînement du modèle a été choisie pour l'évaluation des données en 128x128.

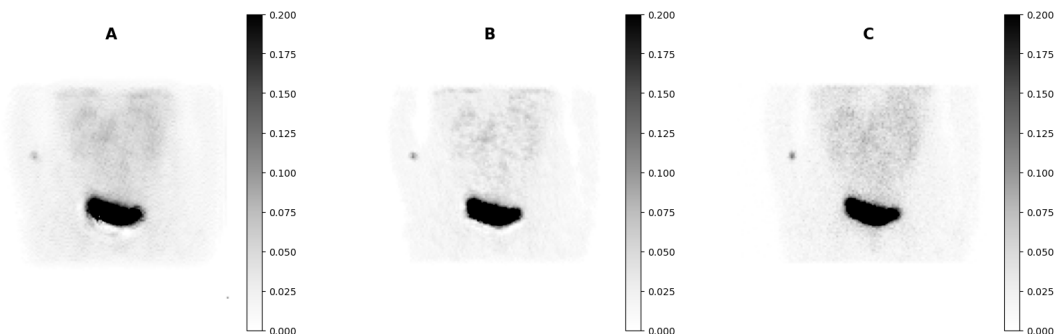


FIGURE 4.20 – Aspect visuel des projections : la projection 30s 128x128 prédite à partir d'une projection 6s 128x128 (A), la projection 30s 128x128 prédite à partir d'une projection de 6s 128x128 mais suréchantillonnée en 256x256 avant inférence dans le modèle et sous-échantillonnée en sortie du modèle (B), et la projection de référence 30s 128x128 (C).

### Analyse qualitative des résultats en 128x128

L'analyse des résultats qualitatifs et quantitatifs de ces tests de robustesse permet de mieux comprendre les limites du modèle MSE-WCGAN et d'identifier les points d'amélioration possibles. La comparaison des performances du modèle sur des images de résolution réduite nous permet de déterminer sa capacité à s'adapter à des contextes différents et d'en évaluer la généralisation. La figure 4.21 présente une comparaison qualitative en PSNR et SSIM entre les projections de 6s en 128x128, les projections 30s 128x128 prédites par le modèle à partir des projections de 6s en 128x128 suréchantillonnées en entrée par rapport aux projections de référence de 30s 128x128. Les graphes de la figure 4.21 montrent d'une part que les projections de 128x128 de 30s prédites à partir des projections 128x128 de 6s (suréchantillonnées en entrée) sont moins bruitées que celles de 128x128 de 6s avec la métrique PSNR. La qualité des projections prédites se dégrade pour les images les plus tardives (c'est-à-dire à dire J1 et J7) par rapport aux images de 6s. D'autre part, en termes de similarité avec la métrique SSIM, les projections de 6s ont plus de ressemblances aux projections de 30s que les projections 30s prédites par le modèle.

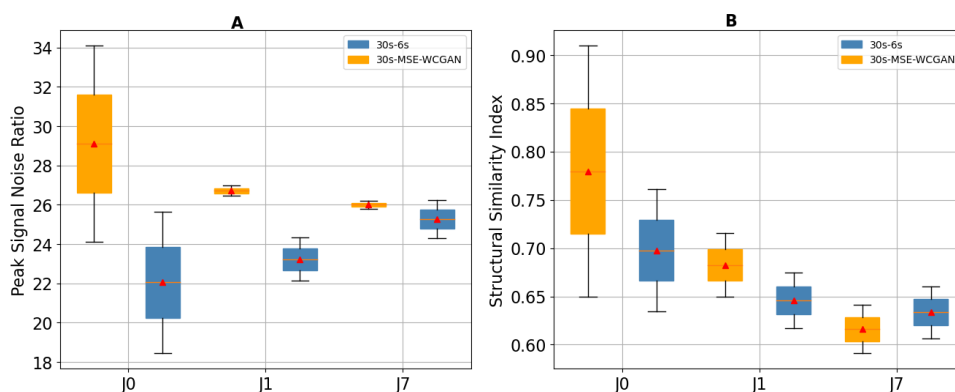


FIGURE 4.21 – Analyse comparative en PSNR (A) et en SSIM (B) d'une part des projections TEMP 30s prédites à partir de projections 6s 128x128 et d'autre part des projections 6s par rapport aux projections de références 30s.

### Analyse quantitative des résultats en 128x128

Pour l’analyse quantitative, l’activité cumulée a été évaluée sur les reins et le foie et sur des images reconstruites en projections 128x128 6s, des images reconstruites projections 30s prédites par le modèle et des images reconstruites des projections de référence de 30s. Comme le montre le tableau 4.3, il y a des différences significatives dans les activités cumulées pour les reins et le foie avec les activités cumulées provenant des images de 6s, de 30s prédites par rapport aux images de référence 30s. Les écarts relatifs entre l’activité cumulée évaluée sur la reconstruction des projections de 6s et celle de 30s on a respectivement 0,57% et -1,31% pour le rein droit et le rein gauche, tandis que l’écart pour le foie est notablement plus élevé (-14,26%). En comparaison aux écarts sur les reconstructions des 30s prédites à celles de référence de 30s, les écarts sont plus importants pour les reins (-11,62% pour le droit et -30,82% pour le gauche), mais un écart légèrement meilleur pour le foie (-10,48%).

Organes	Écart relatif (%) 30s-6s	Écart relatif (%) 30s-MSE-WCGAN
Reins droit	0,57	-11,62
Rein gauche	-1,31	-30,82
Foie	-14,26	-10,48

TABLE 4.3 – Comparaison de l’activité cumulée évaluée à partir des images de 6s et MSE-WCGAN par rapport à l’activité cumulée évaluée sur les images de 30s.

### Implications

Pour les images en 128x128, quantitativement, les images reconstruites des projections de 6s semblent être plus précises pour les mesures rénales, tandis que les projections 30s prédites par le MSE-WCGAN pourraient être préférables pour le foie en raison de l’écart relatif inférieur.

### Impact de la résolution des images

De l’analyse qualitative à l’analyse quantitative, on remarque que le modèle MSE-WCGAN est capable de prédire l’activité dans les organes à risque avec des images 128x128 mais avec un écart relatif plus grand que les images en 256x256 même avec des images 128x128 suréchantillonnées en 256x256. Cela indique que la performance du modèle diminue lorsque l’échantillonnage des images est réduit. Cela est probablement dû au fait que les images de résolution réduite contiennent plus d’informations quantitatives par voxel que les images de résolution plus élevée.

### 4.3.3 IA et durée d’acquisition des projections contre IA et nombre de projections

Nous avons mené une étude comparative entre trois approches : la réduction du temps par projection (approche 1), la réduction du nombre de projections (approche 2) et la combinaison des deux approches (approche 3). L’objectif était de déterminer quelle stratégie permettrait d’optimiser la réduction du temps d’acquisition en TEMP tout en maintenant le côté qualitatif et quantitatif les images obtenues. L’évaluation de ces trois approches a été réalisée en comparant les images reconstruites à partir du résultat de prédiction de

chacune d'entre elles et de celle de l'acquisition standard de 60 projections de 30s. L'activité cumulée dans les organes d'intérêt a été calculée pour évaluer la précision quantitative des approches 2 et 3 par rapport à l'approche 1. Nous avons utilisé des diagrammes de quartiles pour visualiser les écarts relatifs par rapport à 30s (%) pour chaque approche et chaque organe. Les écarts relatifs médians et les plages interquartiles ont été utilisés pour évaluer la performance et la cohérence des résultats.

### Comparaison globale qualitative

En faisant une évaluation comparative de deux approches (approche 1 et approche 2) en termes de qualité des projections, les résultats (figure 4.22) ont démontré une supériorité constante de l'approche 1, tant sur le plan du PSNR que du SSIM. L'approche 1 a non seulement affiché des valeurs de PSNR plus élevées, indiquant une meilleure fidélité du signal, mais elle a également surpassé l'approche 2 en termes de SSIM, montrant ainsi une meilleure préservation des structures de l'image. De plus, l'approche 1 a révélé une variabilité moindre dans ses résultats, suggérant une plus grande robustesse et fiabilité dans divers contextes d'application. Ces résultats indiquent que, qualitativement, sur la base des métriques PSNR et SSIM, il est préférable d'utiliser le modèle MSE-WCGAN pour prédire des projections de 30 secondes à partir de projections de 6 secondes, plutôt que de réduire le nombre de projections, puis de prédire les projections manquantes avec ce même modèle.

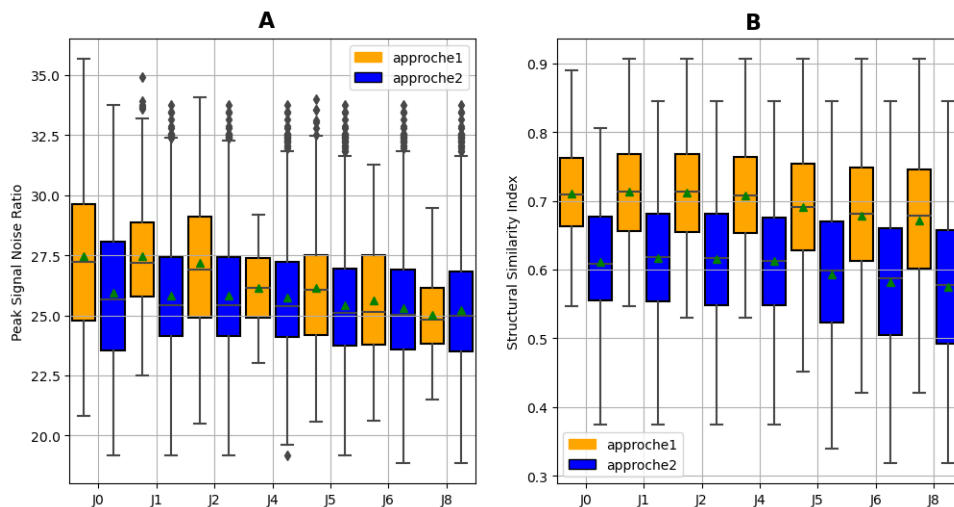


FIGURE 4.22 – Comparaison qualitative du PSNR et du SSIM entre l'approche1 (réduction du temps par projection) et l'approche2 réduction du nombre de projections par rapport à l'acquisition standard (60 projections de 30s chacune).

### Comparaison globale quantitative

La figure 4.23 présente une comparaison de l'activité cumulée sur les images 30s standard à celle évaluée pour les trois approches et sur les trois organes étudiés (foie, rein droit et rein gauche). Concernant le foie, il existe une différence significative entre l'approche 1 et l'approche 2 ( $p < 0,05$ ), mais aucune différence significative n'a été observée entre l'approche 1 et l'approche 3. En ce qui concerne le rein droit, les trois approches présentent des différences significatives ( $p < 0,05$ ), avec une performance optimale de l'approche 1,

caractérisée par une dispersion moindre des valeurs. Pour le rein gauche, une différence significative est notée entre l'approche 1 et l'approche 2 ( $p < 0,05$ ), tandis qu'aucune différence significative n'est observée entre l'approche 1 et l'approche 3.

En examinant les résultats pour les trois organes, on peut observer certaines tendances générales :

- Approche 1 : Cette approche a tendance à avoir des écarts relatifs médians plus bas pour tous les organes, ce qui indique une meilleure performance globale. De plus, les plages interquartiles sont généralement plus petites, ce qui suggère une plus grande cohérence dans les résultats.
- Approche 2 et Approche 3 : Ces approches par rapport à l'approche 1 ont tendance à avoir des écarts relatifs médians plus élevés et des plages interquartiles plus larges, ce qui pourrait indiquer une plus grande variabilité dans les résultats et une performance globalement inférieure.

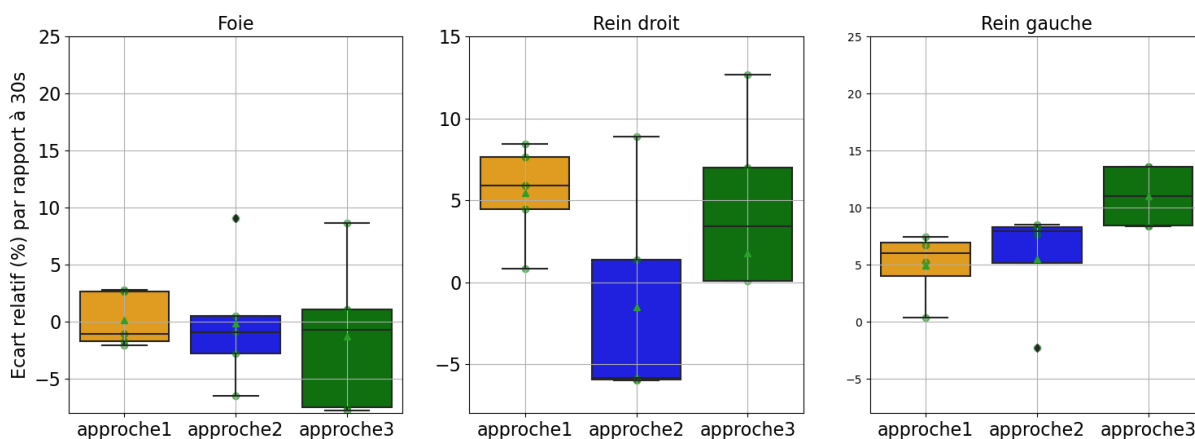


FIGURE 4.23 – Comparaison quantitative inter-approches des activités cumulées évaluées sur le foie et les reins.

En intégrant les données sur les lésions (figure 4.24) dans l'analyse globale, nous pouvons observer les tendances suivantes :

- Approche 1 : Cette approche montre des écarts relatifs moyens bas pour les lésions, indiquant une différence plus petite par rapport aux approches 2 et 3.
- Approche 2 et 3 : Ces approches par rapport à l'approche 1 ont montré des écarts relatifs moyens plus élevés pour les lésions, et la plage interquartile étendue suggère une plus grande variabilité dans les résultats.

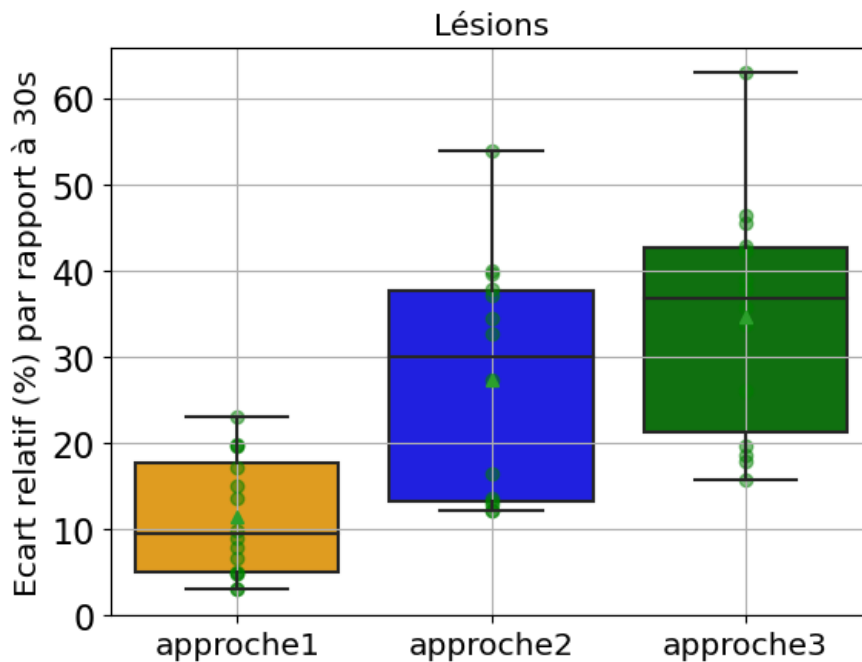


FIGURE 4.24 – Comparaison quantitative inter-approches des activités cumulées évaluées sur les lésions.

L'analyse comparative des trois approches révèle que l'approche 1 se distingue comme la stratégie la plus performante en termes de réduction du temps d'acquisition de l'imagerie TEMP. L'approche 2 (réduction du nombre de projections d'un facteur 3) et l'approche 3 (combinaison de 1 et 2) ne sont pas retenues car les données obtenues ont des écarts relatifs plus élevés par rapports à l'acquisition standard de 60 projections de 30s tant sur les organes que sur les lésions. D'autres part il faut noter que cumuler les deux approches (approches 3) augmente les erreurs par combinaison des erreurs de chacune des approches (approche 1 et approche 2).

Il est donc essentiel de comprendre que bien que la réduction du nombre de projections (approche 2) semble prometteuse pour accélérer le processus d'acquisition, elle entraîne une dégradation importante de la qualité des données, avec des écarts plus marqués dans la quantification des images, particulièrement sur les petites structures comme les lésions. Quant à l'approche combinée (approche 3), en intégrant à la fois la réduction du temps d'acquisition et du nombre de projections, elle amplifie les erreurs inhérentes à chacune des approches prises individuellement. Ce cumul d'erreurs se traduit par non seulement une perte de précision mais aussi une augmentation du risque d'interprétation erronée, notamment pour les zones complexes de l'image. Par conséquent, l'approche 1 s'avère être la plus adaptée, car elle parvient à réduire le temps d'acquisition sans compromettre autant la qualité de l'image.



### 4.3.4 Etude sur objets-test

#### 4.3.4.1 Objet-test Liqui-Fil

##### Analyse visuelle

Sur l'ensemble des trois séries d'images (figure 4.25), nous avons observé la présence des deux objets-test reins de J0 à J10. Cependant, les images obtenues avec une durée d'acquisition de 6 secondes sont plus bruitées que celles générées par le MSE-WCGAN et celles avec une acquisition de 30 secondes. Bien que la sphère qui se trouve dans la cavité abdominale du fantôme soit présente dans toutes les séries d'images, elle est moins visible dans les images reconstruites à partir des acquisitions de 6 secondes à J3. Pour les acquisitions les plus tardives (J6 et J10), la sphère est quasiment invisible sur les images de 6 secondes, contrairement aux images de 30 secondes et à celles traitées par le MSE-WCGAN, qui montrent un meilleur contraste et une meilleure définition des contours.

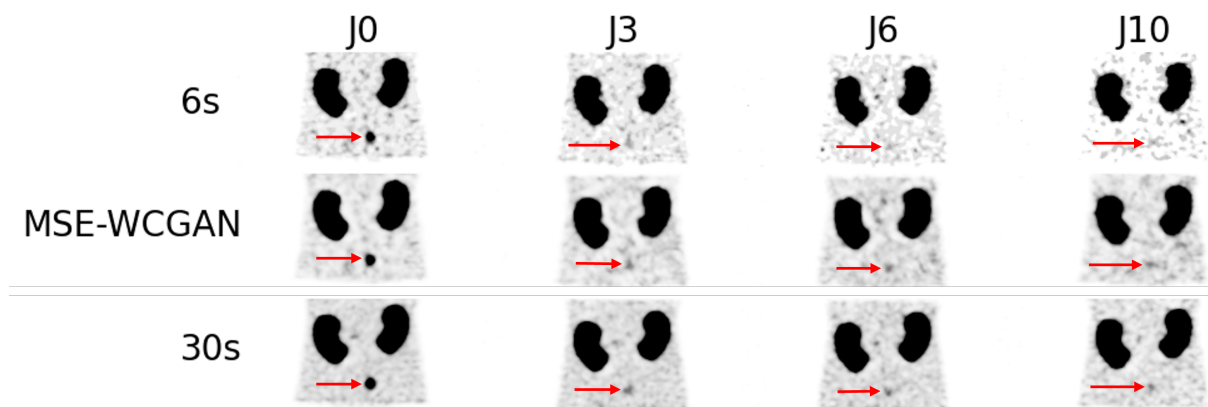


FIGURE 4.25 – Exemple de vues coronales des images reconstruites de l'objet-test Liqui-Fil à J0(4h), J3(72h), J6(144h) et J10(240h). La première rangée du haut montre les images reconstruites à partir des projections de 6s, la deuxième ligne les images reconstruites à partir des projections MSE-WCGAN et la dernière ligne les images reconstruites à partir des projections de 30s.

##### Concentration radioactive

La comparaison des concentrations radioactives sur l'objet test a montré des différences relatives plus faibles pour MSE-WCGAN que pour les 6s, sauf à J0 pour les deux reins, comme illustré à la figure 4.26. Nous avons également observé une surestimation de la concentration radioactive pour les images reconstruites MSE-WCGAN à J0 et J3 (reins droit et foie) par rapport à celles de 30s. De plus, nous avons remarqué que l'écart entre les concentrations radioactive des 6s et MSE-WCGAN s'est réduit au fil des acquisitions. À J10, la différence relative entre les reins droit et gauche par rapport aux 30s était respectivement de 6 et 7 % pour les MSE-WCGAN alors qu'elle était à 9 % pour les 30s/6s. Les résultats pour le foie étaient similaires à ceux observés pour les reins, mais avec un écart moins marqué entre la différence moyenne. Les différences relatives observées entre les organes (reins et foie) sont comprises entre -6 et 7 % pour les MSE-WCGAN tandis que pour les 6s, ces différences sont comprises entre 4 et 9 % pour les reins et entre 11 et 16 % pour le foie.

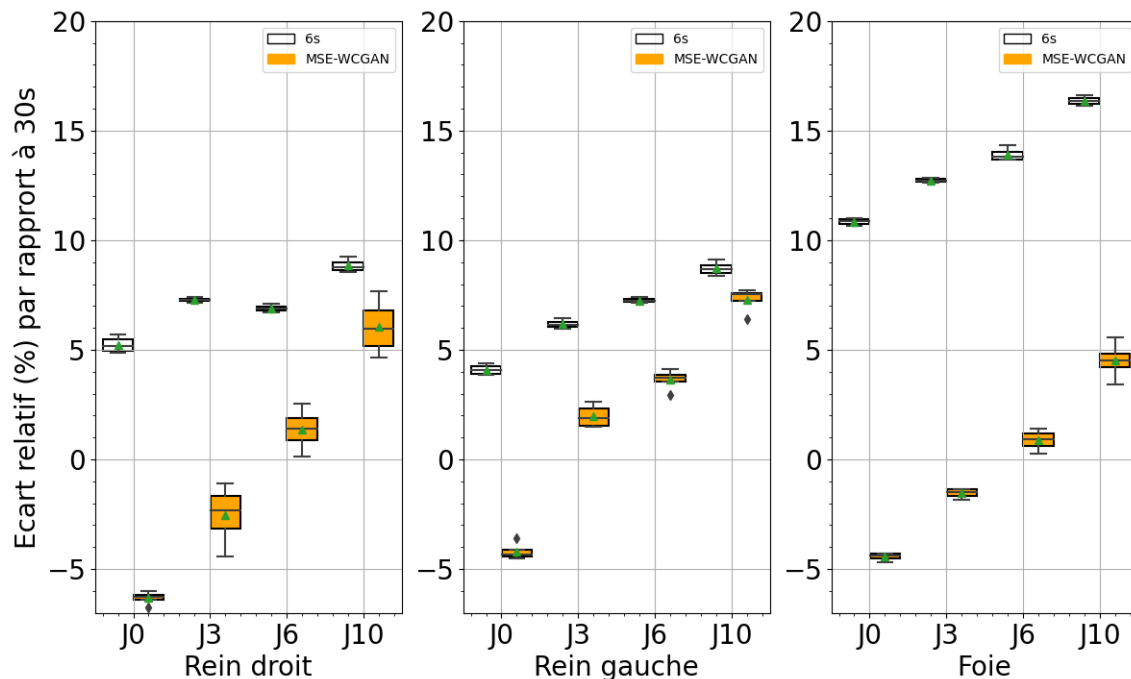


FIGURE 4.26 – Différence relative de concentration radioactive pour le rein droit (gauche), le rein gauche (milieu) et le foie (droite) par rapport à celles estimées avec l'acquisition de 30s, et à celle estimée avec la prédiction MSE-WCGAN, et l'acquisition 6s, pour chaque jour d'imagerie.

Pour l'ensemble des trois sphères (figure 4.27), nous avons observé des différences relatives plus faibles avec les MSE-WCGAN que les 6s. La sphère de 1 mL située dans le volume de base du fantôme présentait les différences les plus élevées, jusqu'à 50 et 60 % pour les MSE-WCGAN et 6s respectivement. Nous avons également remarqué que les différences relatives diminuaient pour les deux approches au fur et à mesure que la concentration de l'activité diminuait, sauf dans la sphère de 1 mL. Le modèle MSE-WCGAN s'est avéré efficace pour restituer la concentration radioactive dans les sphères de 8 et 20 ml avec des erreurs relatives inférieures à 15 %, tandis que des erreurs allant jusqu'à 25 % (à J10) ont été observées pour les 30s/6s. Nous pouvons noter que la sphère de 20 ml a présenté des résultats légèrement meilleurs à J10 pour les 6s (9 %) que pour les images MSE-WCGAN (12 %).

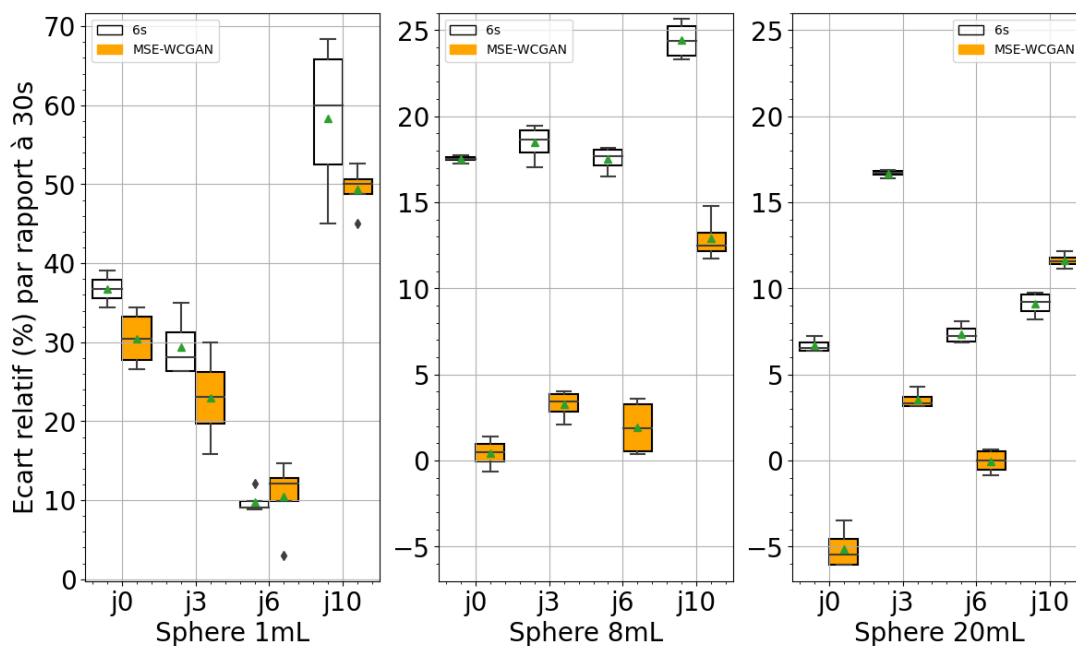


FIGURE 4.27 – Différence relative de concentration radioactive pour la sphère de 1 mL (à gauche), la sphère de 8 mL (au milieu) et la sphère de 20 mL (à droite) par rapport à celles estimées avec l’acquisition des 30s, et à celle estimée avec la prédiction MSE-WCGAN, et l’acquisition 6s, pour chaque jour d’imagerie.

### Activité cumulée

Nous avons par la suite estimé les activités cumulées dans les organes et les sphères et les avons comparées respectivement à celles calculées à partir des images reconstruites des projections de 30s. Dans la figure 4.28, nous avons observé que les MSE-WCGAN conduisent à des différences relatives plus faibles que les 6s. En effet, les différences relatives d’activités cumulées étaient inférieures à 8 % avec les MSE-WCGAN pour l’ensemble des organes et entre à 8 et 15 % pour les 6s.

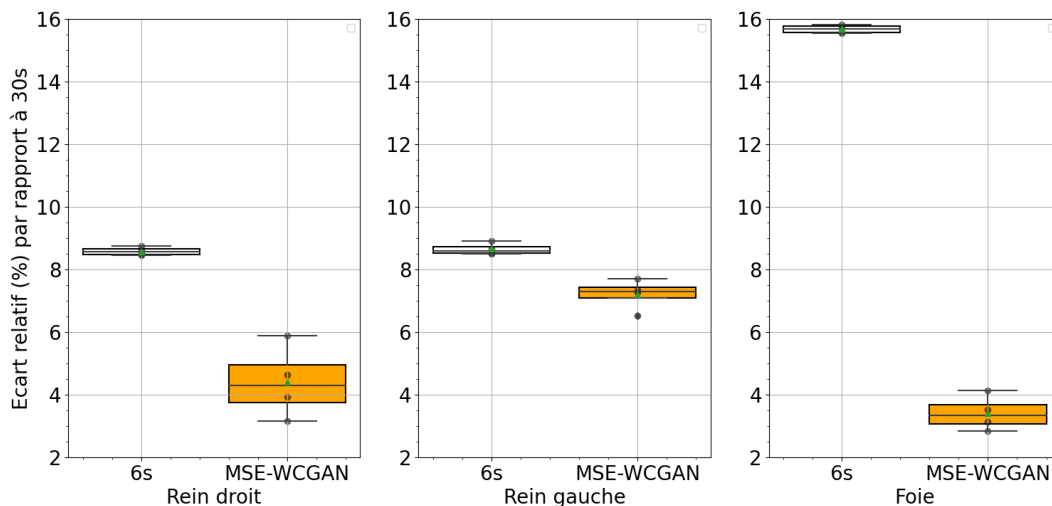


FIGURE 4.28 – Rein droit (gauche), rein gauche (milieu) et foie (droite) de l'objet-test. Comparaison des activités cumulées entre les approches 6s et MSE-WCGAN par rapport aux approches 30s pour chaque jour d'imagerie.

Nous avons effectué une évaluation similaire pour les sphères. Les résultats obtenus indiquent que les MSE-WCGAN présentent des différences relatives inférieures à celles observées avec les 6s (voir figure 4.29). Plus précisément, les écarts pour les sphères de 8 et 20 mL sont respectivement de 6,9% et 8,2 % par rapport aux valeurs des 30s/MSE-WCGAN, contre 20,4 % et 12,4 % pour les 30s/6s. Pour la sphère de 1 mL, les différences relatives étaient comparables, soit 21,7 % pour les MSE-WCGAN et 24,0 % pour les 6s. Il est important de souligner la grande dispersion des résultats pour la sphère de 1 mL par rapport aux sphères de 8 et 20 mL. Les différences relatives pour cette sphère variaient de 14,5 % à 25,5 % pour les MSE-WCGAN et de 19,5 % à 27,0 % pour les 6s. Ces observations suggèrent que l'algorithme de reconstruction a rencontré des difficultés à converger vers une solution appropriée pour la sphère de 1 mL.

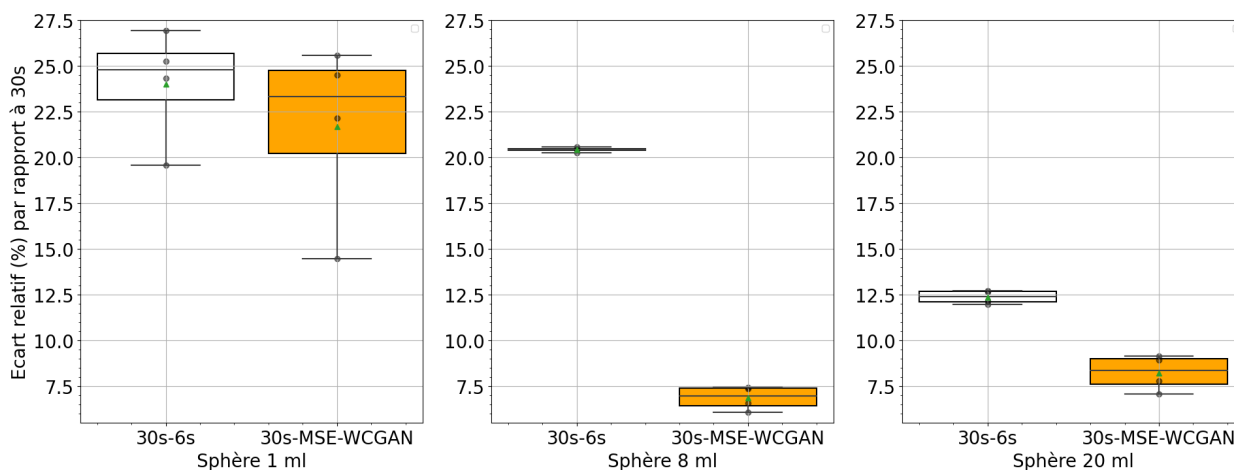


FIGURE 4.29 – Distribution des écarts relatifs des activités cumulées dans les sphères entre les approches 6s et MSE-WCGAN par rapport à celle de 30s. Sphère de 1mL (gauche), sphère de 8mL (milieu), sphère de 20mL (droite).

#### 4.3.4.2 Objet-test fantôme cylindre : Test sur des images acquises sur un autre type de gamma caméra

Le modèle MSE-WCGAN a été entraîné sur les données mode-list provenant de la caméra Discovery NM/CT 670 pour prédire les projections de 30s/6s. Afin d'évaluer la capacité du modèle à être robuste vis à vis d'images générées par d'autres types de gamma caméras, nous avons testé sa performance sur des images de 256x256 pixels provenant d'une gamma caméra Intevo. Pour faire cette évaluation, nous avons fait plusieurs acquisitions avec un fantôme cylindrique contenant des sphères de tailles différentes (section 4.2.4.2).

##### Analyse visuelle

Comme le montre la figure 4.30, la comparaison visuelle, entre les projections générées et les projections de 30 secondes de référence pour cet objet-test, concorde. Les sphères représentées par les lettres A, B sont présentes dans les trois séries d'images mais moins visibles dans la projection 6s que sur la projection de 30s prédite par le MSE-WCGAN et celle de référence 30s où on a un meilleur contraste et une meilleure définition des bords. Ce comportement est plus accentué pour les images les plus tardives (J11).

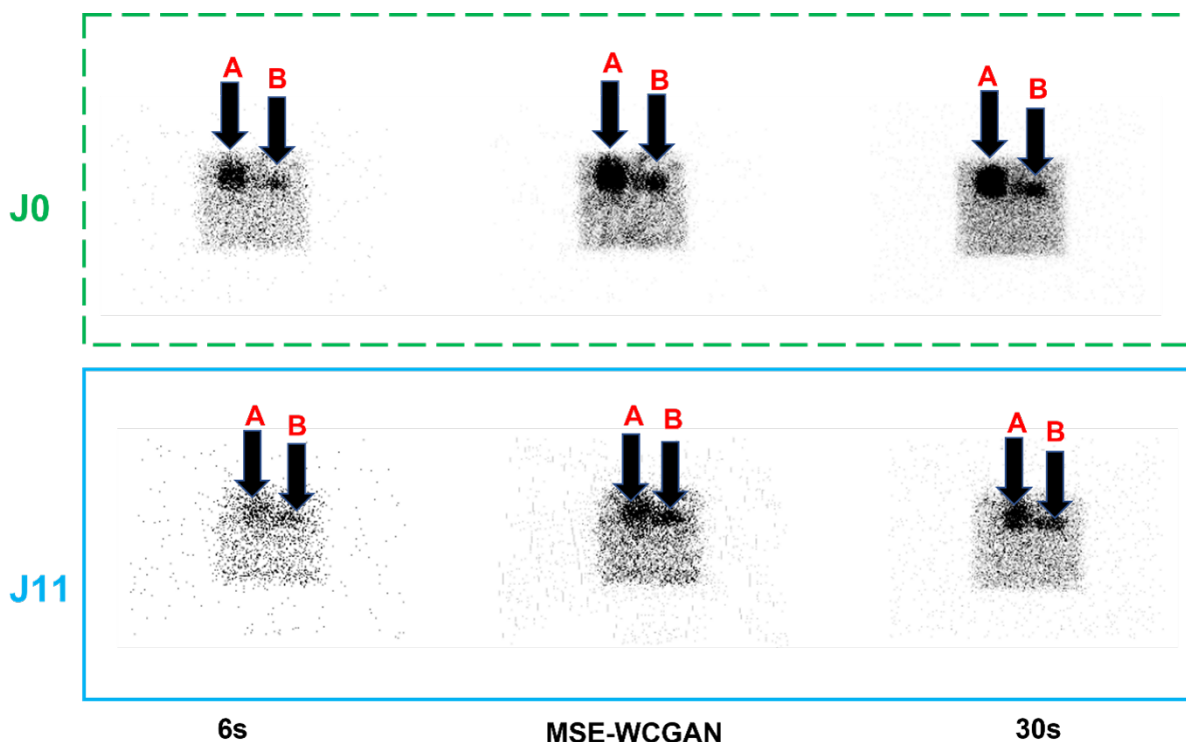


FIGURE 4.30 – Vues comparatives des projections 6s (première colonne), MSE-WCGAN (deuxième colonne) et 30s (référence) (dernière colonne) des images provenant du système d'imagerie Intevo d'un objet-test. La première et la deuxième ligne représentent respectivement les images acquises à J0 et J11.

### Profil de pixels

Des profils de bandes larges de 20 pixels ont été générées sur les projections de référence, celle de 6s et celles MSE-WCGAN sur les sphères et dans le volume de base du cylindre. Ces profils d'intensité moyenne, tracés à la fois sur les régions du volume du cylindre et des sphères, concordent entre le MSE-WCGAN et les images de référence pour les images à J0 et les images tardives (J11), comme l'illustre la figure 4.31 contrairement aux projections de 6s où les profils sont un peu plus dispersés, et cette dispersion est plus visible pour le volume du cylindre.

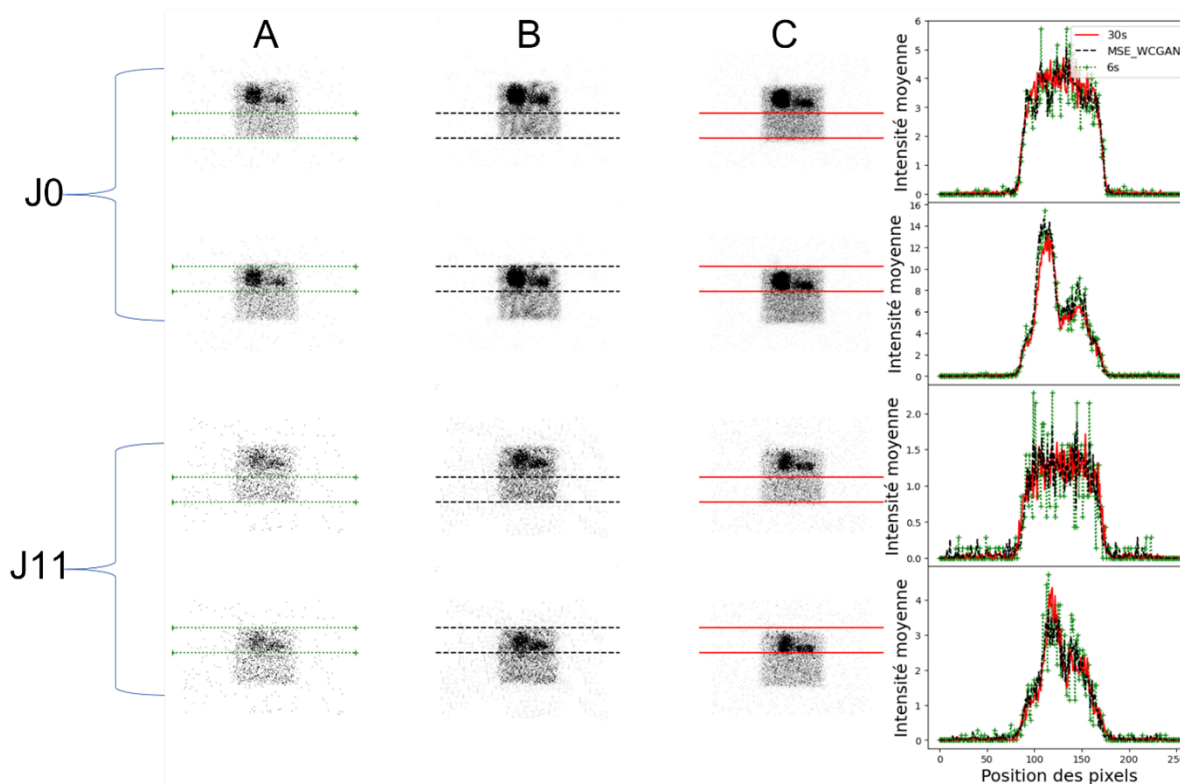


FIGURE 4.31 – Profils des pixels des projections des images de l'objet-test provenant de l'Intevo sur la projection 6s (A), la projection MSE-WCGAN (B) et la projection 30s (C). Les profils en pointillés sont ceux tracés sur la projection MSE-WCGAN, en croix sur la projection 6s et en ligne continue sur la projection de référence 30s. Les bandes de profil de pixels ont une largeur de 20 pixels, chaque valeur d'intensité moyenne a été multipliée par 5 pour la projection 6s. Les trois premières lignes sont des images acquises à J0 et les trois dernières lignes sont des images acquises à J11.

### PSNR et SSIM

Le PSNR et le SSIM ont été évalués sur les projections des différentes modalités. Les deux graphes de la figure 4.32 montrent l'évolution du PSNR et du SSIM en fonction des jours d'imagerie sur les projections provenant de la gamma caméra Intevo. Les deux graphes comparent les performances de la prédiction par le modèle MSE-WCGAN d'une projection 30s (en orange), d'une projection 6s (en blanc) par rapport à la projection de référence de 30s.

On observe que le PSNR (figure 4.32) entre les projections 30s et les projections MSE-WCGAN est toujours supérieur à celui entre les projections 30s et les projection 6s. Cela signifie que les projections 30s générées par le MSE-WCGAN sont de meilleure qualité que les projections de 6s, en comparaison avec l'image de référence 30s. L'écart de PSNR entre les deux types d'images est moins important pour les jours les plus tardifs d'imagerie. Autrement dit, la qualité de des projections MSE-WCGAN se rapproche davantage de celle des projections 6s à mesure que l'image devient de plus en plus tardive. De manière similaire au PSNR, le SSIM (figure 4.32) entre les projections 30s et celle générées par le MSE-WCGAN est supérieur à celui entre les projections de 30s et 6s pour les deux premiers jours d'imagerie (J0 à J2). Cela signifie que les projections 30s prédites par le MSE-WCGAN sont moins bruitées que les projections de références 30s en termes de similarité des structures qu'avec les projections de 6s. Cependant, pour les acquisitions les plus tardives, la qualité des images prédites se dégrade et devient inférieure à celle de 6s.

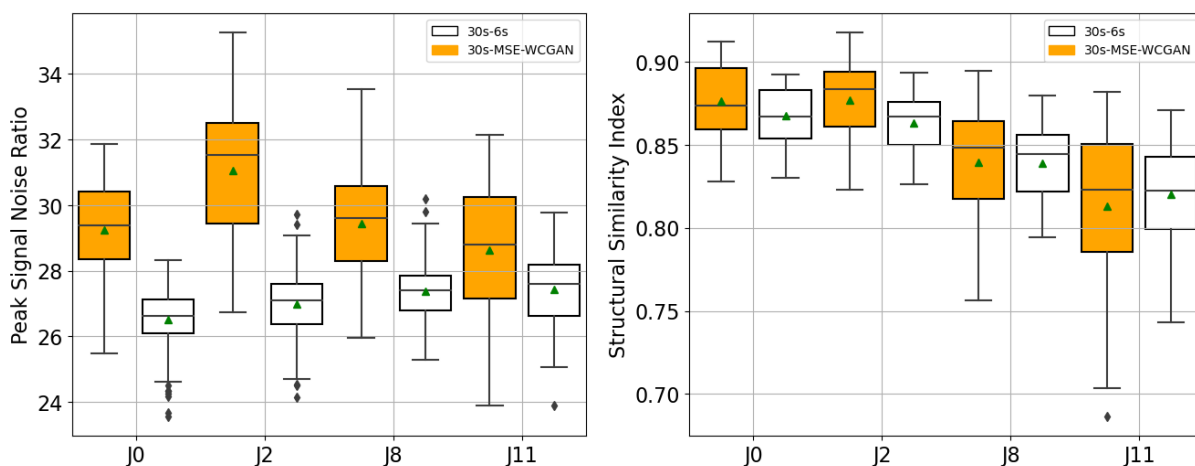


FIGURE 4.32 – Analyse comparative en PSNR (graphe à droite) et en SSIM (graphe à gauche) des projections TEMP issues de l'Intevo : des projections 30s prédites par le MSE-WCGAN, des projection 6s par rapport aux projections de références 30s.

### Analyse quantitative

Pour l'analyse quantitative, l'activité cumulée a été évaluée (figure 4.33) sur les images reconstruites 6s, 30s et celles de 30s générées par le MSE-WCGAN. Les écarts relatifs ont été évalués en référence aux valeurs quantitatives obtenues avec les images de références de 30s. Quantitativement, les écarts relatifs en activité cumulée sont plus petits en utilisant une image 6s qu'en utilisant une image 30s prédite par le MSE-WCGAN. Les dispersions sont plus importantes pour les images générées par le modèle MSE-WCGAN que pour les images 6s.

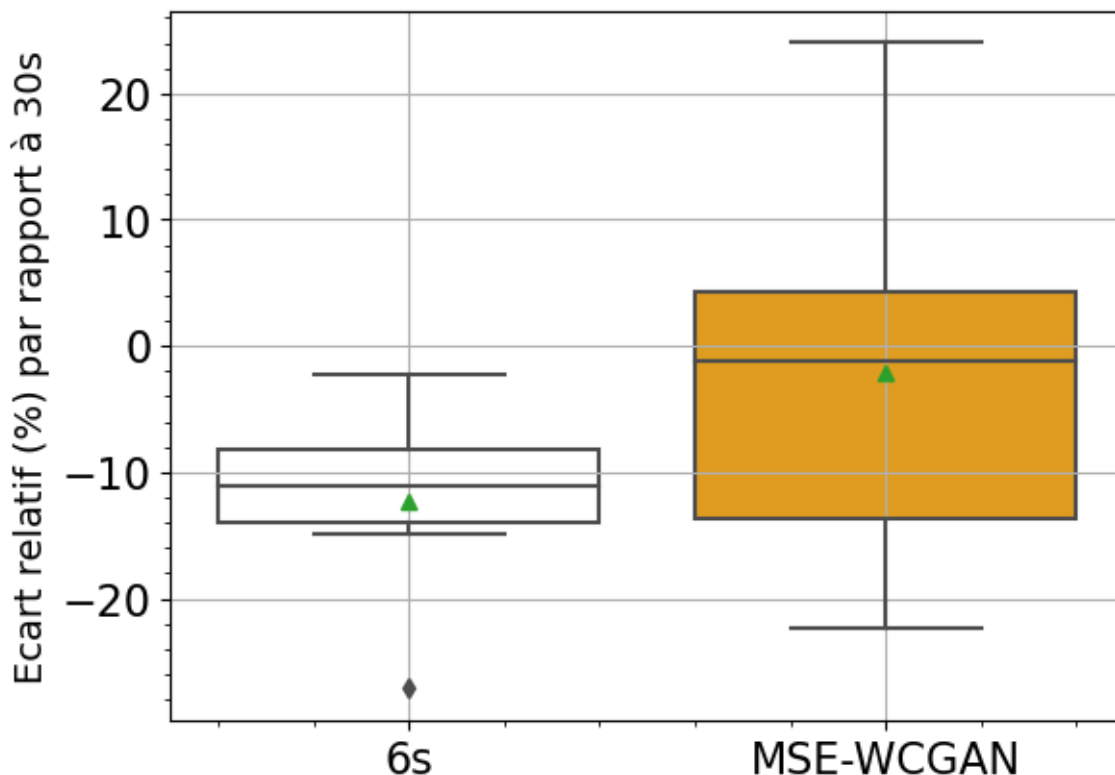


FIGURE 4.33 – Distribution des écarts relatifs des activités cumulées dans les sphères entre les approches 6s, MSE-WCGAN par rapport à l’approche 30s pour les images issues de l’Intevo.

## 4.4 Discussion

Dans notre volonté de réduire l’empreinte temporelle des examens à visée dosimétrique, nous avons développé un réseau de MSE-WCGAN pour prédire des projections simulées de 30s à partir de projections acquises de 6s sur une gamma-caméra. Nous avons entraîné le réseau sur 15 patients (24120 projections). Nous avons utilisé les images acquises sur plusieurs jours de cinq patients pour comparer qualitativement (SSIM et PSNR) et quantitativement (activité et activité cumulée) ses capacités à prédire les images de 30s à partir de celles de 6s acquises pour ces patients par rapport à celles de 30s réellement acquises. Nous avons montré que les images prédites par le MSE-WCGAN était qualitativement meilleures que celles de 6s pour certains jours d’acquisition (J0, J1, J2, J4). Pour les jours plus tardifs (J5, J6, J8), ce résultat s’inverse (figure 4.10). Nous l’expliquons par le manque de données d’entraînement offert au réseau pour ces jours spécifiquement [144]. Il est probable que plus d’images acquises aux jours tardifs auraient aidé le réseau à obtenir de meilleurs résultats. Une fois les images reconstruites et quel que soit le jours d’acquisition, nous avons observé que les images fournies par le réseau permettaient d’obtenir des résultats qualitatifs meilleurs que ceux observés à partir des projections de 6s (figure 4.12).

D’un point de vue quantitatif, nous avons observé de plus petits écarts entre le couple 30s/MSE-WCGAN qu’avec le couple 30s/6s pour les organes à risque (figure 4.15) aussi bien sur la détermination des activités par jour que de l’activité cumulée. Nous avons



observé un comportement opposé pour les tumeurs (figure 4.17). Lorsque nous avons mené la même étude sur l'objet-test, nous n'avons pas observé cette différence de comportement entre les organes et les sphères (tumeurs). Plusieurs hypothèses pourraient être avancées pour expliquer ce comportement. Premièrement, la quantification des lésions sur les images des patients reposait sur la définition d'un volume d'intérêt obtenu par seuillage à partir du maximum d'intensité dans la zone d'intérêt. A l'inverse, sur les images de l'objet-test, les segmentations des lésions ont été réalisées sur l'image TDM car les sphères y étaient bien visibles de par le contraste apparent des parois des sphères. De plus, cette segmentation a été réalisée pour chacun des jours d'imagerie de l'objet-test, facilitée par l'utilisation de l'image TDM encore une fois. On peut aussi noter que la sphéricité des lésions et le caractère homogène de l'objet-test (densité et activité uniformes) ont sans doute aidé à une meilleure restitution quantitative des lésions. Malheureusement, cette méthode était inopérable sur les images des patients car les lésions visibles sur les images en émission n'avaient pas de traduction anatomique sur les images TDM. Ainsi, notre approche a consisté à segmenter les lésions sur les images de 30s de chaque jour et de reporter cette segmentation sur les images de 6s et MSE-WCGAN pour chacun des jours correspondants. Nous n'avons pas trouvé d'explications pertinentes à ce jour qui permettraient d'expliquer cette différence de résultats sur les lésions entre l'étude sur l'objet-test et les patients. Il semble que l'algorithme de reconstruction ait joué un rôle mais nous ne l'avons pas mis en évidence clairement. Il est certain que, dans un prochain travail, il serait utile de définir des paramètres de reconstruction qui soient adaptés à la quantité de signal présent dans les projections. Plusieurs équipes ont par le passé, identifié que les algorithmes itératifs de type MLEM ou OSEM introduisaient des biais quantitatifs lorsque les projections avaient peu de signal [160, 161]. Ces auteurs pointaient notamment le rôle que pouvait jouer la correction de diffusé dans ces conditions de faibles statistiques de comptage. Pour contrer cette dépendance au bruit dans les projections, ces auteurs ont essayé de réduire le nombre de sous-ensemble ou d'itérations pour améliorer la quantification des images.

Une autre piste d'amélioration consisterait à utiliser plus de données d'entraînement. Pour cela, nous pourrions utiliser avantageusement les fichiers mode-liste. En effet, dans ce travail, nous n'avons sélectionné que les 6 premières secondes de ces fichiers alors que nous disposons potentiellement d'un grand nombre de projections de 6s puisque ces fichiers ont été acquis sur 30 secondes. Il suffirait de piocher aléatoirement des séquences d'événements enregistrés jusqu'à atteindre une durée de 6s. Concernant la phase d'entraînement, il est apparu que nous manquions de certains jours d'imagerie au regard des jours d'imagerie des patients utilisés pour la phase de test. Il serait peut-être pertinent d'utiliser le même échantillonnage temporel. Et, il serait aussi nécessaire d'augmenter la cohorte de patients de test puisque nous ne disposons pour notre étude que d'un échantillon de 5 patients.

Une comparaison détaillée de notre travail avec ceux issus d'autres équipes [Rydén et al 2021, Shiri et al 2021, Aghakan et al 2022] montre des points de convergences méthodologiques. En effet, (Shiri et al., 2021) et (Aghakhan Olia, et al., 2022) ont montré qu'il était possible de réduire le temps d'acquisition de l'imagerie de perfusion myocardique en réduisant la durée des projections ou leur nombre pour un seul jour d'imagerie. Notre analyse a porté sur des évaluations équivalentes mais sur plusieurs jours d'imagerie (de J0 à J6). A titre illustratif, le travail de Rydén a porté sur la réduction du nombre de projections dans le cadre d'images TEMP réalisées pour un traitement au  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTATATE}$ . Les différences de concentrations radioactives moyennes évaluées à J0 (figure 4.13) dans les reins droits et gauches étaient respectivement de 2,18 et 2,41%; résultat comparable aux leurx où cette différence était de 2,5 et 3,0% pour les mêmes organes.

Comme évoqué précédemment, l'utilisation d'un objet-test homogène ne reflète pas les hétérogénéités de fixation radioactive et tissulaire observées chez un patient. Il serait intéressant de réaliser des études supplémentaires pour valider notre approche sur des objet-test numériques tel que XCAT [162]. Cependant ce travail nécessitera une validation supplémentaire associée à la modélisation de la gamma-caméra.

## 4.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons exploré la réduction de l'empreinte temporelle pour l'acquisition des images TEMP selon 2 angles d'attaque. Tout d'abord, nous avons évalué la faisabilité de la réduction du temps d'acquisition d'images à visée de dosimétrie. Nous avons utilisé trois approches pour réduire la durée des acquisitions des images TEMP en réduisant le temps par projection d'un facteur 5, le nombre de projections d'un facteur 2, et enfin nous avons combiné les deux approches. Il a été montré que la meilleure approche était de réduire la durée des projections en utilisant l'architecture MSE-WCGAN. Avec cette architecture, nous avons montré qu'il était optimal de réduire le temps par projection plutôt que de réduire le nombre de projections ou de combiner les deux approches. Par la suite nous avons également montré qu'il était mieux de prédire des images de 30s que d'utiliser des images de 6s pour réduire l'empreinte temporelle pour les organes à risque, notamment les reins et le foie.

Nous avons également évalué le facteur de réduction optimal du temps en comparant les prédictions MSE-WCGAN à partir des projections dont le temps a été réduit d'un facteur 5 (6s) aux prédictions MSE-WCGAN à partir des projections dont le temps par projection a été réduit d'un facteur 10 (3s). Les résultats ont montré que le facteur optimal était de réduire le temps par un facteur 5. En définitif, nous retenons que la meilleure approche est de réduire le temps par projection d'un facteur 5 en utilisant l'architecture MSE-WCGAN et pas par un facteur 10. Cependant, il y a des points à considérer concernant la nécessité d'une validation clinique approfondie.

Notre approche semble remplir sa mission vis-à-vis de la dosimétrie des organes à risque et permettre l'évaluation des toxicités liées à la radiothérapie. En effet, le protocole actuel d'acquisition utilise 60 projections de 30 secondes ce qui ne permet pas d'explorer trois champs de vue de la gamma-caméra couvrant la quasi-totalité des localisations des organes à risque chez les patients dans un temps raisonnable pour le patient. La mise en place de notre approche ouvre cette perspective. En effet, réduire les effets secondaires pour les organes à risque est très important car ces organes pour certains sont des cibles pour l'élimination du MRP et sont sensibles [163] aux rayonnements. Minimiser la dose reçue par ces organes tout en garantissant l'efficacité du traitement sur la tumeur est important pour optimiser la qualité de vie des patients après traitement. La recherche d'un équilibre entre efficacité thérapeutique et protection des OARs pourrait se traduire par des ajustements dans l'administration des activités pour préserver ces zones sensibles tout en traitant efficacement les tumeurs, ce qui est d'ailleurs déjà le cas avec les techniques de modulation de dose comme l'IMRT (Radiothérapie par modulation d'intensité) [164] en radiothérapie externe. Les études [41, 39, 43, 44] montrent que des dommages irréversibles à ces organes peuvent compromettre la qualité de vie et la survie globale, même si la tumeur est contrôlée. Par ailleurs, il est également important de respecter les normes internationales, telles que celles de la QUANTEC [165], concernant les doses maximales tolérées par les organes à risques.

Ainsi, la mise en œuvre du MSE-WCGAN a permis une réduction globale du temps

d'acquisition de 45 à 9 minutes pour une acquisition SPECT à 3 champs de vues habituellement nécessaire pour couvrir la majeure partie du corps entier au lieu de 30 minutes auparavant pour 2 champs de vues (figure 4.34). Cette méthode facilitera considérablement la mise en œuvre de l'imagerie et de la dosimétrie en RIV dans le service de médecine nucléaire et permettre d'avoir accès à d'autres organes à risque qui nous échappaient, comme les glandes salivaires lors de traitement  $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA.

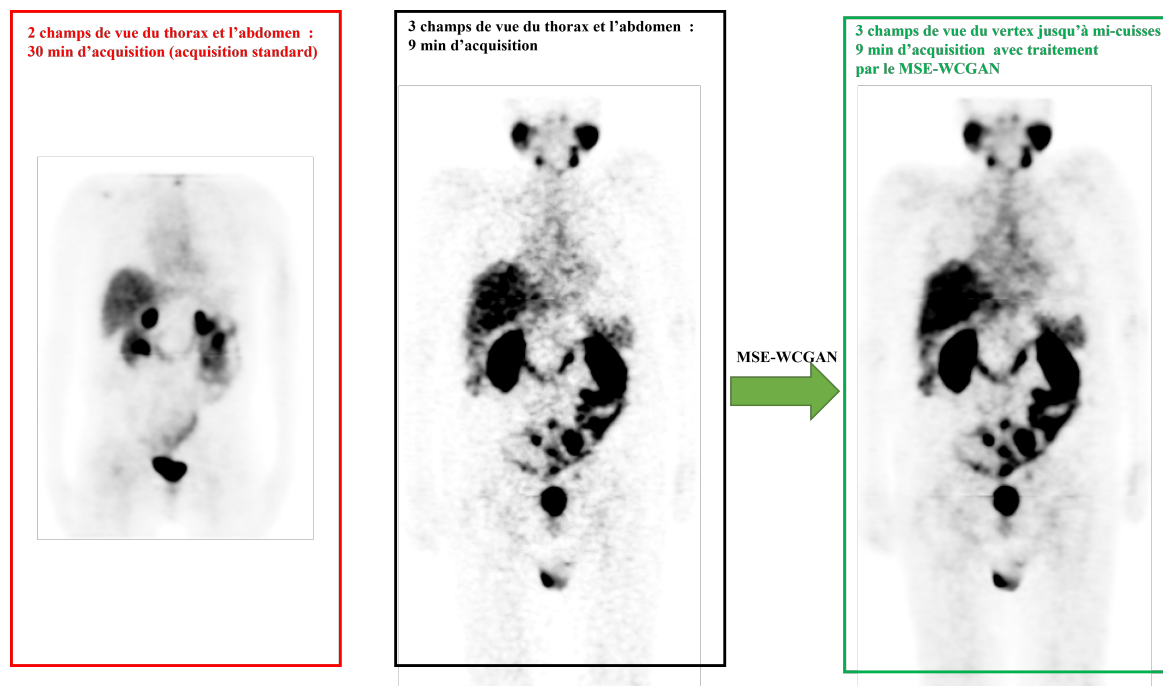


FIGURE 4.34 – Illustration de l'impact de la réduction des durées d'acquisition des images TEMP/TDM pour différents champs de vue : 2 champs de vue du thorax à l'abdomen nécessitant 30 minutes pour une acquisition standard contre 3 champs de vue du vertex jusqu'à mi-cuisses nécessitant 9 minutes avec ensuite traitement par le MSE-WCGAN.

# Chapitre 5

## Etude de la faisabilité de la réduction du nombre d'acquisitions couplée à la réduction du temps d'acquisition

### Sommaire

---

<b>5.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>95</b>
<b>5.2</b>	<b>Matériels et méthodes</b>	<b>96</b>
5.2.1	Les données d'imagerie	96
5.2.2	Évaluation de la méthode	96
5.2.2.1	Approches 4 points-temps (4PT)	96
5.2.2.2	La méthode de Madsen appliquée au [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA : approche 1 temps point (1PT)	97
<b>5.3</b>	<b>Résultats</b>	<b>99</b>
5.3.1	Activité cumulée avec l'approche 4 points-temps 30s contre l'approche 1 point-temps 30s	99
5.3.2	Approche 1 PT 30s-6s contre 1 PT 30s-MSE-WCGAN	101
<b>5.4</b>	<b>Discussion</b>	<b>105</b>
<b>5.5</b>	<b>Conclusion</b>	<b>105</b>

---

### 5.1 Introduction

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, la dosimétrie en RIV nécessite le plus souvent des acquisitions longues. De plus, elle est aussi confrontée à la problématique du nombre élevé d'acquisitions d'images nécessaires à la mesure de l'activité à différents temps appelés points-temps [51, 49]. Selon Vergnaud et al. [166], cette complexité logistique peut être partiellement surmontée en réduisant le nombre de points de mesure sans compromettre la précision dosimétrique. Burkett et al. [167] ont également montré que l'acquisition à un seul point temporel pouvait être suffisamment précise dans certains cas, notamment pour la dosimétrie rénale, comparée à la méthode standard à plusieurs points-temps. L'état de santé souvent précaire des patients limite les protocoles d'imagerie à visée dosimétrique. L'augmentation du nombre de patients traités par RIV utilisant le  $^{177}\text{Lu}$  comme radioélément engendre une utilisation accrue des systèmes d'imagerie TEMP dans un contexte de disponibilité limitée des caméras et des services proposant

la RIV. Ce chapitre s’attache à étudier la diminution du nombre de points de mesure (points-temps) nécessaires à l’estimation de l’activité cumulée (AC) (section 4.2.3.2) en dosimétrie. Pour atteindre cet objectif, nous avons implémenté la méthode de Madsen [86], qui propose une approche simplifiée pour l’estimation de l’activité cumulée à partir d’une seule mesure d’activité, réduisant ainsi les contraintes associées aux multiples acquisitions. Cette méthode, bien que plus simple, présente l’avantage de maintenir une précision raisonnable, comme l’a démontré Hardiansyah et al. [168, 169], qui ont comparé l’efficacité de l’imagerie à un seul point temporel avec les méthodes standards pour la thérapie au  $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA-617. La méthode de Madsen (détaillée à la section 5.2.2.2) est une méthode dosimétrique permettant d’estimer l’activité cumulée à partir d’une seule mesure d’activité. Comparée à la méthode de Hanscheid [170], qui est plus sensible aux erreurs de sélection du point-temps (hypothèse du point-temps proche de la période efficace), la méthode de Madsen se distingue par sa simplicité dans un contexte clinique où les contraintes logistiques sont fréquentes. Bien que de nouveaux modèles [87, 93] basés sur des données puissent améliorer la précision, ils nécessitent des ressources supplémentaires. Par conséquent, la méthode de Madsen reste une alternative de choix, particulièrement lorsqu’on dispose de peu de données et de peu de points de mesure [171]. L’intégration de la méthode de Madsen dans notre étude nous a permis d’évaluer la faisabilité de l’optimisation du flux de travail clinique pour la dosimétrie en RIV.

## 5.2 Matériels et méthodes

### 5.2.1 Les données d’imagerie

Nous avons utilisé des images TEMP/TDM de quatre patients traités au  $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA. Au moment de l’étude, nous disposions d’un nombre limité de patients ayant eu quatre acquisitions à des points-temps distincts. Les images de ces quatre patients ont été acquises en 30 secondes par projection aux quatre point-temps suivants : J0 ( $\approx 4$  heures), J1 ( $\approx 24$  heures), J5 ( $\approx 120$  heures), et J6 ( $\approx 144$  heures). Parmi ces quatre patients, seuls deux disposaient de données en mode-list, qui ont été échantillonnées en acquisitions de 6 secondes par projection. Ces acquisitions ont ensuite été utilisées pour générer des projections de 30 secondes à partir du modèle MSE-WCGAN. Les organes ont été segmentés pour chaque jour d’imagerie afin d’éviter les biais associés aux techniques de recalage d’images et à la propagation des contours.

### 5.2.2 Évaluation de la méthode

#### 5.2.2.1 Approches 4 points-temps (4PT)

L’approche des quatre points-temps permet de calculer une activité cumulée de référence ainsi qu’une période efficace de référence à partir de quatre acquisitions réalisées à des moments distincts. Concrètement, nous procédons à un ajustement mathématique (figure 5.1) de l’évolution de l’activité dans le temps en utilisant un modèle bi-exponentiel. Cet ajustement nous permet d’évaluer l’activité cumulée en calculant l’aire sous la courbe, en forçant le passage par le point (0, 0) afin de tenir compte de la phase de distribution du MRP. La période efficace, calculée pour chaque organe, est une période globale obtenue par un ajustement mono-exponentiel pour l’organe donné et pour tous les patients. La méthode des quatre points-temps est celle

que nous prendrons comme référence.

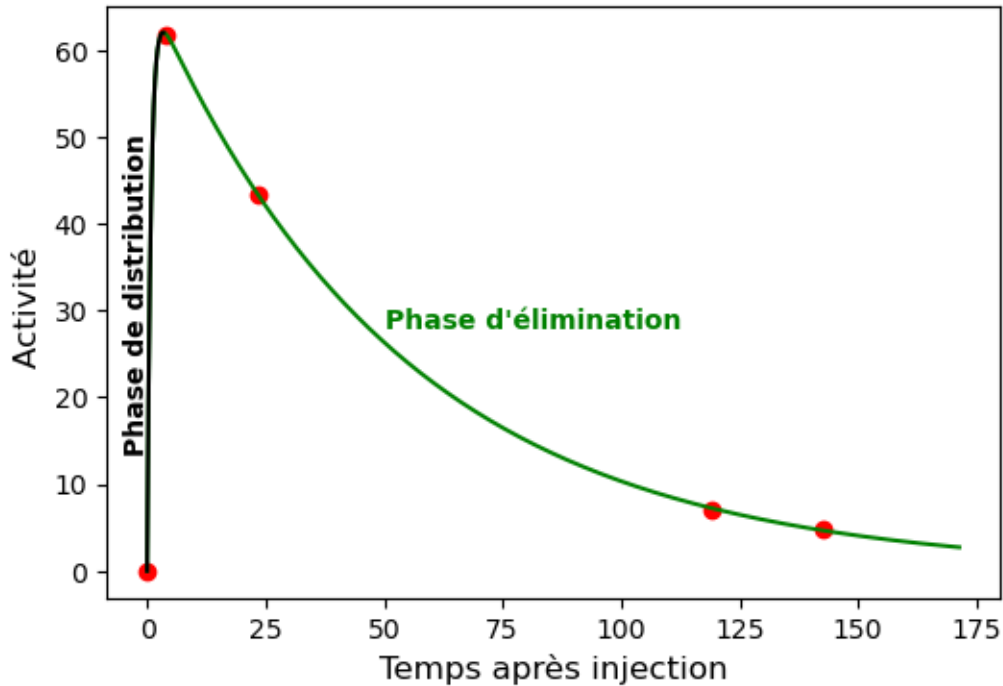


FIGURE 5.1 – Exemple de courbe activité/temps obtenue avec 4 points-temps à partir d'un ajustement bi-exponentiel : une phase de distribution à laquelle on ajoute un point (0, 0) puis une phase d'élimination du MRP.

### 5.2.2.2 La méthode de Madsen appliquée au $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA}$ : approche 1 temps point (1PT)

La méthode de Madsen [86] est une méthode qui permet d'estimer l'activité cumulée de radionucléides à partir d'un seul point-temps, en supposant une connaissance préalable des paramètres cinétiques du MRP. Cette méthodologie repose sur le principe que l'activité cumulée peut être calculée exactement à partir d'une seule mesure d'activité  $A(t)$ , à l'instant  $t$ , en supposant une élimination mono-exponentielle de l'activité, comme :

$$AC = A(t) \times T_{eff} \times \frac{2^{\frac{t}{T_{eff}}}}{\ln(2)} \quad (5.1)$$

A partir de cette formule, Madsen propose de pré-évaluer la période efficace moyenne de la population  $T_{eff,p}$  et de l'intégrer directement dans l'équation, soit :

$$AC = A(t) \times T_{eff,p} \times \frac{2^{\frac{t}{T_{eff,p}}}}{\ln(2)} \quad (5.2)$$

Le choix du point temporel est crucial pour la précision de la méthode. Des études récentes [86, 85] ont montré que le point optimal est à 3 jours post-injection (p.i) pour les reins et entre 4 et 5 jours p.i pour les atteints des TNE. La méthode a été appliquée à des données cliniques rétrospectives de 47 études dosimétriques pour comparer les doses absorbées aux reins estimées avec celles obtenues par la méthode 4PT. Les résultats

suggèrent qu’avec une connaissance préliminaire des moyennes de population des paramètres cinétiques, il est possible d’estimer avec précision l’activité cumulée totale et la dose absorbée à partir d’un seul point-temps. Cette approche a montré la faisabilité de la dosimétrie avec un point-temps et avec des marges d’écart relatifs inférieurs à 10% par rapport à la dosimétrie avec 4 points-temps. Jusqu’à ce jour, la plupart des méthodologies point-temps unique n’ont été appliquées que pour les traitements au Lutathera [87, 90, 85, 93]. Nous nous proposons d’appliquer cette approche dans un premier temps sur des données des patients traités aux  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA}$ , et dans un deuxième temps appliquer cette approche à des images générées par le MSE-WCGAN.

Pour évaluer l’activité cumulée en utilisant la méthode de Madsen, il est nécessaire de déterminer la période efficace (Annexe A.5) en amont. Afin d’éviter les dispersions liées à la fixation inter-patient, nous normalisons l’activité par jour d’imagerie dans chaque organe par l’activité injectée (en MBq) et par le volume de l’organe (en mL), selon la formule suivante :

$$\%aA/ml = \frac{a(MBq)}{A(MBq)} \frac{1}{V(mL)} \quad (5.3)$$

Avec :

- $a(MBq)$  représente l’activité mesurée dans l’organe
- $A(MBq)$  correspond à l’activité injectée au patient
- $V(mL)$  représente le volume de l’organe

## Trois étapes principales :

L’évaluation s’est déroulée en trois étapes :

1. Calcul de l’activité cumulée à partir de 4 points-temps et à partir d’1 point-temps avec les images de 30s et comparaison entre l’activité cumulée évaluée avec 4PT par rapport à 1PT,
2. Calcul de l’activité cumulée à partir d’un point-temps sur les images 6s et MSE-WCGAN,
3. Comparaison des écart 1PT-4PT 30s aux écarts obtenus avec 1PT-4PT MSE-WCGAN et 1PT-4PT 6s.

L’écart relatif (ER) est calculé pour chaque approche et chaque organe cible comme suit :

$$ER = \frac{AC_{1PT} - AC_{4PT}}{AC_{4PT}} \times 100 \quad (5.4)$$

Avec :

- $AC_{1PT}$  : Activité cumulée estimée à partir d’un seul point-temps.
- $AC_{4PT}$  : Activité cumulée estimée à partir d’un schéma dosimétrique complet (4 points-temps (4PT)).

La précision de chaque approche est évaluée en fonction de la distribution des ER :

- ER moyen : Pour indiquer la tendance générale de la surestimation ou de la sous-estimation de l’activité cumulée.
- Écart-type : Pour quantifier la variabilité des ER entre les patients.

- Intervalle de confiance (IC à 95%) : Pour déterminer la plage de valeurs dans laquelle l’activité cumulée réelle est susceptible de se trouver avec un niveau de confiance à 95%.

Dans cette étude, nous avons décidé de regrouper les reins gauche et droit afin de rester cohérent avec l’étude sur les données mode-list, qui se limitent à deux patients. Séparer les reins gauche et droit ne permettrait pas de définir statistiquement une période efficace moyenne représentative de la population en raison du faible effectif des données mode-list. De plus, cheminement permet de rester cohérent avec l’étude de Madsen [86] et de montrer une étude de faisabilité de l’approche.

## 5.3 Résultats

### 5.3.1 Activité cumulée avec l’approche 4 points-temps 30s contre l’approche 1 point-temps 30s

#### Approche 4 points-temps

Les activités cumulées ont été évaluées en utilisant l’approche standard à quatre points-temps. Les organes ciblés pour cette évaluation étaient les reins, le foie et la rate. Pour quantifier ces activités cumulées, nous avons utilisé une intégration bi-exponentielle, permettant une modélisation de la décroissance radioactive et de la pharmacocinétique du  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA}$  dans ces organes. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 5.1, qui détaille les valeurs d’activité cumulée pour chaque organe, et illustrés dans la Figure 5.2, qui montre les courbes de décroissance des activités au fil du temps. Les valeurs moyennes et les écarts-types sont données dans le tableau 4.1.

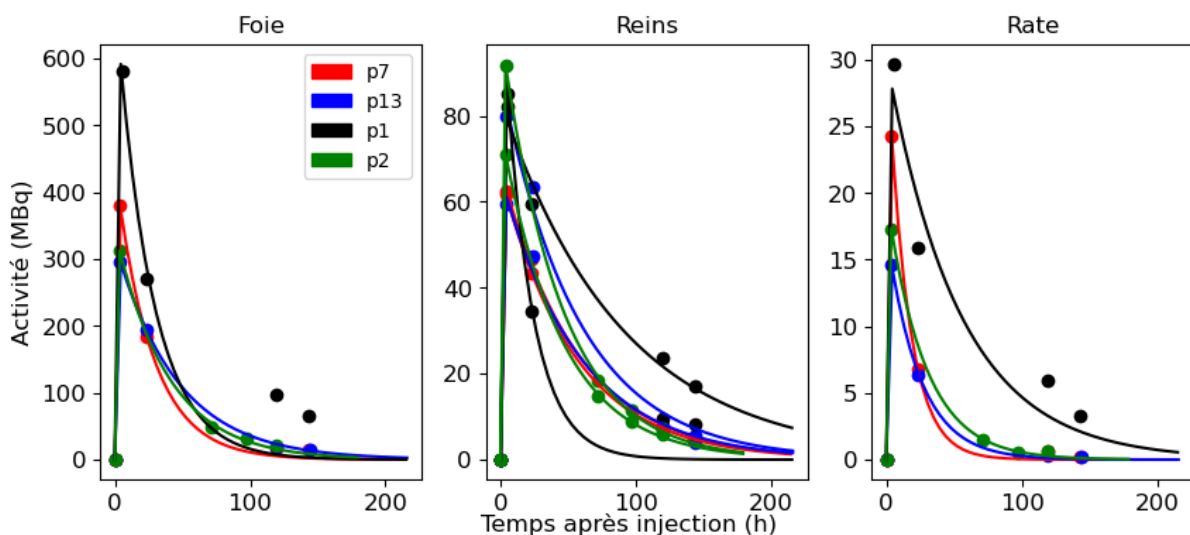


FIGURE 5.2 – Evolution des activités en fonction du temps dans le foie, les reins et la rate des 4 patients. Des ajustements mathématiques à partir d’un modèle bi-exponentiel ont été réalisés afin de déterminer l’activité cumulée.

Les périodes efficaces ont également été évaluées pour chaque organe et pour tous les patients (figure 5.3). Pour les 4 patients inclus dans l’étude, la période efficace a été déterminée pour le foie, les reins et la rate, et les résultats sont donnés dans le tableau 4.1.



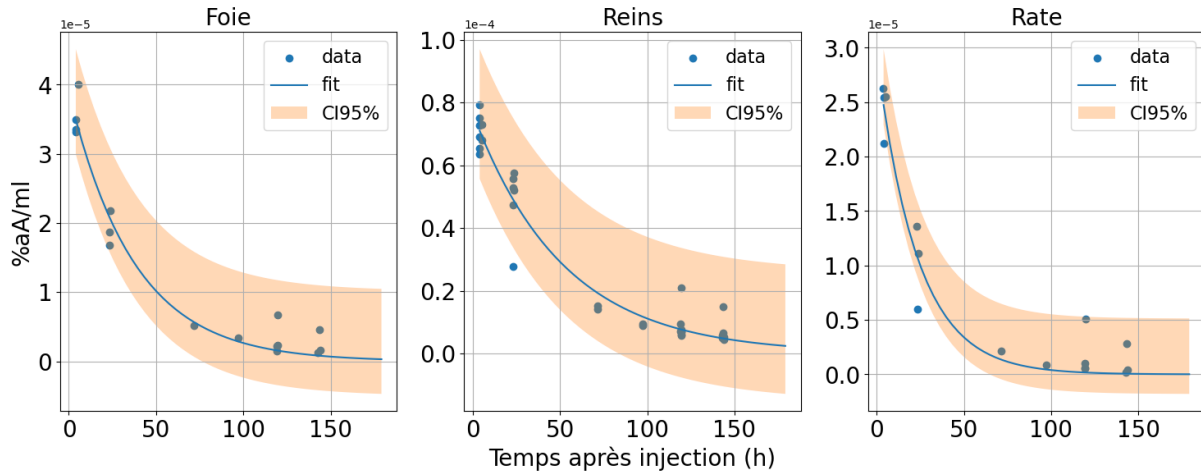


FIGURE 5.3 – Evolution de l'activité dans les reins, le foie et la rate après injection du MRP, avec les périodes efficaces calculées, associées de chaque organe.

Organes	Activité cumulée 4PT [MBq.h]	$T_{eff,p}$ [h]
Foie	$13416,47 \pm 1165,55$	$27,36 \pm 0,70$
Reins	$4219,33 \pm 1525,73$	$35,87 \pm 0,20$
Rate	$768,20 \pm 573,21$	$19,00 \pm 1,20$

TABLE 5.1 – Evaluation des activités cumulées et des périodes efficaces avec 4 points-temps à partir des ajustements mathématiques bi-exponentiels et mono-exponentiel respectivement pour le foie, les reins et la rate des 4 patients.

### Comparaison activité cumulée approche 4 points-temps par rapport à l'approche 1 point-temps

L'activité cumulée a été évaluée aux différents jours d'imagerie avec l'approche 1PT, les points-temps variant de 4 heures (J0) à 144 heures (J6). Pour chaque point-temps, l'activité cumulée a été calculée et comparée à celle évaluée avec la méthode à 4 points-temps. Cette étude comparative pour les trois organes (foie, reins et rate) a montré qu'un point-temps optimal se situe à J1 soit 24 heures après l'injection du MRP. Les écarts à J1 sont les plus faibles pour l'ensemble des trois organes, avec des valeurs de -2,45%, 5,01% et 3,90% respectivement pour le foie, les reins et la rate (figure 5.4), contrairement aux autres jours où les écarts sont plus dispersés et plus importants.

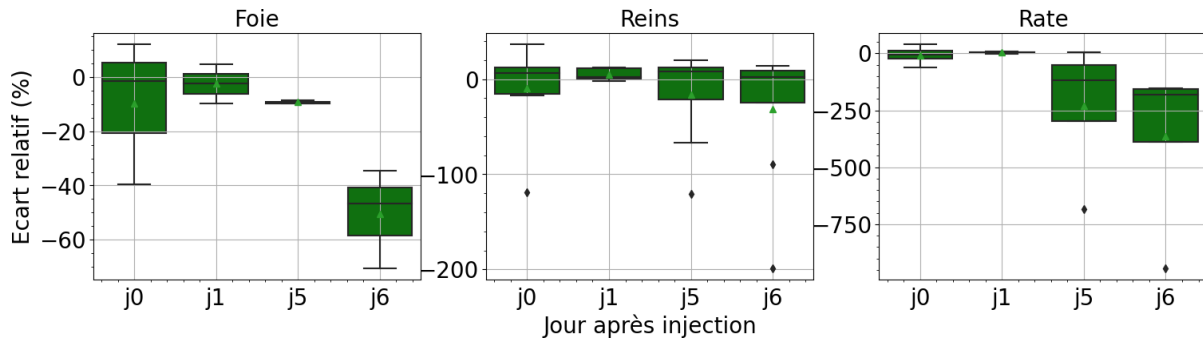


FIGURE 5.4 – Ecart relatif de l’activité cumulée dans le foie, les reins et la rate, évalués avec la méthode de Madsen à un point-temps (1PT) par rapport à celle utilisant quatre points-temps (4PT). Pour la méthode à 1PT, l’activité cumulée a été évaluée en faisant varier le choix du PT (J0, J1, J5 et J6), et chaque estimation a été comparée à celle obtenue avec la méthode à 4PT.

### 5.3.2 Approche 1 PT 30s-6s contre 1 PT 30s-MSE-WCGAN

Nous avons également souhaité évaluer l’approche 1PT à partir des projections MSE-WCGAN et des projections de 6 secondes, afin de déterminer si nous pouvons à la fois réduire la durée des acquisitions et le nombre de points-temps nécessaires. La question sous-jacente est de savoir s’il est préférable pour réduire la durée des acquisitions et le nombre de points-temps d’utiliser les images de 6 secondes, ou d’utiliser les images générées par MSE-WCGAN ? Nous avons comparé l’approche 1PT en utilisant les images de 6 secondes d’une part et celles générées par MSE-WCGAN d’autre part à l’approche à quatre points-temps (4PT). Ensuite, nous avons analysé les écarts relatifs entre l’approche 1PT avec des images de 30 secondes et les approches 1PT avec des images de 6 secondes et MSE-WCGAN, dans le but de déterminer s’il est plus fiable d’évaluer l’activité cumulée avec des images de 6 secondes ou des images générées par MSE-WCGAN. Cette approche sera réalisée en exploitant les données des deux patients ayant les mode-list.

#### Foie

Dans la figure 5.5, la période efficace calculée pour le foie est présentée pour les différentes approches (6s, 30s, MSE-WCGAN). Les résultats montrent que la période efficace évaluée à partir des images MSE-WCGAN est plus concordante avec celle de référence (30 secondes) que de celle évaluée à partir des images de 6 secondes. En effet, on observe une différence de 12,97% et -3,10% entre la période efficace de référence et celle évaluée à partir des images de 6 secondes et celles du MSE-WCGAN, respectivement. Pour les trois approches d’imagerie, l’écart relatif le plus faible dans l’estimation de l’activité cumulée avec un seul point-temps par rapport à quatre points-temps se trouve à J1, comme illustré dans la figure 5.6, où de plus petits écarts relatifs sont observés à ce temps. Notamment, les écarts les plus réduits sont entre les images de 30 secondes et les images MSE-WCGAN (18,0% pour les images de 6 secondes, 0,57% pour le MSE-WCGAN, et 0,98% pour les images de 30 secondes).

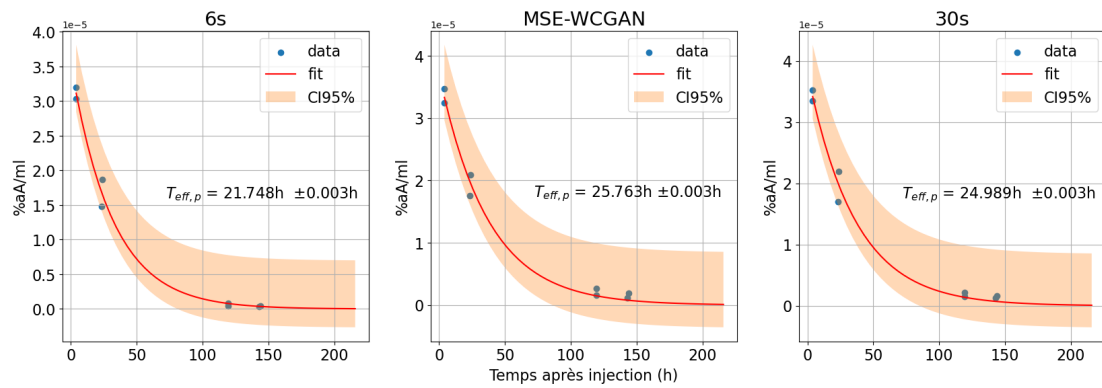


FIGURE 5.5 – Evolution de l’activité dans le foie après injection du MRP, avec les périodes efficaces. La période efficace a été évaluée à la fois sur les images de 6s, MSE-WCGAN et celles de 30s (de gauche à droite).

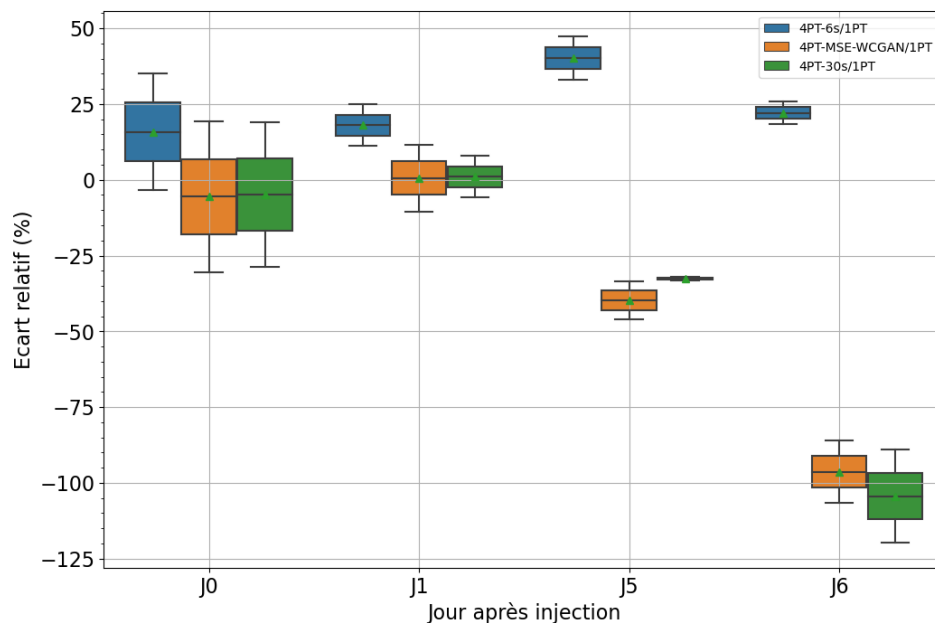


FIGURE 5.6 – Écarts relatifs de l’activité cumulée dans le foie, évaluée avec la méthode de Madsen à un point-temps (1PT) par rapport à celle utilisant quatre points-temps (4PT). Pour la méthode à 1PT, l’activité cumulée a été calculée pour chaque approche (6s, MSE-WCGAN, 30s) en faisant varier le choix du PT (J0, J1, J5 et J6). Chaque estimation a ensuite été comparée à celle obtenue avec la méthode à 4PT.

## Reins

La période efficace estimée pour les reins à l’aide d’images MSE-WCGAN présente une concordance plus forte avec celle obtenue à partir d’images de 30 secondes qu’avec celle issue d’images de 6 secondes, avec des écarts respectifs de 7,83% entre 30s et 6s, et de 4,28% entre 30s et MSE-WCGAN (figure 5.7). Pour les trois approches d’imagerie (6s, MSE-WCGAN, 30s), l’écart relatif le plus faible dans l’estimation de l’activité cumulée avec un seul point-temps par rapport à quatre points-temps se trouve également à J1 (figure 5.8).

Les écarts relatifs les plus réduits sont observés entre les images de 30 secondes et celles MSE-WCGAN (8,94% pour les images de 6 secondes, 5,30% pour le MSE-WCGAN, et -6,92% pour les images de 30 secondes).

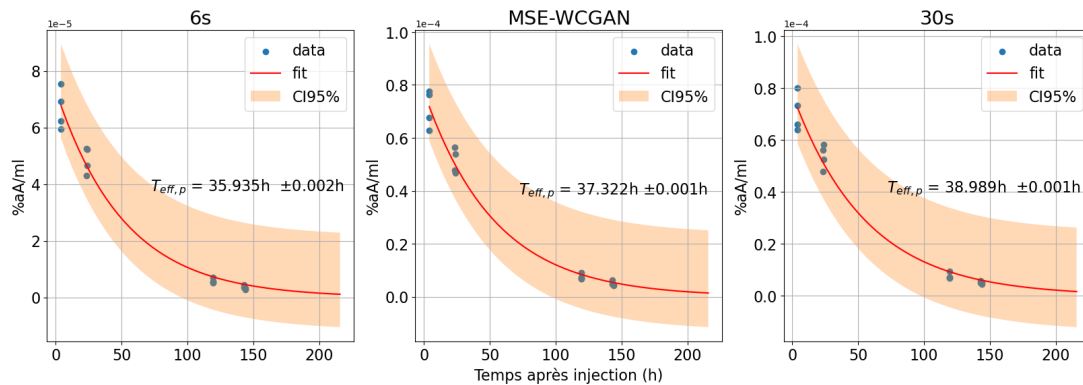


FIGURE 5.7 – : Evolution de l'activité radioactive dans les reins après injection du MRP, avec les périodes efficaces. La période efficace a été évaluée à la fois sur les images de 6s, MSE-WCGAN et celles de 30s (de gauche à droite).

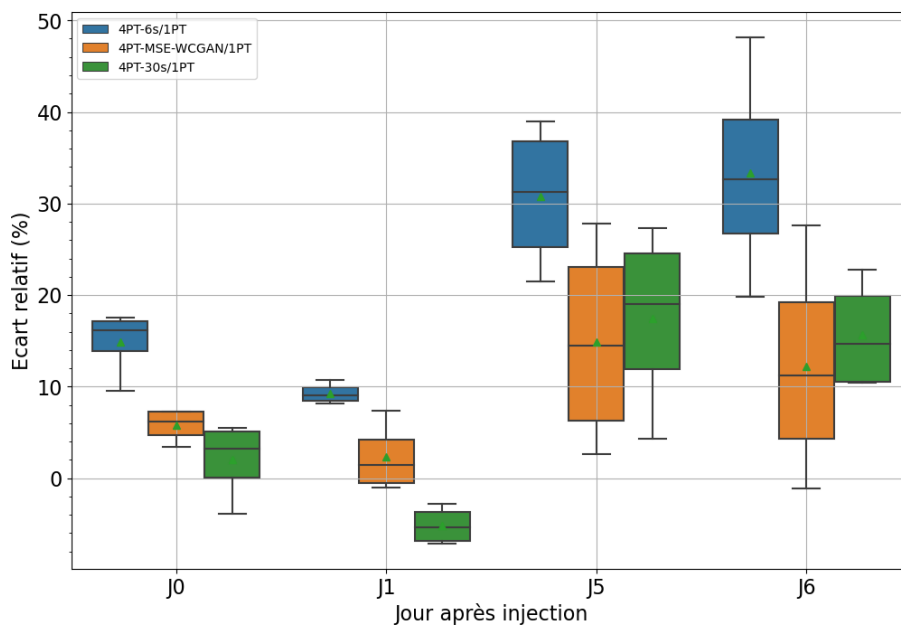


FIGURE 5.8 – Ecarts relatifs de l'activité cumulée dans les reins, évaluée avec la méthode de Madsen à un point-temps (1PT) par rapport à celle utilisant quatre points-temps (4PT). Pour la méthode à 1PT, l'activité cumulée a été calculée pour chaque approche (6s, MSE-WCGAN, 30s) en faisant varier le choix du PT (j0, j1, j5 et j6). Chaque estimation a ensuite été comparée à celle obtenue avec la méthode à 4PT.

## Rate

La période efficace déterminée à partir des images MSE-WCGAN pour la rate correspond davantage à celle obtenue avec les images de 30 secondes qu'à celle obtenue avec les

images de 6 secondes. Les écarts sont de 17,75% entre les images de 30 secondes et celles de 6 secondes, et de 3,82% entre les images de 30 secondes et celles de MSE-WCGAN (figure 5.9). L'écart relatif le plus faible entre l'activité cumulée évaluée avec un seul point-temps et celle évaluée avec quatre points-temps se trouve toujours au deuxième point-temps (J1), comme illustré dans la figure 5.10. Les plus petits écarts relatifs sont observés pour les approches 30s et MSE-WCGAN, avec des valeurs de 24,0% pour les images de 6 secondes, 5,18% pour les images MSE-WCGAN et 3,47% pour les images de 30 secondes.

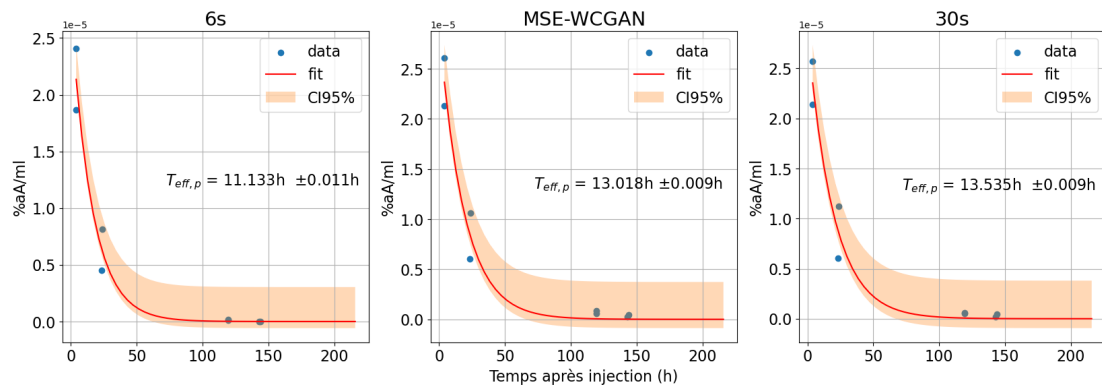


FIGURE 5.9 – Evolution de l'activité dans la rate après injection du MRP, avec les périodes efficaces. La période efficace a été évaluée à la fois sur les images de 6s, MSE-WCGAN et celles de 30s (de gauche à droite).

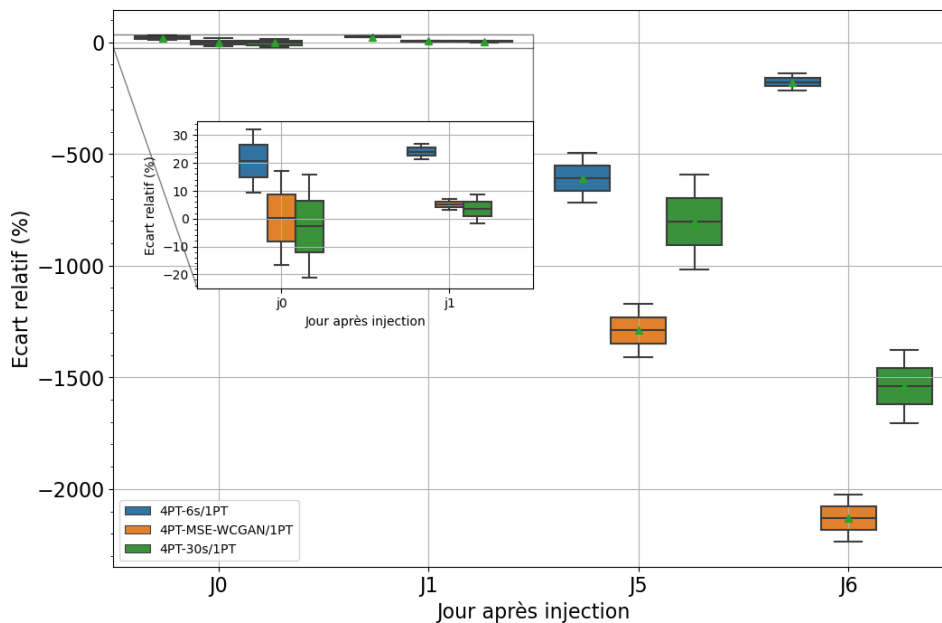


FIGURE 5.10 – Ecarts relatifs de l'activité cumulée dans la rate, évaluée avec la méthode de Madsen à un point-temps (1PT) par rapport à celle utilisant quatre points-temps (4PT). Pour la méthode à 1PT, l'activité cumulée a été calculée pour chaque approche (6s, MSE-WCGAN, 30s) en faisant varier le choix du PT (J0, J1, J5 et J6). Chaque estimation a ensuite été comparée à celle obtenue avec la méthode à 4PT.

## 5.4 Discussion

Nous avons évalué une approche visant à réduire le nombre de points-temps nécessaires pour estimer l’activité cumulée en utilisant une seule imagerie à un point-temps. La majorité de études [93, 87, 88, 86, 85] ont été réalisées avec les images de patients ayant reçu un traitement au Lutathéra. En appliquant la méthode 1PT, particulièrement celle de Madsen [86] sur des données de patients traités au [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA, nous avons démontré qu’il était possible d’estimer l’activité cumulée dans les reins, le foie et la rate à partir d’un seul point-temps. Pour un point-temps optimal à 24 heures post-injection du MRP, nous avons obtenu des résultats avec des écarts relatifs inférieurs à 6% par rapport aux activités cumulées évaluées avec quatre points-temps. Des études rétrospectives [93] sur les reins de 27 patients ayant reçu un traitement au Lutathéra ont montré des écarts entre 5% et 11%, avec des points-temps optimaux situés entre trois et cinq jours après l’injection du MRP, ce qui diffère du point-temps optimal de 24 heures trouvé chez nos patients traités au [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA. Nous avons également utilisé l’approche à un point-temps (1PT) de Madsen sur des données générées par l’IA, avec des écarts moyens inférieurs à 6% au même point-temps optimal (24 heures), ce qui conduit à pouvoir réduire à la fois le nombre de points-temps et la durée des acquisitions. De plus, étant donné la présence du patient le jour de l’injection du MRP, il serait opportun de réaliser une acquisition rapide en utilisant l’outil de Deep Learning MSE-WCGAN, qui a montré de bons résultats pour prédire une acquisition à haute statistique à partir de cette acquisition rapide. Cela permettrait d’envisager un calcul optimal de l’activité cumulée à partir de deux points-temps. Cependant, il est important de noter que la méthode de Madsen est sensible au choix du point-temps d’imagerie, lequel dépend des contraintes cliniques et de l’état du patient. Enfin, en raison de la taille limitée de notre cohorte de données, il sera nécessaire de reprendre l’étude avec un plus grand nombre de patients pour consolider ces résultats.

## 5.5 Conclusion

L’objectif de cette étude était d’évaluer la faisabilité de la dosimétrie avec un seul point-temps en utilisant la méthode de Madsen. En plus de cette évaluation, nous avons également examiné la possibilité de réduire le point-temps et le temps d’acquisition en utilisant les images générées par le modèle MSE-WCGAN. Ayant les images TEMP/TDM à plusieurs points temps de 2 patients (en ciblant leur foie, leurs reins et leurs rates), l’objectif était d’évaluer le modèle de de Madsen basé sur les données 6s, MSE-WCGAN et 30s pour estimer l’activité cumulée à partir d’une seule mesure d’activité. En utilisant l’activité cumulée calculée à partir des images TEMP/TDM à 4 points-temps comme étalon de référence, on a montré que l’on pouvait utiliser les images 30s prédites par le modèle pour réaliser une dosimétrie à un seul temps point et de préférence 24h après injection du MRP. Cependant, il faut garder à l’esprit que d’une part la méthode de Madsen requiert au préalable le calcul de la période efficace moyenne  $T_{eff,p}$  de l’organe considéré et pour tous les patients afin de pouvoir évaluer l’activité cumulée à partir d’un seul point-temps. D’autre part la méthode de Madsen est sensible au choix du point-temps d’imagerie.

Par ailleurs, bien que la méthode de Madsen soit bien adaptée à l’estimation de l’activité cumulée pour des organes comme les reins, le foie, et la rate, son application aux lésions présente des limites importantes. En effet, les lésions tumorales peuvent avoir une cinétique d’absorption et d’élimination du MRP beaucoup plus variable que les tissus nor-

maux, ce qui compromet l'hypothèse de monoexponentielle sur laquelle repose la méthode de Madsen. De plus, les variations interindividuelles dans les caractéristiques des lésions (comme leur taille, leur métabolisme, et leur microenvironnement) peuvent introduire des erreurs significatives dans l'estimation de la l'activité cumulée, rendant les résultats moins fiables. Par conséquent, il est justifié de limiter l'utilisation de cette méthode à des structures où la cinétique est mieux définie et plus homogène, comme les reins, le foie ou la rate, plutôt que de l'appliquer aux lésions, où une approche plus pointue et individualisée pourrait être nécessaire.

# Chapitre 6

## Conclusion générale et perspectives

Ce travail de thèse a permis d'analyser et de discuter les résultats obtenus dans le cadre de l'optimisation des procédures d'imagerie TEMP à visée dosimétrique. Deux axes principaux ont été étudiés : la réduction du temps d'acquisition et la réduction du nombre de points-temps.

**Axe 1 :** Réduction du temps d'acquisition d'imagerie TEMP.

Les résultats obtenus dans le cadre de ce premier axe ont démontré qu'il est possible de réduire significativement le temps d'acquisition des images TEMP tout en maintenant une qualité d'image et des performances quantitatives adaptées aux besoins de la dosimétrie des organes à risque. L'intégration des techniques d'intelligence artificielle (IA) a permis une réduction du temps d'acquisition d'un facteur 5. Cette avancée offre de nombreux avantages, notamment un gain de confort pour les patients, qui sont souvent dans un état précaire, et une meilleure gestion des ressources des services de Médecine Nucléaire, où les gammas caméras peuvent être rapidement saturées. Dans la pratique clinique actuelle, les acquisitions dosimétriques sont limitées à des analyses sur deux champs de vue (thorax-abdomen) pour des raisons de pénibilité pour les patients. Cependant, les résultats obtenus dans cette thèse ouvrent la voie à l'élargissement des plages d'acquisition, permettant une exploration plus étendue, allant du vertex aux mi-cuisses, couvrant ainsi la majorité des localisations métastatiques en 9 minutes ainsi que les organes à risque tels que les glandes salivaires et lacrymales qui sont exclues de l'acquisition 2 champs de vue. Ce gain en temps permet non seulement de faciliter la prise en charge des patients en améliorant leur confort, mais aussi de mieux répondre aux exigences cliniques actuelles, notamment la possibilité d'analyser plus les localisations multi-sites. Il est important de souligner que cette réduction du temps d'acquisition s'est faite sans compromettre la qualité des images, ce qui permet de garantir des analyses dosimétriques fiables et reproductibles, essentielles pour évaluer correctement l'activité cumulée et estimer les doses absorbées par les organes à risques. L'utilisation de l'IA dans ce contexte se révèle donc être une avancée significative pour l'optimisation des pratiques cliniques dans les services de Médecine Nucléaire. Le point 4.3.2 de l'**Axe 1** a fait l'objet d'un article soumis.

**Axe 2 :** Etude de la faisabilité de la réduction du nombre d'acquisitions couplée à la réduction du temps d'acquisition.

Le second axe de ce travail a concerné la faisabilité de la réduction du nombre de points-temps, un enjeu tout aussi important dans l'optimisation des ressources des services de médecine nucléaire. Les méthodes d'optimisation utilisées, notamment celles développées par Madsen [86], ont permis de montrer qu'il est possible de réduire de manière significative le nombre de points-temps nécessaires pour obtenir des estimations fiables de la dose



absorbée. Le passage de quatre points-temps à un seul, à 24 heures après l'injection du radiopharmaceutique, constitue une avancée notable. Cette réduction permet de limiter les venues des patients dans les centres de Médecine Nucléaire, ce qui est particulièrement pertinent dans le contexte actuel où les centres de RIV sont souvent éloignés du domicile des patients. En outre, cette diminution du nombre de points-temps combinée à la réduction du temps d'acquisition allège la charge de travail des équipes médicales tout en respectant les contraintes cliniques et l'état physique des patients. Cependant, il convient de noter que la méthode de Madsen est sensible au choix du point-temps d'imagerie. Ce choix doit prendre en compte non seulement les contraintes cliniques, mais aussi l'état de santé des patients. Dans le cadre de cette thèse, il a également été envisagé d'introduire un second point-temps d'acquisition le jour de l'injection, afin d'affiner davantage l'estimation de l'activité cumulée, mais cette approche nécessite encore des ajustements pour être optimisée.

**Perspectives :** Les travaux présentés dans cette thèse ouvrent de nombreuses perspectives de recherche et de développement, tant sur le plan technique que clinique. Une priorité pour les travaux futurs sera d'augmenter et diversifier les données d'apprentissage du modèle, en collectant davantage de points temporels tardifs et en intégrant des données provenant de divers systèmes d'acquisition et de centres de Médecine Nucléaire. Cela permettra de renforcer la robustesse et la fiabilité des résultats dosimétriques en améliorant la généralisation du modèle. Tester l'algorithme sur un plus grand nombre de patients, y compris avec des données issues en dehors de notre centre, sera également important pour valider son utilisation clinique. Ces validations devront être menées à travers des études multicentriques, afin d'évaluer l'applicabilité de l'approche développée dans divers contextes cliniques et d'adapter les protocoles en fonction des spécificités de chaque centre. Sur le plan technique, l'optimisation des performances du modèle pourrait passer d'une part par des techniques de finetuning avec l'ajout des nouvelles données. D'autre part, l'adaptation des paramètres tels que la fonction coût ou l'architecture du réseau, pourraient permettre une meilleure détection des lésions, notamment dans les cas les plus complexes. Par ailleurs, la dosimétrie en RIV nécessitant une personnalisation accrue, l'objectif à terme serait d'adapter les doses administrées à chaque cure de traitement en fonction des dosimétries observées lors des cycles précédents et de l'historique de radiothérapie externe des patients. Cela permettrait d'optimiser le traitement, de maximiser l'efficacité des doses sur les lésions tout en minimisant les risques pour les organes à risque. Enfin, il serait pertinent de comparer les performances du modèle avec celles des nouveaux systèmes d'imagerie, comme la caméra CZT CE, pour évaluer son potentiel et déterminer les ajustements nécessaires à son intégration dans la pratique clinique.

**Conclusion :** Ce travail de thèse a permis de proposer une approche pour l'optimisation des procédures d'imagerie TEMP à visée dosimétrique, en se concentrant sur deux axes d'amélioration : la réduction du temps d'acquisition et la réduction du nombre de points-temps. Ces approches, rendues possibles par l'intégration de techniques d'intelligence artificielle [86] et une approche basée sur une étude de la cinétique de population, répondent aux besoins cliniques actuels tout en ouvrant des perspectives pour une prise en charge dosimétrique personnalisée. Les travaux futurs devront poursuivre la validation clinique de ces approches et à l'amélioration du modèle, afin de garantir son déploiement à grande échelle et de contribuer à une plus large diffusion des acquisitions à visée dosimétriques en Médecine Nucléaire.

# Chapitre 7

## Publications

### 7.1 Communications orales

1. **MC. Nzatsi**, C. Rousseau, M. Cherel, N. Varmenot, L. Ferrer. Utilisation de l'intelligence artificielle pour la réduction de l'empreinte temporelle sur les procédures de dosimétrie en radiothérapie interne vectorisée en utilisant le radiopharmaceutique [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA ([https://indico.in2p3.fr/event/30391/timetable/?view=standard\\_numbered](https://indico.in2p3.fr/event/30391/timetable/?view=standard_numbered)). Acceptée en octobre 2023 pour une **communication orale** au Séminaire sur l'Imagerie, Radiothérapie, Radionucléides et Effets des Irradiations sur le Vivant ou des thématiques transverses (Calcul, Plateformes et Clinique) du GDR MI2B à Bordeaux (<https://mi2b.fr/>)
2. **MC. Nzatsi**, C. Rousseau, M. Cherel, N. Varmenot, L. Ferrer. Use of artificial intelligence for the reduction of the time footprint on dosimetry procedures in molecular radiotherapy using the radiopharmaceutical [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA (<https://smrd2023.efomp.org/wp-content/uploads/2023/11/ProgPrint.pdf>). Acceptée en novembre 2023 pour une **communication orale** au International Symposium on molecular radiotherapy dosimetry : the future of theragnostics november 2023 at Athènes (9th -11th) by European Federation of Organisations for Medical Physics (EFOMP) (<https://www.efomp.org/>).

### 7.2 Article soumis auprès du journal Physics in Medicine and Biology (PMB)

1  
2  
3  
4  
5 Reducing the duration of SPECT image acquisition by using a MSE-WCGAN for  $^{177}\text{Lu}$   
6 radiopharmaceutical therapy: a passport for routine clinical dosimetry?  
7  
8  
9

10 Max Celio Nzatsi-Nzatsi 1, Caroline Rousseau 1,2, David Sarrut 3, Michel Chérel 1,2, Nicolas  
11 Varmenot 1,4,5, Ludovic Ferrer 1,4,§  
12  
13  
14

15 1 CRCI2NA, INSERM UMR1307, CNRS-ERL6075, Université d'Angers, Université de Nantes,  
16 F-44000 Nantes, France.  
17

18 2 Service de médecine nucléaire, Institut de cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain, France.  
19

20 3 Université de Lyon; CREATIS; CNRS UMR5220; Inserm U1294; INSA-Lyon; Léon Bérard  
21 cancer center, Lyon, France.  
22

23 4 Service de physique médicale, Institut de cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain, France.  
24

25 5 GIP ARRONAX, Saint-Herblain, France.  
26

27 § corresponding author  
28  
29  
30  
31

## 32 **Abstract**

33  
34 Use of internal vectorized therapies has grown significantly in the last decade, particularly  
35 for metastatic prostate cancers and neuroendocrine tumours with  $^{177}\text{Lu}$  targeted therapies.  
36 Until now, the injected activity is a one-dose-fits-all for each patient, limiting the personalized  
37 approach to treatment. The reason for this is the lack of demonstration of an absorbed  
38 dose/clinical effects relationship, especially due to lengthy 3D SPECT procedures prohibiting  
39 many nuclear medicine services from collecting the data necessary. To resolve this issue, we  
40 developed a Mean Square Error Wasserstein Conditional Generative Adversarial Network  
41 (MSE-WCGAN) to generate, from 6-second acquired projections, synthetic SPECT projections  
42 as they are acquired over 30 seconds. Twenty patients' mode-list SPECT images were  
43 acquired over several time-points. The proposed MSE-WCGAN was able to predict 30-second  
44 projections accurately enough to estimate the cumulative activities in the patient's kidneys  
45 and liver with a maximum error of less than 9% compared to the standard 30 seconds per  
46 projection acquisition time. We also showed an error reduction in the liver's cumulative  
47 activity from 16% to 3% for the 6-second and MSE-WCGAN estimated projections  
48 respectively. This approach made possible an overall reduction in acquisition time from 45  
49 to 9 minutes for the 3-field-of-view SPECT acquisition usually necessary. This method will  
50 significantly facilitate the implementation of dosimetry in nuclear departments and thus  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 remove a substantial obstacle to personalized radiopharmaceutical therapy. This will also  
4 make it possible to answer the increasingly pressing issue of toxicity due to combined  
5 radiotherapies and accumulation of absorbed doses.  
6  
7  
8  
9

10 **Keywords:** MSE-WCGAN, SPECT/CT, deep-learning,  $^{177}\text{Lu}$ , Dosimetry, PSMA, DOTATATE,  
11 Internal radiotherapy  
12  
13  
14  
15  
16

## 17 **1. Introduction**

19 Internal vectorized radiotherapy consists in delivering to the patient a radiopharmaceutical  
20 therapeutic activity whose specificity is to target and destroy tumour cells while saving as  
21 many healthy tissues as possible (Capela et al. 2021). In the era of personalized medicine, this  
22 implies prescribing a patient-specific activity that guarantees both tumour-killing efficacy  
23 and preservation of healthy tissues, thus disproving the “one dose fits all” paradigm.  
24  
25

26 Currently, in internal vectorized radiotherapy, pre-therapy imaging, typically with  $^{68}\text{Ga}$  or  
27  $^{18}\text{F}$  PET, is the only method for personalizing the treatment for each patient. It makes it  
28 possible to evaluate the biodistribution of the pharmaceutical injected, the expected  
29 therapeutic efficacy, and the optimal therapeutic targeting for the individual patient. The  
30 theranostic approach uses the same vector for the imaging and therapeutic  
31 radiopharmaceuticals, unlike the companion approach where the vector for the imaging and  
32 therapeutic radiopharmaceuticals can be slightly different. The theranostic or companion  
33 approach is relevant because it avoids injecting the patient with a radiopharmaceutical that  
34 could be ineffective (Capala et al. 2021). These therapies would benefit from further  
35 personalization if Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT/CT) imaging  
36 exams are performed with a tracer activity of the radiopharmaceutical or a companion  
37 gamma-ray emitter to estimate the therapeutic activity that should be administered to the  
38 patient (Lawhn-Heath et al. 2022). This would also allow us to determine the doses absorbed  
39 in organs at risk after therapeutic injection (Pandit-Taskar et al. 2021), chiefly in cases where  
40 the patient receives multiple courses of treatment. The cumulative doses absorbed can be  
41 used to verify if the patient is eligible for another course (Pandit-Taskar et al. 2021).  
42  
43  
44  
45  
46

47 There are currently many challenges to overcome for its clinical use in routine practice. One  
48 of them is the limited availability of SPECT/CT systems in terms of number and occupation  
49 rate (Lawhn-Heath et al. 2022). The absorbed dose estimation process requires, for a precise  
50 evaluation, multiple imaging sessions with a long duration, typically 15 minutes per bed, a  
51 span of days. To reduce this burden of dosimetry procedures on patients and imaging  
52 departments, several approaches have been proposed.  
53  
54  
55  
56  
57

1  
2  
3 Some authors (Hänscheid et al. 2018; Madsen et al. 2018; Jackson et al. 2020) suggested  
4 reducing the number of imaging time-points required to estimate absorbed doses. By using  
5 different modelling techniques, they were able to predict the uptake, distribution, and  
6 excretion of therapeutic agents in the patient with sufficient accuracy using fewer imaging  
7 sessions. This approach typically gave 5% errors for organs at risk but showed wider  
8 associated uncertainties for tumours' absorbed doses due to the intrinsic heterogeneity of  
9 their fixation uptake.  
10

11  
12 Another approach is to reduce the time required to obtain images by reducing the duration  
13 of each projection and/or the number of projections. The consequences are quantitative  
14 biases due to the increased noise in the images and unwanted distortions in the  
15 reconstructed images (Reymann et al. 2020). Recent advances in deep learning methods  
16 demonstrated new nonlinear denoising approaches that have shown their interest over  
17 classical linear or adaptive filtering approaches (Reymann et al. 2020). Several teams  
18 proposed different types of convolutional neural network architectures to reduce the  
19 acquisition time of SPECT or PET scans and/or the activity injected into patients, for instance,  
20 in nuclear cardiology (Shiri et al. 2021; Aghakhan Olia et al. 2022). In the context of  
21 [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTATATE treatments, Ryden et al. (Rydén et al. 2021) reduced the number of  
22 projections by a factor of 4 and predicted synthetic projections from the remaining  
23 projections. Their results showed the feasibility of this approach for maintaining image  
24 quantification without introducing major biases to estimate radioactive concentrations.  
25  
26  
27

28 The aim of this study is to evaluate reducing by a factor of 5 the duration of acquisition  
29 imaging, from 30 seconds to 6 seconds per projection, using an MSE-WCGAN architecture as  
30 it has demonstrated good performances in denoising SPECT images (Aghakhan Olia et al.  
31 2022). In our study, this architecture was used on  $^{177}\text{Lu}$  SPECT projections for patients  
32 treated for metastatic prostate cancer ([ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA) or neuroendocrine tumours  
33 ([ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTATATE). The quality of the projection's denoising was evaluated using  
34 classic metrics such as peak signal-to-noise ratio (PSNR), and structural similarity index  
35 (SSIM). These 2 metrics measure the difference between 2 images in terms of noise and the  
36 structural similarity between them respectively. We also compared the radioactive  
37 concentrations in tumours and organs at risk on images reconstructed from the real acquired  
38 projections and on those inferred by the model. Finally, we conducted our comparison up to  
39 the calculation of the cumulative activity required to estimate the absorbed dose.  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48

## 49 **2. Materials and methods**

50 In this study, we used SPECT/CT scans centred on the chest and abdomen of sixteen patients  
51 with metastatic prostate cancer (mPCa) who had received [ $^{177}\text{Lu}$ ]LU-PSMA treatment and  
52 were included in the retrospective PredicTEP (D768-PSMA-PREDICT) study approved by an  
53 ethics committee (2023-059). To supplement our image database, we also used SPECT/CT  
54 images from four patients with neuroendocrine tumours (NETs) treated with [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-  
55 DOTATATE.  
56  
57  
58  
59  
60

The total of twenty patients underwent one to four imaging sessions. The first image acquisition was performed at 4 and 24 hours post-therapeutic injection for mPCa and NETs patients respectively, whereas the following imaging time-points ranged from 24 to 192 hours.

In addition, to assess absolute quantitative biases, we performed four (4, 76, 150, and 245 hours) acquisitions of a LIQUI-PHIL phantom object (The Phantom Laboratory Inc.) containing three fillable spheres, two kidney-like and one liver-like volume filled with activities detailed in Table 1. The activities were chosen to correspond to the average contrasts observed at 24 hours on standard reconstructed images of patient lesions and/or organs-at-risk. The contrast was defined here as the radioactive concentration ratios between the object of interest and the surrounding environment. The difference in contrast for the largest sphere was due to its position inside the liver, compared to the two other spheres located in the base volume.

*Table 1: LIQUI-PHIL data*

	Volume [mL]	Volumic activity [MBq/mL]	Activity [MBq]	Contrast
Base	11416	0.06	648.09	1.00
Liver	1526	0.25	382.00	4.17
Kidneys	168	1.02	172.17	17.00
Sphere1	20	0.69	13.95	2.76
Sphere2	8	0.69	5.61	11.50
Sphere3	1	0.69	0.72	11.50

For each image acquisition, 60 projections of 256x256 pixels were acquired on a NM670 SPECT/CT gamma camera (GENERAL ELECTRIC HEALTH CARE) equipped with medium-energy general purpose (MEGP) collimators. The energy window was centred on 208 keV (+/- 7.5%) with two adjacent windows of (+/- 4%) used for Compton scatter correction (Ichihara et al. 1993). In parallel to each acquisition, the gamma-camera recorded list-mode files that we sampled with the same parameters (spectral windows, voxels) as mentioned above. This allowed us to create, for each tomography, a paired dataset of 30s and 6s projections.

These images served three phase types, namely training, validation, and testing phases. In total, we used 6660 and 1380 projections for the training and validation phases respectively. For the testing phase, we used the projections of three mPCa and two NET patients (300 projections in total) acquired three to four times over the span of a week. We developed a conditional Generative Adversarial Network (GAN), as illustrated in Figure 1, which is classically (Goodfellow *et al* 2014) composed of two parts: the generator (G) and the discriminator (D), which are trained against each other. The conditional GAN developed is an

image-to-image network trained to consider low-statistics 6s projections as conditional input for generating higher-statistics 30s projections as output.

The generator part was composed of 5 down-convolutional layers and as many up-convolutional layers. Each convolution and deconvolution operation was followed by a batch normalization, ReLU and Leaky ReLU activation functions were used for convolution and deconvolution respectively. We defined skip connections at each deconvolution stage. We used 3x3 convolution kernels with a *stride* and *padding* of 1 for all convolution and deconvolution operations. The generator took mini batches of three 6s projections (one photopeak and two scatter images) as inputs and generated three 2D projections like the 30s projections. Then, these 30s synthetic projections were compared to the real 30s projections by the generator's loss function. The discriminator loss was obtained by passing the projections predicted by the generator and the 30s projections through the discriminator from the Wasserstein distance.

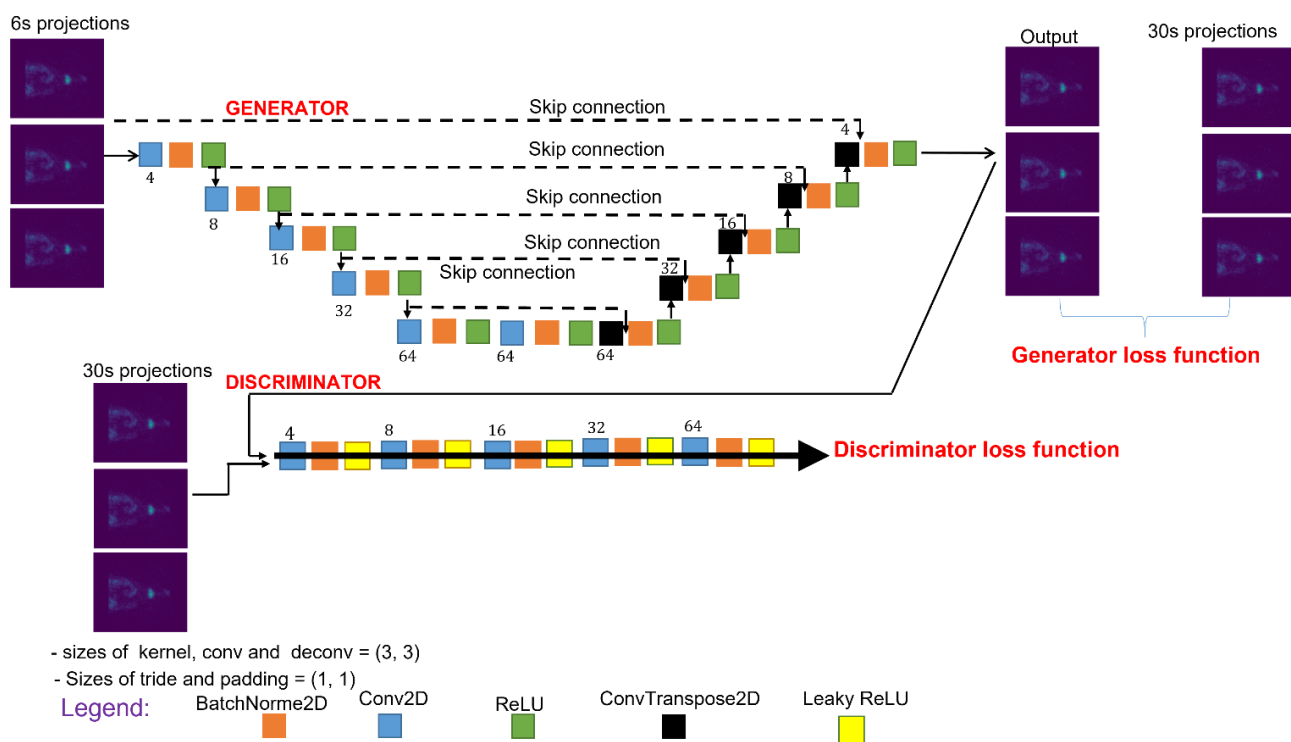


Figure 1: MSE-WCGAN architecture. Each blue and green area corresponds to a multi-channel feature map. The number of channels is indicated at the top of the box. The dashed lines represent the skip connections, i.e., the copy feature maps. The small up and down arrows indicate the difference operations. Other colours are defined in the legend.

Multiple loss functions have been proposed in the literature to measure the error between the model's prediction and the real value (Krithika alias Anbu Devi and Suganthi 2021). The Wasserstein loss function makes it possible, on the one hand, to measure the difference between the distributions and, on the other, to improve stability in the learning phase and

the quality of the data generated by avoiding certain oscillation problems and *collapsing mode* (Arjovsky, Chintala, and Bottou 2017; Gulrajani et al. 2017). A gradient penalty was added (Gulrajani *et al* 2017) to ensure that the discriminator's gradient did not become too large during training, which helped stabilize the network training. In addition, for the generator loss function, we added a term measuring the mean squared error (MSE) between the 30s and generated projections to preserve details and important information during the network training process (Xue et al. 2020). The overall architecture was thus named MSE-WCGAN.

The model was trained using the Python torch library (version 1.11.0) on a computer with 32 Go of RAM equipped with an NVIDIA Tesla GRID T4-16Q graphics card with 16 Go of RAM. We used an Adam optimizer (Kingma and Ba 2017) with parameter values set to 0.5 and 0.9. The Leaky ReLU slope was set at 0.2.

### 3. Analyses

We conducted the analysis in two stages. First, we estimated the performance of the MSE-WCGAN by comparing the acquired 30s projections to those generated by the network from the 6s projections with conventional image metrics. Then, we performed tomographic reconstructions of the acquired and simulated projections and compared the activities extracted from different regions of interest (ROIs) in the two sets of reconstructed images. We also derived their respective time-integrated activities. Activities and time-integrated activity comparisons were performed by calculating the relative difference, with the 30s dataset as the reference (Equation 1). A negative value means overestimation of the relative difference.

$$\text{Relative difference (\%)} = \left(1 - \frac{6s \text{ or MSE-WCGAN}}{ref(30s)}\right) \times 100 \quad \text{Equation 1}$$

In the rest of this document, relative difference between 30s and MSE-WCGAN data was referred to as MSE-WCGAN, and relative difference between 30s and 6s as 6s.

We performed visual comparisons and plotted pixel profiles between the generated and the reference projections. From a quantitative point of view, we calculated the *Peak Signal Noise Ratio* (PSNR) and *Structural Similarity* (SSIM) indices (Nilsson and Akenine-Möller 2020). Higher the PSNR and closer to 1 the SSIM indicate closer resemblance of the image to the original. PSNR and SSIM were evaluated for each projection.

All projections were reconstructed on a Xeleris workstation (version 3.0514, GEHC) with an OSEM algorithm (8 iterations and 4 subsets) and corrected for attenuation, Compton scattering, and collimator response. We generated the 6s projections from the list-mode file recorded alongside with the 30s projections.



1  
2  
3 We also conducted a qualitative analysis comparing the reconstructed images generated  
4 from the 6s and MSE-WCGAN projections to those from the 30s projections using PSNR and SSIM  
5 metrics on 50 coronal reconstructed slices.  
6

7  
8 For the LIQUI-PHIL test-object, we evaluated the radioactive concentrations and cumulated  
9 activities in the filled organ-like structures and spheres for the three reconstructed sets of  
10 data, namely the 30s, MSE-WCGAN, and 6s datasets. Especially for this LIQUI-PHIL acquisition, we  
11 extracted 3 additional 6s datasets from the 30s list-mode to conduct a variance analysis on  
12 the radioactive concentrations. We conducted the same analysis for the patients' liver and  
13 kidneys that were segmented on each CT scan using the TotalSegmentator (v. a716dd3)  
14 (Jakob Wasserthal 2023) plugin of 3DSlicer (v. 5.6.1) (Fedorov *et al* 2012). We then applied  
15 the camera sensitivity factor to obtain pixel values in units of radioactive concentration from  
16 "counts" to Bq/mL.  
17

18  
19 Trapeze's method was implemented for the patient dataset between the time of injection and  
20 the time of the last imaging session. This comparative approach is reasonable for avoiding  
21 the influence of the time-integrated fitting algorithm used to model the tracer  
22 radiopharmaceutical elimination kinetics. In contrast, for the LIQUI-PHIL test-object, we  
23 estimated the cumulative activity considering a mono-exponential fitting model between 0  
24 and infinity (scipy (v 1.11.3)).  
25  
26  
27  
28  
29

## 30 **4. Results**

31  
32

33 We trained and validated the MSE-WCGAN on 105 epochs to avoid possible divergences  
34 between the training and validation curves. As shown in Figure 2, the model loss function  
35 converged after 80 epochs where training and validation losses were going in parallel  
36 directions.  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57

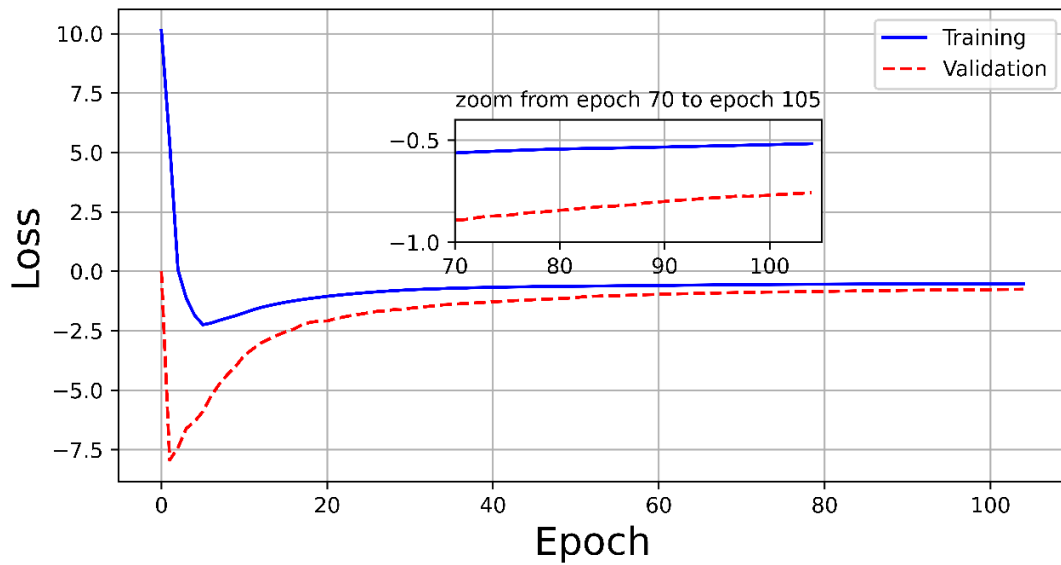


Figure 2: Convergence of the loss function between the reference 30s and the WCGAN generated projections. Solid line curve is the training set error and dotted curve the validation set error.

The qualitative assessment of the images generated by the MSE-WCGAN was performed in both projections and reconstructed images. The visual comparison between the generated and 30s projections conducted for the five test-patients (unused during the training and validation phases) were in agreement, as illustrated for one mPC patient in Figure 3. Lesions A, B and C were present in the three sets of images, but less visible in the 6s projections than on the two others where better contrast and edge definition were observed. This behaviour was emphasized for later time-point images as presented in the same figure. However, we also observed that when the 6s projections failed to present counts in some lesions, MSE-WCGAN also failed to recover the counts in the same location as exemplified in lesion A in D6.

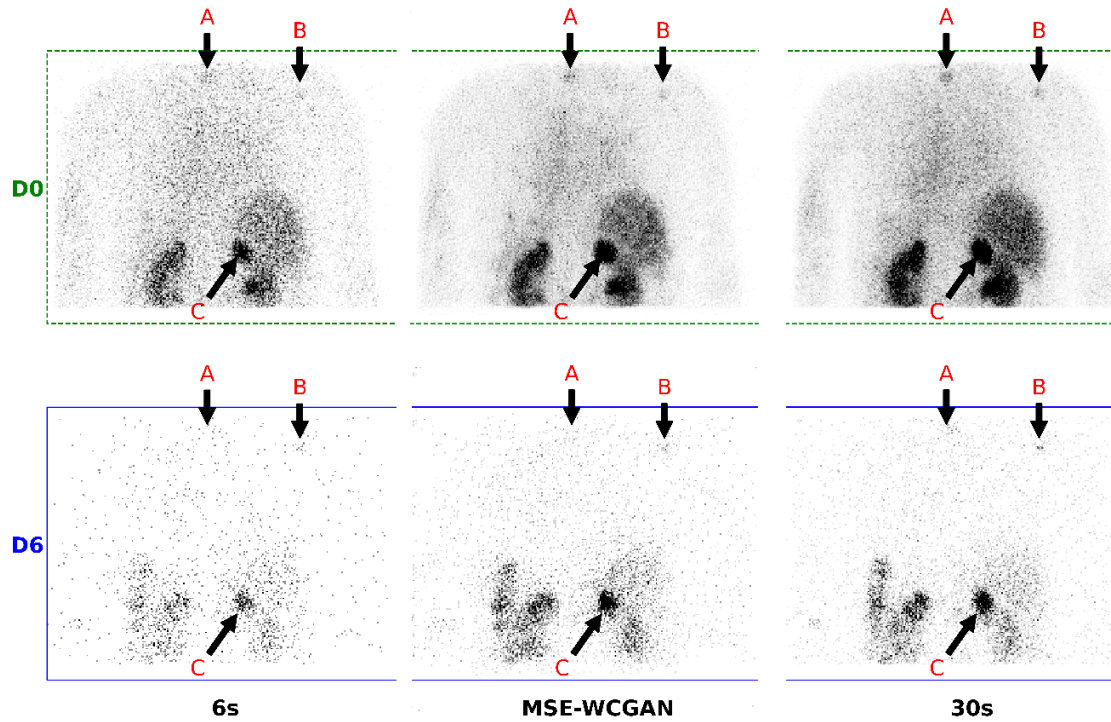


Figure 3: Comparative views of 6s (left), MSE-WCGAN (middle) and 30s projections (right) of a  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA}$  patient. The first and second row represent images acquired at D0 (dashed line) and D6 (plain line), respectively.

We also generated profiles for 16-pixel wide bands on the reference and MSE-WCGAN projections for regions with and without lesions. These mean intensity profiles plotted on both background and uptake regions were in agreement between the MSE-WCGAN and reference images for early and late time-point images (the first and last two rows' images respectively) as illustrated in Figure 4. The pixel profile distribution is more spread out in the 6s image than in the 30s and MSE-WCGAN images. This difference is more pronounced in the images from later days.

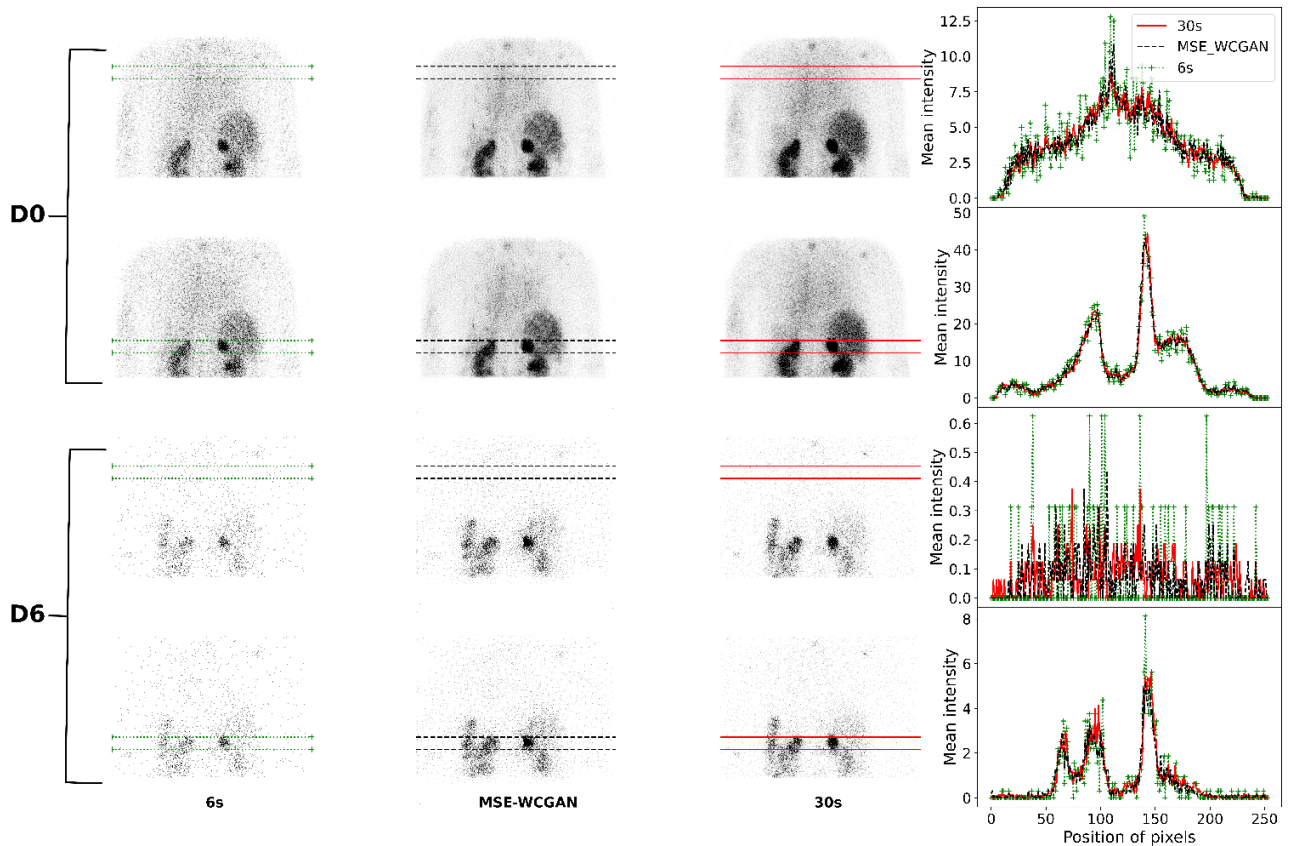


Figure 4: Pixel profiles on patient projections for the 30s projection (first column), MSE-WCGAN projection (second column), and 6s projection (third column). The profiles in dotted line are those plotted on the WGAN projection, dotted cross on the 6s projection, and solid line on the 30s reference projection. The pixel profile bands are 16 pixels wide, for 6s, each mean intensity value has been multiplied by a factor of 5. The first two rows are images acquired at D0 and the last two rows are images acquired at D6.

In addition, we compared the PSNR and SSIM between the MSE-WCGAN and the 6s images to the 30s projections for the five test-patients (Figure 5). Statistical analysis of the PSNR and SSIM of the 30s-MSE-WCGAN and 30s-6s images revealed significant differences. The difference was more pronounced for PSNR than for SSIM, and was particularly pronounced for imaging days D0 to D4 ( $p \approx 0$ ). The difference was not significant for day D5 ( $p = 0.09$ ), but reappeared on the following days, although less pronounced than between D0 and D4 ( $p < 10^{-4}$ ). These results suggest that the MSE-WCGAN model generates higher quality images than 6s images, especially at the beginning of the imaging period. The image quality of the MSE-WCGAN model deteriorates slightly for the later images.

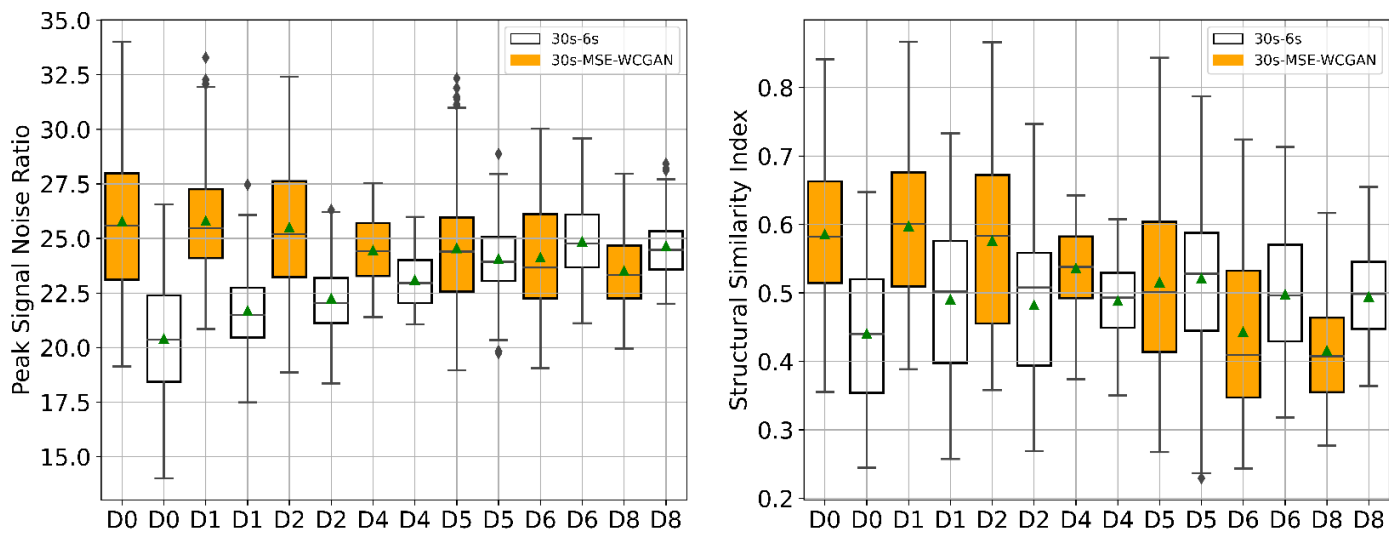


Figure 5: Comparison of PSNR and SSIM for every acquisition time-point and the five test-patients. The number of points used for boxplots ranged from 120 to 600 corresponding to the number of patients on the specific day times 120 projections

The PSNR and SSIM analysis summarized in Figure 6 showed that the MSE-WCGAN-generated reconstructions were consistently superior to those from 6s projections, regardless of the acquisition day. Interestingly, we observed that SSIM values that compared 30s and MSE-WCGAN images were close to 0.9, highlighting the good similarity between the two datasets.

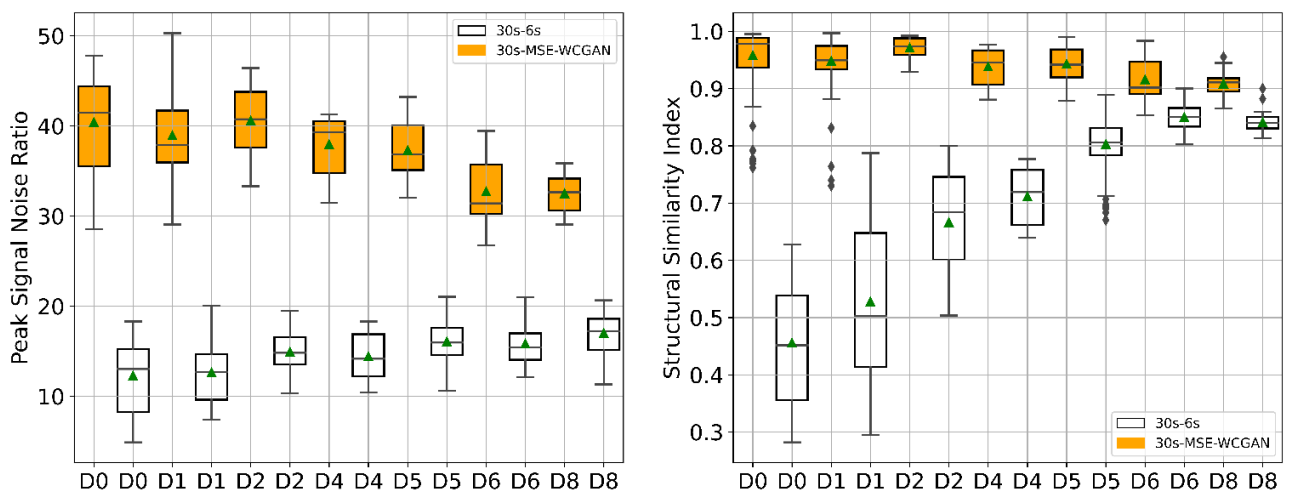


Figure 6: Qualitative analysis with PSNR and SSIM of the reconstructed images for the five test-patients.

The next quantitative evaluation concerned assessment of the activity in the LIQUI-PHIL test-object organs and lesion-like volumes for the 6s, 30s, and MSE-WCGAN images at all imaging days from which we estimated their respective cumulative activities. The radioactive concentration comparison showed smaller relative differences for MSE-WCGAN than 6s reconstructed images except at D0 for both kidneys, as illustrated in Figure 7. We also observed overestimated radioactive concentration at D0 and D3 in MSE-WCGAN reconstructed images compared to 30s images. Moreover, we noticed that the gap between the 6s and MSE-WCGAN boxplots decreased over the course of the acquisitions. At D10, the relative distance in the right and left kidneys compared to 30s were respectively 6 and 7 % for MSE-WCGAN, whereas the comparison led to 9% for the kidneys in 6s reconstructed images. Liver results were similar to those observed for the kidneys but with a less marked gap between the mean difference. The relative differences observed between the organs (kidneys and liver) are between -6% and 7% for the MSE-WCGAN while for the 6s, these differences are between 4% and 9% for the kidneys and 11% and 16% for the liver.

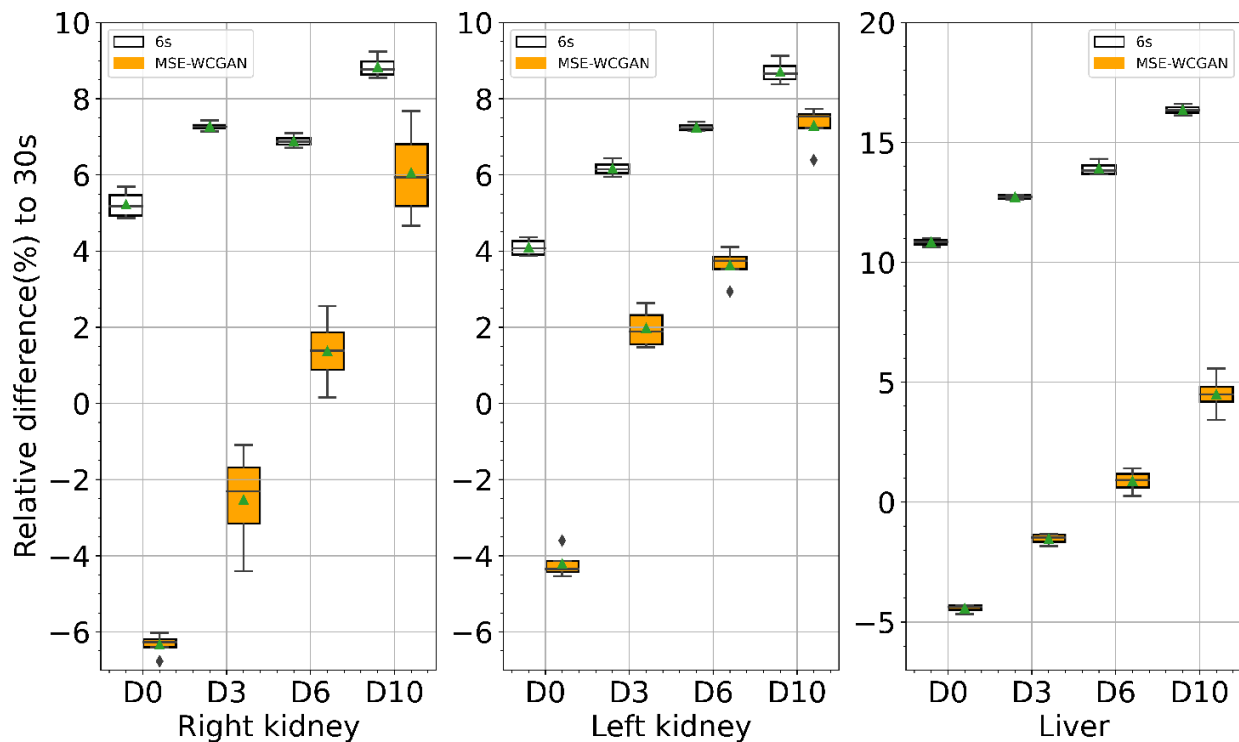


Figure 7: Relative difference in radioactive concentration for the right kidney (left), left kidney (middle), and liver (right) compared to those estimated with the 30s, MSE-WCGAN and 6s acquisitions.

For the spheres (Figure 8), we observed smaller relative differences with the MSE-WCGAN than the 6s compared to the 30s images. The 1mL sphere presented the highest differences, up to 50 and 60% for the MSE-WCGAN and 6s images respectively. We also noticed that the relative differences decreased for both approaches as the activity's concentration decreased, except in the 1mL sphere. The MSE-WCGAN was effective for restoring the radioactive concentration

in the 8 and 20mL spheres, with relative errors of less than 15%, whereas errors up to 25% (D10) per reconstructed projection image were observed for 6s. Interestingly, the 20mL sphere presented slightly better results at D10 for the 6s reconstructed images (9%) than the MSE-WCGAN ones (12%).

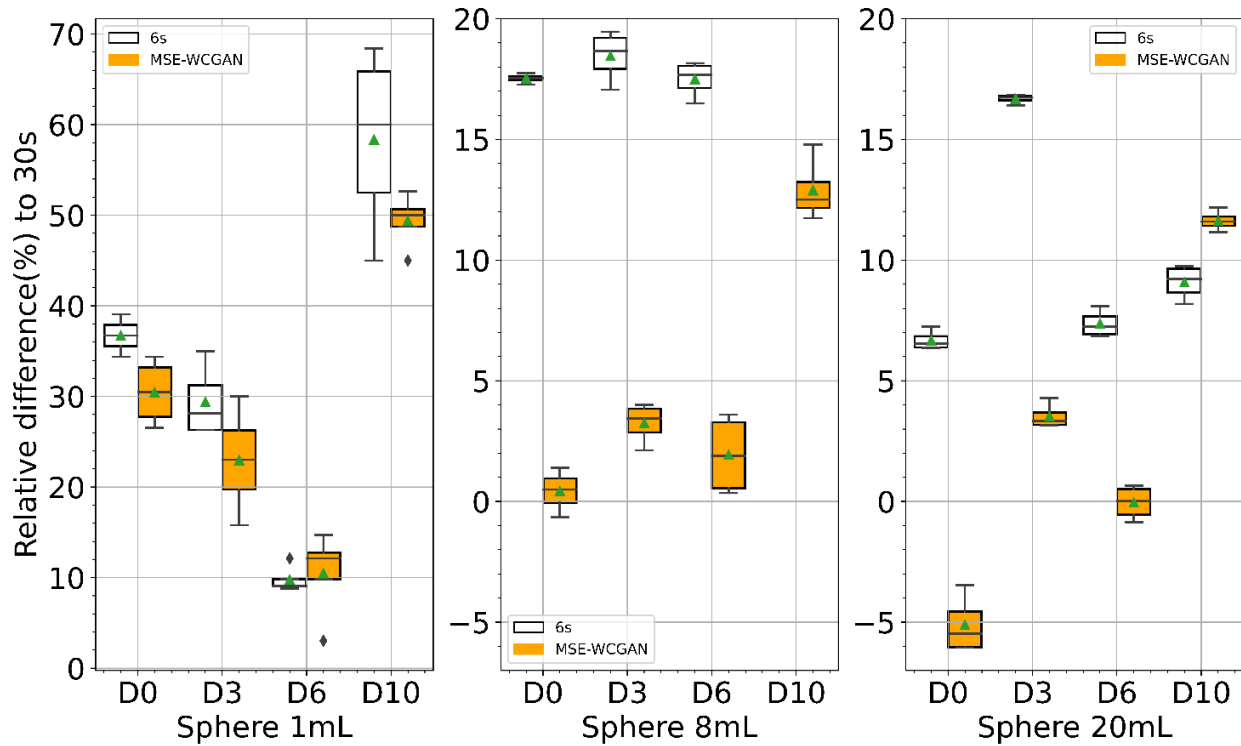


Figure 8: Relative difference in radioactive concentrations for the 1mL (left), 8mL (middle) and 20mL (right) spheres, compared to those estimated with the 30s, MSE-WCGAN and 6s acquisitions.

We also estimated the cumulated (time-integrated) activities in the organs and spheres, and compared them respectively to those calculated from the 30s projection reconstructed images. In Figure 9, we observed that MSE-WCGAN images lead to smaller relative differences than the 6s projection reconstructed images. Cumulated activity relative differences were less than 8% with the MSE-WCGAN projection reconstructed images and more than 15% for the 6s images for the liver.

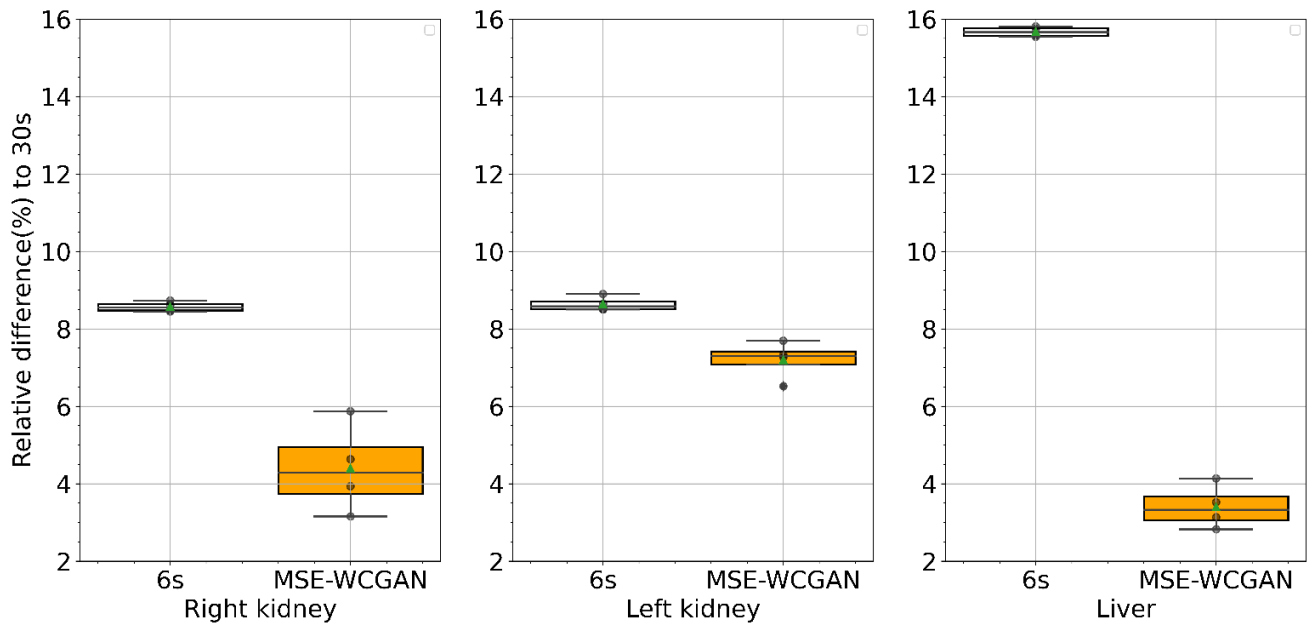


Figure 9: Right kidney (left), left kidney (middle), and liver (right) cumulated activity comparison between 6s and MSE-WCGAN compared to 30s approaches.

We performed the same evaluation for the spheres. Our findings revealed that the MSE-WCGAN method yielded relative differences lower than those obtained with the 6s (Figure 10). The 8- and 20 mL spheres' mean cumulated activities deviated respectively by 6.9% and 8.2% from the 30s values for the MSE-WCGAN against respectively 20.4% and 12.4% for the 6s approach. The relative differences for the 1 mL sphere were close to 21.7% and 24% for the MSE-WCGAN and 6s approaches, respectively. It is worth noting the wide spread of the results for the 1 mL sphere compared to the 8 and 20 mL spheres. The relative differences ranged from 14.5% to 25.5% for the MSE-WCGAN and from 19.5% to 27% for the 6s, suggesting that the reconstruction algorithm found some difficulty in converging to a proper solution.



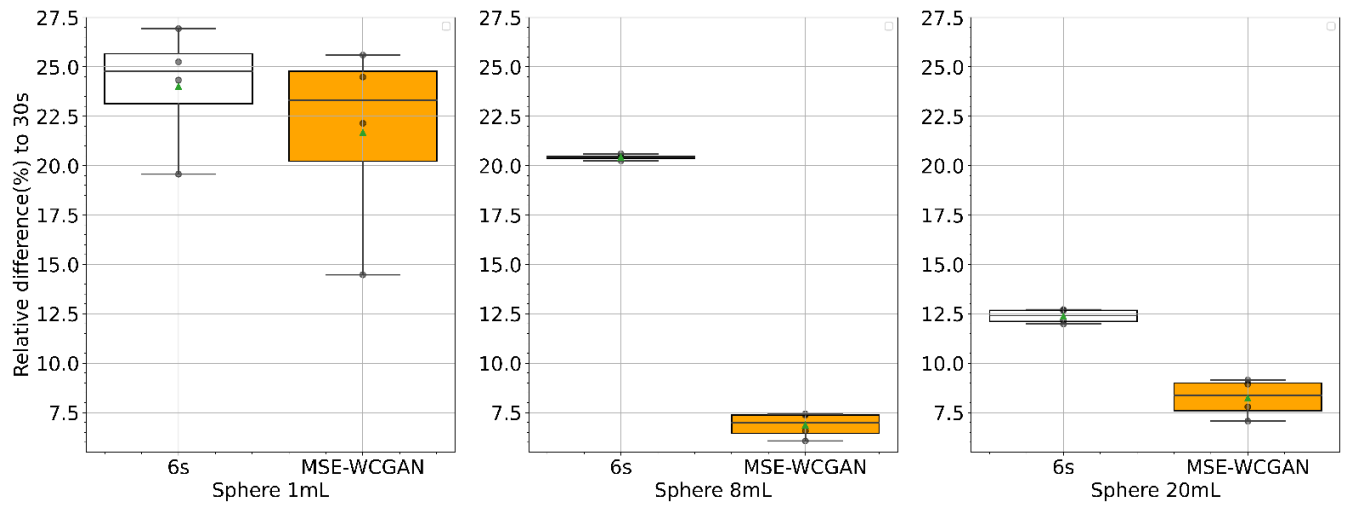


Figure 10: Comparison of the spheres' cumulated activities between 6s and MSE-WCGAN, and 30s approaches. Sphere of 1mL (left), sphere of 8mL (middle), sphere of 20mL (right)

In the five test-patients' images, we delineated the liver and both kidneys except for one patient who had had a nephrectomy of the left kidney. Figure 11 presents the relative differences over the acquisition days between the 30s projection reconstructed images and the MSE-WCGAN and 6s reconstructed images for patients' kidneys and liver. As we only had one patient at D2, D4, and D8, we did not observe variations in the corresponding boxplots. As suggested by Figure 11(right), the patient with one kidney was scanned on D2 which explains the absence of data for the left kidney. Similarly, with the test-object acquisitions, we observed closer radioactive concentrations obtained with the MSE-WCGAN than the 6s approach compared with the 30s reconstructed images. In particular, at later time points, MSE-WCGAN was still able to estimate the radioactive concentration with a deviation close to 10% whereas the 6s approach presented deviations as high as 40%.

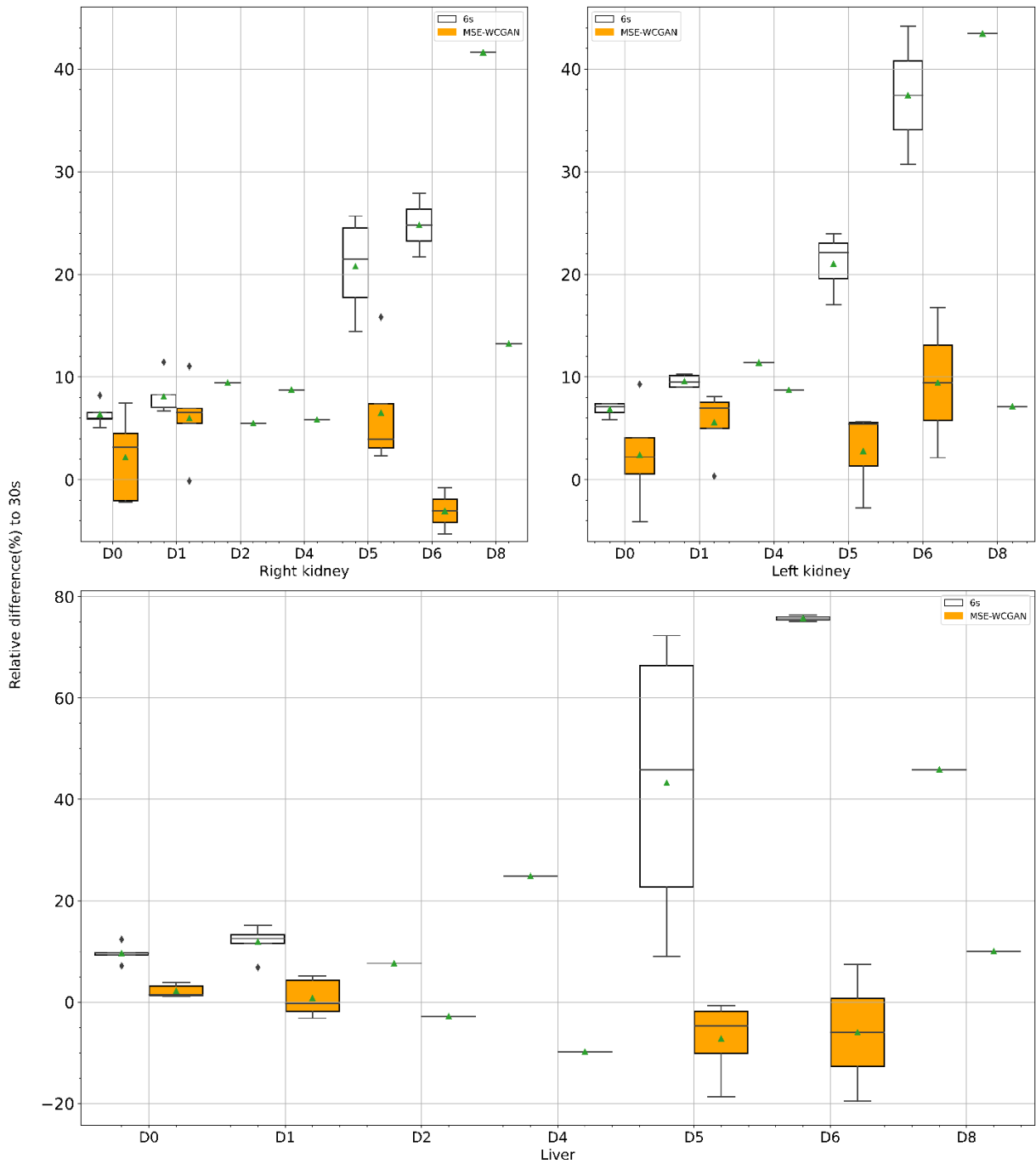


Figure 11: Relative differences in right kidney (left), left kidney (right) and liver (bottom) radioactive concentrations in the 30s reconstructed images compared to MSE-WCGAN and 6s approaches.

We observed the same behaviour with the patients' liver data, as shown in Figure 11. Mean deviations to the reference radioactive concentrations were less than 10% for MSE-WCGAN

against more than 75% for the 6s acquisition. It is worth noting that the D5 boxplot for the 6s approach presented high variability. Of the five test-patients' data, three had mPCa with no hepatic lesions and two had NETs with hepatic lesions. At D5, the mPCa patients presented higher liver radioactive concentration than the NET patients. We hypothesized that the sparse radioactivity concentration in the liver for the mPC patients likely affected the reconstruction process for accurately restoring liver radioactivity levels.

As shown in Figure 12, the relative differences in time-integrated activity with the MSE-WCGAN were smaller than with the 6s approach, for the liver and both kidneys. Liver mean integrated activity deviations to the 30s approach were 0.3% and 14.7% for MSE-WCGAN and 6s approaches, respectively. The kidneys presented similar results but less marked with 5.5% and 10.7% as a maximum mean integrated activity for both the same approaches.

Interestingly, we noticed that cumulated activity deviations were smaller than daily activity concentration deviations.

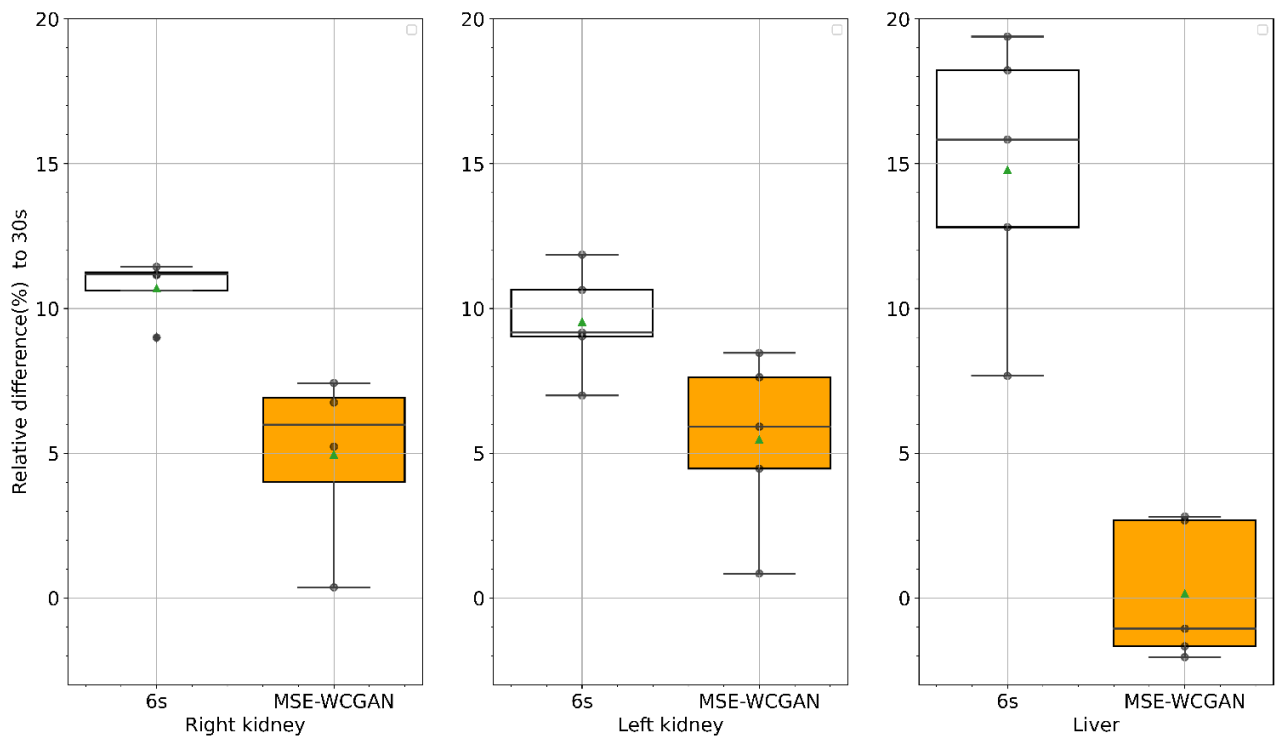


Figure 12: Comparison of right kidney (left), left kidney (middle), and liver (right) cumulated activities between the 6s and MSE-WCGAN, and 30s approaches.

## 5. Discussion

In this study, we developed and evaluated an MSE-WCGAN network for generating synthetic 30s from 6s projections in the context of  $^{177}\text{Lu}$  therapies, with the main objective of reducing the temporal footprint of SPECT acquisitions. We trained and evaluated the network with SPECT projections for 16 patients, acquired over several days in our institution. For testing, we used the projections of the five patients that were unseen by the network during the training and validation phases.

There is abundant scientific literature reporting the use of deep learning techniques to denoise PET images [Bonardel et al. 2022, Qiong et al. 2022, Xue et al. 2020, Cui et al. 2019, Cui et al. 2020]. In this context, the authors developed their models on already low-count reconstructed images to generate high quality PET images. In our work, we preferred to work with the projections instead of the reconstructed images because it allowed us to train our neural network with 120 projection images instead of 1 reconstructed image per patient.

Our results showed that the MSE-WCGAN was able to generate projections close to real 30s images making possible good quantitative agreement for OARs' radioactive concentration estimates, as suggested in Figure 11. Moreover, we found that mean radioactive concentration differences evaluated at D0 in the five test patients' kidneys (2.18% right kidney, 2.41% left kidney) were similar to the results presented by Ryden et al. (2.5% right kidney, 3% left kidney)].

Unfortunately, as some scheduled patient imaging was shifted, we obtained only one value per OAR at D2, D4 and D8. We did not conduct patient lesion analysis for this study because the delineation of lesions on a SPECT image is not a trivial task even with the help of the CT images (Sjögreen Gleisner *et al* 2022). We also found that the OARs' cumulated activities were correctly estimated by the MSE-WCGAN when compared to the ones obtained from the 30s per projection acquisition, as illustrated in Figure 12.

For insight into the MSE-WCGAN's ability to restore tumour activities, we conducted a similar study with the LIQUI-PHIL test-object equipped with OARs and spheres mimicking lesions. This phantom analysis showed that the MSE-WCGAN was able to predict the integrated activities in OARs and spheres with relative error compared to 30s of less than 8% for the OARs and all spheres, except the 1mL sphere, compared to 8-20% with 6s. These results suggest that the MSE-WCGAN is suitable for predicting the cumulated activities in most organs and lesions, but it is limited for lesions that are too small. Interestingly, we also observed that the 6s and MSE-WCGAN boxplots comparing the relative differences in their respective radioactive concentrations to those of the 30s presented some variations, as suggested in Figures 10 and 11. This behaviour was expected as the reconstruction process had to deal with few detected counts per projection. But we did not expect it with such an extent for the MSE-WCGAN as the generated counts per projection were equivalent to those acquired in a real 30s per projection acquisition. The extra added variance for the MSE-WCGAN was due to the sparse counts detected in the 6s projections. As a reminder, we extracted five distinct 6s projection datasets from the 30s projections owing to the list-mode acquisition. Due to the sparsity of counts, we hypothesized that the distribution of detected

1  
2  
3 counts within the 6s projections was more scattered than would be anticipated in the 30s  
4 projections. Consequently, due to the substantial dissimilarity of the input images used by  
5 the neural network, the resultant images were markedly more divergent from one another.  
6

7  
8 These results are promising, even with the limited numbers of patients used for the training  
9 (404 were used in the Ryden study). It is important to note that the efficacy of the network  
10 hinges more on the number of projections than the number of patients. Nevertheless,  
11 expanding our dataset with more patient projections would hopefully be advantageous.  
12 Efforts will be concentrated on integrating images from later time points to facilitate the  
13 network's ability to navigate into these challenging conditions [Munappy et al. 2022].  
14

15  
16 So far, we have only trained and tested the network with images obtained from one  
17 constructor's camera for which we had access to the list-mode. It would have been interesting  
18 to evaluate our network with SPECT projections acquired on a camera model from another  
19 constructor or even a different camera type equipped with large pixelated semi-conductor  
20 detectors. Notably, the new 3D-fully SPECT cameras are used to explore patients faster than  
21 conventional SPECT cameras without sacrificing quantitative accuracy for dosimetry  
22 purposes [(Vergnaud *et al* 2023), (Danieli *et al* 2023)]. It would have been interesting to  
23 quantitatively challenge images generated by our network against those obtained by this new  
24 type of camera for both the same acquisition durations.  
25

26  
27 According to our proposed method, the drastic reduction in the time spent by the patient on  
28 the camera for the acquisition of dosimetric imaging should make possible a wider  
29 distribution of this type of acquisition and produce better knowledge of the dose absorbed.  
30 Typically, the whole-body 3-bed acquisition needed for mPCa patients can take up to 45  
31 minutes.  
32

33  
34  
35 As radiopharmaceutical therapy is now a full-fledged therapeutic option for mPCa,  
36 knowledge of dosimetry to organs at risk becomes important, especially since these same  
37 patients often also benefit from iterative external radiotherapy treatments and we will have  
38 to pay attention to the accumulation of doses absorbed to best manage these different  
39 treatments throughout the chronic disease that is mPCa.  
40  
41

## 42 43 44 45 **6. Conclusion**

46 We proposed an MSE-WCGAN to predict 30s SPECT projections from those acquired at 6s for  
47 different days of time-spaced imaging, reducing the total SPECT acquisition time by a factor  
48 of 5. Notably, this approach can improve image quality and provide medical physicists with  
49 quantitative images for dosimetric studies with 3 fields of view with respect to organs at risk.  
50 It might also reduce movement artifacts that may be associated with lengthy acquisitions.  
51 Further work will focus on lesion quantification. We nevertheless hope that our promising  
52 results will pave the way to greater generalization of dosimetry in the field of nuclear  
53 medicine.  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## Acknowledgments

This work benefited of the fundings from The Fondation Persée hosted by The Fondation de France and The Fonds de dotation REALITES.

Agence National de Bourses du Gabon.

## Appendix

*Comparison of organs' cumulated activities for the 3 different approaches.*

Run ID	organ	volume (mL)	6s (MBq.h)	MSE-WCGAN (MBq.h)	30s (MBq.h)	$\Delta$ 30s-6s (%)	$\Delta$ 30s-wgan (%)
1	right	119	137	148	147	7	-0.7
	left	137	132	139	141	7	1.4
	liver	1315	31	36	35	13	-0.5
2	right	119	137	148	147	7	-1.1
	left	137	132	139	142	6	1.3
	liver	1315	31	36	35	13	-1.0
3	right	119	137	150	147	7	-1.9
	left	137	132	138	141	6	1.7
	liver	1315	31	36	35	13	-1.2
4	right	119	137	149	147	7	-1.7
	left	137	132	138	141	6	1.7
	liver	1315	31	36	35	13	-0.8

*Comparison of spheres' cumulated activities for the 3 different approaches.*

Run ID	organ	volume (mL)	6s (MBq.h)	MSE-WCGAN (MBq.h)	30s (MBq.h)	$\Delta$ 30s-6s (%)	$\Delta$ 30s-wgan (%)
1	sphere	18.54	75.48	83.66	84.66	10.85	1.18
	sphere	7.60	53.12	62.80	65.03	18.31	3.43
	sphere	0.47	50.93	54.12	70.47	27.73	23.20
2	sphere	18.54	75.68	83.35	84.58	10.52	1.46
	sphere	7.60	53.00	62.42	65.05	18.53	4.03
	sphere	0.47	52.05	53.31	70.81	26.49	24.72
3	sphere	18.54	75.77	83.47	84.41	10.23	1.11
	sphere	7.60	52.63	63.04	64.75	18.72	2.64
	sphere	0.47	50.36	52.18	70.81	28.89	26.32
4	sphere	18.54	75.24	83.21	84.28	10.72	1.27
	sphere	7.60	52.59	63.07	64.75	18.77	2.59
	sphere	0.47	49.91	54.90	70.13	28.84	21.71

1  
2  
3  
4  
5 *Comparison of cumulated activities between all organs in the 5 test-patients for the 3*  
6 *approaches with their relative differences compared to the 30s approach.*  
7

patient	organ	volume (mL)	6s (MBq.h)	MSE- WCGAN (MBq.h)	30s (MBq.h)	$\Delta$ 30s- 6s (%)	$\Delta$ 30s- wgan (%)
p7	right kidney	109.66	3378.95	3683.29	3714.64	9.04	0.84
	left kidney	138.24	3451.38	3870.48	3884.68	11.15	0.37
	liver	1534.71	13560.47	16440.62	16111.49	15.83	-2.04
p13	right kidney	127.95	3397.21	3560.30	3854.19	11.86	7.63
	left kidney	154.73	4572.21	4879.00	5148.15	11.19	5.23
	liver	1255.57	13148.68	15648.87	16079.49	18.23	2.68
p18	right kidney	223.04	5415.8	5696.11	5962.27	9.17	4.46
	liver	1946.58	61136.05	66497.44	65903.57	7.23	-0.90
p19	right kidney	334.96	11462.27	11594.79	12323.95	6.99	5.92
	left kidney	285.71	9366.01	9527.45	10291.57	8.99	7.42
	liver	1876.4	15340.49	17780.76	17594.19	12.81	-1.06
p22	right kidney	89.95	2541.82	2603.72	2844.41	10.64	8.46
	left kidney	91.16	2540.68	2675.17	2868.78	11.44	6.75
	liver	1097.17	11745.86	14161.30	14571.38	19.39	2.81



## References

- Aghakhan Olia, Narges, Alireza Kamali-Asl, Sanaz Hariri Tabrizi, Parham Geramifar, Peyman Sheikhzadeh, Saeed Farzanefar, Hossein Arabi, and Habib Zaidi. 2022. "Deep Learning-Based Denoising of Low-Dose SPECT Myocardial Perfusion Images: Quantitative Assessment and Clinical Performance." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 49 (5): 1508–22. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05614-7>.
- Arjovsky, Martin, Soumith Chintala, and Léon Bottou. 2017. "Wasserstein GAN." arXiv. <http://arxiv.org/abs/1701.07875>.
- Bonardel G, Dupont A, Decazes P, Queneau M, Modzelewski R, Coulot J, Le Calvez N and Hapdey S 2022 Clinical and phantom validation of a deep learning based denoising algorithm for F-18-FDG PET images from lower detection counting in comparison with the standard acquisition *EJNMMI Phys* 9 36
- Capala, Jacek, Stephen A. Graves, Aaron Scott, George Sgouros, Sara St. James, Pat Zanzonico, and Brian E. Zimmerman. 2021. "Dosimetry for Radiopharmaceutical Therapy: Current Practices and Commercial Resources." *Journal of Nuclear Medicine* 62 (December): 3S–11S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262749>.
- Cui J, Gong K, Guo N, Wu C, Meng X, Kim K, Zheng K, Wu Z, Fu L, Xu B, Zhu Z, Tian J, Liu H and Li Q 2019 PET image denoising using unsupervised deep learning *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 46 2780–9
- Danieli R, Stella M, Leube J, Tran-Gia J, Marin C, Uribe C F, Vanderlinden B, Reynaert N, Flamen P and Levillain H 2023 Quantitative 177Lu SPECT/CT imaging for personalized dosimetry using a ring-shaped CZT-based camera *EJNMMI Phys.* 10 64
- Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin J-C, Pujol S, Bauer C, Jennings D, Fennessy F, Sonka M, Buatti J, Aylward S, Miller J V, Pieper S and Kikinis R 2012 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network *Magn. Reson. Imaging* 30 1323–41
- Goodfellow I, Pouget-Abadie J, Mirza M, Xu B, Warde-Farley D, Ozair S, Courville A and Bengio Y 2014 Generative Adversarial Nets *ArXiv*
- Gulrajani I, Ahmed F, Arjovsky M, Dumoulin V and Courville A 2017 Improved Training of Wasserstein GANs
- Gulrajani, Ishaan, Faruk Ahmed, Martin Arjovsky, Vincent Dumoulin, and Aaron Courville. 2017. "Improved Training of Wasserstein GANs." In *Proceedings of the 31st International Conference on Neural Information Processing Systems*, 5769–79. NIPS'17. Curran Associates Inc.

- Hänscheid, Heribert, Constantin Lapa, Andreas K. Buck, Michael Lassmann, and Rudolf A. Werner. 2018. "Dose Mapping After Endoradiotherapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE/DOTATOC by a Single Measurement After 4 Days." *Journal of Nuclear Medicine* 59 (1): 75–81. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.193706>.
- Ichihara, T., K. Ogawa, N. Motomura, A. Kubo, and S. Hashimoto. 1993. "Compton Scatter Compensation Using the Triple-Energy Window Method for Single- and Dual-Isotope SPECT." *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 34 (12): 2216–21.
- Jackson, Price A., Michael S. Hofman, Rodney J. Hicks, Mark Scalzo, and John Violet. 2020. "Radiation Dosimetry in <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Therapy Using a Single Posttreatment SPECT/CT Scan: A Novel Methodology to Generate Time- and Tissue-Specific Dose Factors." *Journal of Nuclear Medicine* 61 (7): 1030–36. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.233411>.
- Jakob Wasserthal 2023 Dataset with segmentations of 117 important anatomical structures in 1228 CT images Online: <https://zenodo.org/doi/10.5281/zenodo.6802613>
- Juan Cui, Kuang Gong, Ning Guo, Chenxi Wu, Kyungsang Kim, Huafeng Liu, Liu H, and Quanzheng Li 2021 Populational and individual information based PET image denoising using conditional unsupervised learning. *Physics in Medicine and Biology* 66 155001
- Kao, Yung Hsiang. 2021. "Single Time Point Tumour Dosimetry Assuming Normal Distribution of Tumour Kinetics." *Journal of Nuclear Medicine*, December, jnumed.121.263669. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263669>.
- Kingma, Diederik P., and Jimmy Ba. 2017. "Adam: A Method for Stochastic Optimization." arXiv. <http://arxiv.org/abs/1412.6980>.
- Krichen, Moez. n.d. "Les Generative Adversarial Networks."
- Krithika alias Anbu Devi, M., and K. Suganthi. 2021. "Review of Medical Image Synthesis Using GAN Techniques." Edited by J. Kannan R., P. Kommers, A. S, and A. Quadir Md. *ITM Web of Conferences* 37: 01005. <https://doi.org/10.1051/itmconf/20213701005>.
- Lawhn-Heath, Courtney, Thomas A. Hope, Juana Martinez, Edward K. Fung, Jaehoon Shin, Youngho Seo, and Robert R. Flavell. 2022. "Dosimetry in Radionuclide Therapy: The Clinical Role of Measuring Radiation Dose." *The Lancet. Oncology* 23 (2): e75–87. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00657-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00657-4).
- Madsen, Mark T., Yusuf Menda, Thomas M. O'Dorisio, and M. Sue O'Dorisio. 2018. "Technical Note: Single Time Point Dose Estimate for Exponential Clearance." *Medical Physics* 45 (5): 2318–24. <https://doi.org/10.1002/mp.12886>.

- 1  
2  
3 Munappy, Aiswarya Raj, Jan Bosch, Helena Holmström Olsson, Anders Arpteg, and Björn  
4 Brinne. 2022. "Data Management for Production Quality Deep Learning Models:  
5 Challenges and Solutions." *Journal of Systems and Software* 191 (September): 111359.  
6 <https://doi.org/10.1016/j.jss.2022.111359>.  
7  
8  
9 Nilsson, Jim, and Tomas Akenine-Möller. 2020. "Understanding SSIM." arXiv.  
10 <http://arxiv.org/abs/2006.13846>.  
11  
12 Pandit-Taskar, Neeta, Amir Iravani, Dan Lee, Heather Jacene, Dan Pryma, Thomas Hope,  
13 Babak Saboury, Jacek Capala, and Richard L. Wahl. 2021. "Dosimetry in Clinical  
14 Radiopharmaceutical Therapy of Cancer: Practicality Versus Perfection in Current  
15 Practice." *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*  
16 62 (December): 60S–72S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262977>.  
17  
18  
19 Peters, Steffie M. B., Bastiaan M. Privé, Maarten De Bakker, Frank De Lange, Walter Jentzen,  
20 Annemarie Eek, Constantijn H. J. Muselaers, et al. 2022. "Intra-Therapeutic Dosimetry  
21 of [<sup>177</sup>Lu]lu-PSMA-617 in Low-Volume Hormone-Sensitive Metastatic Prostate  
22 Cancer Patients and Correlation with Treatment Outcome." *European Journal of*  
23 *Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 49 (2): 460–69.  
24 <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05471-4>.  
25  
26  
27 Qiong Liu, Hui Liu, Niloufar Mirian, Sijin Ren, Varsha Viswanath, Joel S. Karp, Suleman Surti,  
28 and Chi Liu 2022 A personalized deep learning denoising strategy for low-count PET  
29 images *Physics in Medicine and Biology*  
30  
31 Reymann, Maximilian P., Francesc Massanes, Philipp Ritt, Michal Cachovan, Torsten Kuwert,  
32 A. Hans Vija, and Andreas Maier. 2020. "Feature Loss After Denoising of SPECT  
33 Projection Data Using a u-Net." In *2020 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical*  
34 *Imaging Conference (NSS/MIC)*, 1–2.  
35 <https://doi.org/10.1109/NSS/MIC42677.2020.9508041>.  
36  
37  
38 Robinson, Andrew P, Jill Tipping, David M Cullen, and David Hamilton. 2016. "The Influence  
39 of Triple Energy Window Scatter Correction on Activity Quantification for <sup>177</sup> Lu  
40 Molecular Radiotherapy." *Physics in Medicine and Biology* 61 (14): 5107–27.  
41 <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/14/5107>.  
42  
43  
44 Rydén, Tobias, Martijn Van Essen, Ida Marin, Johanna Svensson, and Peter Bernhardt. 2021.  
45 "Deep-Learning Generation of Synthetic Intermediate Projections Improves <sup>177</sup> Lu  
46 SPECT Images Reconstructed with Sparsely Acquired Projections." *Journal of Nuclear*  
47 *Medicine* 62 (4): 528–35. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.245548>.  
48  
49  
50 Shiri, Isaac, Kiarash AmirMozafari Sabet, Hossein Arabi, Mozhgan Pourkeshavarz, Behnoosh  
51 Teimourian, Mohammad Reza Ay, and Habib Zaidi. 2021. "Standard SPECT Myocardial  
52 Perfusion Estimation from Half-Time Acquisitions Using Deep Convolutional Residual  
53 Neural Networks." *Journal of Nuclear Cardiology* 28 (6): 2761–79.  
54 <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02119-y>.  
55  
56  
57  
58  
59  
60

- 1  
2  
3 Sjögreen Gleisner K, Chouin N, Gabina P M, Cicone F, Gnesin S, Stokke C, Konijnenberg M,  
4 Cremonesi M, Verburg F A, Bernhardt P, Eberlein U and Gear J 2022 EANM Dosimetry  
5 Committee Recommendations for Dosimetry of <sup>177</sup>Lu-labelled Somatostatin-  
6 Receptor- and PSMA-targeting Ligands *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **49** 1778–809  
7  
8  
9 Uribe, Carlos, Avery Peterson, Benjamin Van, Roberto Fedrigo, Jake Carlson, John Sunderland,  
10 Eric Frey, and Yuni K Dewaraja. 2021. "An International Study of Factors Affecting  
11 Variability of Dosimetry Calculations, Part 1: Design and Early Results of the SNMMI  
12 Dosimetry Challenge." *Journal of Nuclear Medicine* 62 (December): 36S–47S.  
13 <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262748>.  
14  
15 Vergnaud L, Badel J-N, Giraudet A-L, Kryza D, Mognetti T, Baudier T, Rida H, Dieudonné A and  
16 Sarrut D 2023 Performance study of a 360° CZT camera for monitoring <sup>177</sup>Lu-PSMA  
17 treatment *EJNMMI Phys.* **10** 58  
18  
19  
20 Xue, Hengzhi, Yueyang Teng, Changjun Tie, Qian Wan, Jun Wu, Ming Li, Guodong Liang, et al.  
21 2020. "A 3d Attention Residual Encoder–Decoder Least-Square GAN for Low-Count  
22 PET Denoising." *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A:  
23 Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 983 (December):  
24 164638. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2020.164638>.  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

- 1  
2  
3  
4  
5 Danieli R, Stella M, Leube J, Tran-Gia J, Marin C, Uribe C F, Vanderlinden B, Reynaert N,  
6 Flamen P and Levillain H 2023 Quantitative  $^{177}\text{Lu}$  SPECT/CT imaging for  
7 personalized dosimetry using a ring-shaped CZT-based camera *EJNMMI Phys.* **10** 64  
8  
9  
10 Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin J-C, Pujol S, Bauer C, Jennings  
11 D, Fennessy F, Sonka M, Buatti J, Aylward S, Miller J V, Pieper S and Kikinis R 2012  
12 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network  
13 *Magn. Reson. Imaging* **30** 1323–41  
14  
15 Goodfellow I, Pouget-Abadie J, Mirza M, Xu B, Warde-Farley D, Ozair S, Courville A and  
16 Bengio Y 2014 Generative Adversarial Nets *ArXiv*  
17  
18 Gulrajani I, Ahmed F, Arjovsky M, Dumoulin V and Courville A 2017 Improved Training of  
19 Wasserstein GANs  
20  
21  
22 Jakob Wasserthal 2023 Dataset with segmentations of 117 important anatomical structures  
23 in 1228 CT images Online: <https://zenodo.org/doi/10.5281/zenodo.6802613>  
24  
25 Sjögreen Gleisner K, Chouin N, Gabina P M, Cicone F, Gnesin S, Stokke C, Konijnenberg M,  
26 Cremonesi M, Verburg F A, Bernhardt P, Eberlein U and Gear J 2022 EANM  
27 Dosimetry Committee Recommendations for Dosimetry of  $^{177}\text{Lu}$ -labelled  
28 Somatostatin-Receptor- and PSMA-targeting Ligands *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*  
29 **49** 1778–809  
30  
31  
32 Vergnaud L, Badel J-N, Giraudet A-L, Kryza D, Moggetti T, Baudier T, Rida H, Dieudonné A  
33 and Sarrut D 2023 Performance study of a  $360^\circ$  CZT camera for monitoring  $^{177}\text{Lu}$ -  
34 PSMA treatment *EJNMMI Phys.* **10** 58  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

# Annexe A

## Quantification et paramètres de reconstruction

### Sommaire

---

A.1 La calibration du système d'imagerie . . . . .	137
A.2 Paramètres de reconstruction . . . . .	138
A.3 Correction de la diffusion . . . . .	140
A.4 Reconstruction tomographique, segmentation, recalage d'images . . . . .	141
A.5 Cinétique d'élimination : période efficace . . . . .	141

---

### A.1 La calibration du système d'imagerie

Pour la calibration du système d'imagerie, nous avons utilisé un fantôme cylindrique et l'avons rempli d'une solution d'activité connue. Le ratio entre le nombre d'événements comptés et l'activité réelle du fantôme définit le coefficient de calibration. Le fantôme utilisé pour cette étape de calibration était de forme cylindrique (hauteur 19 cm, de diamètre 19.3 cm) et rempli d'eau avec une activité de lutécium 177 de 637 MBq. Afin de convertir les données d'imagerie TEMP en activité (MBq), le coefficient de calibration [172] a été évalué. Cette évaluation a été effectuée par la formule suivante :

$$C = \frac{N \times V}{T \times A} \quad (\text{A.1})$$

Où :

- $C$  : Le coefficient de calibration en CPS/MBq (coups par seconde par MBq)
- $N$  : Le nombre moyen de coups par voxels
- $V$  : Le nombre de voxels
- $T$  : La durée d'acquisition de l'image
- $A$  : L'activité en MBq injectée dans le fantôme.

L'application de cette formule, a permis d'estimer le coefficient de calibration à 8 Cps/MBq.

## A.2 Paramètres de reconstruction

L'évaluation des performances de la caméra a été réalisée à l'aide d'un fantôme de Jaszczak. Ce fantôme en plastique composé d'un cylindre principal dans lequel on a inséré des sphères de différentes tailles. L'objectif ici était de comparer l'activité mesurée par le système d'imagerie à l'activité réelle des sphères. Le ratio entre ces deux valeurs, appelé coefficient de recouvrement, nous a permis de définir les paramètres de reconstruction optimaux. Le fantôme utilisé est un cylindre de volume 6713 mL (Hauteur=18.5 cm, Diamètre=21.5 cm) avec des insères de sphères remplitable de différents volumes (114 mL, 16 mL, 8 mL, 4 mL, 2 mL, 0.5 mL). Une solution de lutécium 177 a été injectée dans les sphères (106.65 MBq) et dans le volume de base du fantôme (122 .85 MBq), générant un contraste de 36.6. Afin d'optimiser les paramètres de reconstruction, une série d'acquisitions sur la  $\gamma$ -caméra GE NM/CT-670 a été réalisée en utilisant le fantôme de Jaszczak. L'optimisation a porté sur le nombre d'itérations de reconstruction (algorithme OSEM [173]), variant de 2 à 20 par incréments de 2, tandis que le nombre de sous-ensembles était fixé à 4 [173]. L'objectif était de déterminer le nombre d'itérations optimal pour la convergence des Coefficients de Recouvrement (CR) [48]. Ces CR ont été calculés pour différentes itérations de reconstruction à partir de la formule suivante :

$$CR = \frac{a_i}{a_m} \quad (\text{A.2})$$

Où :

- $a_i$ , L'activité volumique évaluée sur l'image à l'itération  $i$ ,
- $a_m$ , L'activité volumique mesurée

L'analyse des résultats du tableau A.1 et de la figure A.1 révèle que le nombre d'itérations optimal pour une reconstruction quantitative avec la caméra GE NM/CT-670 est de 18 itérations. En effet, au-delà de 18 itérations, les valeurs des CR ne présentent plus de variations significatives (tableau A.1, figure A.2). Néanmoins, il est important de noter qu'une augmentation du nombre d'itérations entraîne également une augmentation du bruit dans les images [173]. Par conséquent, un compromis entre la précision des résultats quantitatifs et la qualité des images est nécessaire pour déterminer les paramètres de reconstruction. Ceux-ci ont été fixés à 8 itérations et 4 sous-ensembles.

Volume sphère [mL]	2i	4i	6i	8i	10i	12i	14i	16i	18i	20i
113.74	0.89	0.92	0.93	0.93	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94
16.09	0.55	0.68	0.71	0.72	0.73	0.73	0.73	0.73	0.74	0.74
6.86	0.50	0.65	0.69	0.71	0.71	0.72	0.72	0.72	0.72	0.72
4.05	0.37	0.51	0.55	0.57	0.57	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58
1.85	0.23	0.35	0.40	0.42	0.43	0.44	0.44	0.45	0.45	0.45
0.71	0.05	0.06	0.08	0.09	0.10	0.10	0.11	0.11	0.12	0.12

TABLE A.1 – Coefficients de recouvrement évalués sur les images reconstruites en fixant le nombre de sous-ensembles à 4 [101] et en faisant varier le nombre d'itérations ( $i$ ).

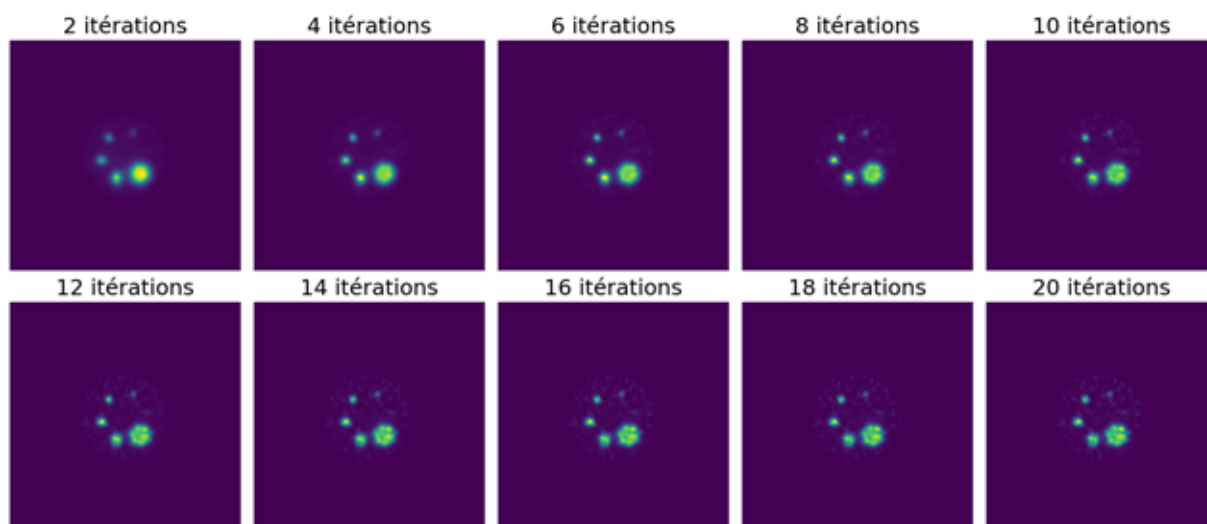


FIGURE A.1 – Visualisation de la concentration radioactive des sphères dans les images reconstruites en fonction du nombre d'itérations. Les reconstructions ont été faites en faisant varier le nombre d'itérations de 2 à 20 par pas de 2 et un nombre de sous-ensemble constant fixé à 4 [173].

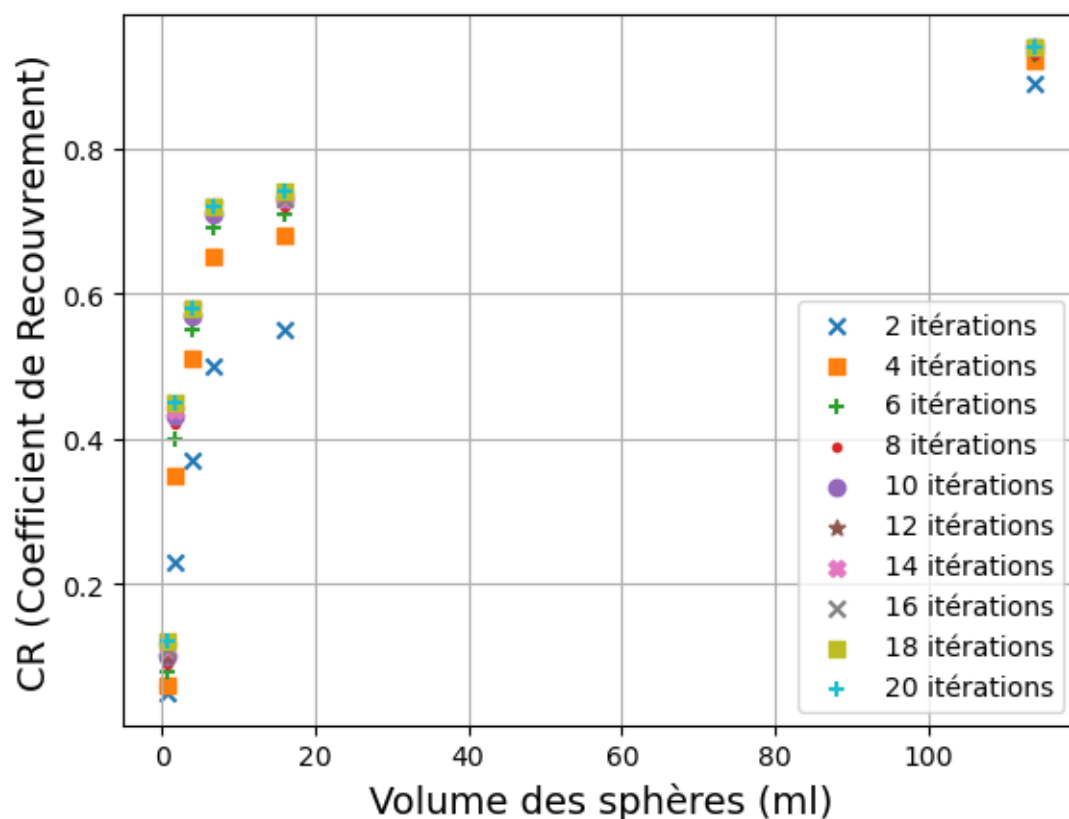


FIGURE A.2 – : Evolution des coefficients de recouvrement en fonction du volume des sphères pour différentes itérations de reconstruction.



### A.3 Correction de la diffusion

Lors d'une acquisition TEMP, certains photons perdent une partie de leur énergie en interagissant soit dans l'organisme du patient, soit dans une partie du détecteur, phénomène appelé diffusion Compton. Cependant, les photons qui subissent la diffusion Compton sont souvent détectés et biaisent l'imagerie quantitative. Il est alors nécessaire de les soustraire du comptage. Dans ce document, la correction de la diffusion Compton a été évaluée avec la méthode Triple Energy Window (TEW) [147]. La méthode TEW est une technique de correction de la diffusion qui utilise trois fenêtres d'énergie à partir desquelles sont générées des images (figure A.3). Cette méthode est utilisée pour corriger les effets de la diffusion Compton, qui peut générer une diminution du contraste. Cette correction est faite à partir de la formule suivante :

$$Img_{corr} = Img_{peak} - \frac{W_{peak}}{2} \left( \frac{Img_{scatter1}}{W_{scatter1}} + \frac{Img_{scatter2}}{W_{scatter2}} \right) \quad (A.3)$$

Où :

- $Img_{corr}$  l'image corrigée de la diffusion Compton
- $Img_{peak}$  l'image acquise centrée sur le photopic
- $Img_{scatter1}$  l'image de diffusion sur la fenêtre basse à gauche du photopic
- $Img_{scatter2}$  l'image de diffusion sur la fenêtre haute à droite du photopic
- $W_{peak}$  la largeur de la fenêtre du photopic en keV
- $W_{scatter1}$  la largeur de la fenêtre de diffusion basse en keV
- $W_{scatter2}$  la largeur de la fenêtre de diffusion haute en keV

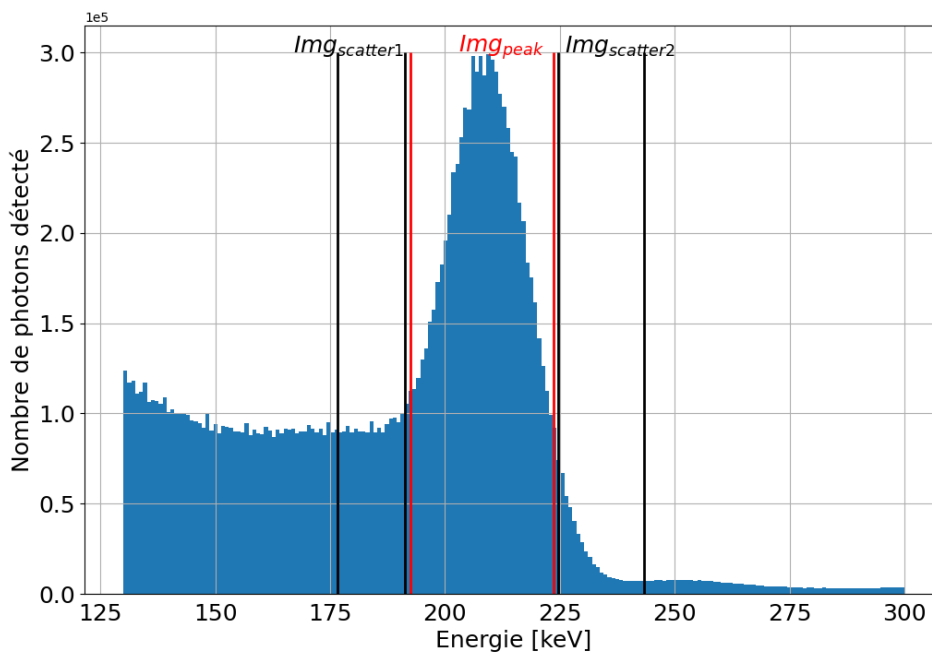


FIGURE A.3 – Illustration des fenêtres d'émission du photopic ( $Img_{peak}$ ) et de diffusion adjacente ( $Img_{scatter1}$ ,  $Img_{scatter2}$ ) permettant la correction TEW avec un spectre d'émission d'un fantôme rempli d'eau contenant une solution de  $^{177}\text{Lu}$ , et mesuré à partir d'un collimateur MEGP.

## A.4 Reconstruction tomographique, segmentation, recalage d'images

Les reconstructions tomographiques des images ont été faites avec la console d'interprétation **Xeleris 3 Functional Imaging Workstation** en prenant 8 itérations et 4 sous-ensembles et l'étude quantitative avec le logiciel slicer3D [174]. Concernant l'étude quantitative avec 3D slicer, 2 modules ont été utilisés. Le module **Segmentation** notamment **Segment Editor** pour la segmentation des tumeurs, **Total Segmentator** pour la segmentation des organes, et le module **Quantification** pour l'étude quantitative des régions segmentées notamment **Segment Statistic**. Afin d'éviter des problèmes liés au recalage d'image du fait que d'un jour d'acquisition à un autre, il y a une mobilité des organes/tumeurs du patient du fait du manque de précision dans la reproductibilité du positionnement du patient, une segmentation par jour d'imagerie a été faite.

## A.5 Cinétique d'élimination : période efficace

Après administration d'un MRP, l'activité présente dans l'organisme est éliminée selon deux processus distincts, la décroissance physique due à la désintégration radioactive du radioélément (période physique), et la décroissance biologique due à l'élimination biologique (période biologique). La combinaison de ces deux processus détermine la décroissance efficace [62] du MRP, dont la période ( $T_{eff}$ ) est calculée selon la formule suivante :

$$\frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T_{phys}} + \frac{1}{T_{biol}} \quad (\text{A.4})$$

Avec  $T_{phys}$  la période physique propre au radioélément,  $T_{biol}$  la période biologique propre à la molécule vectrice.

# Bibliographie

- [1] C. Sonnenschein and A.M. Soto. Les origines du développement du cancer. *Médecine & Longévité*, 3(3) :111–115, September 2011. ISSN 18757170. doi : 10.1016/j.mlong.2011.07.003. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875717011000566>.
- [2] G. Hanselmann Rainer. Origin of Cancer : An Information, Energy, and Matter Disease. *Front. Cell Dev. Biol.*, 4, November 2016. ISSN 2296-634X. doi : 10.3389/fcell.2016.00121. URL <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcell.2016.00121/full>.
- [3] C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, S.I. Helle, J.M. O’Sullivan, S.D. Fosså, A. Chodacki, P. Wiechno, J. Logue, M. Seke, A. Widmark, D.C. Johannessen, P. Hoskin, D. Bottomley, N.D. James, A. Solberg, I. Syndikus, J. Kliment, S. Wedel, S. Boehmer, M. Dall’Oglio, L. Franzén, R. Coleman, N.J. Vogelzang, C.G. O’Byrne-Tear, K. Staudacher, J. Garcia-Vargas, M. Shan, Ø.S. Bruland, and O. Sartor. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 369 (3) :213–223, July 2013. ISSN 0028-4793, 1533-4406. doi : 10.1056/NEJMoa1213755. URL <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1213755>.
- [4] Jonathan Strosberg, Ghassan El-Haddad, Edward Wolin, Andrew Hendifar, James Yao, Beth Chasen, Erik Mittra, Pamela L. Kunz, Matthew H. Kulke, Heather Jacene, David Bushnell, Thomas M. O’Dorisio, Richard P. Baum, Harshad R. Kulkarni, Martyn Caplin, Rachida Lebtahi, Timothy Hobday, Ebrahim Delpassand, Eric Van Cutsem, Al Benson, Rajaventhana Srirajakanthan, Marianne Pavel, Jaime Mora, Jordan Berlin, Enrique Grande, Nicholas Reed, Ettore Seregni, Kjell Öberg, Maribel Lopera Sierra, Paola Santoro, Thomas Thevenet, Jack L. Erion, Philippe Ruszniewski, Dik Kwekkeboom, and Eric Krenning. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*, 376(2) :125–135, January 2017. ISSN 0028-4793, 1533-4406. doi : 10.1056/NEJMoa1607427. URL <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1607427>.
- [5] Oliver Sartor, Johann De Bono, Kim N. Chi, Karim Fizazi, Ken Herrmann, Kambiz Rahbar, Scott T. Tagawa, Luke T. Nordquist, Nitin Vaishampayan, Ghassan El-Haddad, Chandler H. Park, Tomasz M. Beer, Alison Armour, Wendy J. Pérez-Contreras, Michelle DeSilvio, Euloge Kpamegan, Geromo Gericke, Richard A. Messmann, Michael J. Morris, and Bernd J. Krause. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 385(12) :1091–1103, September 2021. ISSN 0028-4793, 1533-4406. doi : 10.1056/NEJMoa2107322. URL <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2107322>.

- [6] U. Haberkorn. La radiothérapie interne vectorisée dans le cancer de la prostate. *Annales d'Endocrinologie*, 79(4) :202–203, September 2018. ISSN 00034266. doi : 10.1016/j.ando.2018.06.041. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003426618301355>.
- [7] M. Chanchou and A.L. Giraudet. La radiothérapie interne vectorisée au 177Lu-PSMA. *Médecine Nucléaire*, 47(6) :316–322, November 2023. ISSN 09281258. doi : 10.1016/j.mednuc.2023.09.005. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928125823002772>.
- [8] J. Tordo, C. Bournaud, C. Moreau Triby, C. Lombard Bohas, T. Walter, C. Bolot, E. Levigoureux, and F. Giammarile. Radiothérapie interne vectorisée des tumeurs endocrines : expérience lyonnaise. *Médecine Nucléaire*, 40(3) :181, May 2016. ISSN 09281258. doi : 10.1016/j.mednuc.2016.03.032. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928125816000851>.
- [9] Adriaan A. Lammertsma. PET/SPECT : functional imaging beyond flow. *Vision Research*, 41(10-11) :1277–1281, May 2001. ISSN 00426989. doi : 10.1016/S0042-6989(00)00262-5. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0042698900002625>.
- [10] Ayaan M. Jamali, Manasa Kethamreddy, Brian J. Burkett, John D. Port, and Mukesh K. Pandey. PET and SPECT Imaging of ALS : An Educational Review. *Molecular Imaging*, 2023 :1–20, August 2023. ISSN 1536-0121. doi : 10.1155/2023/5864391. URL <https://www.hindawi.com/journals/moi/2023/5864391/>.
- [11] F. Courbon, M. Bauriaud, C. Fontan, E. Gabiache, and S. Brillouet. Oncologie nucléaire théranostique. *Médecine Nucléaire*, 39(3) :327–330, May 2015. ISSN 09281258. doi : 10.1016/j.mednuc.2015.03.191. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928125815002685>.
- [12] Éric Guedj. L'imagerie moléculaire en médecine nucléaire, du biomarqueur au théranostique. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 202(7) :1501–1509, September 2018. ISSN 00014079. doi : 10.1016/S0001-4079(19)30216-X. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000140791930216X>.
- [13] F. Cachin, S. Mansard, C. Valla, J. Rouannet, C. Merlin, A. Kelly, P. Auze-loux, E. Miot-Noirault, M. D'Incan, and D. Mestas. Stratégies diagnostiques et thérapeutiques dans le mélanome : apport des différentes techniques de médecine nucléaire. *Médecine Nucléaire*, 39(5) :458–464, October 2015. ISSN 09281258. doi : 10.1016/j.mednuc.2015.09.002. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092812581500340X>.
- [14] O.-F. Couturier, F. Gonnet, and J.A. Delage. Lutétium-177 en Médecine Nucléaire. *Médecine Nucléaire*, 47(6) :309–315, November 2023. ISSN 09281258. doi : 10.1016/j.mednuc.2023.09.001. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928125823002735>.
- [15] Valentina Di Iorio, Stefano Boschi, Cristina Cuni, Manuela Monti, Stefano Se-veri, Giovanni Paganelli, and Carla Masini. Production and Quality Control of

- [177Lu]Lu-PSMA-I&T : Development of an Investigational Medicinal Product Dossier for Clinical Trials. *Molecules*, 27(13) :4143, June 2022. ISSN 1420-3049. doi : 10.3390/molecules27134143. URL <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/13/4143>.
- [16] F.G. Kondev, I. Ahmad, M.P. Carpenter, J.P. Greene, R.V.F. Janssens, T. Lauritsen, D. Seweryniak, S. Zhu, S.P. Lalkovski, and P. Chowdhury. Gamma-ray emission probabilities in the decay of  $^{177}\text{mLu}$ . *Applied Radiation and Isotopes*, 70(9) :1867–1870, September 2012. ISSN 09698043. doi : 10.1016/j.apradiso.2012.02.029. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969804312000772>.
- [17] Katarina Sjögren Gleisner, Gustav Brodin, Anna Sundlöv, Edita Mjekiqi, Karl Östlund, Jan Tennvall, and Erik Larsson. Long-Term Retention of  $^{177}\text{Lu}$ / $^{177\text{m}}\text{Lu}$ -DOTATATE in Patients Investigated by *gamma*-Spectrometry and *gamma*-Camera Imaging. *J Nucl Med*, 56(7) :976–984, July 2015. ISSN 0161-5505, 2159-662X. doi : 10.2967/jnumed.115.155390. URL <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.115.155390>.
- [18] Ute Hennrich and Matthias Eder. [177Lu]Lu-PSMA-617 (Pluvicto<sup>TM</sup>) : The First FDA-Approved Radiotherapeutic for Treatment of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals*, 15(10) :1292, October 2022. ISSN 1424-8247. doi : 10.3390/ph15101292. URL <https://www.mdpi.com/1424-8247/15/10/1292>.
- [19] A. Bernard Tessier, K. Fizazi, N. Vaishampayan, M. Morris, B. Krause, N. Vogelzang, A. Kendi, L. Nordquist, J. Nagarajah, T. Beer, G. El-Haddad, and O. Sartor. [177Lu]Lu-PSMA-617 dans le cancer de la prostate métastatique positif au PSMA et résistant à la castration : analyses des sous-groupes de traitement antérieurs et concomitants de l’essai vision. *Progrès en Urologie - FMC*, 32(3) : S4–S5, November 2022. ISSN 1761676X. doi : 10.1016/j.fpurol.2022.07.010. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1761676X22000505>.
- [20] L. Turpin, M.C. Calzada, J. Zhang Yin, T. Rusu, A. Dumont Bruzek, C. Aveline, B. Sgard, V. Nataf, O. Cussenot, F. Montravers, J.N. Talbot, and M. Gauthé. Radiothérapie interne vectorisée par  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 de l’adénocarcinome prostatique métastatique résistant à la castration : à propos d’un cas et revue de la littérature. *Médecine Nucléaire*, 43(3) :298–303, May 2019. ISSN 09281258. doi : 10.1016/j.mednuc.2019.03.002. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928125819301718>.
- [21] Ashutosh Dash, Maroor Raghavan Ambikalmajan Pillai, and Furn F. Knapp. Production of  $^{177}\text{Lu}$  for Targeted Radionuclide Therapy : Available Options. *Nucl Med Mol Imaging*, 49(2) :85–107, June 2015. ISSN 1869-3474, 1869-3482. doi : 10.1007/s13139-014-0315-z. URL <http://link.springer.com/10.1007/s13139-014-0315-z>.
- [22] R. S. Israeli, C. T. Powell, J. G. Corr, W. R. Fair, and W. D. Heston. Expression of the prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res*, 54(7) :1807–1811, April 1994. ISSN 0008-5472.
- [23] H. Liu, P. Moy, S. Kim, Y. Xia, A. Rajasekaran, V. Navarro, B. Knudsen, and N. H. Bander. Monoclonal antibodies to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen also react with tumor vascular endothelium. *Cancer Res*, 57(17) : 3629–3634, September 1997. ISSN 0008-5472.

- [24] A. P. Kozikowski, F. Nan, P. Conti, J. Zhang, E. Ramadan, T. Bzdega, B. Wroblewska, J. H. Neale, S. Pshenichkin, and J. T. Wroblewski. Design of remarkably simple, yet potent urea-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II (NAA-LADase). *J Med Chem*, 44(3) :298–301, February 2001. ISSN 0022-2623. doi : 10.1021/jm000406m.
- [25] Wolfgang P. Fendler, Jeremie Calais, Matthias Eiber, Robert R. Flavell, Ashley Mishoe, Felix Y. Feng, Hao G. Nguyen, Robert E. Reiter, Matthew B. Rettig, Shozo Okamoto, Louise Emmett, Helle D. Zacho, Harun Ilhan, Axel Wetter, Christoph Rischpler, Heiko Schoder, Irene A. Burger, Jeannine Gartmann, Raven Smith, Eric J. Small, Roger Slavik, Peter R. Carroll, Ken Herrmann, Johannes Czernin, and Thomas A. Hope. Assessment of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer : A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 5(6) :856, June 2019. ISSN 2374-2437. doi : 10.1001/jamaoncol.2019.0096. URL <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2019.0096>.
- [26] Elisabeth O’Dwyer, Lisa Bodei, and Michael J. Morris. The Role of Theranostics in Prostate Cancer. *Seminars in Radiation Oncology*, 31(1) :71–82, January 2021. ISSN 10534296. doi : 10.1016/j.semradonc.2020.07.004. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053429620300497>.
- [27] Shawn M. Hillier, Kevin P. Maresca, Genliang Lu, Ross D. Merkin, John C. Marquis, Craig N. Zimmerman, William C. Eckelman, John L. Joyal, and John W. Babich.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Labeled Small-Molecule Inhibitors of Prostate-Specific Membrane Antigen for Molecular Imaging of Prostate Cancer. *J Nucl Med*, 54(8) :1369–1376, August 2013. ISSN 0161-5505, 2159-662X. doi : 10.2967/jnumed.112.116624. URL <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.112.116624>.
- [28] Clemens Kratochwil, Wolfgang P. Fendler, Matthias Eiber, Michael S. Hofman, Louise Emmett, Jeremie Calais, Joseph R. Osborne, Amir Irvani, Phillip Koo, Liza Lindenberg, Richard P. Baum, Murat Fani Bozkurt, Roberto C. Delgado Bolton, Samer Ezziddin, Flavio Forrer, Rodney J. Hicks, Thomas A. Hope, Levent Kabasakal, Mark Konijnenberg, Klaus Kopka, Michael Lassmann, Felix M. Motta-ghy, Wim J. G. Oyen, Kambiz Rahbar, Heiko Schoder, Irene Virgolini, Lisa Bodei, Stefano Fanti, Uwe Haberkorn, and Ken Hermann. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of  $^{177}\text{Lu}$ -labeled PSMA-targeted radioligand-therapy ( $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 50(9) :2830–2845, July 2023. ISSN 1619-7070, 1619-7089. doi : 10.1007/s00259-023-06255-8. URL <https://link.springer.com/10.1007/s00259-023-06255-8>.
- [29] Jeremie Calais, Stephen M. Eulau, Linda Gardner, Ralph J. Hauke, Ayse T. Kendi, Neal D. Shore, and Song Zhao. Incorporating radioligand therapy in clinical practice in the United States for patients with prostate cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 115 :102524, April 2023. ISSN 03057372. doi : 10.1016/j.ctrv.2023.102524. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737223000154>.
- [30] Clemens Kratochwil, Frederik L. Giesel, Matthias Eder, Ali Afshar-Oromieh, Martina Benešová, Walter Mier, Klaus Kopka, and Uwe Haberkorn. [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 42(6) :987–988, May 2015. ISSN 1619-7070,

- 1619-7089. doi : 10.1007/s00259-014-2978-1. URL <http://link.springer.com/10.1007/s00259-014-2978-1>.
- [31] Michael S Hofman, John Violet, Rodney J Hicks, Justin Ferdinandus, Sue Ping Thang, Tim Akhurst, Amir Iravani, Grace Kong, Aravind Ravi Kumar, Declan G Murphy, Peter Eu, Price Jackson, Mark Scalzo, Scott G Williams, and Shahneen Sandhu. [ 177 Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial) : a single-centre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 19(6) :825–833, June 2018. ISSN 14702045. doi : 10.1016/S1470-2045(18)30198-0. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518301980>.
- [32] Satya Das, Taymeyah Al-Toubah, Ghassan El-Haddad, and Jonathan Strosberg. <sup>177</sup> Lu-DOTATATE for the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 13(11) :1023–1031, November 2019. ISSN 1747-4124, 1747-4132. doi : 10.1080/17474124.2019.1685381. URL <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474124.2019.1685381>.
- [33] Maria I. Del Olmo-García, Stefan Prado-Wohlwend, Pilar Bello, Angel Segura, and Juan F. Merino-Torres. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with [177Lu]Lu-DOTA-TATE in Patients with Advanced GEP NENS : Present and Future Directions. *Cancers*, 14(3) :584, January 2022. ISSN 2072-6694. doi : 10.3390/cancers14030584. URL <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/3/584>.
- [34] V. Zamora, A. Cabanne, R. Salanova, C. Bestani, E. Domenichini, F. Marmisolle, N. Giacomini, J. O’Connor, G. Méndez, and E. Roca. Immunohistochemical expression of somatostatin receptors in digestive endocrine tumours. *Digestive and Liver Disease*, 42(3) :220–225, March 2010. ISSN 15908658. doi : 10.1016/j.dld.2009.07.018. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865809003302>.
- [35] Valentina Ambrosini, Jolanta Kunikowska, Eric Baudin, Lisa Bodei, Catherine Bouvier, Jaume Capdevila, Marta Cremonesi, Wouter W. De Herder, Clarisse Dromain, Massimo Falconi, Melpomeni Fani, Stefano Fanti, Rodney J. Hicks, Levent Kabasakal, Gregory Kaltsas, Val Lewington, Silvia Minozzi, Michela Cinquini, Kjell Öberg, Wim. J.G. Oyen, Dermot O’Toole, Marianne Pavel, Philippe Ruszniewski, Aldo Scarpa, Jonathan Strosberg, Anders Sundin, David Taïeb, Irene Virgolini, Damian Wild, Ken Herrmann, and James Yao. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. *European Journal of Cancer*, 146 :56–73, March 2021. ISSN 09598049. doi : 10.1016/j.ejca.2021.01.008. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804921000198>.
- [36] M. Falconi, B. Eriksson, G. Kaltsas, D.K. Bartsch, J. Capdevila, M. Caplin, B. Kos-Kudla, D. Kwakkeboom, G. Rindi, G. Klöppel, N. Reed, R. Kianmanesh, R.T. Jensen, and all other Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*, 103(2) :153–171, 2016. ISSN 0028-3835, 1423-0194. doi : 10.1159/000443171. URL <https://karger.com/NEN/article/doi/10.1159/000443171>.

- [37] John J. Zaknun, L. Bodei, J. Mueller-Brand, M. E. Pavel, R. P. Baum, D. Hörsch, M. S. O’Dorisio, T. M. O’Dorisiol, J. R. Howe, M. Cremonesi, and D. J. Kwekkeboom. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 40(5) :800–816, May 2013. ISSN 1619-7070, 1619-7089. doi : 10.1007/s00259-012-2330-6. URL <http://link.springer.com/10.1007/s00259-012-2330-6>.
- [38] Practical Guidance on [177Lu]Lu-PSMA-617 Treatment, Including Radiation Safety, Adverse Event Monitoring, and Patient Counseling. *CJON*, October 2023. doi : 10.1188/23.CJON.539-547. URL <https://www.ons.org/cjon/27/5/practical-guidance-177lulu-psma-617-treatment-including-radiation-safety-adverse>
- [39] Katarina Sjögren Gleisner, Nicolas Chouin, Pablo Minguez Gabina, Francesco Cicone, Silvano Gnesin, Caroline Stokke, Mark Konijnenberg, Marta Cremonesi, Frederik A. Verburg, Peter Bernhardt, Uta Eberlein, and Jonathan Gear. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of 177Lu-labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 49(6) :1778–1809, May 2022. ISSN 1619-7070, 1619-7089. doi : 10.1007/s00259-022-05727-7. URL <https://link.springer.com/10.1007/s00259-022-05727-7>.
- [40] P. M. Van Hagen, E. P. Krenning, D. J. Kwekkeboom, J. C. Reubi, Vd. P. J. Anker-Lugtenburg, B. Löwenberg, and S. W. J. Lamberts. Somatostatin and the immune and haematopoietic system; a review. *Eur J Clin Investigation*, 24(2) :91–99, February 1994. ISSN 0014-2972, 1365-2362. doi : 10.1111/j.1365-2362.1994.tb00972.x. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2362.1994.tb00972.x>.
- [41] Marta Cremonesi, Mahila Esmeralda Ferrari, Lisa Bodei, Carlo Chiesa, Anna Sarnelli, Cristina Garibaldi, Massimiliano Pacilio, Lidia Strigari, Paul Eugene Summers, Roberto Orecchia, Chiara Maria Grana, and Francesca Botta. Correlation of dose with toxicity and tumour response to 90Y- and 177Lu-PRRT provides the basis for optimization through individualized treatment planning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 45(13) :2426–2441, December 2018. ISSN 1619-7070, 1619-7089. doi : 10.1007/s00259-018-4044-x. URL <http://link.springer.com/10.1007/s00259-018-4044-x>.
- [42] Erik Vegt, Marion De Jong, Jack F.M. Wetzels, Rosalinde Masereeuw, Marleen Melis, Wim J.G. Oyen, Martin Gotthardt, and Otto C. Boerman. Renal Toxicity of Radiolabeled Peptides and Antibody Fragments : Mechanisms, Impact on Radionuclide Therapy, and Strategies for Prevention. *J Nucl Med*, 51(7) :1049–1058, July 2010. ISSN 0161-5505, 2159-662X. doi : 10.2967/jnumed.110.075101. URL <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.110.075101>.
- [43] Joseph O. Deasy, Vitali Moiseenko, Lawrence Marks, K.S. Clifford Chao, Jiho Nam, and Avraham Eisbruch. Radiotherapy Dose–Volume Effects on Salivary Gland Function. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*, 76(3) : S58–S63, March 2010. ISSN 03603016. doi : 10.1016/j.ijrobp.2009.06.090. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301609032891>.



- [44] Thomas J.W. Klein Nulent, Matthijs H. Valstar, Bart De Keizer, Stefan M. Willems, Laura A. Smit, Abraham Al-Mamgani, Ludwig E. Smeele, Robert J.J. Van Es, Remco De Bree, and Wouter V. Vogel. Physiologic distribution of PSMA-ligand in salivary glands and seromucous glands of the head and neck on PET/CT. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(5) :478–486, May 2018. ISSN 22124403. doi : 10.1016/j.oooo.2018.01.011. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212440318300476>.
- [45] Jacek Capala, Stephen A. Graves, Aaron Scott, George Sgouros, Sara St. James, Pat Zanzonico, and Brian E. Zimmerman. Dosimetry for Radiopharmaceutical Therapy : Current Practices and Commercial Resources. *J Nucl Med*, 62(Supplement 3) :3S–11S, December 2021. ISSN 0161-5505, 2159-662X. doi : 10.2967/jnumed.121.262749. URL <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.121.262749>.
- [46] DIRECTION DES RAYONNEMENTS. June 2020. URL [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwixm62q88uHAXVEVqQEHR1sNVMQFnoECBIQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.asn.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F171577%2Ffile\\_6%2FASN-lettre-circulaire-12-juin-2020-%25C3%25A9volutions-recommdantions-lutetium-177-Mai-2017.pdf&usg=AOvVaw3xtgBwc3ItEcpe\\_rcQUaHI&opi=89978449](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwixm62q88uHAXVEVqQEHR1sNVMQFnoECBIQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.asn.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F171577%2Ffile_6%2FASN-lettre-circulaire-12-juin-2020-%25C3%25A9volutions-recommdantions-lutetium-177-Mai-2017.pdf&usg=AOvVaw3xtgBwc3ItEcpe_rcQUaHI&opi=89978449).
- [47] J. P. Pouget. Radiobiologie de la radiothérapie interne vectorisée. *Médecine Nucléaire*, 47(2) :107–109, March 2023. ISSN 0928-1258. doi : 10.1016/j.mednuc.2023.01.151. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928125823001559>.
- [48] B. Serrano, R. Amblard, P.M. Koulibaly, and J. Gasteuil. La dosimétrie du 177Lu-PSMA. *Médecine Nucléaire*, 47(6) :323–332, November 2023. ISSN 09281258. doi : 10.1016/j.mednuc.2023.09.006. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928125823002784>.
- [49] J.-P. Vuillez. La dosimétrie est-elle vraiment utile pour la radiothérapie interne vectorisée? *Médecine Nucléaire*, 44(2) :140–143, March 2020. ISSN 09281258. doi : 10.1016/j.mednuc.2020.01.001. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928125820300176>.
- [50] Arrêté du 22 septembre 2006 relatif aux informations dosimétriques devant figurer dans un compte rendu d’acte utilisant les rayonnements ionisants, September 2006. URL <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000608231>.
- [51] Marcelo Tatit Sapienza and José Willegaignon. Radionuclide therapy : current status and prospects for internal dosimetry in individualized therapeutic planning. *Clinics*, 74 :e835, 2019. ISSN 18075932. doi : 10.6061/clinics/2019/e835. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1807593222006664>.
- [52] Mélanie Casile. Relations doses / effets en radiothérapie externe des tumeurs radiorésistantes. February 2024. URL [https://theses.hal.science/tel-04448556v1/file/2023UCFA0070\\_CASILE.pdf](https://theses.hal.science/tel-04448556v1/file/2023UCFA0070_CASILE.pdf).

- [53] Carlos Uribe, Avery Peterson, Benjamin Van, Roberto Fedrigo, Jake Carlson, John Sunderland, Eric Frey, and Yuni K Dewaraja. An International Study of Factors Affecting Variability of Dosimetry Calculations, Part 1 : Design and Early Results of the SNMMI Dosimetry Challenge. *J Nucl Med*, 62(Supplement 3) :36S–47S, December 2021. ISSN 0161-5505, 2159-662X. doi : 10.2967/jnumed.121.262748. URL <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.121.262748>.
- [54] Neeta Pandit-Taskar, Amir Iravani, Dan Lee, Heather Jacene, Dan Pryma, Thomas Hope, Babak Saboury, Jacek Capala, and Richard L. Wahl. Dosimetry in Clinical Radiopharmaceutical Therapy of Cancer : Practicality Versus Perfection in Current Practice. *J Nucl Med*, 62(Supplement 3) :60S–72S, December 2021. ISSN 0161-5505, 2159-662X. doi : 10.2967/jnumed.121.262977. URL <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.121.262977>.
- [55] Courtney Lawhn-Heath, Thomas A Hope, Juana Martinez, Edward K Fung, Jaehoon Shin, Youngho Seo, and Robert R Flavell. Dosimetry in radionuclide therapy : the clinical role of measuring radiation dose. *The Lancet Oncology*, 23(2) :e75–e87, February 2022. ISSN 14702045. doi : 10.1016/S1470-2045(21)00657-4. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204521006574>.
- [56] M S Rosenthal, J Cullom, W Hawkins, S C Moore, B M W Tsui, and M Yester. Quantitative SPECT Imaging : A Review and Recommendations by the Focus Committee of the Society of Nuclear Medicine Computer and Instrumentation Council.
- [57] Erick Mora-Ramirez, Lore Santoro, Emmanuelle Cassol, Juan C. Ocampo-Ramos, Naomi Clayton, Gunjan Kayal, Soufiane Chouaf, Dorian Trauchessec, Jean-Pierre Pouget, Pierre-Olivier Kotzki, Emmanuel Deshayes, and Manuel Bardières. Comparison of commercial dosimetric software platforms in patients treated with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE for peptide receptor radionuclide therapy. *Medical Physics*, 47(9) : 4602–4615, September 2020. ISSN 0094-2405, 2473-4209. doi : 10.1002/mp.14375. URL <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.14375>.
- [58] Robert Loevinger and Mones Berman. A Formalism for Calculation of Absorbed Dose from Radionuclides. *pmb*, 13(2) :205–217, April 1968. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/0031-9155/13/2/306. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/13/2/306>.
- [59] Adam L. Kesner, Lukas M. Carter, Juan C. Ocampo Ramos, Daniel Lafontaine, Edmond A. Olguin, Justin L. Brown, Bonnie President, Derek W. Jokisch, Darrell R. Fisher, and Wesley E. Bolch. MIRDoS Pamphlet No. 28, Part 1 : MIRDoS—A Software Tool for Medical Internal Radiation Dosimetry. *J Nucl Med*, 64(7) :1117–1124, July 2023. ISSN 0161-5505, 2159-662X. doi : 10.2967/jnumed.122.264225. URL <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.122.264225>.
- [60] Price Jackson, Price Jackson, Price Jackson, Lachlan McIntosh, Lachlan McIntosh, Lachlan McIntosh, Michael S Hofman, Michael S. Hofman, Grace Kong, Grace Kong, Rodney J. Hicks, and Rodney J. Hicks. Technical Note : Rapid multiexponential curve fitting algorithm for voxel-based targeted radionuclide dosimetry. *Medical Physics*, 47(9) :4332–4339, September 2020. doi : 10.1002/mp.14243.

- [61] Martin Andersson, Lennart Johansson, Keith Eckerman, and Sören Mattsson. IDAC-Dose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms. *EJNMMI Res*, 7(1) :88, December 2017. ISSN 2191-219X. doi : 10.1186/s13550-017-0339-3. URL <http://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-017-0339-3>.
- [62] P106 Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals - Addendum 3 to ICRP Publication 53. October 2007. doi : 10.1016/j.icrp.2008.08.003. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19154964/>.
- [63] Maria Zankl, José-María Gómez Ros, Montserrat Moraleta, Uwe Reichelt, Deepak K. Akar, Jorge Borbinha, Laurent Desorgher, Salvatore Di Maria, Jaafar El Bakkali, Karin Fantinova, Paolo Ferrari, Sebastian Gossio, John Hunt, Zoran Jovanovic, Han Sung Kim, Dragana Krstic, Yi-Kang Lee, Minal Y. Nadar, Dragoslav Nikezic, Hemant K. Patni, Manohari Murugan, and Sebastian Triviño. Monte Carlo calculation of organ dose coefficients for internal dosimetry : Results of an international intercomparison exercise. *Radiation Measurements*, 148 :106661, November 2021. ISSN 13504487. doi : 10.1016/j.radmeas.2021.106661. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350448721001712>.
- [64] G. Kayal, N. Clayton, A. Vergara-Gil, L. Struelens, and M. Bardiès. Proof-of-concept of DosiTest : A virtual multicentric clinical trial for assessing uncertainties in molecular radiotherapy dosimetry. *Physica Medica*, 97 :25–35, May 2022. ISSN 11201797. doi : 10.1016/j.ejmp.2022.03.011. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179722019482>.
- [65] Keamogetswe Ramonaheng, Johannes A. Van Staden, and Hanlie Du Raan. Accuracy of two dosimetry software programs for <sup>177</sup>Lu radiopharmaceutical therapy using voxel-based patient-specific phantoms. *Heliyon*, 8(7) :e09830, July 2022. ISSN 24058440. doi : 10.1016/j.heliyon.2022.e09830. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405844022011185>.
- [66] Min Sun Lee, Donghwi Hwang, Joong Hyun Kim, and Jae Sung Lee. Deep-dose : a voxel dose estimation method using deep convolutional neural network for personalized internal dosimetry. *Sci Rep*, 9(1) :10308, July 2019. ISSN 2045-2322. doi : 10.1038/s41598-019-46620-y. URL <https://www.nature.com/articles/s41598-019-46620-y>.
- [67] David Sarrut, Mateusz Bała, Manuel Bardiès, Julien Bert, Maxime Chauvin, Konstantinos Chatzipapas, Mathieu Dupont, Ane Etxebeste, Louise M Fanchon, Sébastien Jan, Gunjan Kayal, Assen S Kirov, Paweł Kowalski, Wojciech Krzemien, Joey Labour, Mirjam Lenz, George Loudos, Brahim Mehadji, Laurent Ménard, Christian Morel, Panagiotis Papadimitroulas, Magdalena Rafecas, Julien Salvadori, Daniel Seiter, Mariele Stockhoff, Etienne Testa, Carlotta Trigila, Uwe Pietrzyk, Stefaan Vandenberghe, Marc-Antoine Verdier, Dimitris Visvikis, Karl Ziemons, Milan Zvolský, and Emilie Roncali. Advanced Monte Carlo simulations of emission tomography imaging systems with GATE. *Phys. Med. Biol.*, 66(10) :10TR03, May 2021. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/1361-6560/abf276. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/abf276>.

- [68] K. Sjogreen Gleisner, Katarina Sjögren Gleisner, Katarina Sjögren Gleisner, Nicolas Chouin, Nicolas Chouin, Pablo Minguez Gabina, Pablo Mínguez Gabiña, Francesco Cicone, Francesco Cicone, Silvano Gnesin, Silvano Gnesin, Caroline Stokke, Caroline Stokke, Mark Konijnenberg, Mark Konijnenberg, Marta Cremonesi, Marta Cremonesi, Frederik A Verburg, Frederik A. Verburg, Peter Bernhardt, Peter Bernhardt, Uta Eberlein, Uta Eberlein, Jonathan Gear, and Jonathan Gear. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of  $^{177}\text{Lu}$ -labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, March 2022. doi : 10.1007/s00259-022-05727-7.
- [69] Antigoni Divoli, Sophie Chiavassa, Ludovic Ferrer, Jacques Barbet, Glenn D Flux, and Manuel Bardiès. Effect of Patient Morphology on Dosimetric Calculations for Internal Irradiation as Assessed by Comparisons of Monte Carlo Versus Conventional Methodologies. *J Nucl Med*, 50(2) :316–323, February 2009. ISSN 0161-5505, 2159-662X. doi : 10.2967/jnumed.108.056705. URL <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.108.056705>.
- [70] Michael Ljungberg and Katarina Sjögren-Gleisner. The accuracy of absorbed dose estimates in tumours determined by Quantitative SPECT : A Monte Carlo study. *Acta Oncologica*, 50(6) :981–989, August 2011. ISSN 0284-186X. doi : 10.3109/0284186X.2011.584559. URL <https://doi.org/10.3109/0284186X.2011.584559>.
- [71] Lishui Cheng, Robert F. Hobbs, Paul W. Segars, George Sgouros, and Eric C. Frey. Improved dose-volume histogram estimates for radiopharmaceutical therapy by optimizing quantitative SPECT reconstruction parameters. *Phys Med Biol*, 58(11) :3631–3647, June 2013. ISSN 0031-9155. doi : 10.1088/0031-9155/58/11/3631. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4151254/>.
- [72] Johannes Tran-Gia, Johannes Tran-Gia, Maikol Salas-Ramirez, Maikol Salas-Ramirez, Michael Laßmann, and Michael Lassmann. What You See Is Not What You Get - On the Accuracy of Voxel-Based Dosimetry in Molecular Radiotherapy. *The Journal of Nuclear Medicine*, 61(8) :1178–1186, August 2020. doi : 10.2967/jnumed.119.231480.
- [73] Wesley E. Bolch, Lionel G. Bouchet, James S. Robertson, Barry W. Wessels, Jeffrey A. Siegel, Roger W. Howell, Alev K. Erdi, Bulent Aydogan, Sylvain Costes, Evelyn E. Watson, and Society of Nuclear Medicine : E. E. Watson (Chair) In collaboration with the MIRD Committee. MIRD Pamphlet No. 17 : The Dosimetry of Nonuniform Activity Distributions—Radionuclide S Values at the Voxel Level. *Journal of Nuclear Medicine*, 40(1) :11S–36S, January 1999. ISSN 0161-5505, 2159-662X. URL <https://jnm.snmjournals.org/content/40/1/11S>.
- [74] Arnaud Dieudonné, Robert F. Hobbs, Rachida Lebtahi, Fabien Maurel, Sébastien Baechler, Richard L. Wahl, Ariane Boubaker, Dominique Le Guludec, Georges Sgouros, and Isabelle Gardin. Study of the Impact of Tissue Density Heterogeneities on 3-Dimensional Abdominal Dosimetry : Comparison Between Dose Kernel Convolution and Direct Monte Carlo Methods. *Journal of Nuclear Medicine*, 54(2) :236–243, February 2013. ISSN 0161-5505, 2159-662X. doi : 10.2967/jnumed.112.105825. URL <https://jnm.snmjournals.org/content/54/2/236>.

- [75] Min Sun Lee, Min Sun Lee, Joong Hyun Kim, Joong Hyun Kim, Jin Chul Paeng, Jin Chul Paeng, Keon Wook Kang, Keon Wook Kang, Jae Min Jeong, Jae Min Jeong, Dong Hoon Lee, Dong Soo Lee, Jae Sung Lee, Jae Sung Lee, and Jae Sung Lee. Whole-Body Voxel-Based Personalized Dosimetry : The Multiple Voxel S-Value Approach for Heterogeneous Media with Nonuniform Activity Distributions. *The Journal of Nuclear Medicine*, 59(7) :1133–1139, December 2017. doi : 10.2967/jnumed.117.201095.
- [76] Keon Min Kim, Min Sun Lee, Min Seok Suh, Haniff Shazwan Muhd Safwan Selvam, Teik Hin Tan, Gi Jeong Cheon, Keon Wook Kang, and Jae Sung Lee. Comparison of voxel S-value methods for personalized voxel-based dosimetry of 177Lu-DOTATATE. *Medical Physics*, 49(3) :1888–1901, 2022. ISSN 2473-4209. doi : 10.1002/mp.15444. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mp.15444>.
- [77] Th Götz, C. Schmidkonz, E. W. Lang, A. Maier, T. Kuwert, and P. Ritt. A comparison of methods for adapting  $^{177}\text{Lu}$  dose-voxel-kernels to tissue inhomogeneities. *Phys. Med. Biol.*, 64(24) :245011, December 2019. ISSN 0031-9155. doi : 10.1088/1361-6560/ab5b81. URL <https://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/ab5b81>.
- [78] Hong Song, Valentina Ferri, Heying Duan, Carina Mari Aparici, Guido Davidzon, Benjamin L. Franc, Farshad Moradi, Judy Nguyen, Jagruti Shah, and Andrei Iagaru. SPECT at the speed of PET : a feasibility study of CZT-based whole-body SPECT/CT in the post 177Lu-DOTATATE and 177Lu-PSMA617 setting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 50(8) :2250–2257, July 2023. ISSN 1619-7089. doi : 10.1007/s00259-023-06176-6. URL <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06176-6>.
- [79] Gefei Chen, Zhong-Lin Lu, Han Jiang, Ko-Han Lin, and Greta S. P. Mok. Voxel-S-Value based 3D treatment planning methods for Y-90 microspheres radioembolization based on Tc-99m-macroaggregated albumin SPECT/CT. 13(1), March 2023. doi : 10.1038/s41598-023-30824-4.
- [80] Gwennaëlle Marin, Bruno Vanderlinden, Ioannis Karfis, Thomas Guiot, Zena Wimana, Nick Reynaert, Stefaan Vandenbergh, and Patrick Flamen. A dosimetry procedure for organs-at-risk in 177Lu peptide receptor radionuclide therapy of patients with neuroendocrine tumours. *Phys Med*, 56 :41–49, December 2018. ISSN 1724-191X. doi : 10.1016/j.ejmp.2018.11.001.
- [81] Michela Del Prete, Frédéric Arsenault, Nassim Saighi, Wei Zhao, François-Alexandre Buteau, Anna Celler, and Jean-Mathieu Beauregard. Accuracy and reproducibility of simplified QSPECT dosimetry for personalized 177Lu-octreotate PRRT. *EJNMMI Physics*, 5(1) :25, October 2018. ISSN 2197-7364. doi : 10.1186/s40658-018-0224-9. URL <https://doi.org/10.1186/s40658-018-0224-9>.
- [82] Zhao Wei, Wei Zhao, Pedro L. Esquinas, Pedro L. Esquinas, Andrea Frezza, Andrea Frezza, Arman Rahmim, Xinchou Hou, Xinchou Hou, Jean-Mathieu Beauregard, Jean-Mathieu Beauregard, Jean-Mathieu Beauregard, Anna Celler, and Anna Celler. Accuracy of kidney dosimetry performed using simplified time activity curve modelling methods : a 177 Lu-DOTATATE patient study. *Physics in Medicine and Biology*, 64(17) :175006–175006, August 2019. doi : 10.1088/1361-6560/ab3039.

- [83] Avery Peterson, David M Mirando, and Yuni K. Dewaraja. Accuracy and uncertainty analysis of reduced time point imaging effect on time-integrated activity for  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE PRRT in patients and clinically realistic simulations. 13(1), June 2023. doi : 10.1186/s13550-023-01007-z.
- [84] Alexandre Chicheportiche, Alexandre Chicheportiche, Simona Ben-Haim, Simona Ben-Haim, Simona Grozinsky-Glasberg, Simona Grozinsky-Glasberg, Kira Oleinikov, Kira Oleinikov, Amichay Meirovitz, Amichay Meirovitz, David J. Gross, David J. Gross, Jeremy Godefroy, and Jeremy Godefroy. Dosimetry after peptide receptor radionuclide therapy : impact of reduced number of post-treatment studies on absorbed dose calculation and on patient management. *EJNMMI Physics*, 7(1) : 1–15, January 2020. doi : 10.1186/s40658-020-0273-8.
- [85] Heribert Hänscheid, Constantin Lapa, Andreas K. Buck, Michael Lassmann, and Rudolf A. Werner. Dose Mapping After Endoradiotherapy with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE/DOTATOC by a Single Measurement After 4 Days. *J Nucl Med*, 59(1) :75–81, January 2018. ISSN 0161-5505, 2159-662X. doi : 10.2967/jnumed.117.193706. URL <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.117.193706>.
- [86] Mark T. Madsen, Yusuf Menda, Thomas M. O’Dorisio, and M. Sue O’Dorisio. Technical Note : Single time point dose estimate for exponential clearance. *Medical Physics*, 45(5) :2318–2324, May 2018. ISSN 0094-2405, 2473-4209. doi : 10.1002/mp.12886. URL <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.12886>.
- [87] Chang Wang, Avery B. Peterson, Ka Kit Wong, Molly E. Roseland, Matthew J. Schipper, and Yuni K. Dewaraja. Single-Time-Point Imaging for Dosimetry After [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTATATE : Accuracy of Existing Methods and Novel Data-Driven Models for Reducing Sensitivity to Time-Point Selection. *J Nucl Med*, 64(9) :1463–1470, September 2023. ISSN 0161-5505, 2159-662X. doi : 10.2967/jnumed.122.265338. URL <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.122.265338>.
- [88] Avery B. Peterson, David M. Mirando, and Yuni K. Dewaraja. Accuracy and uncertainty analysis of reduced time point imaging effect on time-integrated activity for  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE PRRT in patients and clinically realistic simulations. *EJNMMI Res*, 13(1) :57, June 2023. ISSN 2191-219X. doi : 10.1186/s13550-023-01007-z. URL <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-023-01007-z>.
- [89] Julia Brosch-Lenz, Astrid Delker, Friederike Völter, Lena M. Unterrainer, Lena Kaiser, Peter Bartenstein, Sibylle Ziegler, Arman Rahmim, Carlos Uribe, and Guido Böning. Toward Single-Time-Point Image-Based Dosimetry of  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 Therapy. *J Nucl Med*, 64(5) :767–774, May 2023. ISSN 0161-5505, 2159-662X. doi : 10.2967/jnumed.122.264594. URL <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.122.264594>.
- [90] Xinchou Hou, Julia Brosch, Carlos Uribe, Alessandro Desy, Guido Böning, Jean-Mathieu Beauregard, Anna Celler, and Arman Rahmim. Feasibility of Single-Time-Point Dosimetry for Radiopharmaceutical Therapies. *J Nucl Med*, 62(7) :1006–1011,

- July 2021. ISSN 0161-5505, 2159-662X. doi : 10.2967/jnumed.120.254656. URL <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.120.254656>.
- [91] Jens Kurth, Martin Heuschkel, Alexander Tonn, Anna Schildt, Oliver W. Hakenberg, Bernd J. Krause, and Sarah M. Schwarzenböck. Streamlined Schemes for Dosimetry of  $^{177}\text{Lu}$ -Labeled PSMA Targeting Radioligands in Therapy of Prostate Cancer. *Cancers*, 13(15) :3884, August 2021. ISSN 2072-6694. doi : 10.3390/cancers13153884. URL <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/15/3884>.
- [92] Price A. Jackson, Michael S. Hofman, Rodney J. Hicks, Mark Scalzo, and John Violet. Radiation Dosimetry in  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 Therapy Using a Single Post-treatment SPECT/CT Scan : A Novel Methodology to Generate Time- and Tissue-Specific Dose Factors. *J Nucl Med*, 61(7) :1030–1036, July 2020. ISSN 0161-5505, 2159-662X. doi : 10.2967/jnumed.119.233411. URL <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.119.233411>.
- [93] Deni Hardiansyah, Ade Riana, Ambros J. Beer, and Gerhard Glatting. Single-time-point dosimetry using model selection and nonlinear mixed-effects modelling : a proof of concept. *EJNMMI Phys*, 10(1) :12, February 2023. ISSN 2197-7364. doi : 10.1186/s40658-023-00530-1. URL <https://ejnmiphys.springeropen.com/articles/10.1186/s40658-023-00530-1>.
- [94] Gerhard Glatting, Peter Kletting, Sven N. Reske, Kathrin Hohl, and Christina Ring. Choosing the optimal fit function : Comparison of the Akaike information criterion and the F-test. *Medical Physics*, 34(11) :4285–4292, November 2007. ISSN 0094-2405, 2473-4209. doi : 10.1118/1.2794176. URL <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1118/1.2794176>.
- [95] Laure Vergnaud, Laure Vergnaud, Anne-Laure Giraudet, Anne-Laure Giraudet, Aurélie Moreau, Aurélie Moreau, Julien Salvadori, Julien Salvadori, Alessio Impériale, Alessio Imperiale, Thomas Baudier, Thomas Baudier, Jean-Noël Badel, Jean-Noël Badel, David Sarrut, and David Sarrut. Patient-specific dosimetry adapted to variable number of SPECT/CT time-points per cycle for  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE therapy. *EJNMMI Physics*, 9(1), May 2022. doi : 10.1186/s40658-022-00462-2.
- [96] Oscar Ardenfors, Joachim N. Nilsson, Daniel Thor, and Cecilia Hindorf. Simplified dosimetry for kidneys and tumors in  $^{177}\text{Lu}$ -labeled peptide receptor radionuclide therapy. *EJNMMI Phys*, 9(1) :44, December 2022. ISSN 2197-7364. doi : 10.1186/s40658-022-00473-z. URL <https://ejnmiphys.springeropen.com/articles/10.1186/s40658-022-00473-z>.
- [97] Kévin Hebert, Lore Santoro, Maeva Monnier, Florence Castan, Ikrame Berkane, Eric Assénat, Cyril Fersing, Pauline Gélibert, Jean-Pierre Pouget, Manuel Bardières, Pierre-Olivier Kotzki, and Emmanuel Deshayes. Absorbed Dose-Response Relationship in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors Treated with [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTATATE : One Step Closer to Personalized Medicine. *J Nucl Med*, 65(6) :923–930, June 2024. ISSN 1535-5667. doi : 10.2967/jnumed.123.267023.
- [98] Saman Razavi. Deep learning, explained : Fundamentals, explainability, and bridgability to process-based modelling. *Environmental Modelling & Software*, 144 :

- 105159, October 2021. ISSN 13648152. doi : 10.1016/j.envsoft.2021.105159. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1364815221002024>.
- [99] Christian Kazadi Mbamba and Damien J. Batstone. Optimization of deep learning models for forecasting performance in the water industry using genetic algorithms. *Computers & Chemical Engineering*, 175 :108276, July 2023. ISSN 00981354. doi : 10.1016/j.compchemeng.2023.108276. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0098135423001461>.
- [100] Shahram Hanifi, Andrea Cammarono, and Hossein Zare-Behtash. Advanced hyperparameter optimization of deep learning models for wind power prediction. *Renewable Energy*, 221 :119700, February 2024. ISSN 09601481. doi : 10.1016/j.renene.2023.119700. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960148123016154>.
- [101] Jia Wu, Xiu-Yun Chen, Hao Zhang, Li-Dong Xiong, Hang Lei, and Si-Hao Deng. Hyperparameter Optimization for Machine Learning Models Based on Bayesian Optimization. 17(1), 2019.
- [102] Aiswarya Raj Munappy, Jan Bosch, Helena Holmström Olsson, Anders Arpteg, and Björn Brinne. Data management for production quality deep learning models : Challenges and solutions. *Journal of Systems and Software*, 191 :111359, September 2022. ISSN 01641212. doi : 10.1016/j.jss.2022.111359. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0164121222000905>.
- [103] Arvind Sreenivas, Mudit Maheshwari, Saiyam Jain, Shalini Choudhary, and Dr G Vadivu. Indian Sign Language Communicator Using Convolutional Neural Network. *International Journal of Advanced Science and Technology*, 29(3), 2020.
- [104] S.H. Shabbeer Basha, Shiv Ram Dubey, Viswanath Pulabaigari, and Snehasis Mukherjee. Impact of fully connected layers on performance of convolutional neural networks for image classification. *Neurocomputing*, 378 :112–119, February 2020. ISSN 09252312. doi : 10.1016/j.neucom.2019.10.008. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925231219313803>.
- [105] Sakshi Indolia, Anil Kumar Goswami, S.P. Mishra, and Pooja Asopa. Conceptual Understanding of Convolutional Neural Network- A Deep Learning Approach. *Procedia Computer Science*, 132 :679–688, 2018. ISSN 18770509. doi : 10.1016/j.procs.2018.05.069. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877050918308019>.
- [106] Laith Alzubaidi, Jinglan Zhang, Amjad J. Humaidi, Ayad Al-Dujaili, Ye Duan, Omran Al-Shamma, J. Santamaría, Mohammed A. Fadhel, Muthana Al-Amidie, and Laith Farhan. Review of deep learning : concepts, CNN architectures, challenges, applications, future directions. *J Big Data*, 8(1) :53, March 2021. ISSN 2196-1115. doi : 10.1186/s40537-021-00444-8. URL <https://journalofbigdata.springeropen.com/articles/10.1186/s40537-021-00444-8>.
- [107] Chompunuch Sarasaen, Soumick Chatterjee, Mario Breikopf, Georg Rose, Andreas Nürnberger, and Oliver Speck. Fine-tuning deep learning model parameters for improved super-resolution of dynamic MRI with prior-knowledge. *Artificial Intelligence in Medicine*, 121 :102196, November 2021. ISSN 09333657.



- doi : 10.1016/j.artmed.2021.102196. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0933365721001895>.
- [108] Alexios Koutsoukas, Keith J. Monaghan, Xiaoli Li, and Jun Huan. Deep-learning : investigating deep neural networks hyper-parameters and comparison of performance to shallow methods for modeling bioactivity data. *J Cheminform*, 9(1) :42, December 2017. ISSN 1758-2946. doi : 10.1186/s13321-017-0226-y. URL <https://jcheminf.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13321-017-0226-y>.
- [109] Eli Stevens, Luca Antiga, and Thomas Viehmann. *Deep learning with PyTorch*. Manning Publications Co, Shelter Island, NY, 2020. ISBN 978-1-61729-526-3.
- [110] Siyuan Zhang and Linbo Xie. Leader learning loss function in neural network classification. *Neurocomputing*, 557 :126735, November 2023. ISSN 09252312. doi : 10.1016/j.neucom.2023.126735. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925231223008585>.
- [111] Prachi Sharma and Radhey Shyam Anand. A comprehensive evaluation of deep models and optimizers for Indian sign language recognition. *Graphics and Visual Computing*, 5 :200032, December 2021. ISSN 26666294. doi : 10.1016/j.gvc.2021.200032. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666629421000152>.
- [112] Sergey Ioffe and Christian Szegedy. Batch Normalization : Accelerating Deep Network Training by Reducing Internal Covariate Shift, March 2015. URL <http://arxiv.org/abs/1502.03167>. arXiv :1502.03167 [cs].
- [113] Qu'est-ce que le pooling maximum dans les réseaux de neurones convolutionnels? URL <https://fr.quora.com/Quest-ce-que-le-pooling-maximum-dans-les-rseaux-de-neurones-convolutionnels>.
- [114] Faisal Mehmood, Shabir Ahmad, and Taeg Keun Whangbo. An Efficient Optimization Technique for Training Deep Neural Networks. *Mathematics*, 11(6) : 1360, March 2023. ISSN 2227-7390. doi : 10.3390/math11061360. URL <https://www.mdpi.com/2227-7390/11/6/1360>.
- [115] Olaf Ronneberger, Philipp Fischer, and Thomas Brox. U-Net : Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation, May 2015. URL <http://arxiv.org/abs/1505.04597>. arXiv :1505.04597 [cs].
- [116] milesial. milesial/Pytorch-UNet, August 2024. URL <https://github.com/milesial/Pytorch-UNet>. original-date : 2017-08-16T12 :17 :08Z.
- [117] Ian Goodfellow, Jean Pouget-Abadie, Mehdi Mirza, Bing Xu, David Warde-Farley, Sherjil Ozair, Aaron Courville, and Yoshua Bengio. Generative Adversarial Nets.
- [118] Syed Khurram Jah Rizvi, Muhammad Ajmal Azad, and Muhammad Moazam Fraz. Spectrum of Advancements and Developments in Multidisciplinary Domains for Generative Adversarial Networks (GANs). *Arch Computat Methods Eng*, 28(7) :4503–4521, December 2021. ISSN 1134-3060, 1886-1784. doi : 10.1007/s11831-021-09543-4. URL <https://link.springer.com/10.1007/s11831-021-09543-4>.

- [119] Alankrita Aggarwal, Mamta Mittal, and Gopi Battineni. Generative adversarial network : An overview of theory and applications. *International Journal of Information Management Data Insights*, 1(1) :100004, April 2021. ISSN 26670968. doi : 10.1016/j.jjime.2020.100004. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2667096820300045>.
- [120] Na Lei, Dongsheng An, Yang Guo, Kehua Su, Shixia Liu, Zhongxuan Luo, Shing-Tung Yau, and Xianfeng Gu. A Geometric Understanding of Deep Learning. *Engineering*, 6(3) :361–374, March 2020. ISSN 20958099. doi : 10.1016/j.eng.2019.09.010. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2095809919302279>.
- [121] Joseph Peter Kozak, Ruizhe Zhang, Matthew Porter, Qihao Song, Jingcun Liu, Bixuan Wang, Rudy Wang, Wataru Saito, and Yuhao Zhang. Stability, Reliability, and Robustness of GaN Power Devices : A Review. *IEEE Trans. Power Electron.*, 38(7) :8442–8471, July 2023. ISSN 0885-8993, 1941-0107. doi : 10.1109/TPEL.2023.3266365. URL <https://ieeexplore.ieee.org/document/10098926/>.
- [122] Salome Kazemina, Christoph Baur, Arjan Kuijper, Bram Van Ginneken, Nasir Navab, Shadi Albarqouni, and Anirban Mukhopadhyay. GANs for medical image analysis. *Artificial Intelligence in Medicine*, 109 :101938, September 2020. ISSN 09333657. doi : 10.1016/j.artmed.2020.101938. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0933365719311510>.
- [123] Hameedur Rahman, Abdur Rehman Khan, Touseef Sadiq, Ashfaq Hussain Farooqi, Inam Ullah Khan, and Wei Hong Lim. A Systematic Literature Review of 3D Deep Learning Techniques in Computed Tomography Reconstruction. *Tomography*, 9(6) : 2158–2189, December 2023. ISSN 2379-139X. doi : 10.3390/tomography9060169. URL <https://www.mdpi.com/2379-139X/9/6/169>.
- [124] Alex Sherstinsky. Fundamentals of Recurrent Neural Network (RNN) and Long Short-Term Memory (LSTM) network. *Physica D : Nonlinear Phenomena*, 404 : 132306, March 2020. ISSN 01672789. doi : 10.1016/j.physd.2019.132306. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167278919305974>.
- [125] Salah Bouktif, Ali Fiaz, Ali Ouni, and Mohamed Adel Serhani. Multi-Sequence LSTM-RNN Deep Learning and Metaheuristics for Electric Load Forecasting. *Energies*, 13(2) :391, January 2020. ISSN 1996-1073. doi : 10.3390/en13020391. URL <https://www.mdpi.com/1996-1073/13/2/391>.
- [126] Saidul Islam, Hanae Elmekki, Ahmed Elsebai, Jamal Bentahar, Nagat Drawel, Gaith Rjoub, and Witold Pedrycz. A comprehensive survey on applications of transformers for deep learning tasks. *Expert Systems with Applications*, 241 :122666, May 2024. ISSN 09574174. doi : 10.1016/j.eswa.2023.122666. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0957417423031688>.
- [127] Tianyang Lin, Yuxin Wang, Xiangyang Liu, and Xipeng Qiu. A survey of transformers. *AI Open*, 3 :111–132, 2022. ISSN 26666510. doi : 10.1016/j.aiopen.2022.10.001. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666651022000146>.
- [128] Jeremy Straub. Machine learning performance validation and training using a ‘perfect’ expert system. *MethodsX*, 8 :101477, 2021. ISSN 22150161. doi :

- 10.1016/j.mex.2021.101477. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215016121002703>.
- [129] Kazuhide Mimura and Kentaro Nakamura. Datasets for training and validating a deep learning-based system to detect microfossil fish teeth from slide images. *Data in Brief*, 47 :108940, April 2023. ISSN 23523409. doi : 10.1016/j.dib.2023.108940. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352340923000586>.
- [130] John S.H. Baxter and Pierre Jannin. Validation in the age of machine learning : A framework for describing validation with examples in transcranial magnetic stimulation and deep brain stimulation. *Intelligence-Based Medicine*, 7 : 100090, 2023. ISSN 26665212. doi : 10.1016/j.ibmed.2023.100090. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666521223000042>.
- [131] Tom Eelbode, Pieter Sinonquel, Frederik Maes, and Raf Bisschops. Pitfalls in training and validation of deep learning systems. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 52-53 :101712, June 2021. ISSN 15216918. doi : 10.1016/j.bpg.2020.101712. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521691820300470>.
- [132] Luina Pani, Somnath Karmakar, Chinmaya Misra, and Satya Ranjan Dash. Multilevel Classification Framework of fMRI Data : A Big Data Approach. In *Big Data Analytics for Intelligent Healthcare Management*, pages 151–174. Elsevier, 2019. ISBN 978-0-12-818146-1. doi : 10.1016/B978-0-12-818146-1.00006-4. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128181461000064>.
- [133] C Kontaxis, G H Bol, J J W Lagendijk, and B W Raaymakers. DeepDose : Towards a fast dose calculation engine for radiation therapy using deep learning. *Phys. Med. Biol.*, 65(7) :075013, April 2020. ISSN 1361-6560. doi : 10.1088/1361-6560/ab7630. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/ab7630>.
- [134] Zhibiao Cheng, Junhai Wen, Gang Huang, and Jianhua Yan. Applications of artificial intelligence in nuclear medicine image generation. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 11(6) :2792822–2792822, June 2021. ISSN 2223-4306, 2223-4292. doi : 10.21037/qims-20-1078. URL <https://qims.amegroups.org/article/view/65456>.
- [135] M. Decuyper, J. Maebe, R. Van Holen, and S. Vandenberghe. Artificial intelligence with deep learning in nuclear medicine and radiology. *EJNMMI Physics*, 8(1), 2021. ISSN 2197-7364. doi : 10.1186/s40658-021-00426-y.
- [136] Min Sun Lee, Min Sun Lee, Donghwi Hwang, Donghwi Hwang, Joong Hyun Kim, Joong Hyun Kim, Joong Hyun Kim, Jae Sung Lee, Jae Sung Lee, and Jae Sung Lee. Deep-dose : a voxel dose estimation method using deep convolutional neural network for personalized internal dosimetry. *Scientific Reports*, 9(1) :10308–10308, July 2019. doi : 10.1038/s41598-019-46620-y.
- [137] Zongyu Li, Jeffrey A Fessler, Justin K Mikell, Scott J Wilderman, and Yuni K Dewaraja. DblurDoseNet : A deep residual learning network for voxel radionuclide dosimetry compensating for single-photon emission computerized tomography imaging resolution. *Medical Physics*, December 2021. doi : 10.1002/mp.15397.

- [138] Keon Min Kim, Min Sun Lee, Min Seok Suh, Gi Jeong Cheon, and Jae Sung Lee. Voxel-Based Internal Dosimetry for  $^{177}\text{Lu}$ -Labeled Radiopharmaceutical Therapy Using Deep Residual Learning. *Nucl Med Mol Imaging*, 57(2) :94–102, April 2023. ISSN 1869-3482. doi : 10.1007/s13139-022-00769-z. URL <https://doi.org/10.1007/s13139-022-00769-z>.
- [139] Zahra Mansouri, Yazdan Salimi, Azadeh Akhavanallaf, Isaac Shiri, Eliluan Pi-razzo Andrade Teixeira, Xinchou Hou, Jean-Mathieu Beauregard, Arman Rahmim, and Habib Zaidi. Deep transformer-based personalized dosimetry from SPECT/CT images : a hybrid approach for [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTATATE radiopharmaceutical therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 51(6) :1516–1529, May 2024. ISSN 1619-7089. doi : 10.1007/s00259-024-06618-9.
- [140] Ali Hatamizadeh, Yucheng Tang, Vishwesh Nath, Dong Yang, Andriy Myronenko, Bennett Landman, Holger Roth, and Daguang Xu. UNETR : Transformers for 3D Medical Image Segmentation, October 2021. URL <http://arxiv.org/abs/2103.10504>. Issue : arXiv :2103.10504 arXiv : 2103.10504 [cs, eess].
- [141] Typhanie Ladrière, Julie Faudemer, Elise Levigoureux, Damien Peyronnet, Cédric Desmots, and Jonathan Vigne. Safety and Therapeutic Optimization of Lutetium-177 Based Radiopharmaceuticals. *Pharmaceutics*, 15(4) :1240, April 2023. ISSN 1999-4923. doi : 10.3390/pharmaceutics15041240. URL <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/4/1240>.
- [142] Wenyi Shao, Steven P. Rowe, and Yong Du. Artificial intelligence in single photon emission computed tomography (SPECT) imaging : a narrative review. *Ann Transl Med*, 9(9) :820–820, May 2021. ISSN 23055839, 23055847. doi : 10.21037/atm-20-5988. URL <https://atm.amegroups.com/article/view/64930/html>.
- [143] Hossein Arabi, Azadeh AkhavanAllaf, Amirhossein Sanaat, Isaac Shiri, and Habib Zaidi. The promise of artificial intelligence and deep learning in PET and SPECT imaging. *Physica Medica*, 83 :122–137, March 2021. ISSN 11201797. doi : 10.1016/j.ejmp.2021.03.008. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1120179721001241>.
- [144] Tobias Rydén, Martijn Van Essen, Ida Marin, Johanna Svensson, and Peter Bernhardt. Deep-Learning Generation of Synthetic Intermediate Projections Improves  $^{177}\text{Lu}$  SPECT Images Reconstructed with Sparsely Acquired Projections. *J Nucl Med*, 62(4) :528–535, April 2021. ISSN 0161-5505, 2159-662X. doi : 10.2967/jnumed.120.245548. URL <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.120.245548>.
- [145] Isaac Shiri, Kiarash AmirMozafari Sabet, Hossein Arabi, Mozghan Pourkeshavarz, Behnoosh Teimourian, Mohammad Reza Ay, and Habib Zaidi. Standard SPECT myocardial perfusion estimation from half-time acquisitions using deep convolutional residual neural networks. *Journal of Nuclear Cardiology*, 28(6) :2761–2779, December 2021. ISSN 10713581. doi : 10.1007/s12350-020-02119-y. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1071358123016689>.
- [146] Yan Wang, Biting Yu, Lei Wang, Chen Zu, David S. Lalush, Weili Lin, Xi Wu, Jiliu Zhou, Dinggang Shen, and Luping Zhou. 3D conditional generative adversarial

- networks for high-quality PET image estimation at low dose. *NeuroImage*, 174 : 550–562, July 2018. ISSN 10538119. doi : 10.1016/j.neuroimage.2018.03.045. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811918302507>.
- [147] Andrew P Robinson, Jill Tipping, David M Cullen, and David Hamilton. The influence of triple energy window scatter correction on activity quantification for  $^{177}\text{Lu}$  molecular radiotherapy. *Phys. Med. Biol.*, 61(14) :5107–5127, July 2016. ISSN 0031-9155, 1361-6560. doi : 10.1088/0031-9155/61/14/5107. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/61/14/5107>.
- [148] Alain Hore and Djemel Ziou. Image Quality Metrics : PSNR vs. SSIM. In *2010 20th International Conference on Pattern Recognition*, pages 2366–2369, Istanbul, Turkey, August 2010. IEEE. ISBN 978-1-4244-7542-1. doi : 10.1109/ICPR.2010.579. URL <http://ieeexplore.ieee.org/document/5596999/>.
- [149] Hengzhi Xue, Yueyang Teng, Changjun Tie, Qian Wan, Jun Wu, Ming Li, Guodong Liang, Dong Liang, Xin Liu, Hairong Zheng, Yongfeng Yang, Zhanli Hu, and Na Zhang. A 3D attention residual encoder–decoder least-square GAN for low-count PET denoising. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 983 : 164638, December 2020. ISSN 01689002. doi : 10.1016/j.nima.2020.164638. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900220310354>.
- [150] Feng Wang, Zhiming Xu, Weichuan Ni, Jinhuan Chen, and Zhihong Pan. An Adaptive Learning Image Denoising Algorithm Based on Eigenvalue Extraction and the GAN Model. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2022 :5792767, 2022. ISSN 1687-5273. doi : 10.1155/2022/5792767.
- [151] David Gertsvolf, Miljana Horvat, Danesh Aslam, April Khademi, and Umberto Berardi. A U-net convolutional neural network deep learning model application for identification of energy loss in infrared thermographic images. *Applied Energy*, 360 : 122696, April 2024. ISSN 03062619. doi : 10.1016/j.apenergy.2024.122696. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306261924000795>.
- [152] .Usha Ruby Dr.A. Binary cross entropy with deep learning technique for Image classification. *IJATCSE*, 9(4) :5393–5397, August 2020. ISSN 22783091. doi : 10.30534/ijatcse/2020/175942020. URL <http://www.warse.org/IJATCSE/static/pdf/file/ijatcse175942020.pdf>.
- [153] Jiaqi Mi, Congcong Ma, Lihua Zheng, Man Zhang, Minzan Li, and Minjuan Wang. WGAN-CL : A Wasserstein GAN with confidence loss for small-sample augmentation. *Expert Systems with Applications*, 233 :120943, December 2023. ISSN 09574174. doi : 10.1016/j.eswa.2023.120943. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0957417423014458>.
- [154] Wei Han, Lizhe Wang, Ruyi Feng, Lang Gao, Xiaodao Chen, Ze Deng, Jia Chen, and Peng Liu. Sample generation based on a supervised Wasserstein Generative Adversarial Network for high-resolution remote-sensing scene classification. *Information Sciences*, 539 :177–194, October 2020. ISSN 00200255. doi : 10.1016/j.ins.2020.06.018. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002002552030606X>.

- [155] Minsoo Hong and Yoonsik Choe. WGAN Based Edge Preserved De-Blurring Using Perceptual Style Similarity. In *2018 International Symposium on Computer, Consumer and Control (IS3C)*, pages 58–61, Taichung, Taiwan, December 2018. IEEE. ISBN 978-1-5386-7036-1. doi : 10.1109/IS3C.2018.00023. URL <https://ieeexplore.ieee.org/document/8644758/>.
- [156] Martin Arjovsky, Soumith Chintala, and Léon Bottou. Wasserstein GAN, December 2017. URL <http://arxiv.org/abs/1701.07875>. arXiv :1701.07875 [cs, stat].
- [157] Ishaan Gulrajani, Faruk Ahmed, Martin Arjovsky, Vincent Dumoulin, and Aaron Courville. Improved Training of Wasserstein GANs, December 2017. URL <http://arxiv.org/abs/1704.00028>. arXiv :1704.00028 [cs, stat].
- [158] Xin Gao, Fang Deng, and Xianghu Yue. Data augmentation in fault diagnosis based on the Wasserstein generative adversarial network with gradient penalty. *Neurocomputing*, 396 :487–494, July 2020. ISSN 09252312. doi : 10.1016/j.neucom.2018.10.109. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925231219304953>.
- [159] Phillip Isola, Jun-Yan Zhu, Tinghui Zhou, and Alexei A. Efros. Image-to-Image Translation with Conditional Adversarial Networks, November 2018. URL <http://arxiv.org/abs/1611.07004>. arXiv :1611.07004 [cs].
- [160] K. Erlandsson, D. Visvikis, W.A. Waddington, I. Cullum, P.H. Jarritt, and L.S. Polowsky. Low-statistics reconstruction with AB-EMML. In *2000 IEEE Nuclear Science Symposium. Conference Record (Cat. No.00CH37149)*, volume 2, pages 15/249–15/253 vol.2, October 2000. doi : 10.1109/NSSMIC.2000.950113. URL <https://ieeexplore.ieee.org/document/950113>. ISSN : 1082-3654.
- [161] Yiqiang Jian and Richard E. Carson. Effect of subsets on bias and variance in low-count iterative PET reconstruction. In *2013 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (2013 NSS/MIC)*, pages 1–4, October 2013. doi : 10.1109/NSSMIC.2013.6829220. URL <https://ieeexplore.ieee.org/document/6829220/?arnumber=6829220>. ISSN : 1082-3654.
- [162] W. P. Segars, G. Sturgeon, S. Mendonca, Jason Grimes, and B. M. W. Tsui. 4D XCAT phantom for multimodality imaging research. *Medical Physics*, 37(9) :4902–4915, September 2010. ISSN 0094-2405, 2473-4209. doi : 10.1118/1.3480985. URL <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1118/1.3480985>.
- [163] C. Bournaud, C. Lombard-Bohas, V. Habouzit, T. Carlier, E. Hindié, and C. Anquer. La radiothérapie interne vectorisée par les analogues de la somatostatine, en pratique, en 2019. *Médecine Nucléaire*, 43(3) :251–266, May 2019. ISSN 09281258. doi : 10.1016/j.mednuc.2019.04.001. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928125819301731>.
- [164] A. Beddok, M. Loi, E. Rivin Del Campo, J.-L. Dumas, A. Orthuon, G. Créhange, and F. Huguet. Limites de la définition des contraintes de dose pour les organes à risque spécifiques à la radiothérapie stéréotaxique. *Cancer/Radiothérapie*, 27(4) : 341–348, June 2023. ISSN 12783218. doi : 10.1016/j.canrad.2023.01.006. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1278321823000677>.

- [165] Søren M. Bentzen, Louis S. Constine, Joseph O. Deasy, Avi Eisbruch, Andrew Jackson, Lawrence B. Marks, Randall K. Ten Haken, and Ellen D. Yorke. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) : An Introduction to the Scientific Issues. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, 76(3) :S3–S9, March 2010. ISSN 03603016. doi : 10.1016/j.ijrobp.2009.09.040. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301609033008>.
- [166] Laure Vergnaud, Yuni K. Dewaraja, Anne-Laure Giraudet, Jean-Noël Badel, and David Sarrut. A review of  $^{177}\text{Lu}$  dosimetry workflows : how to reduce the imaging workloads? *EJNMMI Phys*, 11(1) :65, July 2024. ISSN 2197-7364. doi : 10.1186/s40658-024-00658-8. URL <https://ejnmiphys.springeropen.com/articles/10.1186/s40658-024-00658-8>.
- [167] Brian J. Burkett. Single-Time-Point Dosimetry of  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 Radionuclide Therapy with SPECT/CT. *Radiology : Imaging Cancer*, 5(2) :e239006, March 2023. ISSN 2638-616X. doi : 10.1148/rycan.239006. URL <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rycan.239006>.
- [168] Deni Hardiansyah, Elham Yousefzadeh-Nowshahr, Felix Kind, Ambros J. Beer, Juri Ruf, Gerhard Glatting, and Michael Mix. Single-Time-Point Renal Dosimetry Using Nonlinear Mixed-Effects Modeling and Population-Based Model Selection in [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 Therapy. *J Nucl Med*, 65(4) :566–572, April 2024. ISSN 0161-5505, 2159-662X. doi : 10.2967/jnumed.123.266268. URL <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.123.266268>.
- [169] Deni Hardiansyah, Ade Riana, Matthias Eiber, Ambros J. Beer, and Gerhard Glatting. Population-based model selection for an accurate estimation of time-integrated activity using non-linear mixed-effects modelling. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 34(3) :419–427, August 2024. ISSN 09393889. doi : 10.1016/j.zemedi.2023.01.007. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939388923000077>.
- [170] Heribert Hänscheid, Heribert Hänscheid, Constantin Lapa, Constantin Lapa, Andreas K. Buck, Andreas K. Buck, Michael Laßmann, Michael Lassmann, Rudolf A. Werner, and Rudolf A. Werner. Dose Mapping After Endoradiotherapy with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE/DOTATOC by a Single Measurement After 4 Days. *The Journal of Nuclear Medicine*, 59(1) :75–81, January 2018. doi : 10.2967/jnumed.117.193706.
- [171] Sandra Resch, Sibylle I. Ziegler, Gabriel Sheikh, Lena M. Unterrainer, Mathias J. Zacherl, Peter Bartenstein, Guido Böning, Julia Brosch-Lenz, and Astrid Delker. Impact of the Reference Multiple-Time-Point Dosimetry Protocol on the Validity of Single-Time-Point Dosimetry for [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-I&T Therapy. *J Nucl Med*, 65(8) :1272–1278, August 2024. ISSN 0161-5505, 2159-662X. doi : 10.2967/jnumed.123.266871. URL <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.123.266871>.
- [172] M. D’Arienzo, M. Cazzato, M.L. Cozzella, M. Cox, M. D’Andrea, A. Fazio, A. Fenwick, G. Iaccarino, L. Johansson, L. Strigari, S. Ungania, and P. De Felice. Gamma camera calibration and validation for quantitative SPECT imaging with  $^{177}\text{Lu}$ . *Applied Radiation and Isotopes*, 112 :156–164, June 2016. ISSN 09698043.

- doi : 10.1016/j.apradiso.2016.03.007. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969804316300902>.
- [173] H.M. Hudson and R.S. Larkin. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 13(4) :601–609, December 1994. ISSN 02780062. doi : 10.1109/42.363108. URL <http://ieeexplore.ieee.org/document/363108/>.
- [174] Andriy Fedorov, Reinhard Beichel, Jayashree Kalpathy-Cramer, Julien Finet, Jean-Christophe Fillion-Robin, Sonia Pujol, Christian Bauer, Dominique Jennings, Fiona Fennessy, Milan Sonka, John Buatti, Stephen Aylward, James V. Miller, Steve Pieper, and Ron Kikinis. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic Resonance Imaging*, 30(9) :1323–1341, November 2012. ISSN 0730725X. doi : 10.1016/j.mri.2012.05.001. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0730725X12001816>.



# Liste des tableaux

3.1	Le tableau présente une analyse statistique détaillée des résultats du test de Kolmogorov-Smirnov, avec la p-value minimale proche de 1 indiquant une forte similitude entre les distributions comparées tandis que la statistique de différence moyenne confirme un écart minimal. . . . .	52
3.2	Distribution des valeurs de PSNR et SSIM entre les projections générées par la GE, et le mode-list . . . . .	53
4.1	Données fantôme Liqui-Fil. . . . .	60
4.2	Les différentes lésions segmentées dans cette étude et leur volume associé. .	68
4.3	Comparaison de l'activité cumulée évaluée à partir des images de 6s et MSE-WCGAN par rapport à l'activité cumulée évaluée sur les images de 30s. . . . .	80
5.1	Evaluation des activités cumulées et des périodes efficaces avec 4 points-temps à partir des ajustements mathématiques bi-exponentiels et mono-exponentiel respectivement pour le foie, les reins et la rate des 4 patients. .	100
A.1	Coefficients de recouvrement évalués sur les images reconstruites en fixant le nombre de sous-ensembles à 4 [101] et en faisant varier le nombre d'itérations (i). . . . .	138

# Table des figures

1.1	Principe de la RIV. Un radionucléide est lié à un peptide ou à un anticorps, puis injecté au patient. . . . .	9
1.2	Schéma simplifié de la décroissance du $^{177}\text{Lu}$ [17] . . . . .	11
2.1	Flux de travail dosimétrique en radiothérapie interne vectorisée [57]. . . . .	16
2.2	Acquisition de l'imagerie quantitative pour l'estimation de l'activité cumulée. La première image représente l'image acquise 4h après injection du MRP au patient et les suivantes aux heures correspondants aux acquisitions après injection du MRP. Dans cette illustration, le foie est contourné à titre illustratif. . . . .	18
2.3	Exemple de courbe activité/temps obtenue à partir d'un ajustement bi-exponentiel, avec 4 points temporels mesurés, auxquels s'ajoute le point (0, 0) représentant l'absence d'activité avant l'injection. La courbe montre une phase de distribution initiale suivie d'une phase d'élimination du MRP. . . . .	19
2.4	Principe de mise à l'échelle de l'activité cumulée des cycles suivants en référence au cycle 1. L'illustration est faite sur le point temps d'acquisition à 48h [88] . . . . .	22
2.5	Illustration du principe de fonctionnement d'un réseau de neurones artificiels. L'objectif ici est de former un réseau de neurones à transformer des images de zèbres (donnée d'entrée) en images de cheval (objectif). L'image de zèbre est introduite dans le réseau et celui-ci prédit un résultat à la première itération (itération 1) qui est comparé à l'objectif par la fonction coût (coût itération 1 = 15). L'image prédite à l'itération 1 est loin de l'objectif, pour s'approcher davantage de la donnée cible, on répète le processus de passage de la donnée d'entrée dans le réseau (apprentissage par itération) de manière à réduire progressivement cette fonction coût, ici coût itération 18 et coût itération 40 valant respectivement 7,4 et 0,5. . . . .	24
2.6	Illustration des couches complètement connectées. L'entrée un tableau 3x3 aplatie au préalable puis inférée aux 4 couches premières couches, avec 9 entrées, plusieurs couches cachées [105] . . . . .	25
2.7	Illustration d'une couche de convolution avec ses différents paramètres. Cette couche utilise trois filtres (canaux) et un noyau de convolution de taille 3x3, avec un pas (stride) de (1,1) et un remplissage (padding) de (1,1). Le filtre est appliqué pour extraire des motifs de taille 3x3 pixels de l'image, en parcourant chaque pixel. Cette opération est effectuée trois fois, produisant trois cartes de caractéristiques (feature maps), chacune mettant en évidence des aspects distincts de l'image. . . . .	27

---

2.8	Illustration de la fonction d'activation ReLU (Rectified Linear Unit). Cette fonction transmet les valeurs positives aux couches suivantes tout en bloquant les valeurs négatives. Ainsi, elle permet au modèle de se focaliser sur des caractéristiques spécifiques des données en éliminant les autres. . . . .	31
2.9	Illustration des opérations de max pooling et d'average pooling dans les réseaux de neurones convolutifs. À gauche, une matrice 4x4 représente la sortie d'une couche de convolution. Pour le max pooling, la matrice est divisée en quatre sections, et la valeur la plus élevée de chaque section est sélectionnée pour former une nouvelle matrice 2x2. Pour l'average pooling, les mêmes sections sont utilisées, mais cette fois, la valeur moyenne de chaque section est calculée pour former une autre matrice 2x2 [113]. . . . .	32
2.10	Schéma de l'architecture U-Net montrant sa structure encodeur-décodeur avec des opérations de convolution détaillées pour des tâches avancées de segmentation d'images [116]. . . . .	33
2.11	Schéma d'un réseau de neurones antagonistes génératifs (GAN) illustrant le processus d'amélioration d'une projection initiale de 6 secondes en une projection ciblée de 30 secondes à travers un générateur, et son évaluation ultérieure par un discriminateur pour déterminer l'authenticité de l'image générée. . . . .	34
3.1	Système d'imagerie hybride TEMP/TDM NM/CT-670 (GEHC) de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) Saint-Herblain. . . . .	41
3.2	Séquence d'enregistrement des données mode-list. Le rectangle illustre la tête de détection de la gamma-caméra et le tableau montre les différentes informations enregistrées dans le mode-list après interaction du photon avec le détecteur. Chaque événement est enregistré avec son énergie d'interaction (Energy), sa position de détection ( $x, y$ ), la tête de détection (head), et l'angle du détecteur sous lequel la détection a eu lieu. . . . .	42
3.3	Ensemble des données utilisées pour la formation des modèles. Le premier graphe est celui utilisé pour l'entraînement du modèle, le second pour la phase de validation et le troisième pour la phase de test. L'axe des abscisses représente l'heure d'acquisition de l'imagerie après injection du radiopharmaceutique, et l'axe des ordonnées le nombre de patients pour l'horaire d'acquisition concerné. . . . .	43
3.4	Illustration du champ de vue utile (UFOV). L'image de gauche montre l'image originale avec le champ de vue du détecteur, tandis que celle de droite met en évidence le champ de vue utile où seules les parties les plus pertinentes de l'image sont mises en évidence. . . . .	45
3.5	Architecture UNET : Chaque zone bleue correspond à une carte d'entités multicanaux. Le nombre de canaux est indiqué au-dessus de la boîte. La taille des images est fournie sur le bord inférieur gauche de la boîte. Les zones blanches représentent les cartes d'entités copiées. Les flèches indiquent le déroulé des différentes opérations et les zones en pointillées la réduction des dimensions des matrices [116]. . . . .	46

3.6	Architecture GAN : Chaque zone bleue et verte correspond à une carte de caractéristique multicanaux. Le nombre de canaux est indiqué au-dessus de la boîte. Les traits en discontinus représentent les skips connections, c'est-à-dire les cartes de caractéristiques copiées. Les petites flèches ascendantes et descendantes indiquent les différentes opérations. Les couleurs orange, bleue, verte, noire, grise, jaune et rouge représentent respectivement la couche de normalisation par lot (BatchNorm2D), la convolution (Conv2D), la fonction d'activation (ReLU), la couche de convolution transposée (ConvTranspose2D), la couche entièrement connectée (Fully Connected Layer), la fonction d'activation LeakyReLU et la fonction d'activation Sigmoid. . . . .	49
3.7	Architecture Pix2Pix utilisée, presque identique à celle du CGAN, sauf que les couches complètement connectées ont été supprimées ainsi que les fonctions d'activation associées à celles-ci. La fonction d'activation de la dernière couche de convolution du discriminateur, qui était initialement une fonction LeakyReLU, a été remplacée par une fonction sigmoïde . . . . .	50
3.8	Images issues directement de la caméra (A) et image générée à partir du mode-list (B). En C, nous avons une image représentant la différence absolue des deux images pixel à pixels. L'échelle de couleur montre les différences de valeurs de pixels (en coups) entre les deux images. . . . .	52
3.9	Analyse du test statistique de Kolmogorov-Smirnov : à gauche, la p-value indique la probabilité que les distributions comparées soient similaires, tandis qu'à droite, la distance de Kolmogorov-Smirnov mesure l'écart maximal entre elles, offrant un aperçu significatif des comparaisons de distribution des données. . . . .	53
3.10	Graphes comparatifs des métriques de qualité d'image : à gauche, le PSNR démontre la précision des valeurs de pixels entre les projections GE et celles générées à partir du mode-list, tandis qu'à droite, le SSIM évalue la similitude structurelle, offrant une perspective complète sur la performance de l'imagerie. . . . .	54
3.11	Comparaison des profils de pixels entre les images générées par GE et par le mode-list, mettant en évidence les nuances dans la distribution des valeurs de pixels, de la texture et de la structure. La colonne A illustre l'image GE, tandis que la colonne B présente l'image générée par le mode-list. La colonne C présente la distribution des valeurs moyennes selon les profils tracés (en coups). . . . .	54
3.12	De gauche à droite, vues comparatives des projections de référence 30s (première colonne), MSE-WCGAN (deuxième colonne), PIX2PIX (troisième), GAN (quatrième) et UNET (dernière colonne) pour un patient mCPRC. La première ligne représente l'acquisition à J0 (4h après injection) et les lignes suivantes J1, J5, J6 après injection. De J1 à J6, on remarque une dégradation du signal dans les projections issues du GAN et du UNET, qui se caractérise par une perte d'informations dans les zones de bas signal et par une surexpression du signal dans les zones de fixation. . . . .	56
3.13	Distribution du PSNR et du SSIM pour les acquisitions à J0, J1, J5 et J6 entre les des projections de référence 30s et les projections de 30s prédites par les différents modèles. . . . .	57

4.1	Fantôme Liqui-Fil et ses objets tests : à gauche l'abdomen, et à droite, les inserts représentant les reins et le foie ainsi que 3 sphères mimant les tumeurs.	60
4.2	Séquence de prédiction de la combinaison des approches 1 et 2. Le temps par projection est réduit de 30s à 6s à l'angulation $\theta$ , ensuite on prédit la projection de 30s à l'angulation $\theta$ à partir de la projection de 6s à l'angulation $\theta$ (approche1), enfin de cette projection 30s à l'angulation $\theta$ prédite, on prédit la projection 30s à l'angulation $\theta - 1$ et à l'angulation $\theta + 1$ (approche2).	63
4.3	Test sur des images de résolution réduite par le cheminement bleu : prédiction d'une projection 30s en 128x128 à partir d'une projection en 128x128 et le cheminement rouge : prédiction d'une image 30s en 128x128 à partir d'une image 6s en 128x128 avec ré-échantillonnage en 256x256.	64
4.4	Fantôme cylindrique d'un volume de 6716 mL, dans lequel sont insérées six sphères de volumes différents (114,85 mL, 16,28 mL, 8,01 mL, 4,18 mL, 2,06 mL, et 0,5 mL). Les mesures sont réalisées sur la caméra INTEVO Bold de Siemens.	65
4.5	Analyse comparative du PSNR (A) et du SSIM (B) de la prédiction de projections TEMP 30s à partir de projections 3s (30s/3s) et 6s (30s/6s).	66
4.6	Ecart relatifs en activités cumulées du rein droit (A), du rein gauche (B) et du foie (C) de l'approche des images de 30s/6s et des 30s/3s par rapport à l'approche de référence 30s.	67
4.7	Ecart relatif en % entre l'activité cumulée des lésions évaluées à partir des images 30s/3s et 30s/6s et l'activité cumulée évaluée à partir des images de référence 30s.	68
4.8	Vues comparatives des projections 6s (à gauche), MSE-WCGAN (au milieu) et 30s réellement acquise (à droite). La première et la deuxième ligne représentent respectivement les images acquises à J0 et J6.	69
4.9	Profils de pixels sur la projection 6s (première colonne), projection MSE-WCGAN (deuxième colonne) et la projection 30s (troisième colonne). Les profils en bande sont ceux tracés sur la projection 6s en pointillés (+), sur la projection MSE-WCGAN en traits (- -) et la projection 30s en ligne (-). Les bandes de profil de pixel ont une largeur de 16 pixels, chaque valeur d'intensité moyenne a été multipliée par 5 pour la projection 6s. Les deux premières lignes sont des images acquises à J0 et les deux dernières lignes sont des images acquises à J6.	70
4.10	Comparaison du PSNR et du SSIM pour chaque point temporel d'acquisition de nos cinq patients. Le nombre de points utilisés pour les boîtes à moustaches était de 120 (60 thorax + 60 abdomen) multiplié par le nombre de patients pour le jour d'imagerie concerné.	71
4.11	Exemple de vues coronales des images reconstruites d'un patient (mC-PRC) à J0(4h), J1(24h), J5(120h) et J6(144h). La première rangée du haut montre les images reconstruites à partir des projections de 6s, la deuxième ligne les images reconstruites à partir des projections MSE-WCGAN et la dernière ligne les images reconstruites à partir des projections de 30s.	72
4.12	Analyse qualitative avec PSNR et SSIM pour les images reconstruites des cinq patients (3 mCPRC et 2 TNE). Pour chaque jour d'imagerie, le PSNR et le SSIM ont été évalués pour l'ensemble des projections.	72

---

4.13	Différence relative de concentration radioactive entre les reins droits (gauche) et les reins gauches (droite) entre les images reconstruites 30s et les approches MSE-WCGAN et 6s pour chaque jour d'imagerie. . . . .	73
4.14	Différence relative de concentration radioactive du foie entre les images reconstruites 30s et les approches MSE-WCGAN et 6s pour chaque jour d'imagerie. L'image de haut représente les écarts relatifs confondus sur les deux types de traitement, et les deux images en dessous présentent les écarts relatifs par type de traitement, à gauche le PSMA et à droite le DOTATATE. . . . .	74
4.15	Distribution des écarts relatifs des activités cumulées dans le rein droit (gauche), le rein gauche (milieu) et le foie (droite) entre les approches 6s et MSE-WCGAN par rapport à l'approche 30s. . . . .	75
4.16	Différence relative de concentration radioactive des lésions entre les images reconstruites 30s et les approches MSE-WCGAN et 6s pour chaque jour d'imagerie. . . . .	76
4.17	Distribution des écarts relatifs des activités cumulées dans les lésions entre les approches 6s et MSE-WCGAN par rapport à l'approche 30s. . . . .	76
4.18	Caractérisation de la variation des écarts des lésions osseuses. Le graphe de gauche montre la variation des écarts relatifs en fonction de l'activité cumulées, et le graphe de droite la variation des écarts relatifs en fonction du volume. . . . .	77
4.19	Caractérisation de la variation des écarts relatifs des lésions hépatiques. Le graphe de gauche montre la variation des écart relatifs en fonction de l'activité cumulées, et le graphe de droite la variation des écart relatifs en fonction du volume. . . . .	78
4.20	Aspect visuel des projections : la projection 30s 128x128 prédite à partir d'une projection 6s 128x128 (A), la projection 30s 128x128 prédite à partir d'une projection de 6s 128x128 mais suréchantillonnée en 256x256 avant inférence dans le modèle et sous-échantillonnée en sortie du modèle (B), et la projection de référence 30s 128x128 (C). . . . .	79
4.21	Analyse comparative en PSNR (A) et en SSIM (B) d'une part des projections TEMP 30s prédites à partir de projections 6s 128x128 et d'autre part des projections 6s par rapport aux projections de références 30s. . . . .	79
4.22	Comparaison qualitative du PSNR et du SSIM entre l'approche1 (réduction du temps par projection) et l'approche2 réduction du nombre de projections par rapport à l'acquisition standard (60 projections de 30s chacune). . . . .	81
4.23	Comparaison quantitative inter-approches des activités cumulées évaluées sur le foie et les reins. . . . .	82
4.24	Comparaison quantitative inter-approches des activités cumulées évaluées sur les lésions. . . . .	83
4.25	Exemple de vues coronales des images reconstruites de l'objet-test Liqui-Fil à J0(4h), J3(72h), J6(144h) et J10(240h). La première rangée du haut montre les images reconstruites à partir des projections de 6s, la deuxième ligne les images reconstruites à partir des projections MSE-WCGAN et la dernière ligne les images reconstruites à partir des projections de 30s. . . . .	84

---

4.26	Différence relative de concentration radioactive pour le rein droit (gauche), le rein gauche (milieu) et le foie (droite) par rapport à celles estimées avec l'acquisition de 30s, et à celle estimée avec la prédiction MSE-WCGAN, et l'acquisition 6s, pour chaque jour d'imagerie. . . . .	85
4.27	Différence relative de concentration radioactive pour la sphère de 1 mL (à gauche), la sphère de 8 mL (au milieu) et la sphère de 20 mL (à droite) par rapport à celles estimées avec l'acquisition des 30s, et à celle estimée avec la prédiction MSE-WCGAN, et l'acquisition 6s, pour chaque jour d'imagerie.	86
4.28	Rein droit (gauche), rein gauche (milieu) et foie (droite) de l'objet-test. Comparaison des activités cumulées entre les approches 6s et MSE-WCGAN par rapport aux approches 30s pour chaque jour d'imagerie.	87
4.29	Distribution des écarts relatifs des activités cumulées dans les sphères entre les approches 6s et MSE-WCGAN par rapport à celle de 30s. Sphère de 1mL (gauche), sphère de 8mL (milieu), sphère de 20mL (droite). . . . .	87
4.30	Vues comparatives des projections 6s (première colonne), MSE-WCGAN (deuxième colonne) et 30s (référence) (dernière colonne) des images provenant du système d'imagerie Intevo d'un objet-test. La première et la deuxième ligne représentent respectivement les images acquises à J0 et J11.	88
4.31	Profils des pixels des projections des images de l'objet-test provenant de l'Intevo sur la projection 6s (A), la projection MSE-WCGAN (B) et la projection 30s (C). Les profils en pointillés sont ceux tracés sur la projection MSE-WCGAN, en croix sur la projection 6s et en ligne continue sur la projection de référence 30s. Les bandes de profil de pixels ont une largeur de 20 pixels, chaque valeur d'intensité moyenne a été multipliée par 5 pour la projection 6s. Les trois premières lignes sont des images acquises à J0 et les trois dernières lignes sont des images acquises à J11. . . . .	89
4.32	Analyse comparative en PSNR (graphe à droite) et en SSIM (graphe à gauche) des projections TEMP issues de l'Intevo : des projections 30s prédites par le MSE-WCGAN, des projection 6s par rapport aux projections de références 30s. . . . .	90
4.33	Distribution des écarts relatifs des activités cumulées dans les sphères entre les approches 6s, MSE-WCGAN par rapport à l'approche 30s pour les images issues de l'Intevo. . . . .	91
4.34	Illustration de l'impact de la réduction des durées d'acquisition des images TEMP/TDM pour différents champs de vue : 2 champs de vue du thorax à l'abdomen nécessitant 30 minutes pour une acquisition standard contre 3 champs de vue du vertex jusqu'à mi-cuisses nécessitant 9 minutes avec ensuite traitement par le MSE-WCGAN. . . . .	94
5.1	Exemple de courbe activité/temps obtenue avec 4 points-temps à partir d'un ajustement bi-exponentiel : une phase de distribution à laquelle on ajoute un point (0, 0) puis une phase d'élimination du MRP. . . . .	97
5.2	Evolution des activités en fonction du temps dans le foie, les reins et la rate des 4 patients. Des ajustements mathématiques à partir d'un modèle bi-exponentiel ont été réalisés afin de déterminer l'activité cumulée. . . . .	99
5.3	Evolution de l'activité dans les reins, le foie et la rate après injection du MRP, avec les périodes efficaces calculées, associées de chaque organe. . . . .	100

5.4	Ecarts relatifs de l'activité cumulée dans le foie, les reins et la rate, évalués avec la méthode de Madsen à un point-temps (1PT) par rapport à celle utilisant quatre points-temps (4PT). Pour la méthode à 1PT, l'activité cumulée a été évaluée en faisant varier le choix du PT (J0, J1, J5 et J6), et chaque estimation a été comparée à celle obtenue avec la méthode à 4PT.	101
5.5	Evolution de l'activité dans le foie après injection du MRP, avec les périodes efficaces. La période efficace a été évaluée à la fois sur les images de 6s, MSE-WCGAN et celles de 30s (de gauche à droite).	102
5.6	Ecarts relatifs de l'activité cumulée dans le foie, évaluée avec la méthode de Madsen à un point-temps (1PT) par rapport à celle utilisant quatre points-temps (4PT). Pour la méthode à 1PT, l'activité cumulée a été calculée pour chaque approche (6s, MSE-WCGAN, 30s) en faisant varier le choix du PT (J0, J1, J5 et J6). Chaque estimation a ensuite été comparée à celle obtenue avec la méthode à 4PT.	102
5.7	: Evolution de l'activité radioactive dans les reins après injection du MRP, avec les périodes efficaces. La période efficace a été évaluée à la fois sur les images de 6s, MSE-WCGAN et celles de 30s (de gauche à droite).	103
5.8	Ecarts relatifs de l'activité cumulée dans les reins, évaluée avec la méthode de Madsen à un point-temps (1PT) par rapport à celle utilisant quatre points-temps (4PT). Pour la méthode à 1PT, l'activité cumulée a été calculée pour chaque approche (6s, MSE-WCGAN, 30s) en faisant varier le choix du PT (j0, j1, j5 et j6). Chaque estimation a ensuite été comparée à celle obtenue avec la méthode à 4PT.	103
5.9	Evolution de l'activité dans la rate après injection du MRP, avec les périodes efficaces. La période efficace a été évaluée à la fois sur les images de 6s, MSE-WCGAN et celles de 30s (de gauche à droite).	104
5.10	Ecarts relatifs de l'activité cumulée dans la rate, évaluée avec la méthode de Madsen à un point-temps (1PT) par rapport à celle utilisant quatre points-temps (4PT). Pour la méthode à 1PT, l'activité cumulée a été calculée pour chaque approche (6s, MSE-WCGAN, 30s) en faisant varier le choix du PT (J0, J1, J5 et J6). Chaque estimation a ensuite été comparée à celle obtenue avec la méthode à 4PT.	104
A.1	Visualisation de la concentration radioactive des sphères dans les images reconstruites en fonction du nombre d'itérations. Les reconstructions ont été faites en faisant varier le nombre d'itérations de 2 à 20 par pas de 2 et un nombre de sous-ensemble constant fixé à 4 [173].	139
A.2	: Evolution des coefficients de recouvrement en fonction du volume des sphères pour différentes itérations de reconstruction.	139
A.3	Illustration des fenêtres d'émission du photopic ( $Img_{peak}$ ) et de diffusion adjacente ( $Img_{scatter1}$ , $Img_{scatter2}$ ) permettant la correction TEW avec un spectre d'émission d'un fantôme rempli d'eau contenant une solution de $^{177}\text{Lu}$ , et mesuré à partir d'un collimateur MEGP.	140



**Titre :** Optimisation des procédures d'imagerie à visée dosimétrique en radiothérapie interne vectorisée

**Mots clés :** Dosimétrie,  $^{177}\text{Lu}$ , PSMA, DOTATATE, TEMP, apprentissage-profond.

**Résumé :** La radiothérapie interne vectorisée (RIV) connaît une croissance significative depuis la dernière décennie, en particulier pour le traitement des stades métastatiques des cancers de la prostate et des tumeurs neuroendocrines en utilisant un vecteur lié au  $^{177}\text{Lu}$ . La posologie thérapeutique consiste actuellement en l'administration d'une activité unique à chaque cure sur plusieurs cycles. Cette méthode uniformisée limite potentiellement une approche personnalisée de leur traitement. En dehors de la surveillance post-thérapie, une voie d'optimisation envisagée pour adapter le traitement au patient serait d'utiliser la dosimétrie pour moduler ces thérapies si tant est qu'une relation dose absorbée-effets cliniques ait été démontrée. La dosimétrie peine à être acceptée en pratique clinique car la démonstration de cette relation n'a pas encore été clairement établie. En effet, les procédures nécessaires à cette dosimétrie sont chronophages et les ressources matérielles et humaines sont limitées ne favorisant donc pas son déploiement et par conséquent la mise en évidence de la relation cherchée.

Afin de lever ce verrou, nous avons développé et évalué un réseau antagoniste génératif pour réduire l'empreinte temporelle des imageries nécessaires à la dosimétrie en réduisant, dans un premier temps la durée d'acquisition des projections, puis leur nombre et enfin la combinaison de ces 2 approches. Également, nous avons évalué l'effet de la réduction du nombre de temps-points (venues du patient) au cours d'une cure, sur l'estimation des doses absorbées aux organes à risque et aux tumeurs de patients traités par  $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA. Nos résultats ont montré qu'il était possible de réduire la durée d'un examen à visée dosimétrique d'un facteur 5 et de réduire le nombre de venues du patient sans dégradation majeure sur l'estimation des doses absorbée à ses OARs et tumeurs. Ce travail devrait permettre de faciliter la mise en œuvre de l'imagerie à visée dosimétrique dans les services de médecine nucléaire afin de mieux cerner la relation dose-effets cliniques de la RIV au  $^{177}\text{Lu}$ .

**Title:** Optimization of dosimetric imaging procedures in vectorized internal radiotherapy

**Keywords:** Dosimetry,  $^{177}\text{Lu}$ , PSMA, DOTATATE, SPECT, deep-learning.

**Abstract:** Vectorized internal radiotherapy (VIR) has seen significant growth over the last decade, particularly for the treatment of metastatic stages of prostate cancer and neuroendocrine tumors using a vector linked to  $^{177}\text{Lu}$ . The current therapeutic dosage consists of administering a single activity dose per cycle across multiple cycles. This standardized method potentially limits a personalized approach to treatment. Beyond post-therapy monitoring, one potential avenue for optimizing treatment personalization would be to use dosimetry to adjust these therapies, provided that a relationship between absorbed dose and clinical effects has been demonstrated. However, dosimetry has struggled to gain acceptance in clinical practice because this relationship has not yet been clearly established. Indeed, the procedures necessary for dosimetry are time-consuming, and material and human resources are limited, which hinders its deployment and, consequently, the demonstration of the desired relationship.

To overcome this barrier, we developed and evaluated a generative adversarial network to reduce the time footprint of the imaging required for dosimetry. Initially, this involved reducing the acquisition time for projections, then reducing their number, and finally combining these two approaches. Additionally, we evaluated the effect of reducing the number of time points (patient visits) during a treatment cycle on the estimation of absorbed doses to organs at risk and tumors in patients treated with  $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA. Our results showed that it is possible to reduce the duration of a dosimetric examination by a factor of 5 and to reduce the number of patient visits without significant degradation in the estimation of absorbed doses to their OARs and tumors. This work should facilitate the implementation of dosimetric imaging in nuclear medicine departments to better understand the dose-effect relationship of  $^{177}\text{Lu}$  VIR.