THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par : *l'Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)*
Cotutelle internationale *Institut De Radioprotection et Dosimetrie*

Présentée et soutenue le *(29/01/2019)* **par :**

GUSTAVO COSTA

IRDose : un outil web de dosimétrie individualisée basé sur la Méthode Monte Carlo pour les Patients en Thérapie avec le ^{177}Lu

---

JURY

DANIEL A. B. BONIFÁCIO	Professeur d'Université	Président du Jury
MANUEL BARDIÈS	Directeur de Recherche	Membre du Jury
MIRTA BERDEGUEZ	Professeur d'Université	Membre du Jury
SERGIO LOPEZ	Professeur d'Université	Membre du Jury
PEDRO P. QUEIROZ	Professeur d'Université	Membre du Jury
DENISON S. SANTOS	Professeur d'Université	Membre du Jury
CLAUDIA MAURICIO	Professeur d'Université	Membre du Jury

École doctorale et spécialité :
GEET : Radio-physique et Imagerie Médicale

Unité de Recherche :
Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse (INSERM UMR 1037, Equipe 15)

Directeur(s) de Thèse :
Manuel Bardiès et *Daniel A. B. Bonifácio*

Rapporteurs :
Bernardo M. Dantas et *Gérard Montarou*

Remerciements

Je remercie le CNPq et l'INSERM pour ses soutien. Je remercie très sincèrement Daniel Bonifácio et Manuel Bardiès d'avoir accepté de diriger mes travaux, qui ont cru en l'idée du projet et se sont fiés à mon travail. Je remercie également ma co-directrice Lidia Vasconcellos de Sá qui m'a toujours soutenu et encouragé.

Je ne peux pas oublier les collègues Julien Bordes pour ses nombreux *blind test* , Jonathan Tranel pour ses propositions de loisirs inépuisables, Maxime Chauvin pour les grimpes arrosées par le maté, Erick Mora-Ramirez pour sa bonne humeur implacable, Tony Younes pour les délicieux «baklawas», Richard Brown pour ses visites fréquentes à mon bureau et Jeremy East, Jeremy Espada et Louise Morineau pour les conversations pendant nos pauses. Merci également à Luc Simon, Marie-Claude Bordage et Emmanuelle Cassol pour les discussions et le soutien parfois inattendus.

Finalement, je voudrais exprimer mes remerciements à mes parents et mes sœurs pour les encouragements, ma grand-mère et ma grand-tante, ma femme et tous les amis qui m'encouragent, même si ils n'arrivent jamais à comprendre en quoi consiste mon travail. :)

Résumé

La médecine nucléaire est une spécialité médicale qui utilise un radiopharmaceutique dont l'administration permet généralement de visualiser une fonction, en détectant les émissions gamma (γ) du radio-isotope vectorisé. Lorsque le but de cette pratique est la thérapie (radiothérapie moléculaire), on privilégie des isotopes qui émettent des radiation à courte portée (α, β ou électrons Auger). Les traitements utilisant ^{177}Lu-DOTATATE ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) sur la base de l'administration de 7,4 GBq par cycle (activité fixe), sans tenir compte de la variabilité de fixation inter patient. Ceci entraîne une importante fluctuation de la dose absorbée délivrée aux organes à risque et aux cibles tumorales, et par conséquent, une grande difficulté à prédire les résultats du traitement. Des études récentes suggèrent que la planification basée sur une dosimétrie individuelle est une piste d'optimisation du traitement. L'objectif de ce travail est de participer au développement de la dosimétrie clinique en radiothérapie moléculaire, notamment par le développement d'un outil *web* dédié à la dosimétrie interne personnalisée de patients traités avec ^{177}Lu et basé sur la méthode Monte-Carlo. Dans un premier temps, nous avons réalisé une étude sur la modélisation de systèmes SPECT avec le code Monte-Carlo GATE. L'optimisation des simulations a été réalisée par différentes méthodes pour réduire les temps de simulation. Ces techniques ont réduit le temps de simulation jusqu'à un facteur de 85. Certaines ont été utilisées dans la comparaison entre acquisitions tomographiques simulées et expérimentales. Cette comparaison a permis la modélisation du contexte expérimental utilisé dans la validation de l'outil *web*, Finalement, une page *web* a été conçue en utilisant le *framework* Django où une séquence de scripts en Python et Bash réalisent le calcul de la dose absorbée par simulation avec GATE. Les doses absorbée obtenues ont été comparées avec OLINDA (version 1 et 2). Nos résultats montrent des différences entre 0,3% et 6,1%, selon la version d'OLINDA.

Mots-clés : médecine nucléaire, radiothérapie moléculaire, simulation de Monte Carlo, dosimétrie GATE, 177Lu, web.

Resumo

A medicina nuclear é uma especialidade médica que utiliza um radiofármaco onde sua administração permite a visualização da fisiologia humana através da detecção das emissões gama (γ) do radioisótopo. Essa especialidade também utiliza radioisótopos emissores de radiação de curto alcance, como beta (β) alfa (α) e elétrons Auger, em certos tipos tratamentos de câncer ou hipertiroidismo, por exemplo. De maneira geral, os tratamentos que utilizam ^{177}Lu-DOTATATE ainda seguem a prática histórica de administrar uma atividade fixa de radiofármaco de 7,4 GBq por ciclo, sem levar em conta especificidades do paciente como peso, sexo ou idade nem a variação de captação entre os mesmos. Esta abordagem resulta em uma flutuação da dose absorvida entregue a órgãos de risco e aos tecidos tumorais, e consequentemente, em uma grande dificuldade em prever o resultado do tratamento. O objetivo deste trabalho é contribuir no desenvolvimento da dosimetria clínica individualizada em radioterapia molecular, especialmente pelo desenvolvimento de uma ferramenta *web* dedicada à dosimetria interna individualizada de pacientes tratados com ^{177}Lu e baseada no método de Monte Carlo. Primeiramente, foi realizado um estudo sobre a modelização de sistemas SPECT com a ferramenta de Monte Carlo, GATE, assim como a otimização dessas simulações, onde diferentes métodos foram utilizados na redução do tempo de simulação. Tais técnicas reduziram o tempo de simulação por um fator de até 85 e, algumas delas foram utilizadas na comparação entre aquisições tomográficas simuladas e experimentais. Tal comparação permitiu a reprodução de um contexto experimental que foi usado na validação da ferramenta *web*. Finalmente, a página *web* foi desenvolvida utilizando-se o *framework* Django onde uma sequência de *scripts* em Bash e Python executa o cálculo da dose absorvida utilisando o GATE. As doses absorvidas obtidas foram comparadas com o programa OLINDA nas versões 1 e 2 onde os resultados mostram diferenças entre 0,3 % e 6,1 %, dependendo da versão do OLINDA.

Palavras-chave: medicina nuclear, radioterapia molecular, simulação de Monte Carlo, dosimetria, GATE, 177Lu, *web*.

Abstract

Nuclear medicine is a medical specialty that uses a radiopharmaceutical whose administration generally allows to visualize an organ function by detecting the gamma (γ) emissions of the targeted radioisotope. When the goal of this practice is molecular radiotherapy, isotopes emitting short-range radiation (α, β or electron Augers) are preferred. In general, treatments using ^{177}Lu-DOTATATE still uses the historical practice of a fixed administration of 7.4 GBq per cycle, regardless the sex, age or inter-patient fixation variability. This causes a large fluctuation of the absorbed dose delivered to organs at risk and tumour targets, and therefore a great difficulty in predicting the treatment results. Recent studies suggest that treatment planning based on individual dosimetry is a way to optimize the treatment. The objective of this work is to contribute to the development of clinical dosimetry in molecular radiotherapy, in particular by developing a web tool based on the Monte Carlo method GATE dedicated to individualised internal dosimetry of patients treated with ^{177}Lu. First of all, a study on the modelling of the SPECT systems by the Monte Carlo toolkit, GATE was realized, as well as the optimization of these simulations, where different methods were used in order to reduce simulation time. These techniques reduced simulation time by up to 85, and some of them were used in the comparison between simulated and experimental tomographic acquisitions. This comparison allowed the modelling of an experimental context which was used for the web tool validation. Finally, the web page was designed using the Django framework where a sequence of scripts in Python and Bash perform the calculation of the absorbed dose by GATE simulations. The absorbed doses obtained were compared with OLINDA versions 1 and 2, and the results show differences between 0.3% and 6.1%, depending on OLINDA's version.

Keywords: nuclear medicine, molecular radiotherapy, Monte Carlo simulation, dosimetry, GATE, 177Lu, web.

Table des matières

1 INTRODUCTION 1

1.1 Objectif 3

1.1.1 Objectifs spécifiques 3

2 MÉTHODOLOGIE 4

2.1 Optimisation de simulations 4

2.1.1 Processus d'optimisation 7

2.1.1.1 Paramétrage de la géométrie du modèle 7

2.1.1.2 Interruption du transport avec critères de sélection 7

2.1.1.3 *Angular Response Function* (ARF) 7

2.1.1.4 Simplification du spectre d'émission du ^{177}Lu 8

2.1.1.5 Interruption du transport à basse énergie 8

2.1.2 Facteur d'accélération oGATE 8

2.2 Simulations d'acquisitions tomographiques 9

2.2.1 Modélisation SPECT 11

2.2.2 Simulations 11

2.2.3 Images simulées vs images expérimentales 12

2.3 Outil *web* 13

2.3.1 Quantification d'images SPECT 14

2.3.2 Simulations de dose absorbée 16

2.3.3 Calcul de la dose absorbée et de son incertitude 16

2.3.4 Validation 17

2.3.5 Comparaison avec le logiciel OLINDA 18

2.3.5.1 Cartes d'atténuation 18

3 RÉSULTATS 20

3.1 Optimisation des simulations 20

3.2 Simulation d'acquisition tomographique 22

3.3 Dosimétrie interne individualisée 25

3.3.1 La page IRDose 25

3.3.2 Validation 30

3.3.3 Comparaison avec l'OLINDA 31

3.3.3.1 Dose Absorbée 32

3.3.4 Dosimétrie individualisée *versus* modèle biocinétique 34

3.3.5 Temps de simulation 35

4 CONCLUSION 37

RÉFÉRENCES 39

1 Introduction

La médecine nucléaire (NM) est une spécialité médicale qui permet le diagnostic, le suivi thérapeutique, et encore le traitement de plusieurs maladies. Cette spécialité collabore avec autres disciplines comme l'oncologie, la cardiologie, neurologie parmi d'autres (VILLOING, 2015). La MN utilise un médicament radiopharmaceutique (MRP), un radio-isotope lié à un médicament, et son administration (intraveineuse ou orale dans la plupart des cas) permet la visualisation de la physiologie humaine par la détection de rayonnement gamma (γ) issu du radio-isotope. Cette technique est largement utilisée en oncologie pour la visualisation des tumeurs et de leur traitement, et l'objectif (diagnostique ou thérapeutique) qui détermine le choix du radionucléide :

— Si le but de la procédure est le diagnostic (la visualisation), l'isotope doit être un émetteur de photons (γ), car ceux-ci sont plus pénétrants et ont de plus grandes chances de s'échapper du corps du patient et d'être détectés.

— En revanche, lorsque l'objectif est la thérapie (radiothérapie moléculaire - RTM), les éléments présentant une émission significative de particules α, β ou d'électrons Auger sont les éléments appropriés. En effet, ces particules, comparées aux photons, sont des particule peu pénétrantes. De cette façon, l'irradiation sera limitée au volume en contact avec le radiopharmaceutique.

Le traitement le plus connu et réussi de cette spécialité est le traitement des pathologies de la thyroïde, qui représente 90% des traitements en médecine nucléaire en Europe (FERRER, 2011). Un autre radiopharmaceutique déjà bien établi dans le traitement des tumeurs neuroendocrines (neuroendocrine tumours - NET) en radiopeptidothérapie (peptide receptor radionuclide therapy - PRRT) est le ^{177}Lu-DOTATATE (SVENSSON et al., 2016). Ce MRP qui vient de recevoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe et aux États Unis est considéré comme une option dans le traitement des NET depuis plus de 10 ans (SVENSSON et al., 2015). Le traceur est un analogue synthétique de la somatostatine et donc, possède une affinité élevée pour certains récepteurs surexprimés à la surface cellulaires des NET (LJUNGBERG et al., 2016). L'utilisation de cette pratique a augmenté (HÄNSCHEID et al., 2017a) ainsi que la preuve de la nécessité d'un protocole de planification et de suivi du patient (LJUNGBERG et al., 2016), surtout parce que 10% des patients présentent toxicité après un ou plusieurs cycles de traitement (SVENSSON et al., 2015). Par conséquent, la dosimétrie du patient doit être effectuée afin de garantir sa sécurité (HÄNSCHEID et al., 2017b).

Malgré le croissant consensus que la caractérisation précise de la dose absorbée dans les organes critiques pourrait permettre une utilisation plus efficace de la RTM, l'approche *"one-size-fits-all"* actuelle des traitement par le ^{177}Lu-DOTATATE fixe une activité relativement basse de 7,4 GBq/cycle pour tous les patients, afin de s'assurer qu'aucun ne développe de complication (surdosage). Par conséquent, cette approche accepte implicitement un sous-dosage des tumeurs,

puisque l'apport de la dosimétrie personnalisée devrait, en principe, permettre l'administration d'activités plus élevées.

De fait, à cause de la grande variation de la pharmacocinétique du MRP entre patients, la fixation, la rétention et la dose absorbée délivrée (y compris dans les tissus sains) peuvent varier d'un ordre de grandeur (BODEI et al., 2004). Dans le cas du traitement des cancers thyroïdiens métastatiques, le problème est encore plus grave. La dose absorbée délivrée en utilisant des activités standard de l'iode 131 (^{131}I) peut varier entre 1,2 et 540 Gy (SGOUROS et al., 2004). Une variation de cette ampleur entraîne d'une part une inefficacité totale du traitement et d'autre part un surdosage potentiel. De plus, cela nuit aux principes de radioprotection de la justification et de l'optimisation.

Cette situation est toujours tolérée car la détermination de la dose absorbée n'est pas systématiquement effectuée (STRIGARI et al., 2014). Ceci étant, comme montré par Strigari (STRIGARI et al., 2014) *"... les preuves impliquent fortement une corrélation entre la dose absorbée délivrée et la réponse et toxicité, indiquant que des traitements personnalisés basés sur la dosimétrie peuvent améliorer les résultats du traitement et augmenter la survie."*.

Cela corrobore d'autres études qui suggèrent que la planification du traitement basée sur la dosimétrie individuelle est un avantage dans l'optimisation de la RTM (SVENSSON et al., 2015; SVENSSON et al., 2016; SANDSTROM et al., 2012). L'augmentation de la précision de la dosimétrie personnalisée conditionne l'optimisation de la RTM, vise à permettre la modulation de l'activité administrée afin d'augmenter l'efficacité tout en évitant une toxicité excessive (LONSDALE et al., 2013; STABIN et al., 2005). De fait, la dosimétrie clinique repose sur l'imagerie quantitative en MN (SARRUT et al., 2014), afin d'évaluer l'absorption du médicament et de générer les données pharmacocinétiques nécessaires au calcul dosimétrique. Cependant, plusieurs phénomènes doivent être pris en compte, tels que l'atténuation et la diffusion des photons, ainsi qu'un contrôle de qualité rigoureux. Une fois terminée cette étape, la courbe temps-activité peut être obtenue à partir des images quantifiées, et l'activité cumulée est extraite pour permettre la réalisation de la dosimétrie.

Une alternative prometteuse pour des calculs de dose absorbée réalistes consiste à utiliser les méthodes de Monte Carlo (MMC) avec des images de traitement ou des modèles voxellisés basés sur des images de tomodensitométrie, qui fournissent des informations réalistes et détaillées sur la géométrie du patient (HADID et al., 2010).

En 2007, la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) a adopté des modèles voxellisés comme référence et, par conséquent, l'association de ceux-ci et de la MMC peut être considérée comme la méthode la plus appropriée pour la dosimétrie individualisée des patients (DEWARAJA et al., 2012). Parmi les divers codes de transport de rayonnement qui utilisent la MMC, GATE (Geant4 Application for Tomographic Emission) est le premier à être capable d'effectuer, sur la même plate-forme des simulations d'acquisition d'images de modélisation de la dose absorbée délivrée en thérapie. La dosimétrie individualisée basée sur

ces images est encore loin d'atteindre la routine d'un service de médecine nucléaire (SMN) (MARCATILI et al., 2013) et, dans certains cas cliniques, le bénéfice de ceci peut être minime comparé à la complexité de la procédure.

Le code GATE a déjà été cité (SARRUT et al., 2014; COSTA et al., 2015)en tant que méthode d'estimation de la dose absorbée en RTM, mais reste loin de l'application directe en routine en raison de sa complexité, du besoin d'un physicien qualifié possédant des connaissances en programmation et d'une installation informatique appropriée. On peut voir que la détermination de la dose absorbée individuelle des patients en MN est complexe et qu'il n'existe pas de méthode standard pour l'étalonnage ou la mise en œuvre de la dosimétrie RTM en milieu clinique. Enfin, la dosimétrie en RTM présente des difficultés supplémentaires par rapport à celle effectué dans des traitements avec des faisceaux externes, où la dose absorbée est localisée. Dans les traitements avec radiopharmaceutiques, la dose absorbée délivrée à certains tissus dépend du niveau d'expression du récepteur au médicamentent et de sa biocinétique. Cela signifie que d'autres tissus exprimant également le récepteur captent le radiopharmaceutique, ce qui influence la dose absorbée délivrée dans le tissu tumoral et, bien sûr, la dose absorbée délivrée aux tissus sains.

D'autre part, il est possible de développer un système qui implémente la MMC avec une interface intuitive et sans le besoin de maîtriser un langage de programmation. Un tel logiciel, s'il est mis à la disposition sur le web, permettrait d'atteindre un plus grand nombre d'utilisateurs de la technique.

1.1 Objectif

L'objectif de ce travail est le développement d'un outil *web* en dosimétrie interne individualisée pour les patients sous traitements en RTM avec le radionucléide ^{177}Lu, basée sur la méthode de Monte Carlo et des images anatomiques et fonctionnelles.

1.1.1 Objectifs spécifiques

(1) Optimiser le processus computationnel de simulation par la mise en œuvre et l'évaluation de techniques de réduction de variance, de simplification et de modélisation de la réponse collimateur/détecteur.

(2) Comparer des acquisition SPECT expérimentales et simulées, et évaluer les difficultés et les facteurs qui influent la quantification.

(3) Valider la méthode de l'outil dosimétrique web avec des simulations d'acquisitions planaires, en utilisant la fantôme XCAT comme patient virtuel

(4) Comparer les doses absorbées obtenues avec la méthode utilisée dans l'outil web avec des logiciels de référence (OLINDA/EXM versions 1 et 2).

2 Méthodologie

L'objectif principal de ce travail est la construction du *IRDose*, un outil *web* capable de fournir un calcul dosimétrique individualisé aux patients sous RTM, qui suit l'organigramme présenté ci-dessous. L'objectif principal de ce travail est la construction du IRDose, un outil web capable de fournir un calcul dosimétrique individualisé aux patients sous RTM, qui suit l'organigramme présenté ci-dessous. Cependant, pour que cet outil soit utilisé en routine clinique, il est nécessaire de le valider. Pour cette validation, nous avons opté pour la production de données d'acquisition SPECT simulées, ce qui implique la modélisation des systèmes SPECT et leur validation. D'autre part, la simulation d'un SPECT nécessitent la mise en œuvre et la validation de techniques d'optimisation, car les simulations d'acquisitions peuvent rendre l'étude impossible en raison du temps requis. Par conséquent, ce travail est considèrera les trois phases ci-dessous :

1. Optimisation de la simulation d'acquisition - 2.1 ;
2. Modélisation et validation des systèmes SPECT - 2.2 ;
3. Validation de IRDose - section 2.3.

2.1 Optimisation de simulations

L'acquisition planaire de corps entier dans les simulations MC est un processus lent, car les photons sont émis de manière isotrope dans un très grand volume et le collimateur sélectionne uniquement les photons qui arrivent perpendiculairement au détecteur. Par conséquent, pour de nombreux photons émis, une petite partie est détectée (environ 1 sur 10000 voir moins). La géométrie voxéllisée consomme également du temps, surtout si elle contient un grand nombre de voxels (DESCOURT et al., 2010). Les sous-sections 2.1.1.1 et 2.1.1.2 décrivent des techniques classiques pour réduire les temps de simulation et les sous-sections 2.1.1.3, 2.1.1.4 et 2.1.1.5 décrivent des techniques plus sophistiquées. Le temps de simulation a été évalué en fonction du temps CPU, c'est-à-dire, le temps global d'une simulation réalisée sur un seul processeur, fourni par GATE à la fin de chaque simulation. Le nombre de photons simulés a également été contrôlé comme paramètre d'optimisation de la simulation et correspond au produit de l'activité (Bq ou s^{-1}) pour la durée de l'acquisition, équation 2.1.

$$N = A \times t \tag{2.1}$$

Des acquisitions planaires corps entiers ont été simulées en utilisant le modèle masculin XCAT (SEGARS et al., 2008; SEGARS et al., 2010) comme patient virtuel, avec 573 coupes, des voxels coubiques et volume de 3,1253 mm^3 et une matrice de 256 pixels. XCAT est un

logiciel développé par Segars *et al.* qui génère des images anatomiques du corps humain, comme la carte d'atténuation, ainsi que des images de distribution d'activité. La Figure 1 montre une carte d'atténuation et quatre exemples de distribution d'activité.



FIGURE 1 – De gauche à droite : carte d'atténuation, images d'activité du système sanguin, des reins, du foie et du fluide extra-vasculaiure (FEV).

L'image de la carte d'atténuation était insérée en tant que géométrie et l'image de la distribution de l'activité en tant que source. La distribution de l'activité était divisée en huit parties (huit compartiments fonctionnels) : le foie, les reins, la rate, le sang, la vessie, tous les tissus et organes restants (appelé liquide extravasculaire - FEV) et deux tumeurs sphériques (T_1 et T_2). Chaque compartiment a été simulé individuellement.

La distribution de l'activité était basée sur le modèle pharmacocinétique de ^{177}Lu-DOTATATE établi dans une étude antérieure (VILLOING, 2015). Dans cette étude, le modèle a été créé en utilisant les courbes d'activité temps (*Time Activity Curve* - TAC) du ^{177}Lu-DOTATATE en les ajustant à une fonction mono- ou bi-exponentielle, selon les équations 2.2 e 2.3 :

$$A(t) = A_0 e^{-\alpha t} \tag{2.2}$$

où A est l'activité en fonction du temps, A_0 est l'activité initiale et α la constante de décroissance, et

$$A(t) = Be^{-\alpha t} + Ce^{-\beta t} \tag{2.3}$$

où B et C représentent le facteur de pondération tandis que α et β représentent les constantes de décroissance.

Le modèle a également considéré trois phases différentes selon le compartiment : fixation, élimination rapide et élimination lente. Les principales régions sources étaient le foie, les reins et la rate, le sang et le contenu de la vessie (élimination du radiopharmaceutique par l'urine).

Pour chaque compartiment fonctionnel, une seule image a été générée par simulation Monte Carlo à l'activité maximale (Figure 2). Ensuite, cette image a été utilisée pour modéliser

les images à d'autres moments, c'est-à-dire avec une activité plus faible et un bruit plus élevé. Les images à différents moments après l'injection (24 h, 48 h, 96 h) ont été obtenus en ajustant l'activité (nombre d'événements détectés) et le bruit (GARCIA et al., 2015).

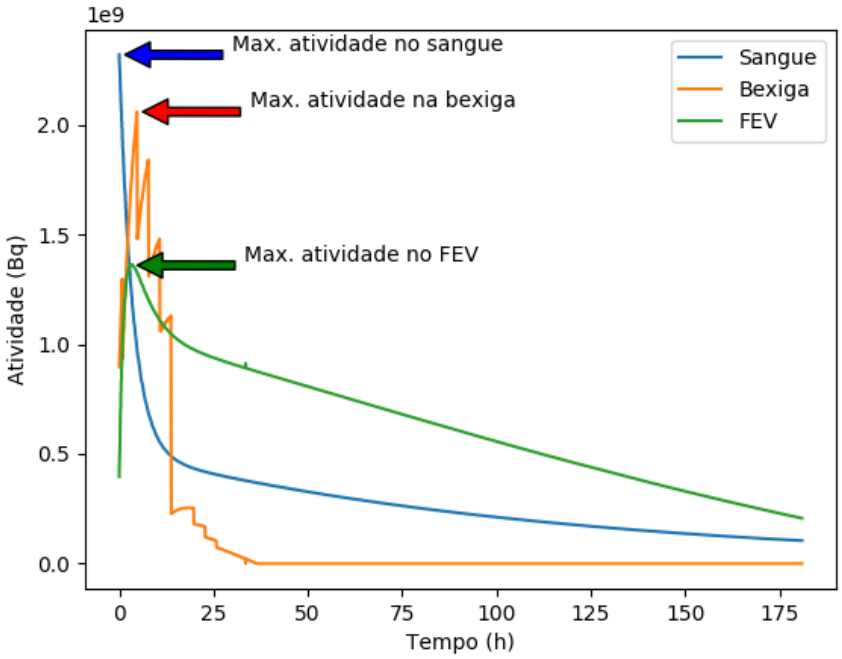


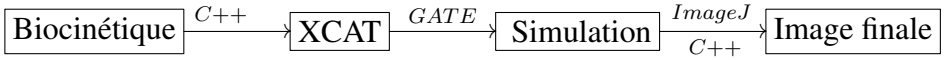
FIGURE 2 – Biocinétique et activités maximales au sang, à la vessie et le FEV. (VILLOING, 2015).

Pour prendre en compte le changement d'activité, nous avons appliqué un rapport entre l'activité maximale (dans l'image de référence) et l'activité présente dans un temps PI donné (rapport d'activité pixel à pixel). En ce qui concerne le bruit, il a été décidé "d'injecter" le bruit de Poisson qui a été incorporé comme une étape du *script* qui génère les images PI. Dans chaque pixel, une variable distribuée par Poisson a remplacé la valeur d'origine (considérée comme la moyenne de distribution de Poisson). Cela risque de surestimer le bruit, puisque les valeurs initiales des pixels ne sont pas affranchies du bruit. Ceci étant, cette procédure permet une simulation unique par compartiment, ce qui permet de diminuer le temps requis pour la simulation d'une série d'acquisitions temporelles.

Le SPECT Siemens Symbia T2 a été modélisé avec un collimateur d'énergie moyenne et faible pénétration (de l'anglais, ***M**edium **E**nergy **L**ow **P**enetration* - MELP), avec un cristal de 15,8 mm ($5/8$") d'épaisseur et des acquisition sur deux têtes, antérieures et postérieure, de façon simultanée.

Les simulations d'acquisitions ont été effectuées pour les 8 compartiments en mode pas à pas (*Step and Shoot*). Il a fallu cinq pas pour obtenir un balayage corps entier du modèle. Pour chaque pas, les logiciels développés ont ajouté la contribution des 8 compartiments à un certain temps PI, ainsi que le bruit de Poisson. Par la suite, les cinq pas ont été combinés, ce qui a produit

les images corps entier à des temps d'acquisition réalistes (24 h, 48 h et 96 h PI). Les résultats ont été post-traités en suivant la séquence indiquée dans l'organigramme :



Ce travail a utilisé GATE version 7.2 et Geant4 version 10.02 (ALLISON et al., 2006) où le constructeur automatique de la liste des processus physiques standard (*emstandard_opt3*) a été appliqué. Les calculs ont été effectués sur 4 iMacs équipés de processeurs Intel i5 à 3,2 GHz, dans un environnement Mac OS X.

2.1.1 Processus d'optimisation

2.1.1.1 Paramétrage de la géométrie du modèle

Lorsque les modèles numériques à grand nombre de voxels sont utilisés, GATE passe trop de temps à calculer les distances et le suivi (*tracking*) à chaque frontière. Quatorze densités différentes ont été considérées dans cette étude, considérant : le cerveau, l'intestin, le muscle, le cœur, les reins, le foie, la rate, le sang, le corps, le cartilage, l'os de la colonne vertébrale, le crâne, l'os des côtes et les poumons. La méthode de paramétrage régional (RPM) minimise le nombre de passages de frontière, et supprime les étapes de simulation entre les voxels qui partagent des densités similaires. Cela peut réduire le temps de simulation d'un facteur allant jusqu'à 15 (GATEGUIDE, 2015).

2.1.1.2 Interruption du transport avec critères de sélection

La seconde méthode est le *kill track actor* (KA) combiné avec un filtre angulaire. Le KA arrête le suivi des particules s'il est émis dans un volume spécifié par l'utilisateur (GATEGUIDE, 2015). La réduction de temps dépendra de l'angle solide choisi. Dans ce travail, en considérant le plan sagittal du simulateur dans le plan xz, chaque particule transportée dans un cône d'angle solide de 35° sur l'axe y et a été arrêté et le suivi interrompu.

2.1.1.3 *Angular Response Function* (ARF)

La modélisation explicite des collimateurs nécessite un calcul intensif et, pourtant, seulement une petite fraction des photons atteignant le collimateur est effectivement détectée. Cela signifie que GATE perd une grande quantité de ressources informatiques au suivi des interactions qui se produisent dans le collimateur. La fonction de réponse angulaire (***A**ngular **R**esponse **F**unction* - ARF) (SONG et al., 2005; DESCOURT et al., 2010) résout ce problème en utilisant une table de réponses collimateur/détecteur pré-calculée. L'ARF représente la probabilité qu'un photon atteigne le collimateur, le traverse et le quitte avec l'énergie dans la fenêtre d'énergie de détection. Au contraire, le photon interagit avec le collimateur, perdant toute ou partie de son énergie ce qui l'empêche d'être détecté, soit parce que son énergie de sortie est

inférieure à la fenêtre en énergie sélectionnée pour la détection, soit parce qu'il dépose toute son énergie à l'intérieur du collimateur (SONG et al., 2005; DESCOURT et al., 2010).

La génération de ces tables ARF a été réalisé avec une source mathématique plane, de superficie de 46×64 cm^2, à 24 cm de distance du détecteur. 10^{10} photons primaires ont été émis de manière uniforme à un angle solide de $180°$ face au détecteur. Une fois construites, les tables peuvent être utilisées pour n'importe quelle simulation qui utilise la même combinaison collimateur/détecteur et avec la même fenêtre en énergie.

Avec l'ARF, lorsqu'un photon atteint le collimateur, la modélisation explicite s'arrête, les table sont lues, et les probabilités de détection sont obtenues en fonction de la direction d'incidence du photon, de son énergie et de la fenêtre en énergie de détection. La sensibilité du détecteur dépend du collimateur et de l'énergie du photon incident et cette efficacité a été étudiée pour évaluer le gain de la mise en œuvre de l'ARF.

2.1.1.4 Simplification du spectre d'émission du ^{177}Lu

Le radionucléide ^{177}Lu émet un spectre de rayonnement gamma (Tableau 1) avec un rendement d'environ 18 émissions pour 100 désintégrations. Avec une fenêtre de détection en énergie de [192,4 - 223,6] keV (15%), les photons ayant une énergie inférieure à 192,4 keV ne contribuent pas à la génération d'images. Le spectre d'émission du ^{177}Lu considéré pour les simulations a été simplifié, et seules les émissions supérieures à 208 keV (texte en gras dans le tableau 1) ont été considérées, ce qui représente 10,79 émissions ^{177}Lu par 100 désintégration. Cependant, pour des simulations non optimisées le spectre entier a été considéré.

TABLE 1 – Spectre d'émission gamma du ^{177}Lu (NUCLEIDE.ORG, 2014).

Énergie (keV)	FCD*
71,6	0,1726
112,9	6,20
136,7	0,047
208,4	**1**0,38
249,7	**0**,2012
321,3	**0**,212

*FCD : Photons émis pour 100 désintégrations

Dans tous les cas, seules les émissions gamma ont été prises en compte et les émissions bêta, les électrons Auger ou de conversion et les rayons X caractéristiques qui ne contribuent pas à la formation de l'image scintigraphique ont été ignorés.

2.1.1.5 Interruption du transport à basse énergie

Les photons secondaires avec des énergies inférieures à 192,4 keV ne sont pas détectés, mais sont toujours suivis dans le fantôme. Un outil GATE dédié au suivi, appelé *special cuts* (SC), a été utilisé pour ne pas suivre les photons secondaires au-dessous de 190 keV.

2.1.2 Facteur d'accélération oGATE

Les simulations qui utilisent tout le spectre (tableau 1) sont désormais appelés standard GATE (sGATE) et celles en utilisant l'ARF, le spectre simplifié et les SC sont appelées GATE optimisé (oGATE). Dans les deux méthodes, les deux approches d'optimisation classiques, KA et RPM, ont été appliquées.

Avec sGATE, la relation entre l'activité initiale et le nombre de coups est obtenue directement. D'un autre côté, avec oGATE cette relation change et doit être calculée pour relier le nombre de coups à l'activité initiale. En effet, ARF fournira de meilleures statistiques d'image avec moins de photons primaires. Il faut donc définir l'optimisation comme le temps nécessaire à l'obtention d'une image ARF avec un bruit équivalent à celui de l'image sans optimisation. Alors que le nombre de photons était maintenu constant pour sGATE, avec oGATE il a été progressivement réduit jusqu'à ce que les images produites par les deux méthodes aient la même **qualité statistique** relative - σ_{rel} - (Équation 2.4). La qualité statistique est définie comme l'écart type - σ - (Équation 2.5) divisé par la moyenne sur une région d'intérêt centré sur la zone avec le plus grand nombre de coups (DESCOURT et al., 2010).

$$\sigma_{rel} = \frac{\sigma}{\overline{x}} \tag{2.4}$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(x_i - \overline{x})^2} \tag{2.5}$$

où x_i est la valeur du voxel d'index i, $\overline{x}$ est la valeur moyenne et N est le nombre de voxels.

Dans notre étude, une région d'intérêt (ROI) rectangulaire de 21×23 pixels centrée dans le foie a été utilisée pour définir le facteur d'accélération. Cette taille de ROI a été choisie sur la base des travaux de Descourt *et al.* (DESCOURT et al., 2010), mais également pour pouvoir appliquer la méthode pour de petits volumes, comme les tumeurs sphériques créées.

2.2 Simulations d'acquisitions tomographiques

La validation de la méthode de dosimétrie développée a été faite sur la base des simulations d'acquisitions planaires avec le modèle XCAT. Par contre, pour qu'une telle validation soit complète, il est nécessaire que la modélisation du système en mode SPECT soit validée également. La validation du système en mode SPECT a été faite dans le cadre du projet européen MRTDosimetry (EMPIR, 2016) qui vise à développer un protocole d'imagerie quantitatif, à tester des objets pour calibrer les acquisitions, à valider les méthodes de correction des images scintigraphiques et à fournir des outils qui facilitent la mise en œuvre de la dosimétrie individuelle en RTM. Par conséquent, cinq systèmes SPECT ont été modélisés et validés à partir de

la comparaison d'acquisitions tomographiques expérimentales et simulées. Parmi ces modèles, celui qui a présenté le meilleur résultat a été utilisé pour la validation de l'outil *web*.

Le protocole d'acquisition simulé suit la procédure expérimentale proposée dans le document *"Protocol for calibration of a SPECT/CT camera for use in Quantitative Imaging"* (EMPIR, 2016), brièvement décrite ci-dessous :

— Image tomographique avec collimateurs à énergie moyenne

— Fantôme Jaszczak elliptique.

— Source sphérique (30 mm) avec 60 MBq de ^{177}Lu

— 6 fenêtre en énergie (Tableau 2)

— Matrice de 128 x 128 pixels

— 60 projections par tête (120 au total)

— 30 s par projection

La Figure 3 montre le fantôme Jaszczak utilisé expérimentalement. Trois configurations ont été étudiées :

1. Fantôme vide (air) avec la source au centre ;
2. Fantôme avec de l'eau et la source au centre ;
3. Fantôme avec de l'eau et la source à la périphérie (la plus grande distance du centre).

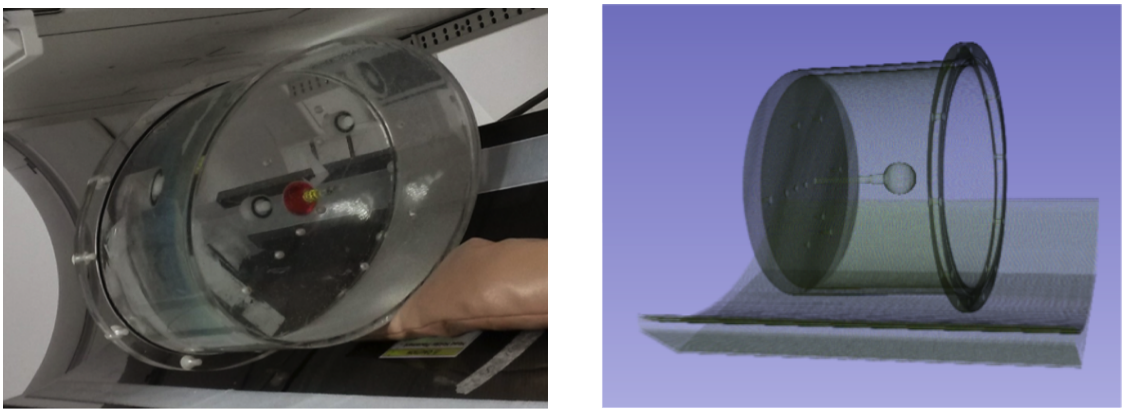


FIGURE 3 – Fantôme Jaszczak elliptique expérimental, utilisé dans le projet EMRP JRP HLT11 MetroMRT (gauche) (EURAMET, 2015) et le fantôme voxellisé obtenu depuis l'image de TDM.

2.2.1 Modélisation SPECT

Cinq équipements en fonction dans 5 centres cliniques participant au projet MRTdosimetry ont été modélisés et leurs caractéristiques principales sont présentées dans la 3. Chaque caméra a sa propre réponse de détection, donc des variations entre images réelles et images modélisées sont attendues et la métrique d'évaluation est dans la sous-section 2.2.3.

TABLE 2 – Fenêtre en énergie.

Fenêtre en énergie	Énergie (keV) [largeur]
Diffusé principal supérieur	241 [10 %]
Fenêtre principale	208 [20 %]
Diffusé principal inférieur	178 [10 %]
Diffusé secondaire supérieur	131 [10 %]
Fenêtre secondaire	113 [20 %]
Diffusé secondaire inférieur	98.7 [6 %]

Chaque gamma caméra est modélisée individuellement, ce qui signifie que les différences entre les collimateurs, les résolutions spatiales et en énergie, l'épaisseur des cristaux et la réponse du système de détection (collimateur/cristal/électronique) ont été prises en compte (Table 3). La Figure 4 montre un exemple de modélisation et de simulation d'une gamma caméra.

TABLE 3 – Modélisation des gamma caméras.

Centre	Gamma caméra	Cristal	Résolutions		Collimateur (mm)	
		Épaisseur	Énergie (%)	Espatial (mm)	Trou/Septum (mm)	Largeur (mm)
LUND	G&E Discovery 670	$5/8''$	9.5	9.8	3.0/1.05	58
Christie	G&E Infinia	$3/8''$	9.8	9.4	3.0/1.05	58
RSCH	G&E Optima 640	$3/8''$	9.5	9.4	3.0/1.05	58
UKW	Siemens Symbia T2	$5/8''$	9.5	7.8	2.94/1.14	40.64
RMH	Siemens Symbia Intevo	$3/8''$	9.9	7.4	2.94/1.14	40.64



FIGURE 4 – Exemple de simulation d'un système SPECT.

2.2.2 Simulations

Les simulations ont été réalisées avec GATE (version 7.2) sur un cluster contenant 90 processeurs Intel i7 de 3,2 GHz et 16 Go de RAM. La gestion des tâches a été réalisée avec le logiciel HTCondor (https ://research.cs.wisc.edu/htcondor/) version 8.6. En outre, l'environnement de simulation a été réalisé dans un conteneur d'environnement Linux Ubuntu via le système de conteneur Docker (https ://www.docker.com/). Ce système de conteneur permet un changement

simple et rapide des versions de GATE/Geant4 et de ses dépendances et permet d'éviter une installation qui peut être laborieuse.

Seuls trois matériaux ont été pris en compte : l'air, l'eau et le polyméthacrylate de méthyle (PMMA). Le spectre des émissions gamma complet a été modélisé et comme dans la sous-section 2.3, la liste de processus physiques *Livermore* (emlivermore) a été utilisé comme constructeur de la liste des processus physiques.

Les acquisition expérimentales ont été réalisées en orbite non-circulaire, ce qui assure la plus petit distance source/détecteur, tandis que les acquisitions simulées ont été faites en orbite circulaire, où la distance source/détecteur est fixe. De fait, pour la simulation en orbite non circulaire, deux problèmes se posent : (1) l'extraction des distances exactes de chaque angle d'acquisition doit être réalisée à partir des acquisitions expérimentales, ce qui nécessite l'accès et le décodage de l'en-tête du fichier des projections (header) et (2) la superposition entre des volumes virtuels de la tête de détection et du modèle de source (fantôme) selon l'incidence, ce qui est interdit dans Gate.

Les distances/angles peuvent être extraits des fichiers DICOM et inséré dans la simulation en effectuant la transformation des coordonnées polaires en cartésien. Cependant, le problème de la surperposition persiste. Il peut être résolu par la génération d'espaces de phase, où la simulation est distribué en deux étapes : (1) la génération de fichiers d'espace de phase où toute émission de particules est stockée dans un fichier binaire et ensuite repositionnée sur le volume d'origine (dans ce cas le fantôme elliptique) et (2) la propagation des particules lors de la lecture de ces fichiers. Dès lors le volume de l'image n'existe plus en tant que tel et le problème lié à la surperposition est résolu. Par contre, les espaces de phase sont des fichiers lourds, qui dépendent du nombre de particules simulées. Chaque espace de phase pour 0,1 MBq fait environ 1,18 Go et on estime que pour 60 MBq, un fichier d'espace de phase pourrait dépasser 7 To. Il est clair que la gestion de fichiers d'une telle taille et sa distribution dans un cluster est problématique et exigerait des espaces mémoire impossibles à obtenir en pratique. Par conséquent, une telle solution n'est pas réalisable, ce qui fait de la modélisation de l'orbite circulaire la seule option possible.

2.2.3 Images simulées vs images expérimentales

Une fois que les images simulées sont obtenues, il est nécessaire de définir comment les comparer, quels paramètres utiliser et comment évaluer ces différences. Pour éviter un biais lié à la reconstruction, les comparaisons se font projection à projection.

La première évaluation et la plus directe est une comparaison visuelle des projections obtenues. Ainsi, il est rapidement possible d'évaluer le positionnement de la source, d'identifier les erreurs de simulation et, principalement, d'observer si l'image simulée reproduit l'image expérimentale. La seconde méthode de comparaison consiste à créer des profils de chaque angle

de projection, en faisant la somme de tous les pixels de l'axe des ordonnées, comme le montre la Figure 5.

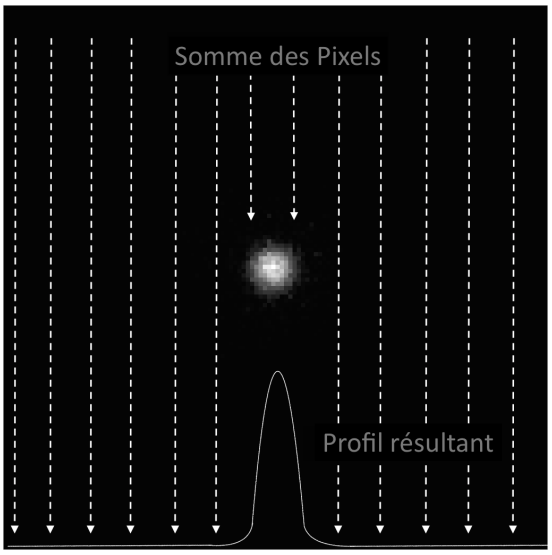


FIGURE 5 – Métrique pour la comparaison entre les images expérimentales et simulées.

2.3 Outil *web*

L'estimation de la dose absorbée en RTM a été faite à l'aide de l'outil web, développé avec la version 2.0 du *Framework* Django et GATE, en utilisant des scripts Bash et Python. L'architecture simplifiée de l'outil est présentée dans la Figure 6.

La dosimétrie en RTM est réalisée en 3 étapes : (1) quantification de l'image SPECT, (2) géométrie du patient - carte d'atténuation, composition des matériaux et de leurs densités, et (3) transport des radiations dans matière et enregistrement des dépôts d'énergie.

Les images SPECT ne font pas partie de l'application *web* développée, mais sont utilisées pour estimer l'activité cumulée. La procédure, ainsi que quelques exemples des problèmes rencontrés, sont décrits dans la sous-section 2.3.1.

Trois organes sources/cibles ont été arbitrairement choisis : le foie, les reins et la rate. L'objectif principal est de calculer la dose absorbée par auto-irradiation, c'est-à-dire (foie←foie), (reins←reins) et (rate←rate), sachant que le parcours des particules β moyenne est de l'ordre de 1 mm (et 4 mm pour les électrons d'énergie $E_{\beta max}$), caractérisant une délivrance de dose absorbée essentiellement locale. Ceci étant, l'estimation de la dose absorbée par irradiation croisée a également été calculée entre ces trois organes.

2.3.1 Quantification d'images SPECT

La quantification des images SPECT est compliquée. Par exemple on ne sait pas comment les différents types de compensation (correction d'atténuation, réponse collimateur/détecteur et

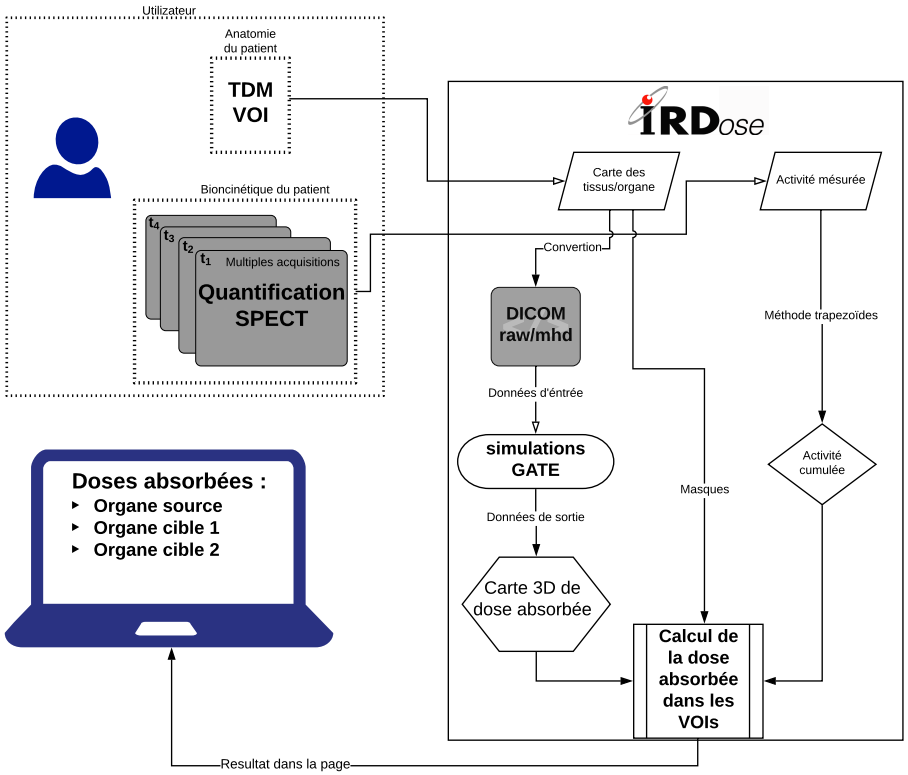


FIGURE 6 – Diagramme de fonctionnement de IRDose.

diffusion) et les différents types de reconstruction peuvent affecter la quantification et l'estimation de la période efficace du MRP (HÄNSCHEID et al., 2017b).

En plus, la mauvaise résolution spatiale de la SPECT entraîne des problèmes pour distinguer certains tissus comme le rein droit ou les métastases hépatiques (HÄNSCHEID et al., 2017b).

Par conséquent, chaque centre MN décide comment réaliser le suivi du patient, soit en réalisant une image tomographique lors de la première session d'imagerie, puis des images planaires (SVENSSON et al., 2015; SVENSSON et al., 2016; SANDSTROM et al., 2012), soit en réalisant uniquement des acquisitions tomoscintigraphiques, comme proposé par Uribe *et al.* (URIBE et al., 2017). Il existe plusieurs possibilités de méthodes de quantification, et leur discussion n'est pas l'objet de ce travail de thèse. L'utilisateur de l'outil *web* doit cependant pouvoir effectuer la quantification selon le protocole implémenté dans son service de médecine nucléaire.

Une fois connues les activités dans le temps, il est nécessaire d'intégrer la courbe pour connaître l'activité cumulée donnée par l'aire sous la courbe. La méthode d'intégration par les trapèzes, où la courbe est divisée en trapèzes dont les aires sont calculées comme montré dans la Figure 7 est une méthode courante (MCPARLAND, 2010).

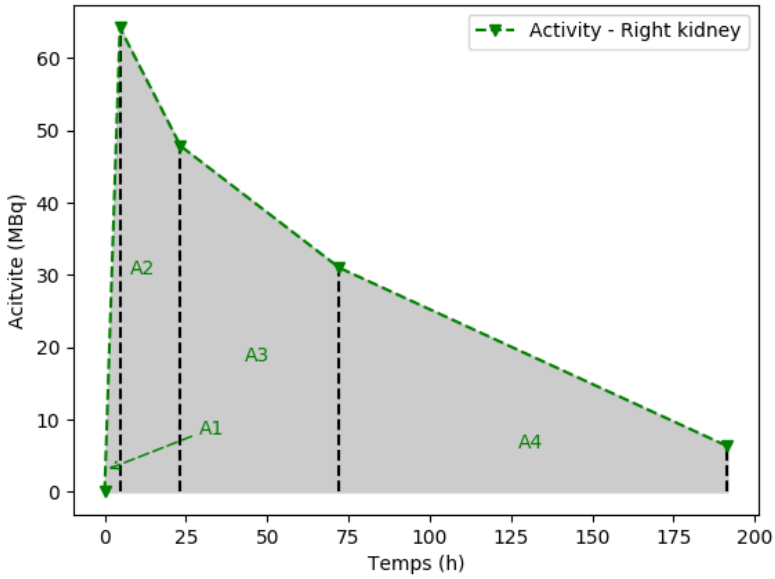


FIGURE 7 – Calcul de l'activité cumulée selon la méthode des trapézes.

Du dernier point à l'infini, on considère une décroissance exponentielle avec une constante de désintégration égale à celle du radionucléide (décroissance uniquement physique) ce qui est une hypothèse conservatrice qui surestime l'activité cumulée. La Figure 8 illustre ce cas.

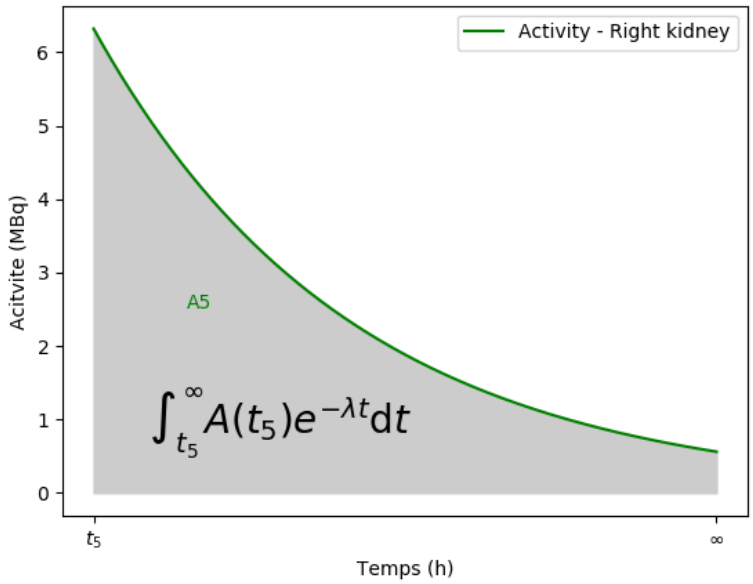


FIGURE 8 – Décroissance exponentielle de l'activité à la fin du dernier point d'imagerie.

L'intégrale de l'exponentielle peut être résolue selon l'équation 2.6

$$\int_{t_5}^{\infty} A(t_5)e^{-\lambda t}\mathrm{d}t = \frac{A(t_5)e^{-\lambda t_5}}{\lambda} \tag{2.6}$$

La somme des zones trapézoïdales ajoutées à la zone exponentiels résultent l'activité cumulé $\tilde{A}$.

$$\tilde{A} = A_1 + A_2 + A_3 + A_4 + A_5 \tag{2.7}$$

Un script en Python effectue le calcul de l'activité cumulée une fois renseignés les activités les temps correspondants.

2.3.2 Simulations de dose absorbée

Dans cette étape du travail, la version 8.0 de GATE et 10.3 de GEANT4 ont été utilisées avec le constructeur de processus physique automatique Livermore (*emlivermore*) et un seuil de coupure pour la production de particules secondaires de 1 mm. Les simulations ont été réalisés en considérant le spectre d'émission complet du ^{177}Lu (ECKERMAN ; ENDO, 2008), qui émet majoritairement un rayonnement β^- et γ. Dans le cas de la dosimétrie, les émissions de rayonnement X caractéristiques, électron Auger et de conversion ont aussi été prises en compte. Le Tableau 4 présente les émissions pour 100 désintégrations.

TABLE 4 – Probabilités d'émissions du ^{177}Lu (NUCLEIDE.ORG, 2014).

Type	ECD*
$gamma$	17,22
$beta^-$	100,05
raies X	8,71
e^- Auger	9,03
e^- de Conversion	14,41

*ECD : Émissions par 100 décroissances

2.3.3 Calcul de la dose absorbée et de son incertitude

La dose absorbée dans un volume de GATE est calculée à partir de l'énergie déposée dans chaque voxel. Le résultat de la simulation est une carte de dose absorbée, en Gy, à la même résolution que l'image d'entrée. La valeur de la dose absorbée dans chaque voxel est donnée par la relation :

$$D_k = \frac{1}{N}\sum_{i}^{N} d_{k,i} \tag{2.8}$$

où D_k est la dose absorbée dans le voxel k, et $d_{k,i}$ est la dose absorbée dans le voxel k pour une particule primaire i (CHETTY et al., 2006; SARRUT et al., 2014).

Des cartes d'incertitude relative statistique et de dose absorbée au carré peuvent également être produites en sortie de simulation. L'incertitude statistique relative dans le voxel k

(CHETTY et al., 2006; SARRUT et al., 2014) obtenue par GATE est donnée par :

$$\epsilon_k = \frac{S_k}{D_k} \tag{2.9}$$

$$S_k = \sqrt{\frac{1}{N-1}\left(\frac{\sum_i^N d_{k,i}^2}{N} - \left(\frac{\sum_i^N d_{k,i}}{N}\right)^2\right)} \tag{2.10}$$

Où S_k est l'estimation de l'écart-type de la dose absorbée moyenne dans le voxel k et N le nombre d'événements primaires (CHETTY et al., 2006; SARRUT et al., 2014).

Après avoir obtenu les cartes de dose absorbée et les incertitudes, le calcul de la dose absorbée dans un volume d'intérêt wpeut être effectué. Cette procédure est effectuée via un script *Python* qui sélectionne dans la carte de dose absorbée, à travers des masques, uniquement les voxels qui font partie de l'organe souhaité d'où la moyenne des valeurs est obtenue. Dans le cas de la carte d'incertitude, le script fonctionne de manière similaire, en sélectionnant les voxels inclus dans le VOI, mais la combinaison des valeurs suit la règle ci-dessous :

$$\sigma = \frac{1}{M}\sqrt{\sum_i^M \epsilon_k^2} \tag{2.11}$$

où M est le nombre de voxels contenus dans le VOI.

2.3.4 Validation

La procédure d'estimation de la dose absorbée présentée a été utilisée pour des acquisitions planaires simulées à partir du modèle XCAT comme patient numérique, et pour des activité dans chaque compartiment basées sur le modèle biocinétique présenté en sous-section 2.1.

Les temps d'acquisition ont été choisis arbitrairement parmi ceux utilisés lors d'acquisitions réelles (tableau 13), sauf pour la dernière valeur. Des temps d'acquisition de cinq minutes, avec 10^5 événements primaires ont été sélectionnés. Le modèle de gamma-caméra *G&E Optima 640* a été utilisé car il a présenté les meilleurs résultats de modélisation (Tableau 8). LLes doses absorbées dans le VOI du fantôme XCAT ont été calculées avec des activités cumulées obtenues à partir du modèle biocinétique et la quantification des images mentionnées ci-dessus. La quantification a été réalisée selon l'approche de la moyenne géométrique, équation 2.12 (STABIN, 1997).

$$A = \sqrt{\frac{I_A I_B}{e^{-\mu t}}}\frac{f}{C} \tag{2.12}$$

où I_A et I_B sont le nombre de coups antérieur et postérieur d'une certaine région d'intérêt (ROI) (coups/temps), μ est le coefficient d'atténuation linéaire supposé constant dans le volume étudié, C le facteur de calibration de la machine (coups/temps par Bq) et f représente le facteur correctif de l'auto-atténuation dans la source.

Le Tableau 5 présente les valeurs de temps typique, avec les activités des organes à chaque temps, issus du modèle biocinétique.

TABLE 5 – Temps d'acquisitions et activités respectives.

Temps PI (h)	Activité (MBq)		
	Reins	Rate	Foie
0,00	0,00	0,00	0,00
4,70	359,9	238,9	248,8
23,35	311,9	203,3	186,1
72,20	176,4	133,0	119,8
114,0	108,0	92,6	82,2

2.3.5 Comparaison avec le logiciel OLINDA

Pour l'objet test, la quantification des images a été effectuée à l'aide du logiciel *Hermes Smart Workstation* de la *Clinical Scientist Imaging* (https ://www.hermesmedical.com/), où les mesures d'activités ont été réalisées en utilisant quatre acquisitions tomographiques à 4,70 h, 23,35 h, 72,20 h et 191,62 h post injection (PI). Pour chaque temps, un VOI sur chaque région a été considéré et l'activité obtenue à l'aide du facteur de calibration de la caméra. D'un point de vue clinique, l'objectif du traitement était l'irradiation des tumeurs dispersées dans le foie. Cependant, la quantification n'a pas été faite par lésion dans le foie, mais pour le volume entier, donc, l'activité a été considérée comme uniforme. Trois organes ont été étudiés, le foie, les reins (organe à risque) et la rate, qui présentait une fixation élevée. Un nombre d'événement primaire décroissant a été considéré (10^9, 10^7 et 10^5) afin de trouver le meilleur compromis entre incertitude statistique et temps de simulation.

2.3.5.1 Cartes d'atténuation

Une image de Tomodensitométrie (TDM) du patient est utilisée comme carte de densité dans la simulation. Pour assurer l'anonymat du patient, les images CT ne seront pas affichées, mais uniquement les masques extraits de ces images.

Trois masques des volumes d'intérêt (VOI) des régions (foie, reins et rate), où la dose absorbée est calculée ont été créés (Figure 9). Ces VOI ont été obtenus à partir d'une même image utilisée pour définir la géométrie de la simulation. Les masques ont été créés avec le logiciel *3DSlicer* [https ://www.slicer.org/] (FENNESSY et al., 2015) et un guide de cette procédure a été rédigé pour guider les utilisateurs potentiels de l'outil *web*.

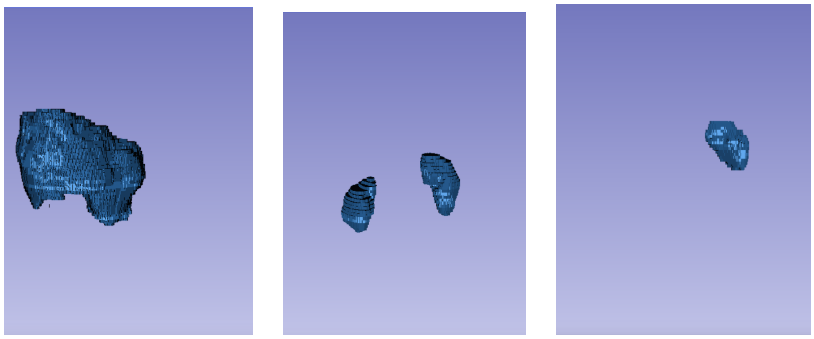


FIGURE 9 – Masques (VOI) du foie (gauche), reins (centre) et rate (droite).

3 Résultats

3.1 Optimisation des simulations

La sensibilité calculée pour la Siemens Symbia T2 est de 3,65 sur 10 000. Cela signifie que tous les 10 000 photons qui atteignent le collimateur, seulement entre 3 et 4 le traversent et sont détectés dans le cristal. Cependant, parmi ces photons, seuls une partie ont une énergie qui satisfait à la condition imposée par le collimateur électronique. En effet, 2,59 sur 10 000 ont des énergies comprises entre 192,4 keV et 239,2 keV (fenêtre en énergie 15% à 208 keV) et sont considérés comme participant à la formation de l'image. Ce nombre est en accord avec la sensibilité planaire du système fournie par le fabricant de 2,54 sur 10 000 avec une fenêtre en énergie de 247 keV à 20%.

En comparant des fantômes voxellisés et mathématiques, il a été vérifié qu'en utilisant le même nombre de photons, l'ARF prend 20% moins de temps pour les simulations simples (définition géométrique des volumes) et 5% pour les fantômes voxéllisés. En effet, l'ARF ne réduit pas directement les temps de simulation de manière significative. Ce mode de simulation est plus efficace et nécessite donc beaucoup moins de photons pour obtenir une statistique donnée sur l'image : produire une image avec une certaine qualité statistique prend moins de temps avec l'ARF, et moins d'événement primaires sont nécessaires. Le oGATE a produit la même image que sGATE en utilisant près de 77 fois moins d'événements primaires et le temps de simulation a été réduit d'un facteur 85. La figure 10 illustre cette comparaison. En visant à obtenir une qualité statistique relative (section 2.1.2) similaire entre les méthodes oGATE et sGATE (respectivement 0,3072 et 0,3066), la simulation sGATE a eu besoin de $4,3 \times 10^9$ photons et un temps de simulation de 31,56 h, alors que la simulation d'oGATE a nécessité $5,6 \times 10^7$ photons avec un temps de simulation de 0,37 h. La relation de l'activité entre les simulations oGATE et sGATE était donc de 0,013. Cela a permis la production d'acquisitions planaires corps entier, pour tous les compartiments, avec des activités ajustées par un facteur de 0,013 appliqué voxel à voxel.

Le Tableau 6 montre le facteur d'accélération des méthodes utilisées dans ce travail, où aucun signifie sans aucune technique de réduction, RPM et KA représentent ces méthodes implémentées individuellement, et sGATE signifie RPM et KA. Bien que RPM et KA puissent être considérés comme des optimisations classiques, ils ne peuvent pas être implémentés pour n'importe quelle expérience. Par exemple, dans une génération d'images tomographiques, le détecteur tourne autour du patient, donc aucun angle d'émission ne peut être négligé. Le RPM à son tour fonctionne bien pour le transport des photons dans la génération des images d'acquisition, mais pas lors du calcul des doses absorbées, car dans ce cas de grands pas doivent être évités

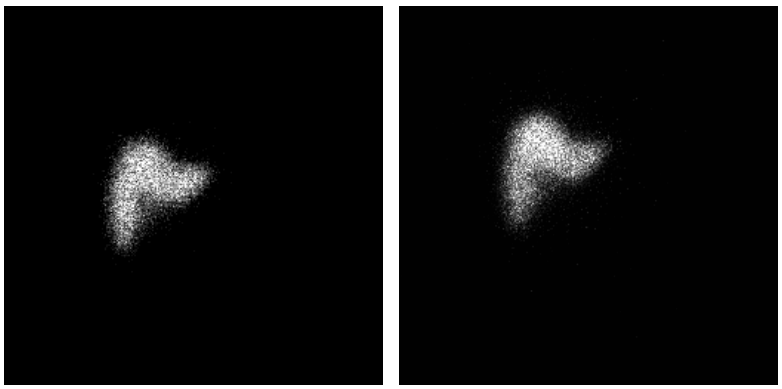


FIGURE 10 – Images générées avec sGATE (à gauche) et oGATE (à droite) avec le foie comme objet de test

TABLE 6 – Facteur d'accélération pour produire des qualités statistiques comparables.

Décroissance du temps de simulation			
Méthode	Événement Primaires	Temps (s)	Facteur d'accélération
Aucun	$4,3 \times 10^6$	216,4	1
RPM	$4,3 \times 10^6$	84,7	2,55
KA	$4,3 \times 10^6$	77,8	2,78
sGATE	$4,3 \times 10^6$	54,7	3,95
oGATE	$5,6 \times 10^4$	1,34	161,49

Le Tableau 7 montre le temps de simulation pour chaque compartiment. Étant donné que l'activité de chaque compartiment est différente et indépendante des autres, le nombre d'événements primaires est différent. Les compartiments avec une absorption plus élevée nécessitent un plus grand nombre d'événements primaires, ce qui augmente les temps de simulation.

TABLE 7 – Temps CPU requis pour simuler chaque compartiment à l'aide de la méthode oGATE.

Organe	Temps (d)	Événement primaires
T_2	0,02	$7,51 \times 10^7$
T_1	0,07	$2,15 \times 10^8$
Rate	1,2	$3,61 \times 10^9$
Reins	1,8	$5,22 \times 10^9$
Vessie	8,43	$3,58 \times 10^{10}$
FEV	8,8	$2,65 \times 10^{10}$
Foie	10,5	$2,79 \times 10^{10}$
Sang	15,2	$4,52 \times 10^{10}$
Total	46	$1,45 \times 10^{11}$

Le ^{177}Lu-DOTATATE est éliminé principalement par voie rénale, ce qui provoque une activité élevée dans la vessie en raison de l'accumulation d'urine entre vidanges, mais l'absorption n'est pas significative. Le sang nécessite le temps de simulation le plus long ainsi que le nombre de photons primaires le plus élevé. Effectivement, le MRP est introduit dans la circulation sanguine, entraînant une activité initiale extrêmement élevée, comme le montre la 2.

Sans surprise, le FEV nécessite un long temps de simulation, ce qui était attendu car il contient tous les organes et tissus restants, entraînant une absorption combinée élevée. Les reins ont une absorption modérée due à la filtration du sang, mais ils sont en position d'organe à risque en raison de leur radiosensibilité.

Le nombre de voxels dans chaque compartiment n'affecte pas le temps de simulation, car la géométrie de chaque simulation est la même, c'est-à-dire que le même modèle contient tous les compartiments. Par conséquent, le temps de simulation pour chaque compartiment est uniquement lié au nombre de photons primaires.

La Figure 11 représente les images acquises à 24 h, 48 h et 96 h PI, affichées avec le même réglage de contraste et de luminosité. Les images de chaque pas de la tête de détection ont été combinées par les logiciels développés en interne et illustrent le comportement biocinétique du MRP étudié. Par exemple, le modèle cinétique de la vessie prend en compte la miction et donc la vidange de l'organe. Ce comportement est clairement observé en passant des images de 24 h à 48 h PI sur la figure 11. À partir de ce moment jusqu'à 96 heures, on voit le comportement normal où l'élimination est initialement rapide et décélère après quelques heures (KASHYAP et al., 2013).

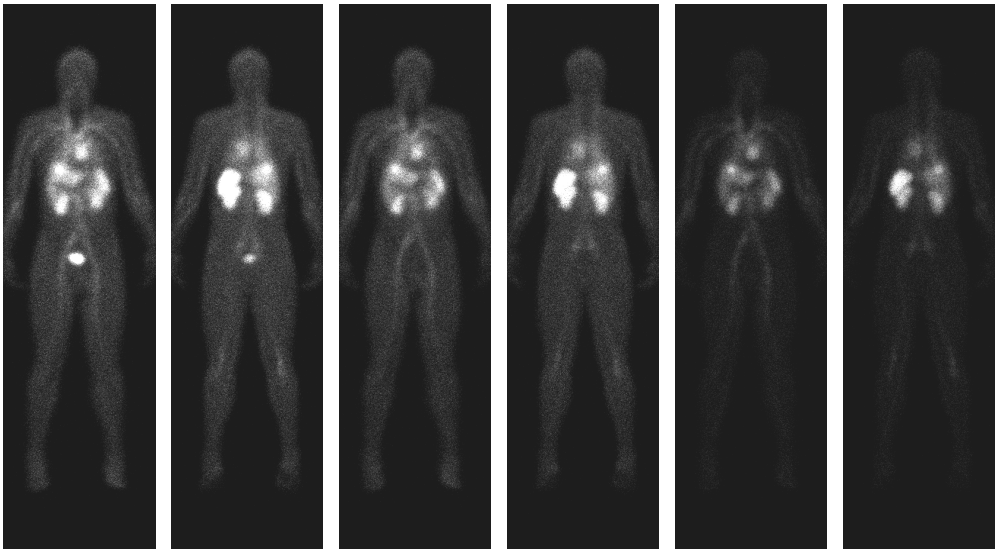


FIGURE 11 – Acquisitions antérieures et postérieures de corps entier à 24 h (gauche), 48 h (centre) et 96 h (droite) PI.

3.2 Simulation d'acquisition tomographique

Chaque ensemble d'images de chaque centre contient 720 projections résultant de 120 projections pour chacune des 6 fenêtre en énergie. Il est clair que la présentation de chacune de ces projections et de leur profil n'est pas pertinente. Les résultats ont en général montré un comportement identique d'une simulation à l'autre, donc on a choisi de représenter uniquement certaines projections qui illustrent les résultats obtenus.

En général, la modélisation était satisfaisante pour ce qui concerne la hauteur du pic (Figure 12) ainsi que la coïncidence des pics d'énergie principale.

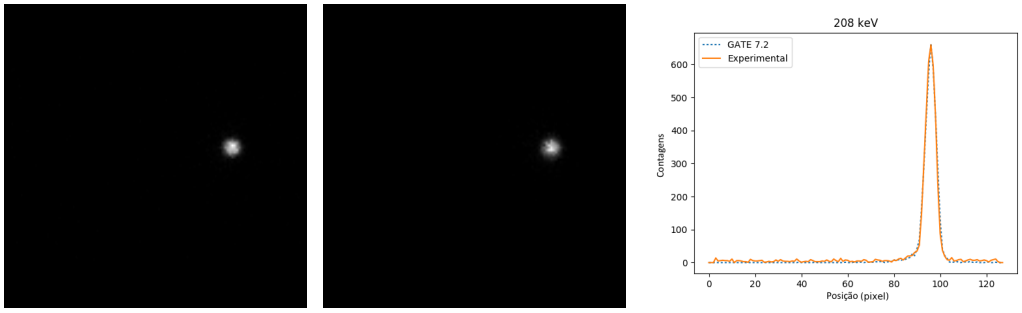


FIGURE 12 – Projection 120 de la source en périphérie sous l'eau avec la G&E Optima 640 3/8. Images expérimentales (à gauche), simulées (au centre) et profil de projection (à droite).

La Figure 13 montre une déplacement de la source expérimentale par rapport à celle simulée.

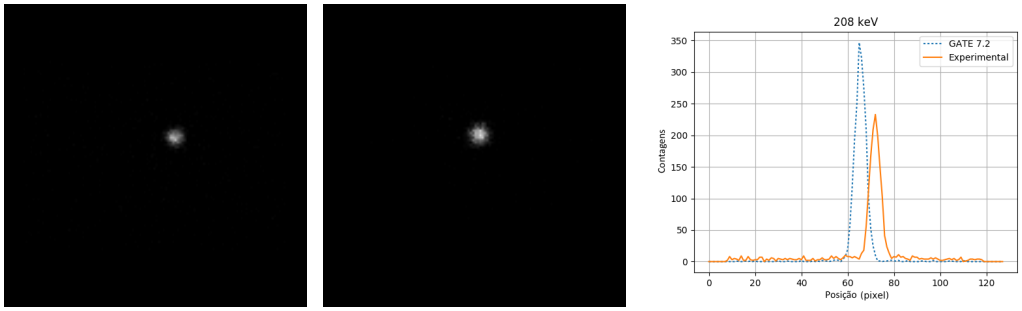


FIGURE 13 – Projection 77 de la source en air avec la Siemens Symbia T2 5/8. Images expérimentales (à gauche), simulées (au centre) et profil de projection (à droite).

Cela se produit lorsque le centre du fantôme est placé en dehors du centre de rotation. Dans les images simulées, le fantôme est positionné strictement à l'origine, identique pour tous les volumes mères. Les têtes de détection se localisent et se déplacent selon la même origine, ce qui signifie que le centre de rotation est situé à l'origine et, par conséquent, au centre du fantôme. Dans les images expérimentales, le fantôme est placé à un point arbitraire où le co-positionnement du centre du fantôme et la rotation des têtes de détection ne sont pas pris en compte. Cette procédure est habituelle puisque, de manière habituelle, l'acquisition suit une orbite non circulaire où les têtes de détection maintiennent la distance minimale possible entre le détecteur et le patient (ou le fantôme). Ainsi, les têtes de détection tournent autour du patient mais le centre de rotation n'est pas nécessairement situé au centre de l'objet d'étude. Les différences de positionnement dans les projections mentionnées sont donc dues au déplacement du fantôme par rapport au centre de rotation au moment de l'acquisition expérimentale. Il faut rappeler qu'il existe une différence entre les acquisitions expérimentales et simulées qui suivent des orbites non

circulaires et circulaires respectivement. L'orbite circulaire a toutefois une plus grande influence sur le nombre de comptages de projection puisque, dans certaines projections, la distance entre le fantôme et le détecteur est plus faible. Dans l'orbite non circulaire, la tête de détection peut s'approcher autant que possible de l'objet étudié tandis qu'en orbite circulaire, la distance au centre du détecteur est fixe. Par conséquent, il est possible que le nombre de comptages soit supérieur lorsque la tête de détection se rapproche de la source, car la sensibilité du système dépend de la distance de la source. Figure 14 montre cette dépendance à travers la variation de la PSF avec la distance qui illustre exactement la situation en question.

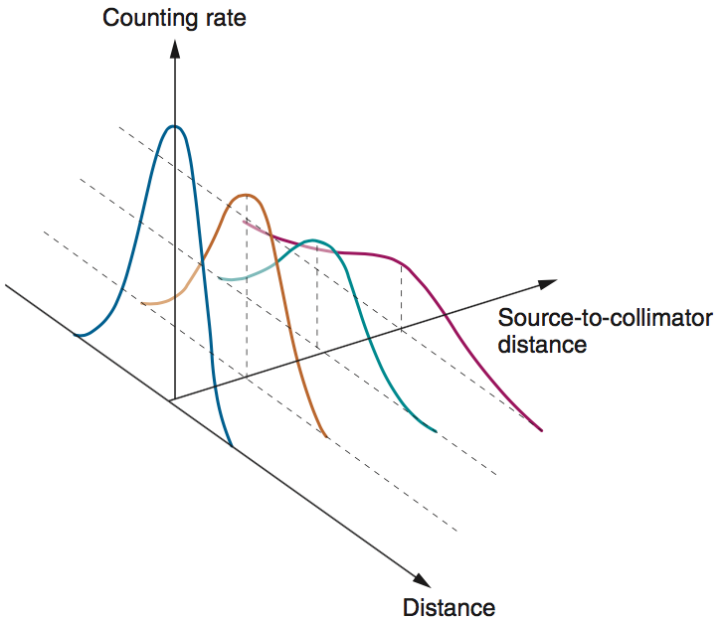


FIGURE 14 – Comptage par rapport à la distance source du collimateur. Image extrait du livre *P*hysics in Nuclear Medicine (CHERRY et al., 2012).

C'est à dire que l'écart vu dans la Figure 13 est probablement dû aux différentes méthodes d'acquisition. En général, la modélisation des différentes gamma caméra était satisfaisante, comme le montre le tableau 8. Les écarts obtenus sont en grande partie dus aux différences de distances d'acquisition et la projection de l'image simulée peut avoir une hauteur de pic supérieure ou inférieure à la valeur expérimentale, en fonction de l'étalonnage. Cela signifie que la modélisation a été effectuée en visant un accord moyen, afin d'obtenir le plus petit écart dans le plus grand nombre de projections.

TABLE 8 – Différences moyennes entre projections simulées et expérimentales pour le pic de la fenêtre de 208 keV.

	LUND	UKW	Christie	RMH	RSCH
	G&E Discovery	Siemens Symbia T2	G&E Infinia	Siemens Symbia Intevo	G&E Optima
air centre	4,1%	11,3%	4,8%	8,8%	1,8%
eau centre	1,4%	1,8%	0,6%	1,6%	2,6%
eau périphérie	2,4%	4,5%	0,8%	0,8%	1,0%

Le tableau 8 montre que, malgré certaines différences importantes, par exemple, la Siemens Symbia T2 avec 11,3 % pour la source dans l'air, la même modélisation a assuré une moyenne de 1,8 % pour la source placée dans l'eau au centre du fantôme. De fait, la modification d'un modèle pour permettre l'optimisation d'une simulation spécifique peut avoir un impact sur d'autres configurations et augmenter les différences les autres cas. Par conséquent, les valeurs présentées ici représentent le meilleur compromis possible. D'une manière générale, la simulation des caméras GE a donné les écarts les plus faibles entre simulation et acquisition expérimentale.

Le temps de simulation moyen a varié entre 3 h et 36 h (Tableau 9). Ces temps varient en fonction de 2 facteurs. Premièrement, le temps de simulation dépend de l'échantillonnage spatial de l'image, ce qui signifie que plus le nombre de voxels est élevé, plus la modélisation nécessitera des temps de calcul important. Le milieu d'interaction influence également le temps. Les simulations contenant de l'air ont tendance à être plus rapides que celles contenant de l'eau. Bien sur, le nombre de processeurs utilisé par le cluster peut également faire varier le temps de calcul, cependant, il a été tenu constant à 90 cœurs par simulation.

TABLE 9 – Temps de simulation d'acquisitions tomographiques.

	LUND	UKW	Christie	RMH	RSCH
	G&E Discovery	Siemens Symbia T2	G&E Infinia	Siemens Symbia Intevo	G&E Optima
air centre	4.49 h	3.97 h	6.17 h	4.59 h	2.98 h
eau centre	25.2 h	16.6 h	36.34 h	28.21 h	23.58 h
eau périphérie	18.08 h	12.78 h	28.72 h	22.22 h	17.79 h

3.3 Dosimétrie interne individualisée

3.3.1 La page IRDose

La page IRDose a été construite avec succès et écrite en anglais pour augmenter le nombre d'utilisateurs potentiels. Elle est composée des fonctions de base de toute application web, qui contient des pages comme : "Home", "Login", "Register", "Logout", etc. Une fois inscrits et accédant à la page, les liens "Login" et "Register" disparaissent et les pages "Run absorbed dose" et "IRDose" et le lien "Logout" deviennent visibles. Toutes les pages peuvent être visualisées dans la section 3.3.1 L'utilisateur doit saisir les données ci-dessous :

— Nom du patient

— Organe source (nom)

— 4 temps d'acquisition et leurs activités respectives.

— Tomodensitométrie du patient (DICOM)

— Image de l'organe source (DICOM)

En plus de ces données, l'utilisateur peut insérer jusqu'à deux autres images à utiliser comme organes cibles (facultatif). Une fois que les données requises sont rentrées, la page exécute des *scripts* Python et Bash qui exécutent des simulations, des activités cumulées et des calculs de dose absorbée, exactement comme cela a été fait dans la sous-section 3.3.3. La séquence des étapes est la suivante :

1. Conversion de l'image CT du patient en mhd/raw.
2. Conversion des organes du patient en mhd/raw et remplacement des valeurs des pixels par la valeur 1 (transformation en masque).
3. Lancement des simulations
4. Calcul de l'activité cumulée et des doses absorbées.

Page d'accueil

Page d'accueil contenant un bref historique de son développement.

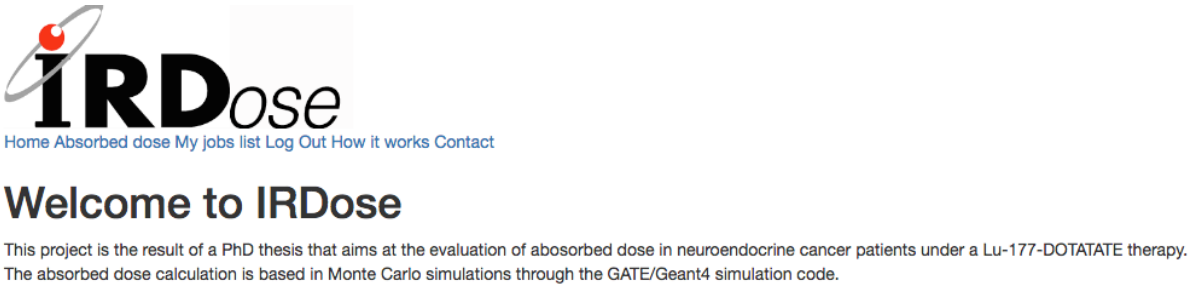


FIGURE 15 – Page d'accueil de l'application *web* IRDose.

Se connecter

Page pour accéder à l'application.

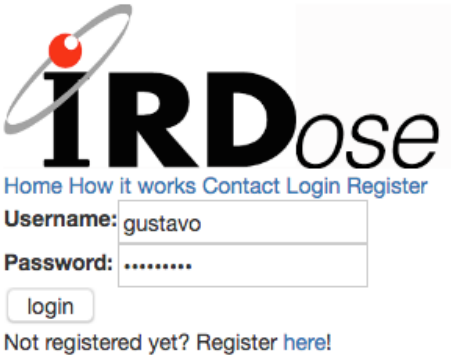


FIGURE 16 – Page de connexion.

Inscription

Page d'inscription dans l'application.



FIGURE 17 – Page d'enregistrement.

Instructions

Page qui contient une brève explication du fonctionnement de l'application.

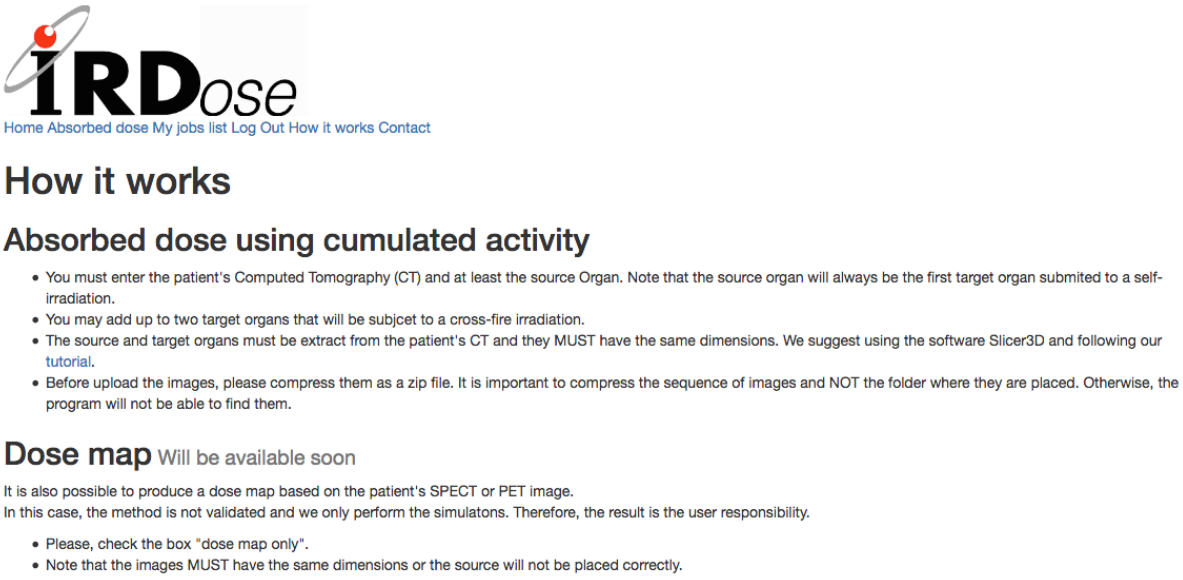


FIGURE 18 – Page d'instructions.

Insertion de données

Page de saisie des données pour le calcul de la dose absorbée.

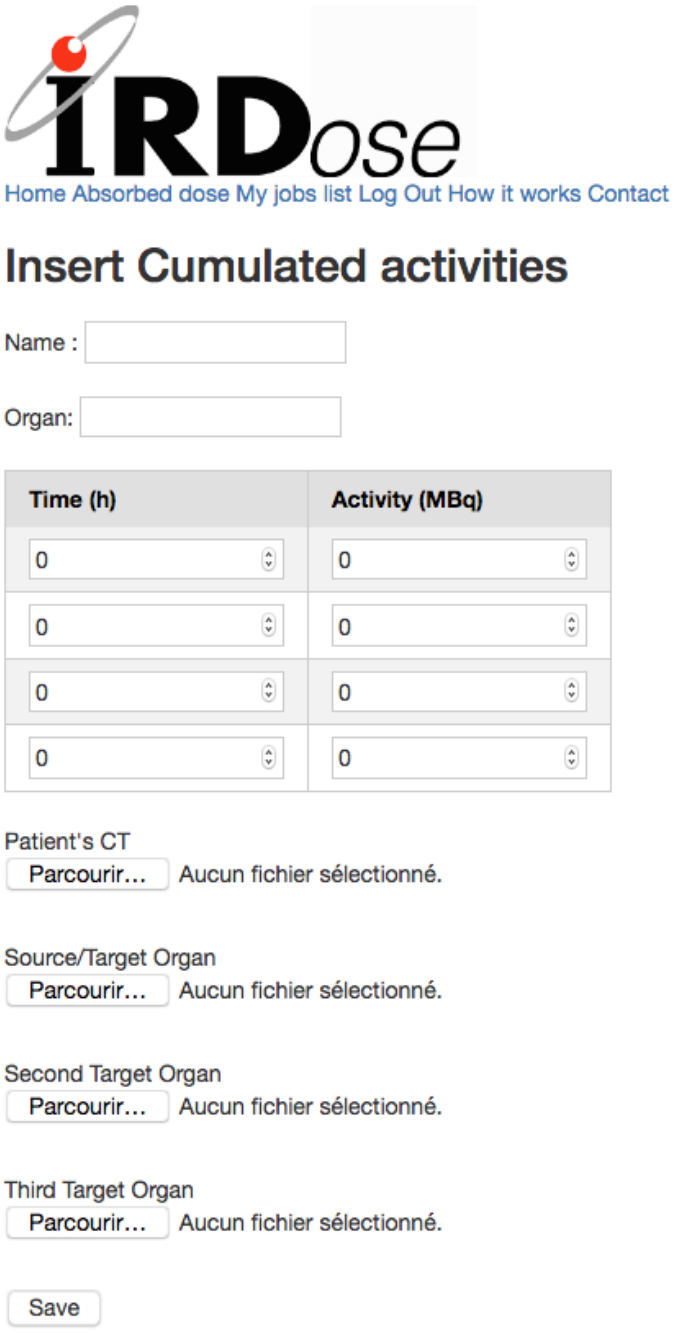


FIGURE 19 – Page d'insertion de données.

Liste des calculs

Page contenant la liste des calculs effectués pour l'utilisateur



FIGURE 20 – Page qui affiche la liste des calculs demandés par l'utilisateur.

Détails du calcul

Page qui détaille un calcul effectué et permet l'édition/correction des données pour relancer une nouvelle simulation.

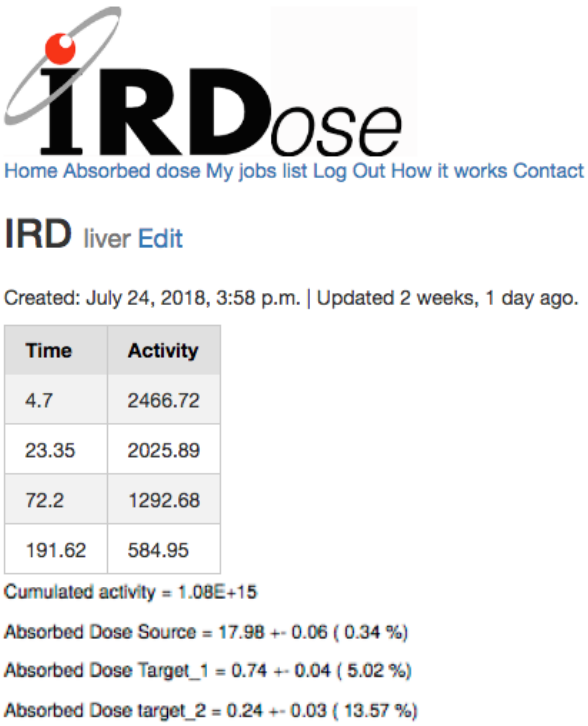


FIGURE 21 – Page qui affiche les détails d'un calcul.

3.3.2 Validation

Les Tableaux 10, 11 et 12 résument les résultats de la validation. Il présentent les activité cumulées obtenues pour le modèle biocinétique et par la quantification d'images planaires (Figure 22) du modèle XCAT. Ces tableaux donnent notamment les doses absorbées qui résultent de ces activités par l'auto-irradiation ainsi que par l'irradiation croisée.

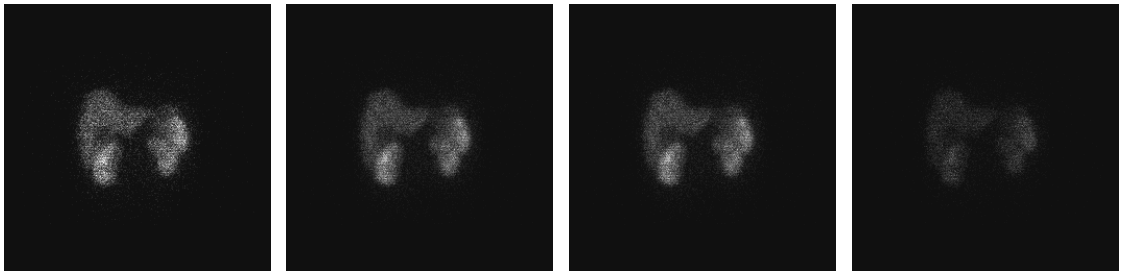


FIGURE 22 – Acquisition planaires, de gauche à droite, à 4,7 h, 23,35 h, 72,2 h e 114 h.

On peut observer que les activités cumulées entre le modèle biocinétique et les quantifications diffèrent entre 25% et 56%. Ces résultats sont attendus vu que la quantification des images planaire est limitée par rapport à la quantification en SPECT, bien qu'une grande partie des études soient encore basées sur cette approche (LJUNGBERG et al., 2016). D'un autre côté, la dose absorbée normalisée est la même, $1,48 \times 10^{-14}$ Gy/Bq pour les deux cas. Les doses absorbées par irradiation croisé se comportent de façon similaire, mais avec de différence plus significatives.

TABLE 10 – Foie comme organe source.

	Activité cumulée (MBq.h)			
	MB		QP	
	$1,00 \times 10^{14}$		$7,37 \times 10^{13}$	
Organe	Dose absorbée			
	(Gy)	(Gy/Bq)	(Gy)	(Gy/Bq)
Foie	$1,48$ (1)	$1,48 \times 10^{-14}$	$1,09^*$	$1,48 \times 10^{-14}$
Reins	$0,06^*$	$5,98 \times 10^{-16}$	$0,041^*$	$5,55 \times 10^{-16}$
Rate	$0,02^*$	$1,99 \times 10^{-16}$	$0,016^*$	$2,08 \times 10^{-16}$

MB - Activité cumulé issue du modèle biocinétique
QP - Activité quantifiée pour les acquisitions planaires
* Incertitudes inférieures à 0,01

Dans le Tableau 11, le modèle biocinétique donne une activité cumulé plus élevé de 56% par rapport à la quantification. Une telle différence illustre le problème de la superposition d'organes présent dans la quantification d'images planaires, ici, la superposition du rein droit et du foie. La dose absorbée obtenue aux reins aurait passé le seuil de 23 Gy à la troisième étape du traitement avec 28,29 Gy, selon le modèle biocinétique, tandis que la quantification montre

seulement 17,75 Gy au même moment. Les doses absorbées normalisées par l'auto-irradiation et pour l'irradiation croisé ($Rate \leftarrow Reins$) sont les mêmes, avec une différence peu significative dans ($Foie \leftarrow Reins$).

TABLE 11 – Reins comme organe source.

	Activité cumulée (MBq.h)			
	MB $1,44 \times 10^{14}$		QP $8,81 \times 10^{13}$	
Organe	Dose absorbée			
	(Gy)	(Gy/Bq)	(Gy)	(Gy/Bq)
Reins	$9,43(4)$	$6,53 \times 10^{-14}$	$5,75(2)$	$6,53 \times 10^{-14}$
Foie	$0,08^*$	$5,54 \times 10^{-16}$	$0,05^*$	$5,55 \times 10^{-16}$
Rate	$0,18^*$	$1,25 \times 10^{-15}$	$0,11^*$	$1,25 \times 10^{-15}$

MB - Activité cumulé issue du modèle biocinétique
QP - Activité quantifiée pour les acquisitions planaires
* Incertitudes inférieures à 0,01

Le Tableau 12 présente les activités cumulées pour la rate. Les doses absorbées dans la rate obtenues par le modèle sont plus élevées (13,54 Gy à 8,68 Gy). Encore une fois, quand les dose absorbées normalisées sont observées, la dose absorbée à la rate est la même, et les doses absorbées par l'irradiation croisé présentent des différences peu significatives.

TABLE 12 – Rate comme organe source.

	Activité cumulé (MBq.h)			
	MB $1,10 \times 10^{14}$		QP $7,06 \times 10^{13}$	
Organe	Dose absorbé			
	(Gy)	(Gy/Bq)	(Gy)	(Gy/Bq)
Rate	$13,54(5)$	$1,23 \times 10^{-13}$	$8,68(3)$	$1,23 \times 10^{-13}$
Foie	$0,02^*$	$1,82 \times 10^{-16}$	$0,01^*$	$1,42 \times 10^{-16}$
Reins	$0,12^*$	$1,09 \times 10^{-15}$	$0,08^*$	$1,13 \times 10^{-15}$

MB - Activité cumulé issue du modèle biocinétique
QP - Activité quantifiée pour les acquisitions planaires
* Incertitudes inférieures à 0,01

3.3.3 Comparaison avec l'OLINDA

La quantification des images a été effectuée au sein du système Hermes et ces données ont été insérés dans le système de dosimétrie. Le Tableau 13 contient l'information cliniques anonymisées.

Les activités cumulées ont été calculées par la méthode des trapézes dans un logiciel développé localement et ont également été estimées par l'intégration des courbes obtenues dans

TABLE 13 – Temps d'acquisition et activités respectives.

Temps PI (h)	Activités (MBq)			
	Rein droit	Rein gauche	Rate	Foie
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4,70	64,20	57,80	41,28	2466,72
23,35	47,86	49,12	39,78	2025,89
72,20	31,00	28,92	22,40	1292,68
191,62	6,32	5,97	8,69	584,95

le logiciel Microsoft Excel. Le Tableau 14 montre les résultats obtenus avec chaque méthode. Les valeurs sont en très bon accord, sauf pour le foie qui montre une différence relative de 1,1%.

TABLE 14 – Activités cumulées.

Organe	$\tilde{A}$ (MBq.s)	$\tilde{A}_{Int}$	Différences (%)
Rein droite	$2,15 \times 10^{13}$	$2,15 \times 10^{13}$	**
rein gauche	$2,06 \times 10^{13}$	$2,06 \times 10^{13}$	**
Reins	$4,21 \times 10^{13}$	$4,21 \times 10^{13}$	**
Rate	$1,83 \times 10^{13}$	$1,83 \times 10^{13}$	**
Foie	$1,078 \times 10^{15}$	$1,09 \times 10^{15}$	1,1

$\tilde{A}_{Int}$ - Activité cumulée calculée par l'intégration.
** Valeurs inferieures à 0,5

3.3.3.1 Dose Absorbée

Les Tableaux 15, 16 et 17 présentent les valeurs de dose absorbées par auto-irradiation dans le foie, les reins et la rate. Les doses absorbées ont été obtenues également pour l'irradiation croisée entre ces trois organes. Par souci de simplicité de lecture, les données relatives aux reins seront désormais les valeurs pour les 2 reins et non les valeurs individuelles.

3.3.3.1.1 Foie

Le Tableau 15 montre les valeurs de dose absorbée obtenues par trois méthodes différentes. La première est la méthode de l'outil *web*, soit la MMC, où l'activité accumulée est calculée puis la dose absorbée (GATE). Par la suite, les valeurs obtenues aussi par MC sont présentées, mais avec les mêmes valeurs d'activités cumulées calculées par l'intégration de la courbe ($GATE^{Int}$). En dernier, les résultats obtenus par le logiciel OLINDA 1 et la station Hermes, qui intègre la version 2 d'OLINDA, sont présentés. Les estimations de la dose absorbée par irradiation croisée n'ont pas été fournies pour ces deux dernières.

On peut observer que le résultat obtenu avec GATE diffère de 0,3% et 6,1% par rapport à OLINDA 1 et 2 respectivement. D'un autre côté, quand la même valeur d'activité cumulée a

été utilisé, la différence passe à 2,4% et 4,1%. On en conclut que les résultats du système sont cohérents avec ceux fournis par OLINDA 1 et 2.

TABLE 15 – Doses absorbées avec le foie comme organe source.

	GATE		OLINDA	
$(cible \leftarrow source)$	$D_{C\leftarrow S}$ (Gy)	$D^{*}_{C\leftarrow S}$ (Gy)	$D^{O}_{C\leftarrow S}$ (Gy)	$D^{H}_{C\leftarrow S}$ (Gy)
Foie ← Foie	$16,051^{*}$	$16,380^{*}$	$16,00$	$17,08$
Reins ← Foie	$0,718^{*}$	$0,733^{*}$	$---$	$---$
Rate ← Foie	$0,190^{*}$	$0,194^{*}$	$---$	$---$

$D^{*}_{C\leftarrow S}$ Doses absorbées calculées avec GATE^{Int}.
$D^{O}_{C\leftarrow S}$ Doses absorbées calculées avec l'OLINDA 1.
$D^{H}_{C\leftarrow S}$ Doses absorbées calculées avec Hermes (OLINDA 2).
* : Incertitude inférieure à 0,5%.

3.3.3.1.2 Reins

Étant donné que la valeur d'activité cumulée trouvée est la même pour les deux méthodes (trapézoïdale et intégration), les valeurs de dose absorbées sont aussi les mêmes ainsi que le différence entre l'OLINDA 1 et 2. Comme dans la situation précédente, l'accord entre la doses absorbée est meilleur entre GATE et OLINDA 1, avec une différence de 1,3%, par rapport à la différence entre GATE et OLINDA 2 légèrement supérieure avec 1,6%.

TABLE 16 – Doses absorbées avec les reins comme organes source.

	GATE	OLINDA	
$(cible \leftarrow source)$	$D_{C\leftarrow S}$ (Gy)	$D^{O}_{C\leftarrow S}$ (Gy)	$D^{H}_{C\leftarrow S}$ (Gy)
Reins ← Reins	$3,502^{*}$	$4,01$	$3,00$
Foie ← Reins	$0,028^{*}$	$---$	$---$
Rate ← Reins	$0,067^{*}$	$---$	$---$

$D^{O}_{C\leftarrow S}$ Doses absorbées calculées avec l'OLINDA 1.
$D^{H}_{C\leftarrow S}$ Doses absorbées calculées avec Hermes (OLINDA 2).
* : Incertitude inférieure à 0,5%.

3.3.3.1.3 Rate

Dans le cas de la rate, un nouveau scénario se dégage. Cette fois ci, le meilleur accord est entre OLINDA 2 et GATE avec 0,62% avec un écart plus important entre OLINDA 1 et GATE de 5,24%.

Il est important de noter que le meilleur accord dans le cas du foie et des reins se situe entre OLINDA 1 et GATE, mais dans le cas de la rate, l'accord est meilleur entre OLINDA 2 et GATE. Bien que l'accord avec OLINDA 1 a prévalu dans deux cas, les différences avec OLINDA 2 dans le dernier cas permet de constater qu'il n'y a pas de règle dans l'accord entre les

TABLE 17 – Doses absorbées avec la rate comme organe source.

	GATE	OLINDA	
$(cible \leftarrow source)$	$D_{C\leftarrow S}$ (Gy)	$D^{O}_{C\leftarrow S}$ (Gy)	$D^{H}_{C\leftarrow S}$ (Gy)
Rate ← Rate	$3,904^{*}$	$4,12$	$3,88$
Foie ← Rate	$0,003^{*}$	$----$	$----$
Reins ← Rate	$0,029^{*}$	$----$	$----$

$D^{O}_{C\leftarrow S}$ Doses absorbées calculées avec l'OLINDA 1.
$D^{H}_{C\leftarrow S}$ Doses absorbées calculées avec Hermes (OLINDA 2).
* : Incertitude inférieure à 0,5%.

méthodes. En plus, les résultats obtenu par GATE sont toujours entre OLINDA 1 et 2 (Tableau 18) ce qui confirme la robustesse de ces résultats.

TABLE 18 – Doses absorbéees obtenues avec GATE *versus* OLINDA 1 et 2.

Méthode	Doses Absorbées (Gy)		
	Foie	Reins	Rate
OLINDA 1	16,00	4,00	4,12
GATE	16.05	3,50	3,90
OLINDA 2	17,08	3,00	3,88

3.3.4 Dosimétrie individualisée *versus* modèle biocinétique

Le tableau 19 présente les doses absorbées pour le modèle XCAT obtenu à partir des valeurs cliniques d'activités cumulées. Ces valeurs représentent la dose absorbée délivrée au modèle dans le cas où les activités des compartiments étaient compatibles avec les activités cliniques présentées au tableau 13.

TABLE 19 – Doses absorbées pour le modèle XCAT avec les valeurs cliniques d'activités cumulées.

Organe	Activités cumulées (MBq.h)	Dose absorbée (Gy)
Foie	$1,08 \times 10^{15}$	$15,91(6)$
Reins	$4,21 \times 10^{13}$	$2,75(1)$
Rate	$1,83 \times 10^{13}$	$2,26(1)$

On peut observer que l'activité cumulée, ainsi que la dose absorbée, augmentent de plus d'un ordre de magnitude quand on compare aux valeurs obtenues avec le modèle biocinétique (Tableau 10). L'importance de la dosimétrie individualisée est évidente puisque le modèle montre une dose absorbée de 1,48 mGy alors que les données cliniques montrent une dose absorbée nettement plus élevée de 15,91 Gy. On peut voir que la dose absorbée aux tumeurs dans le foie avec les données individuelles est supérieure, ce qui suggère un traitement plus efficace. De la même manière, une dose absorbée aux reins de 9,43 Gy, selon le modèle, suggère que le

traitement devrait être interrompu à la troisième étape une fois que le seuil d'apparition d'effets déterministes serait atteint (28,29 Gy). D'un autre côté, la dose absorbée aux reins calculée à partir des données cliniques (2,75 Gy) suggère que la dose absorbée cumulée à la même étape du traitement n'est que de 8,25 Gy. Cette nouvelle situation pourrait permettre la finalisation du protocole standard en sécurité, voire l'addition d'étapes supplémentaires de traitement. Ces données, ont permis la confirmation de l'importance de la dosimétrie individualisée face au modèle biocinétique.

3.3.5 Temps de simulation

Le tableau 20 montre les temps de simulation pour chaque organe source et chaque type d'émission. Deux facteurs doivent être pris en compte. Premièrement, le calcul a été effectué sur un ordinateur portable personnel avec des ressources limitées pour une telle application. Deuxièmement, la statistique obtenue avec 10^9 événements primaires est suffisamment bonne pour permettre la réduction du nombre d'événements primaires. La réduction du temps de simulation est linéaire, ce qui signifie qu'une réduction du nombre d'événements primaires par un facteur de 10 réduit le temps total de simulation à un peu plus d'un jour et seulement 3 heures avec un facteur de 100. D'autre part, la réduction des événements primaires augmente l'incertitude statistique. De ce fait, il est nécessaire de trouver le temps de simulation le plus court possible en gardant une fluctuation acceptable. Tableau 20 compare les résultats de la dose absorbée et les temps de simulation respectifs avec 10^9, 10^7 et 10^5 événements primaires. Il est évident que le temps de simulation avec 10^5 primaire semble faible par rapport à 10^9 et, pourtant, les valeurs de dose absorbée moyenne sont les mêmes. D'un autre côté, les erreurs sont plus importantes, mais pas au point d'empêcher l'utilisation de ce nombre d'événements primaires.

On peut observer que dans les cas d'auto-irradiation, les valeurs sont inférieures à 1% et que, en irradiation croisée, les erreurs varient entre 3% et 5% à l'exception de la paire (foie ← rate) qui présente une erreur statistique de 13,71%. Malgré tout, cette erreur est satisfaisante car il existe une distance significative entre ces deux organes ainsi que la présence d'autres tissus entre eux. Enfin, la variation de la dose absorbée est de 26 mGy, ce qui représente moins de 0,7% de la dose absorbée reçue par la rate par l'auto-irradiation.

TABLE 20 – Temps de simulation et dose absorbée (Gy) en fonction du nombre d'événements primaires

Organe Source		Événements primaires		
		10^9	10^7	10^5
Foie	Temps	95,34 h	53,67 min	29,81 s
	$D_{(\text{foie} \leftarrow \text{foie})}$	$16,051^*$	$16,063^*$	$16,055^*$
	$D_{(\text{reins} \leftarrow \text{foie})}$	$0,718^*$	$0,713^*$	$0,670(30)$
	$D_{(\text{rate} \leftarrow \text{foie})}$	$0,190^*$	$0,189(2)$	$0,234(32)$
Reins	Tempo	96,29 h	53,34 min	29,75 s
	$D_{(\text{reins} \leftarrow \text{reins})}$	$3,502^*$	$3,501^*$	$3,496^*$
	$D_{(\text{foie} \leftarrow \text{reins})}$	$0,028^*$	$0,028^*$	$0,028(0,5)$
	$D_{(\text{rate} \leftarrow \text{reins})}$	$0,068^*$	$0,068^*$	$0,066(3)$
Rate	Tempo	92,98 h	47,57 min	29,97 s
	$D_{(\text{rate} \leftarrow \text{rate})}$	$3,904^*$	$3,905^*$	$3,898^*$
	$D_{(\text{reins} \leftarrow \text{rate})}$	$0,029^*$	$0,029^*$	$0,028(1)$
	$D_{(\text{foie} \leftarrow \text{rate})}$	$0,003^*$	$0,003^*$	$0,003(0,1)$
	Temps total	11,86 j	2,57 h	1,49 min

* : Incertitude inférieure à 0,5%.

4 Conclusion

Dans ce travail, une étude d'optimisation a été réalisée dans le but de réduire le temps de simulation. Des simulations et des évaluations statistiques ont été effectuées à plusieurs reprises jusqu'à ce que la même qualité statistique soit trouvée dans les images oGATE et sGATE. Une fois la même valeur statistique trouvée, un facteur d'accélération a été défini et les résultats présentés dans cette étude montrent qu'une accélération significative de la simulation est possible. Deux approches ont été mises en œuvre qui considère une énergie de suivi minimum dans le fantôme, ainsi que l'utilisation d'un spectre d'émission réduit ne contenant que les énergies capables de contribuer à la formation d'images. De plus, l'ARF a permis la réduction du temps de calcul en utilisant une réponse pré-calculée du collimateur/détecteur. Ces techniques ont réduit le temps de simulation jusqu'à un facteur 85. Par rapport aux simulations sans aucune optimisation, la réduction atteint même un facteur 167. Le temps total de simulation était de 46 jours en tenant compte d'un seul processeur à 3,2 GHz. Ce temps de simulation serait facilement réduit à quelques heures s'il était réparti sur plusieurs cœurs dans un cluster.

Pour la comparaison d'images simulées et expérimentales, cinq équipements ont été modélisés, et un ensemble de trois images dans différentes situations ont été simulées, sources au centre dans l'air, au centre dans l'eau et à la périphérie dans l'eau. La reproduction informatique d'un système expérimental est complexe et l'application des espaces de phase n'a pas été possible en raison de la limitation des ressources de calcul et du temps disponible pour le débogage. Cependant, il a été possible d'obtenir de bons résultats une fois que le compromis entre l'optimisation des résultats et le temps disponible, les données et les ressources a été trouvé. La modélisation des différentes gamma caméra était satisfaisante. Une fois que le système de détection, en particulier les dimensions du cristal de scintillation et de la géométrie du collimateur ont été fidèlement reproduits, il est conclu que les écarts obtenus sont essentiellement liés à la difficulté de reproduire fidèlement un contexte expérimental.

Les simulations d'acquisitions ont permis le développement et la validation d'un outil *web* capable de calculer la dose absorbée chez des patients sous traitement de tumeurs neuroendocrines par le ^{177}Lu-DOTATATE. Le calcul est basé sur la MMC et sur les images de traitement du patient, garantissant une dosimétrie individualisée. L'outil effectue le calcul de l'activité cumulée à partir de la méthode des trapèzes et a permis d'obtenir un résultat fiable par rapport à l'intégration des courbes d'activité cumulée avec des différences de 2% pour le foie et de moins de 0,01% pour les reins et la rate. La dose absorbée a été comparée aux références et leurs meilleures différences étaient inférieures à 1,2% jusqu'à atteindre 0,3%, selon la référence retenue. En ce qui concerne le temps d'exécution, le nombre d'événements primaires est passé de 10^9 à 10^5, ce qui a permis de réduire le temps de simulation de presque 12 heures à moins de 2 minutes. Malgré tout, l'écart statistique est resté dans des valeurs satisfaisantes.

La même méthode a été appliquée pour le modèle XCAT et deux activités cumulées ont été utilisées pour calculer la dose absorbée, (1) le modèle biocinétique utilisé dans la section 2.1 et (2) l'objet de test de la section 2.3.5.1. La comparaison des résultats confirme l'importance de la dosimétrie individualisée, car la dose absorbée délivrée au foie avec des données de patient était environ 10 fois plus élevée que celle issue du modèle biocinétique, avec des valeurs respectives de 15,98 Gy et 1,48 Gy. De plus, et encore plus frappant, la dose absorbée aux reins selon le modèle biocinétique suggère que le seuil de dose absorbée de 23 Gy serait dépassé à la troisième étape du traitement avec 28,29 Gy. Ceci empêcherait l'administration du quatrième cycle de traitement. Cette situation ne se produirait pas dans la dosimétrie individualisée qui donne une dose absorbée cumulée de seulement 8,25 Gy pour la troisième étape du traitement. De ce qui a été vu, des études dosimétriques individualisées ou basées sur des modèles biocinétiques induisent des conclusions différentes, voire opposées. Si le cas en question était un véritable traitement, le modèle biocinétique conduirait à la conclusion que la dose absorbée à la tumeur était insatisfaisante et que les reins auraient pu être endommagés. En allant plus loin, il serait possible de remettre en question la pertinence du traitement et, par conséquent, la validité de l'exécuter en tant qu'option thérapeutique. En revanche, une dosimétrie individualisée conduirait à la conclusion que la dose absorbée dans la tumeur justifiait le traitement.

Références

ALLISON, J. et al. Geant4 developments and applications. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, v. 53, p. 270, 2006.

BODEI, L. et al. Receptor radionuclide therapy with 90y-[dota] 0-tyr3-octreotide (90y-dotatoc) in neuroendocrine tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, v. 31, p. 1038–46, 08 2004.

CHERRY, S. R. ; SORENSON, J. A. ; PHELPS, M. E. chap 14 - the gamma camera : Performance characteristics. In : *Physics in Nuclear Medicine*. Fourth. Philadelphia : W.B. Saunders, 2012.

CHETTY, I. et al. Reporting and analyzing statistical uncertainties in monte carlo-based treatment planning. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, v. 65, p. 1249–59, 08 2006.

COSTA, G. C. A. ; SA, L. V. de ; et al. Application of GATE/Geant4 for internal dosimetry using male ICRP reference voxel phantom by specific absorbed fractions calculations for photon irradiation. *Biomedical Physics & Engineering Express*, v. 1, n. 4, p. 045201, 2015.

DESCOURT, P. ; CARLIER, T. ; et al. Implementation of angular response function modeling in SPECT simulations with GATE. *Physics in Medicine and Biology*, v. 55, n. 9, p. N253, 2010.

DEWARAJA, Y. K. et al. Mird pamphlet no. 23 : Quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy. *Journal Nuclear Medicine*, v. 53, p. 1310–1325, 2012.

ECKERMAN, K. ; ENDO, A. Icrp publication 107. nuclear decay data for dosimetric calculations. v. 38, p. 7–96, 01 2008.

EMPIR. *Metrology for clinical implementation of dosimetry in molecular radiotherapy*. 2016. Http ://mrtdosimetry-empir.eu.

EURAMET. *Publishable JRP Summary Report for JRP HLT11 MetroMRT Metrology for Molecular Radiotherapy*. 2015. Metrology for Molecular Radiotherapy.

FENNESSY, F. et al. Quantitative pharmacokinetic analysis of prostate cancer dce-mri at 3 t : Comparison of two arterial input functions on cancer detection with digitized whole mount histopathological validation. *Magnetic resonance imaging*, v. 33, 02 2015.

FERRER, D. *Dosimétrie clinique en radiothérapie moléculaire : Optimisation de protocoles et implémentation clinique. Tese de doutorado*. Tese (Doutorado) — université de Nantes, Nantes/Franca, 2011.

GARCIA, M.-P. ; VILLOING, D. ; et al. TestDose : A nuclear medicine software based on Monte Carlo modeling for generating gamma camera acquisitions and dosimetry. *Medical Physics*, v. 42, n. 12, p. 6885–6894, 2015.

GATEGUIDE. *GATE Users Guide V7.2*. 2015. GATE collaborative documentation wiki.

HADID, L. et al. Application of the ICRP/ICRU reference computational phantoms to internal dosimetry : calculation of specific absorbed fractions of energy for photons and alectrons. *Physics in Medicine and Biology*, v. 55, p. 3631–3641, 2010.

HÄNSCHEID, H. et al. Dose mapping after endoradiotherapy with 177 lu-dotatate/-toc by one single measurement after four days. *Journal of Nuclear Medicine*, p. jnumed.117.193706, 06 2017.

HÄNSCHEID, H. et al. Dose mapping after endoradiotherapy with 177 lu-dotatate/-toc by one single measurement after four days. *Journal of Nuclear Medicine*, p. jnumed.117.193706, 06 2017.

KASHYAP, R. ; JACKSON, P. ; et al. Rapid blood clearance and lack of long-term renal toxicity of 177Lu-DOTATATE enables shortening of renoprotective amino acid infusion. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, v. 40, n. 12, p. 1853–1860, 2013.

LJUNGBERG, M. et al. Mird pamphlet no. 26 : Joint eanm/mird guidelines for quantitative 177lu spect applied for dosimetry of radiopharmaceutical therapy. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 57, n. 1, p. 151–162, 2016.

LONSDALE, M. N. et al. Efomp and eanm : joint recommendations for a curriculum for the education and training of physicists in nuclear medicine. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, n. 20, p. 645 – 648, 2013.

MARCATILI, S. et al. Development and validation of raydose : a geant4-based application for molecular radiotherapy. *Physics in Medicine & Biology*, v. 58, n. 8, p. 2491, 2013. Disponível em : <http://stacks.iop.org/0031-9155/58/i=8/a=2491>.

MCPARLAND, B. J. *Hybrid PET/CT and SPECT/ CT Imaging : A Teaching File*. [S.l.] : Springer, 2010.

NUCLEIDE.ORG. *LNHB*. 2014. Http ://www.nucleide.org/DDEP_ WG/Nuclides/Lu-177_ tables.pdf.

SANDSTROM, M. et al. Individualized dosimetry of kidney and bone marrow in patients undergoing lu-177-dota-octreotate treatment. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, v. 54, 12 2012.

SARRUT, D. et al. A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications. *Medical Physics*, v. 41, n. 6, 2014.

SEGARS, W. P. et al. Realistic ct simulation using the 4d xcat phantom. *Medical Physics*, v. 35, n. 8, p. 3800–3808, 2008.

SEGARS, W. P. et al. 4d xcat phantom for multimodality imaging research. *Medical Physics*, v. 37, n. 9, p. 4902–4915, 2010.

SGOUROS, G. et al. Patient-specific dosimetry for 131i thyroid cancer therapy using 124i pet and 3-dimensional-internal dosimetry (3d-id) software. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, v. 45, p. 1366–72, 09 2004.

SONG, X. ; SEGARS, W. P. ; et al. Fast modelling of the collimator-detector response in Monte Carlo simulation of SPECT imaging using the angular response function. *Physics in Medicine and Biology*, v. 50, n. 8, p. 1791, 2005.

STABIN, M. G. *Demystifying Internal Dose Calculations*. [S.l. : s.n.], 1997.

STABIN, M. G. ; SPARKS, R. B. ; CROWE, E. OLINDA/EXM : The second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 46, n. 6, p. 1023–1027, 2005.

STRIGARI, L. et al. The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, v. 41, 06 2014.

SVENSSON, J. et al. Renal function affects absorbed dose to the kidneys and haematological toxicity during 177lu-dotatate treatment. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, v. 42, 02 2015.

SVENSSON, J. et al. Radiation exposure of the spleen during 177lu-dotatate treatment and its correlation with haematological toxicity and spleen volume. *EJNMMI Physics*, v. 3, 12 2016.

URIBE, C. F. et al. Accuracy of 177 lu activity quantification in spect imaging : a phantom study. *EJNMMI Physics*, v. 4, p. 1–20, 01 2017.

VILLOING, D. *Apport du code Monte-Carlo GATE pour la dosimétrie en Radiothérapie Interne Vectorisée : imagerie et calculs dosimétriques. Tese de doutorado*. Tese (Doutorado) — Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier) - GEET : Radio-physique et Imagerie Médicale, Toulouse/Franca, 2015.